

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－イヌ慢毒〉

④ 1年間反復投与経口投与毒性および発がん性試験

(1) イヌを用いた1年間の反復経口投与毒性試験 (資料 No. 毒 A15)

試験機関: Hazleton Laboratories America, Inc. (アメリカ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体純度: %

試験動物: 純系ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時約 4.5~5.5 ヶ月齢

試験期間: 12 ヶ月間 (1986 年 6 月 20 日 ~ 1987 年 6 月 23 日)

投与方法: 検体を 0、50、500、2500 ppm の濃度で飼料に混入し 12 ヶ月間にわたって随時採食させた。飼料は週に 1 度調製し、1 匹あたり 1 週間で 3000 g 給餌した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を 1 日 2 回観察した。

投与 39 週目に 2500 ppm 群の雌の 1 匹が死亡した。この動物には痙攣、流涎、呼吸困難および衰弱が観察された。痙攣・癲癇発作はこの動物の他に、対照群の雄に 1 匹、2500 ppm 群の雌に 1 匹観察された。この痙攣・癲癇発作は対照群にも観察されていることから、検体投与との関連はないと考えられる。その他の動物は全て試験終了まで生存した。

体重 ; 投与開始前 (投与 0 週時) に 1 回、投与 1~16 週までは週 1 回、その後 4 週に 1 回測定した。

検体投与によると考えられる体重への影響は認められなかった。投与終了時の各群の平均体重は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		0	50	500	2500
平均体重 (kg)	雄	11.9	12.3 (103)	10.9 (92)	11.2 (94)
	雌	10.3	9.7 (94)	9.2 (89)	10.1 (98)

()内の数値は対照群に対する変動率 (%)

摂餌量 ; 1~16 週までは毎週、その後 4 週に 1 回測定した。週あたりの摂餌量を計算した。

検体投与によると考えられる摂餌量への影響はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-イヌ慢毒〉

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.46	14.21	70.27
	雌	1.31	14.25	67.98

眼科学的検査；投与開始前、投与 52 週目に全動物を検査した。

投与によると考えられる影響はみられなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与 13、26 および 52 週目に、全ての動物の頸静脈から採血した。採血前に一晚絶食した。以下に示した項目の測定を行った。

赤血球数、網状赤血球、血色素量、ヘマトクリット値、赤血球平均恒数 (MCV、MCH、MCHC)、血小板数、総白血球数および白血球百分比、血球形態

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性	投与量 (ppm)	50			500			2500		
	検査時期 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
雌	MCV					↑103		↑105		
	MCH					↑104			↑105	
	血小板数							↑149		
	分葉核好中球数								↑174	
	リンパ球数			↑144						

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnett) ↑:p<0.05

検体投与による影響は認められなかった。統計学的に有意な変化は、投与開始前のデータがばらついていて、投与時期によって変動が一樣でなかったこと、用量相関性が認められなかったことから偶発的な所見であると考えられる。

血液生化学検査；投与開始前、投与 13、26 および 52 週目に、各群雌雄 4 匹ずつを対象として、頸静脈から採血した。採血前に一晚絶食した。以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、カルシウム、リン、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、血糖、総コレステロール、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ (ALP)、LDH、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、トリグリセライド

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

性	投与量 (ppm)	50			500			2500		
	検査時期 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
雄	アルブミン						↓ 91	↓ 88		↓ 85
	総コレステロール				↑156			↑227	↑215	↑219
	トリグリセライド							↑219	↑203	↑181
	GOT									↑141
	ALP									↑227
雌	アルブミン							↓ 86		
	総コレステロール						↑144	↑176	↑142	↑170
	トリグリセライド							↑184	↑173	↑149

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnnett) ↑↓:p<0.05

2500 ppm 群における血清アルブミンおよびアルブミン/グロブリン比 (有意差なし) の減少、トリグリセライドの増加、500 および 2500 ppm 群における総コレステロールの増加は検体投与による影響であると考えられる。2500 ppm 群の雄で投与 52 週にみられた ALP および GOT の増加は偶発的な変化と考えられる。

尿検査 ; 投与開始前、投与 13、26 および 52 週に、各群雌雄 4 匹ずつを対象として、尿を採取した。以下の項目の測定を行った。

外観、pH、比重、ブドウ糖、還元物質、ケトン体、蛋白、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、尿量、沈渣の鏡検

投与によると考えられる影響はみられなかった。

臓器重量 ; 投与期間終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓 (内容液排出後の胆嚢を含む)、腎臓、副腎、甲状腺 (上皮小体を含む)、心臓、脾臓、脳、下垂体、睪臓、精巣・精巣上体、前立腺、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

性別		雄			雌		
検査時期 (週)		52			52		
投与量 (ppm)		50	500	2500	50	500	2500
甲状腺	重量						↑154
	対体重比						↑178
副腎	重量						↑152
肝臓	対体重比			↑136		↑124	↑143

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

多重比較法 (Dunnnett) ↑:p<0.05

2500 ppm 群の雌に甲状腺重量および対体重比の増加がみられた。また、2500 ppm 群の雌雄に肝臓対体重比の増加が認められた。2500 ppm 群の雌に副腎重量の増加が認められたが、対体重比に有意差がみられなかったことから偶発所見と考えられる。また、500 ppm 群の雌にみられた肝臓対体重比の増加は同群の体重が低値であることを反映するものと考えられる。

肉眼病理検査 ; 投与期間終了時に全生存動物を対象として行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－イヌ慢毒〉

対照群および投与群において認められた変化を以下の表に示す。

性別		雄				雌				
検査時期(週)		52				52				
投与量(ppm)		0	50	500	2500	0	50	500	2500	
死亡動物	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	
	肺	暗赤色							1	
	心臓	心室の暗赤色領域							1	
	脾臓	斑状							1	
	肝臓	腫大								1
		斑状								1
	腎臓	暗赤色							1	
	胃	暗赤色領域							1	
	十二指腸	粘膜暗赤色							1	
	空腸	パイエル板、暗赤色								1
		粘膜暗赤色								1
	回腸	粘膜暗赤色								1
	盲腸	隆起領域								1
	結腸	粘膜暗赤色								1
胸腺	暗赤色								1	
計画屠殺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	3	
	下垂体	嚢胞			1	1	1			
	心臓	房室弁の暗赤色領域			1		1			
	脾臓	小型					1			
	十二指腸	暗赤色内容物		1						
	回腸	隆起領域			1					
		暗赤色内容物	1							
	盲腸	暗赤色内容物		1						
	結腸	暗赤色内容物		1						
	直腸	暗赤色内容物		1						
		粘液様内容物	1							
	腸間膜リンパ節	暗赤色		1	2	3		1		1
	子宮	壁の肥厚	-	-	-	-	1	2	1	1
		拡張	-	-	-	-		1		
膣	壁の肥厚	-	-	-	-	1	2	1		
胸腺	小型		1				1	1		
乳腺	肥厚	-	-	-	-		1	1	1	

表中の数値は匹数、空欄は所見なし、-は該当しないことを示す

投与 39 週に死亡した 2500 ppm 群雌の多くの臓器は暗赤色で、肝臓には軽度な腫大がみられた。この動物にみられた痙攣発作を説明する剖検所見は認められなかった。計画屠殺動物において、所見の発生と分布はバックグランドの範囲内と考えられ、投与による影響はないと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－イヌ慢毒〉

組織病理学的検査：以下の組織についてヘマトキシリン・エオシン染色標本を作製し、鏡検した。

皮膚、脳と脳幹（延髄・橋、小脳皮質、大脳皮質）、下垂体、甲状腺（上皮小体）、胸腺、肺、気管、心臓、骨髄（胸骨および大腿骨）、唾液腺（顎下腺）、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、舌、精巣・精巣上体、前立腺、卵巣、子宮（および頸管）、膣、乳腺（雌のみ）、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部中位、腰部）、眼球と視神経、胆嚢、大動脈（胸部）、咽頭および喉頭、全ての病変

認められた全ての病変を以下の表に示す。

性別		雄				雌			
検査時期(週)		52				52			
投与量 (ppm)		0	50	500	2500	0	50	500	2500
死亡動物	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	脳	鬱血							1
	脊髄(頸、胸、腰)	鬱血							1
	下垂体	鬱血							1
	副腎、皮質	鬱血							1
	上皮小体	小嚢胞							1
	肺	鬱血							1
	心臓	鬱血							1
	脾臓	鬱血							1
	肝臓	鬱血							1
	腎臓	鬱血							1
	胃	鬱血							1
	十二指腸	鬱血							1
	空腸、回腸	鬱血							1
	盲腸	鬱血							1
	結腸	鬱血							1
	直腸	鬱血							1
	腸管膜リンパ節	鬱血							1
	膀胱	鬱血							1
	卵巣	鬱血	-	-	-	-			1
	子宮	鬱血	-	-	-	-			1
	子宮、頸部	鬱血	-	-	-	-			1
下顎リンパ節	鬱血							1	
下顎腺	鬱血							1	
胸腺	鬱血							1	

表中の数値は匹数、空欄は所見なし、-は該当しないことを示す

(次頁に続く)

(続き)

性別		雄				雌				
検査時期(週)		52				52				
投与量(ppm)		0	50	500	2500	0	50	500	2500	
計画屠殺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	3	
	脳	非化膿性脳炎			1					
	下垂体	小嚢胞			1	2	1	2	1	
	副腎、皮質	小嚢胞							1	
	甲状腺	小嚢胞		1		1			1	
		慢性炎症		1		1				
	上皮小体	小嚢胞		1	1	1	2	1		
	肺	血管性単核細胞浸潤		3	4	4	4	4	3	3
		小肉芽腫			1		1		1	
	心臓	房室弁の静脈洞				1		1		
		弁膜性心内膜症				1				
		房室弁のヘモジタリン沈着症				1				
	脾臓	巣状被膜下鬱血		2	2	2		2		1
	肝臓	巣状単核細胞浸潤		4	4	4	4	4	4	3
		細胞質内封入体					2			1
	腎臓	慢性炎症		2	2	1	3	1	1	1
		糸球体脂質沈着							1	1
	十二指腸	腸腺拡張		1	2	3	1	1	3	1
	空腸	鬱血		1						
	回腸	鬱血			1					
		発生異常				1				
	結腸	鬱血		1						
	腸管膜リンパ節	鬱血		1	1	1	3		3	2
	精巣	慢性炎症		1				-	-	-
		精子減少症		1				-	-	-
	精巣上体	精子減少症		1				-	-	-
前立腺	慢性炎症		1	1	2		-	-	-	
下顎リンパ節	鬱血		1					1	1	
下顎腺	巣状単核細胞浸潤		2	1	1	3	1	1	2	
胸腺	小嚢胞		1	3	1	2	1	1	2	
皮膚	小肉芽腫		1		1					
舌	慢性炎症				2	1		2	2	

表中の数値は匹数、空欄は所見なし、-は該当しないことを示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－イヌ慢毒〉

2500 ppm 群の3匹 (雄2匹、雌1匹) の肝臓に細胞質内封入体が認められた。この封入体は肝小葉全域の肝細胞に存在し、無定形～顆粒状を呈し非常に大きく、正常な細胞質の大部分と置き換わっていた。本所見の意義については不明であるが、検体投与による影響であると考えられる。

その他全ての所見は、研究所で飼育しているビーグル犬のこの月齢でみられる背景の範囲内であり、毒性学的意義はないと考えられる。

以上のことから、検体のイヌに対する慢性毒性の無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 50 ppm (雄で 1.46 mg/kg/day、雌で 1.31 mg/kg/day) と考えられる。

申請者の考察:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

(2) ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与/発がん性併合試験

(資料No. 毒 A16)

試験機関: 財残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体純度 : %
 試験動物 : Wistar 系ラット、1 群雌雄各 80 匹、開始時 6 週齢(5 匹/ケージ)の集団飼育)、
 26、52、78 週後に各群雌雄 10 匹ずつを計画屠殺
 試験期間 : 24ヶ月(1985年6月4日~1987年6月10日)
 投与方法 : 検体を 0、20、500、5000 ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって
 随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週 2 または 3 回調製した。

投与量設定根拠;

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日 1 回観察した。週に 2 回、詳細な症状観察を追加実施した。

5000 ppm 群の雌雄において外陰部周囲被毛汚濁の発生が有意に増加した。本所見以外に検体投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000	
部位・所見\検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	
全動物	外観	貧血	6	2	6	5	8	4	9	↓1
		流涙、赤色	26	18	36	28	12	16	12	11
		瘠瘦	10	5	6	7	19	↓10	20	18
		外陰部周囲被毛汚濁	4	2	0	↑32	2	4	4	↑14
		運動活性低下	15	7	10	12	15	12	15	17
	眼球	不透明	7	19	21	11	6	7	6	7
外皮	結節・腫瘍	11	16	18	12	23	25	27	18	

表中の数値は所見発生数を示す

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	20	500	5000
死亡率 (%)	雄	40	↓12	24	24
	雌	38	30	32	32

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.01

投与群における死亡率が対照群に比べ増加する傾向はみられなかった。

体重変化; 投与開始時および投与期間の最初の 13 週間は週 1 回、その後は 4 週

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

おきにすべての動物の体重を測定した。

5000 ppm 群では、雄において投与1週より、雌では投与2週より体重増加抑制が認められた。500 ppm 群の雌では投与4～16週に、対照群に比し有意な体重増加抑制がみられた。

投与量 (ppm)		0	20	500	5000	
平均体重 (g)	13週	雄	377	374 (99)	372 (99)	↓340 (90)
		雌	232	228 (98)	↓226 (97)	↓211 (91)
	52週	雄	504	498 (99)	493 (98)	↓457 (91)
		雌	307	302 (98)	298 (97)	↓269 (88)
	104週	雄	573	538 (94)	544 (95)	↓498 (87)
		雌	405	408 (101)	395 (98)	↓356 (88)

()内の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↓: $p < 0.05$, ↓↓: $p < 0.01$

摂餌量、摂餌効率および飲水量；投与期間の最初の13週間は週1回、その後は4週おきにケージごとの摂餌量と飲水量を測定した。摂餌効率は最初の13週間について計算した。

5000 ppm 群の雌雄で、摂餌量の減少が散見された。摂餌効率は5000 ppm 群の雌で測定期間を通して低下し、対照群に比し総平均値で10%低下した。同群雄においてもほとんどの週で低値を示したが、総平均値においては5%の低下であった。

5000 ppm 群の雌雄で多くの週に飲水量の減少が認められ、総平均値において雄で7%、雌で12%減少した。500 ppm 群の雌においても飲水量の減少を示す週が散見され、総平均値において10%減少した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		20	500	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.753	18.7	197
	雌	0.881	22.2	233

眼科学的検査；投与開始時および104週時に対照と高用量群の各性10匹について検眼鏡を用いて検査した。104週時には他の用量群の各性10匹についても同様に検査した。

投与と関連した影響は認められなかった。全ての所見は自然発生によるものであり、投与群と対照群の動物の間で均等に分布していた。

血液学的検査；投与26、52、78および104週後に各群各性10匹ずつ(尿検査を行った個体)を対象とし、エーテル麻酔下で後大静脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球百分比

次頁に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		20	500	5000	20	500	5000
Ht	(26週)			↓97			↓95
	(52週)			↓94			↓93
	(78週)					↓94	↓93
Hb	(26週)			↓97			↓95
	(52週)			↓93			↓94
	(78週)			↓98		↓94	↓95
赤血球数	(26週)						↓95
	(52週)			↓95			
MCV	(52週)						↓97
	(104週)			↓96			
MCH	(104週)		↓94	↓94			
血小板数	(52週)						↑121
白血球数	(78週)						↑123
白血球分画 リンパ球	(52週)						↑127

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

DunnettまたはScheffeの多重比較法 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

5000 ppm 群の雌雄においてヘマトクリット値ないし血色素量の減少が26、52 および 78 週後に認められ、赤血球数も雄で52週、雌で26週後に減少し、検体投与との関連が示唆された。その他、いくつかの項目において有意な変動がみられたが、いずれも検体投与に関連するものとは考えられない。

血液生化学検査；投与26、52、78 および 104 週後に各群各性10匹ずつ(血液学的検査のために採取した血液を使用)を対象として、以下の項目について血清を分析した。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、ALP、BUN、クレアチニン、血糖、総コレステロール、GOT、GPT、γ-GTP、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム

次頁に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		20	500	5000	20	500	5000
ALP	(26週)		↓82	↓57			↓52
	(52週)			↓43			↓56
	(78週)			↓58		↓76	↓51
	(104週)			↓73			↓57
GOT	(26週)			↑119			
	(78週)					↑146	
GPT	(26週)						↓67
	(52週)						↓41
	(78週)						↓58
γ-GTP	(26週)			↑334			↑164
	(52週)			↑473			↑197
	(78週)			↑797			
	(104週)			↑608			
アルブミン	(26週)			↑106			
	(78週)		↓95				
	(104週)	↑109		↑110			↑109
グロブリン	(52週)		↓95	↓94			
A/G比	(26週)			↑111			↑109
	(52週)		↑106	↑109			
	(78週)						↑109
	(104週)			↑117			↑116
クレアチニン	(104週)	↓85					
血糖	(26週)						↓88
総コレステロール	(26週)			↑147	↓90		↑132
	(52週)			↑133			↑139
	(78週)						↑139
総ビリルビン	(26週)			↓75			↓67
	(52週)						↓74
	(78週)			↓76			↓59
	(104週)						↓39
K	(104週)		↑106				
Ca	(52週)			↓98			
P	(52週)						↓85

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

5000 ppm 群の雌雄で多くの時期にみられた総コレステロールおよびγ-GTP の増加は投与との関連が示唆された。同群の雌雄で見られた ALP と総ビリルビンの減少および雌での GPT の減少は、投与との関連が示唆されるが中毒性臓器障害を意味するものではなく、毒性学的に意義のある変化とはみなせなかった。同群の雌雄で見られたアルブミンの増加、グロブリンの減少、A/G 比の増加は、総蛋白において対応する変化は認められなかったことから、投与の関連は明らかではなかった。

他にも統計学的有意差が群間にみられたが、その変化は連続性のない偶発的なものであるか、片性にしかみられないものであるか、または投与量との関連を欠くものであり、毒性学的に意味のないものと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

コリンエステラーゼ活性；投与 26、52、78 および 104 週後に各群各性 10 匹ずつを対象として、赤血球、血漿および脳のコリンエステラーゼ (ChE) 活性を測定した。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		20	500	5000	20	500	5000
血漿ChE	(26週)						↓64
	(52週)						↓59
	(78週)			↓64			↓63
	(104週)			↓48			↓57
脳ChE	(78週)	↑113	↑113	↑122			
	(104週)			↓92			

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓: $p < 0.05$, ↑↓: $p < 0.01$

5000 ppm 群では、血漿コリンエステラーゼ活性が雄で 78 と 104 週に、雌で各検査時に低下し、検体投与に関連するものと考えられる。脳コリンエステラーゼは雄の投与群で増減し、一定な変動を示さず、赤血球コリンエステラーゼへの影響は雌雄とも何れの時期にも認められなかった。

尿検査；投与 26、52、78 および 104 週時に各群各性 10 匹ずつ(血液学的検査を実施する個体)を対象として、腰背部圧迫法で採取した尿を下記項目について分析した。さらに、動物を採尿ケージに入れ 24 時間尿量、尿色検査(無色、淡黄色、黄色、黄褐色、褐色の順に分類)および沈渣の鏡検を行った。

比重、pH、タンパク、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		20	500	5000	20	500	5000
比重	(52週)		↓99			↑102	↑102
	(78週)					↑102	↑103
	(104週)		↑103	↑103			
pH	(26週)			↑			
蛋白	(26週)				↑		
	(52週)						↓
ケトン体	(52週)			↑			↑
ウロビリノーゲン	(104週)		↑				↑
尿色(濃色へのシフト)	(26週)			↑			↑
	(78週)						↑
	(104週)						↑
尿量	(26週)				↓82	↓77	↓68
	(52週)						↓69
	(78週)						↓63
	(104週)			↓47			↓45
性別		雄			雌		
投与量(ppm)		20	500	5000	20	500	5000
沈渣:赤血球	(104週)			↑			
沈渣:上皮細胞	(78週)			↑		↑	↑
	(104週)					↑	↑

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

比重と尿量は多重比較法他は、U検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

5000 ppm 群の雌雄において尿量の減少、比重の増加および濃い尿色を示す個体の増加が認められ、これらは同群でみられた飲水量の減少によるものと考えられる。同様の尿比重の増加は、500 ppm 群の雌雄においてもみられたが、雄では明確な飲水量の減少を伴ってはいなかった。その他、いくつかの項目で統計学的に有意な変動がみられたが、いずれも検体投与による影響とは考えられない。

臓器重量； 投与 26、52、78 および 104 週後に各群各性 10 匹ずつ(採血を行った動物)を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、肝臓、心臓、腎臓、脾臓、胸腺(26 週後のみ)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、精巣、卵巣

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		20	500	5000	20	500	5000
体重		26(週)		↓91			↓90
		52(週)		↓92			↓88
		78(週)		↓90			↓86
脳	重量	104(週)		↓95			
	対体重比	26(週)		↑107			↑108
		52(週)					↑111
		78(週)					↑113
肝臓	重量	26(週)		↑119			↑112
		52(週)		↑117			
	対体重比	26(週)		↑131			↑125
		52(週)		↑127			↑125
		78(週)		↑117			↑127
		104(週)		↑152			
心臓	重量	104(週)		↓89			↓86
	対体重比	26(週)		↑111			
		52(週)		↑112			↑110
腎臓	重量	78(週)		↓61			
		104(週)		↓80			↓87
甲状腺	対体重比	52(週)					↑130
		78(週)		↑104			
副腎	重量	104(週)					↓73
精巣	対体重比	26(週)		↑105	-	-	-

表中の数値は対照群に対する変動率(%）、-は該当しないことを示す

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01

5000 ppm 群の雌雄において、肝臓の重量および対体重比が増加した。この変化は病理組織学的検査で認められた小葉周辺性肝細胞腫大に対応するものであり、検体投与に関連したと考えられる。肝臓以外の臓器重量または対体重比の変動は 5000 ppm 群の低体重に起因する非特異的变化と考えられる。

肉眼病理検査；投与 26、52、78 および 104 週後の計画屠殺動物、途中死亡・切迫屠殺動物の全動物について剖検を行った。

次ページ以降に統計学的有意差の認められた病変および比較的高頻度に見られた病変を表に示す。計画屠殺動物、死亡・切迫屠殺動物、全動物の順番に示す。

全動物の集計では、5000 ppm 群の雌雄で外陰部周囲被毛汚濁、肝臓の暗調化と腫大、雄では更に肝臓の点・斑、結節・腫瘤および精巣の結節・腫瘤の総発生頻度が増加した(表1-2の全動物を参照)。被毛汚濁は検体投与による中毒性変化に関連するものと考えられる。肝臓や精巣の所見は病理組織学的検査において認められた肝臓の小葉周辺性肝細胞腫大、肝細胞小増殖巣や精巣の間細胞腫の増加に関連するものであった。

その他、種々の所見が認められたが、いずれも検体投与に関連するものとは考えられない。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表1-1〉 肉眼病理検査 計画屠殺動物

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000
26週計画屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	暗調化	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	3(30)
	腫大	0(0)	0(0)	0(0)	↑10(100)	0(0)	0(0)	0(0)	↑8(80)
52週計画屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	暗調化	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	腫大	0(0)	0(0)	0(0)	↑4(40)	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)
	総胆管の嚢胞状拡張	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)
下垂体	結節・腫瘍	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)
眼	不透明	0(0)	0(0)	1(10)	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
皮膚	結節・腫瘍	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
78週計画屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
外観	外陰部周囲被毛汚濁	0(0)	0(0)	0(0)	2(20)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
肺	点・斑	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)	0(0)	2(20)	0(0)
肝臓	暗調化	0(0)	0(0)	0(0)	↑10(100)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	腫大	1(10)	0(0)	0(0)	3(30)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	点・斑	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)	0(0)	1(10)	0(0)	0(0)
	総胆管の嚢胞状拡張	4(40)	4(40)	5(50)	6(60)	0(0)	1(10)	0(0)	0(0)
下垂体	結節・腫瘍	0(0)	0(0)	1(10)	0(0)	2(20)	1(10)	0(0)	2(20)
副腎	腫大	1(10)	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
眼	不透明	0(0)	1(10)	0(0)	1(10)	2(20)	0(0)	0(0)	0(0)
皮膚	結節・腫瘍	0(0)	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)	2(20)	1(10)
104週計画屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		30	44	38	38	31	35	34	34
外観	外陰部周囲被毛汚濁	0(0)	0(0)	0(0)	3(8)	1(3)	1(3)	2(6)	5(15)
肺	点・斑	2(7)	2(5)	2(5)	3(8)	7(23)	2(6)	6(18)	3(9)
肝臓	暗調化	0(0)	0(0)	0(0)	2(5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	腫大	0(0)	1(2)	1(3)	↑12(32)	3(10)	1(3)	1(3)	6(18)
	点・斑	2(7)	1(2)	1(3)	↑11(29)	3(10)	0(0)	0(0)	4(12)
	総胆管の嚢胞状拡張	8(27)	15(34)	11(29)	9(24)	2(6)	1(3)	2(6)	4(12)
	結節・腫瘍	1(3)	3(7)	2(5)	6(16)	0(0)	0(0)	4(12)	1(3)
精巣	結節・腫瘍	1(3)	3(7)	2(5)	↑9(24)	-	-	-	-
下垂体	結節・腫瘍	6(20)	6(14)	4(11)	7(18)	11(35)	13(37)	14(41)	12(35)
甲状腺	結節・腫瘍	4(13)	10(0)	1(3)	1(3)	4(13)	1(3)	2(6)	2(6)
副腎	腫大	1(3)	2(5)	1(3)	0(0)	3(10)	0(0)	0(0)	0(0)
眼	不透明	4(13)	↑16(36)	↑15(39)	8(21)	2(6)	5(14)	3(9)	7(21)
皮膚	結節・腫瘍	6(20)	10(23)	7(18)	11(29)	12(39)	21(60)	17(50)	12(35)

表中の数値は発生数、()内に発生率、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表1-2〉 肉眼病理検査 死亡・切迫屠殺動物および全動物

性別	投与量(ppm)	雄				雌			
		0	20	500	5000	0	20	500	5000
死亡・切迫屠殺動物									
臓器・所見\検査動物数		20	6	12	12	19	15	16	16
外観	外陰部周囲被毛汚濁	2(10)	0(0)	1(8)	4(33)	0(0)	1(7)	0(0)	3(19)
肺	点・斑	0(0)	0(0)	0(0)	↑3(25)	0(0)	0(0)	0(0)	2(13)
肝臓	暗調化	1(5)	0(0)	0(0)	2(17)	0(0)	0(0)	0(0)	2(13)
	腫大	2(10)	1(17)	2(17)	2(17)	2(11)	0(0)	2(13)	2(13)
	点・斑	1(5)	0(0)	1(8)	2(17)	0(0)	1(7)	0(0)	2(13)
	総胆管の嚢胞状拡張	2(10)	0(0)	0(0)	2(17)	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)
	結節・腫瘍	0(0)	0(0)	1(8)	2(17)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
精巣	結節・腫瘍	0(0)	0(0)	0(0)	↑3(25)	-	-	-	-
下垂体	結節・腫瘍	4(20)	1(17)	0(0)	5(42)	13(68)	10(67)	11(69)	10(63)
甲状腺	結節・腫瘍	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(7)	0(0)	1(6)
副腎	腫大	1(5)	0(0)	0(0)	0(0)	3(16)	1(7)	0(0)	0(0)
眼	不透明	3(15)	1(17)	3(25)	0(0)	1(5)	2(13)	3(19)	0(0)
皮膚	結節・腫瘍	4(20)	3(50)	6(50)	1(8)	14(74)	7(47)	10(63)	↓3(19)
全動物									
臓器・所見\検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
外観	外陰部周囲被毛汚濁	2(3)	0(0)	1(1)	↑9(11)	1(1)	2(3)	2(3)	↑8(10)
肺	点・斑	2(3)	2(3)	2(3)	6(8)	8(10)	↓2(3)	8(10)	5(6)
肝臓	暗調化	1(1)	0(0)	0(0)	↑15(19)	0(0)	0(0)	0(0)	↑5(6)
	腫大	3(4)	2(3)	3(4)	↑31(39)	5(6)	1(1)	3(4)	↑17(21)
	点・斑	3(4)	1(1)	2(3)	↑14(18)	3(4)	2(3)	0(0)	6(8)
	総胆管の嚢胞状拡張	15(19)	19(24)	16(20)	17(21)	3(4)	2(3)	2(3)	5(6)
	結節・腫瘍	1(1)	3(4)	3(4)	↑8(10)	0(0)	0(0)	4(5)	1(1)
精巣	結節・腫瘍	1(1)	3(4)	2(3)	↑12(15)	-	-	-	-
下垂体	結節・腫瘍	10(13)	7(9)	5(6)	12(15)	27(34)	24(30)	25(31)	24(30)
甲状腺	結節・腫瘍	5(6)	↓0(0)	1(1)	1(1)	4(5)	2(3)	2(3)	3(4)
副腎	腫大	3(4)	3(4)	1(1)	0(0)	6(8)	1(1)	↓0(0)	↓0(0)
眼	不透明	7(9)	↑18(23)	↑19(24)	10(13)	5(6)	7(9)	6(8)	7(9)
皮膚	結節・腫瘍	10(13)	14(18)	13(16)	13(16)	26(33)	29(36)	29(36)	16(20)

表中の数値は発生数、()内に発生率、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↓↑↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本(ヘマトキシリン・エオジン染色)を作製し、鏡検した。

脳、脊髄、末梢神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髓(胸骨、大腿骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、眼球および付属腺、骨格筋、皮膚、乳腺(雌)、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表2-1(計画屠殺動物)、表2-2(死亡・切迫屠殺動物)および表2-3(全動物)に示す。

5000 ppm 群の雌雄において、肝臓の小葉周辺性肝細胞腫大が全ての計画屠殺時に有意に増加し、死亡・切迫屠殺動物では雄に、全動物では雌雄で有意に増加した。また雄では肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)と肝細胞スポンジ様嚢胞化(Spongiosis hepatis)が、雌では肝細胞小増殖巣(明細胞)が総発生頻度(表 2-3)において増加した。これらは検体投与に関連する病変であると考えられる。肝細胞小増殖巣はラットに自然発生する病変であり、一部は肝細胞腫瘍性結節に移行することが示唆されている。しかし、5000 ppm 群におけるこの腫瘍性結節の総発生頻度は、対照群の雄で 2/80、雌で 2/80 に対し、雄で 7/80、雌で 1/80 であり、有意な増加を示さなかった(表 3-3)。よって、5000 ppm 群の雌雄では、肝細胞小増殖巣の発生頻度は増加したが、肝細胞の腫瘍性病変は誘発されないと結論される。

5000 ppm 群の雄において見られた肝細胞スポンジ様嚢胞化は一種の退行性変性病変とみなされている。しかし、この病変は、肝細胞小増殖巣に随伴して観察されることが多いことから、同群で見られた肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)の発生増加に関連するものと考えられる。

雄の 5000 ppm 群では、坐骨神経の神経線維変性が総発生頻度において有意に増加した。この変性は、老齢ラットに自然発生する radiculoneuropathy に関連する病変であり、2 年以降の動物のほぼ全例に観察される変化である。各群に見られたこの神経病変の程度はほとんど限局性の軽度なものであった。程度が中等度以上の病変の発生頻度は、雄の 0 ppm 群で 0/80、20 ppm 群で 2/80、500 ppm 群で 4/80、5000 ppm 群で 4/80 であり、用量群において明確な増加は認められなかった。従って、5000 ppm 群の雄で見られた発生頻度の増加は、対照群の発生頻度が偶然少なかったことに関連するものであり、検体の投与によって誘発されたものとは考えられない。上記以外に検体投与に関連すると思われる所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-ラット慢毒/発がん>

<表2-1> 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000
26週計画屠殺動物									
肺	泡沫細胞集簇	0/10	↑4/10	↑4/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
肝臓	小葉周辺性肝細胞腫大	0/10	0/10	0/10	↑10/10	0/10	0/10	0/10	↑10/10
	総胆管の腔拡張	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
腎臓	慢性腎症、初期	3/10	3/10	6/10	1/10	2/10	0/10	1/10	0/10
	腎盂炎/腎盂腎炎	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	1/10	0/10
	腎盂拡張	4/10	↓0/10	↓0/10	↓0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
精巣	精細管萎縮	0/10	0/10	0/10	1/10	-	-	-	-
下垂体	前葉過形成	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
副腎	皮質の巣状脂肪化	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
52週計画屠殺動物									
肺	泡沫細胞集簇	3/10	4/10	1/10	1/10	0/10	0/10	1/10	0/10
肝臓	小葉周辺性肝細胞腫大	0/10	0/10	0/10	↑10/10	0/10	0/10	0/10	↑9/10
	肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10
	肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
	肝細胞小増殖巣 (明細胞)	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	総胆管の腔拡張	5/10	7/10	3/10	5/10	1/10	1/10	0/10	1/10
	総胆管の結石	3/10	5/10	3/10	3/10	1/10	2/10	0/10	0/10
腎臓	慢性腎症、初期	7/10	6/10	7/10	6/10	8/10	9/10	8/10	↓3/10
	腎盂炎/腎盂腎炎	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	1/10
	腎盂拡張	1/10	1/10	1/10	1/10	0/10	1/10	0/10	0/10
精巣	精細管萎縮	1/10	0/10	0/10	0/10	-	-	-	-
前立腺	前立腺炎	4/10	↓0/10	↓0/10	↓0/10	-	-	-	-
子宮角	子宮腺嚢胞状拡張	-	-	-	-	1/10	0/10	0/10	0/10
下垂体	前葉過形成	0/10	1/10	2/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10
副腎	皮質過形成	1/10	1/10	0/10	0/10	2/10	2/10	3/10	4/10
	皮質の巣状脂肪化	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
	副腎洞拡張	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
脊髄	神経根の神経線維変性	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
眼球	白内障	0/10	1/10	1/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10
乳腺	腺房増殖	-	-	-	-	1/10	0/10	0/10	0/10

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表2-1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物 つづき

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000
78週計画屠殺動物									
心臓	心筋萎縮/線維化	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
肺	泡沫細胞集簇	0/10	1/10	2/10	2/10	1/10	1/10	1/10	0/10
肝臓	小葉周辺性肝細胞腫大	0/10	0/10	0/10	↑10/10	0/10	0/10	0/10	↑8/10
	肝細胞小増殖巢 (好酸性細胞)	0/10	3/10	0/10	3/10	1/10	2/10	2/10	1/10
	肝細胞小増殖巢 (明細胞)	2/10	↑7/10	5/10	5/10	3/10	2/10	1/10	2/10
	肝細胞スポンジ様嚢胞化	0/10	0/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	総胆管の腔拡張	4/10	4/10	5/10	6/10	0/10	1/10	0/10	0/10
	総胆管の結石	3/10	3/10	3/10	5/10	0/10	1/10	0/10	0/10
腎臓	慢性腎症、初期	6/10	8/10	8/10	7/10	6/10	7/10	9/10	7/10
	慢性腎症	3/10	2/10	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	腎盂炎/腎盂腎炎	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	1/10	0/10
	腎盂拡張	2/10	0/10	1/10	2/10	0/10	0/10	0/10	1/10
精巣	精細管萎縮	2/10	0/10	0/10	0/10	-	-	-	-
前立腺	前立腺炎	4/10	5/10	3/10	↓0/10	-	-	-	-
子宮角	子宮腺嚢胞状拡張	-	-	-	-	1/10	1/10	0/10	0/10
下垂体	前葉過形成	0/10	2/10	2/10	0/10	3/10	2/10	3/10	2/10
甲状腺	C-細胞過形成	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
副腎	皮質過形成	2/10	1/10	2/10	4/10	4/10	2/10	5/10	5/10
	皮質の巣状脂肪化	0/10	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
	副腎洞拡張	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	2/10	1/10	2/10
脊髄	神経根の神経線維変性	2/10	↑8/10	↑9/10	↑7/10	6/10	4/10	↓1/10	7/10
坐骨神経	神経線維変性	1/10	0/10	0/10	1/10	1/10	1/10	2/10	0/10
骨格筋	変性/萎縮	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10
眼球	白内障	2/10	2/10	1/10	1/10	2/10	1/10	0/10	0/10
乳腺	腺房増殖	-	-	-	-	3/10	1/10	2/10	1/10

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑ ↓↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表2-1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計兩屠殺動物 つづき

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000
104週計画屠殺動物									
心臓	心筋萎縮/線維化	15/30	22/44	20/38	↓6/38	16/31	13/35	↓7/34	↓2/34
脾臓	髓外造血の増加	6/30	6/44	4/38	3/38	6/31	2/35	4/34	4/34
肺	泡沫細胞集簇	21/30	33/44	28/38	↓8/38	4/31	4/35	6/34	3/34
胃	糜爛/潰瘍	0/30	0/44	0/38	2/38	2/31	0/35	0/34	1/34
肝臓	小葉周辺性肝細胞腫大	0/30	0/44	0/38	↑36/38	0/31	0/35	0/34	↑34/34
	肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	9/30	↓4/44	↓0/38	6/38	3/31	5/35	6/34	0/34
	肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	6/30	↓1/44	3/38	↑18/38	10/31	7/35	5/34	12/34
	肝細胞小増殖巣 (明細胞)	21/30	37/44	31/38	25/38	9/31	15/35	11/34	↑21/34
	肝細胞スポンジ様嚢胞化	3/30	5/44	4/38	9/38	0/31	0/35	0/34	0/34
	総胆管の腔拡張	14/30	21/44	18/38	23/38	2/31	4/35	3/34	3/34
	総胆管の結石	10/30	11/44	12/38	13/38	1/31	3/35	1/34	0/34
腎臓	慢性腎症、初期	15/30	25/44	↑31/38	↑32/38	23/31	21/35	22/34	23/34
	慢性腎症	15/30	18/44	↓7/38	↓3/38	3/31	6/35	6/34	4/34
	腎盂炎/腎盂腎炎	0/30	1/44	0/38	1/38	4/31	↓0/35	↓0/34	↓0/34
	腎盂拡張	2/30	5/44	5/38	5/38	4/31	1/35	2/34	↓0/34
精巣	精細管萎縮	3/30	4/44	5/38	9/38	-	-	-	-
	間細胞過形成	1/30	0/44	2/38	2/38	-	-	-	-
前立腺	前立腺炎	6/30	9/44	5/38	2/38	-	-	-	-
子宮角	子宮腺嚢胞状拡張	-	-	-	-	5/31	1/35	↓0/34	2/34
下垂体	前葉過形成	4/30	14/44	↑15/38	9/38	3/31	1/35	4/34	4/34
甲状腺	C-細胞過形成	0/30	3/44	1/38	2/38	1/31	↑8/35	6/34	0/34
副腎	皮質過形成	9/30	8/44	11/38	12/38	19/31	23/35	16/34	14/34
	皮質の巣状脂肪化	8/30	12/44	5/38	6/38	3/31	3/35	1/34	4/34
	髓質過形成	6/30	6/44	7/38	↓1/38	1/31	1/35	3/34	0/34
	副腎洞拡張	0/30	0/44	0/38	0/38	16/31	23/35	17/34	11/34
脊髄	神経根の神経線維変性	30/30	42/44	38/38	38/38	28/31	↓19/35	24/34	↓22/34
坐骨神経	神経線維変性	19/30	↑38/44	↑32/38	↑36/38	18/31	27/35	22/34	16/34
骨格筋	変性/萎縮	11/30	↑29/44	16/38	13/38	2/31	3/35	2/34	0/34
眼球	白内障	5/30	↑19/44	↑18/38	10/38	3/31	6/35	4/34	7/34
乳腺	腺房増殖	-	-	-	-	8/31	12/35	9/34	5/34

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表2-2〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000
死亡・切迫屠殺動物									
心臓	心筋萎縮/線維化	3/20	1/6	2/12	3/12	0/19	0/15	0/16	0/16
脾臓	髓外造血の増加	6/20	3/6	2/12	3/12	6/19	5/15	9/16	5/16
肺	泡沫細胞集簇	3/20	1/6	0/12	0/12	4/19	1/15	4/16	0/16
胃	糜爛/潰瘍	4/20	1/6	0/12	3/12	1/19	16/15	0/16	0/16
肝臓	小葉周辺性肝細胞腫大	0/20	0/6	0/12	↑6/12	0/19	0/15	0/16	3/16
	肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	2/20	0/6	0/12	0/12	2/19	1/15	2/16	1/16
	肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	0/20	0/6	0/12	2/12	2/19	0/15	5/16	3/16
	肝細胞小増殖巣 (明細胞)	3/20	2/6	1/12	2/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	肝細胞スポンジ様嚢胞化	0/20	1/6	0/12	1/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	総胆管の腔拡張	4/20	2/6	3/12	2/12	1/19	0/15	0/16	0/16
	総胆管の結石	1/20	0/6	1/12	2/12	1/19	0/15	0/16	0/16
腎臓	慢性腎症、初期	6/20	3/6	4/12	5/12	11/19	6/15	7/16	5/16
	慢性腎症	3/20	1/6	1/12	0/12	2/19	2/15	0/16	1/16
	腎盂炎/腎盂腎炎	1/20	1/6	1/12	0/12	0/19	1/15	0/16	3/16
	腎盂拡張	7/20	2/6	2/12	1/12	1/19	1/15	2/16	3/16
精巣	精細管萎縮	1/20	0/6	1/12	3/12	-	-	-	-
	間細胞過形成	0/20	0/6	0/12	1/12	-	-	-	-
前立腺	前立腺炎	8/20	2/6	3/12	2/12	-	-	-	-
子宮角	子宮腺嚢胞状拡張	-	-	-	-	0/19	0/15	0/16	1/16
下垂体	前葉過形成	1/20	0/6	0/12	1/12	1/19	0/15	0/16	0/16
甲状腺	C-細胞過形成	1/20	0/6	1/12	0/12	0/19	0/15	1/16	0/16
副腎	皮質過形成	3/20	1/6	2/12	1/12	6/19	4/15	8/16	2/16
	皮質の巣状脂肪化	3/20	2/6	3/12	0/12	1/19	2/15	2/16	2/16
	髄質過形成	4/20	0/6	0/12	1/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	副腎洞拡張	0/20	0/6	0/12	0/12	6/19	3/15	5/16	↓0/16
脊髄	神経根の神経線維変性	11/20	4/6	6/12	5/12	9/19	6/15	10/16	6/16
坐骨神経	神経線維変性	6/20	2/6	2/12	4/12	2/19	1/15	2/16	1/16
骨格筋	変性/萎縮	1/20	2/6	1/12	1/12	0/19	0/15	0/16	0/16
眼球	白内障	3/20	1/6	3/12	0/12	1/19	2/15	3/16	0/16
乳腺	腺房増殖	-	-	-	-	4/19	4/15	4/16	3/16

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表2-3〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 全動物

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000
全動物									
心臓	心筋萎縮/線維化	18/80	23/80	23/80	↓9/80	16/80	13/80	↓7/80	↓2/80
脾臓	髓外造血の増加	12/80	9/80	6/80	6/80	12/80	7/80	13/80	9/80
肺	泡沫細胞集簇	27/80	↑43/80	35/80	↓11/80	9/80	6/80	13/80	3/80
胃	糜爛/潰瘍	4/80	1/80	0/80	5/80	3/80	6/80	0/80	1/80
肝臓	小葉周辺性肝細胞腫大	0/80	0/80	0/80	↑72/80	0/80	0/80	0/80	↑64/80
	肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	11/80	4/80	↓0/80	6/80	6/80	6/80	8/80	1/80
	肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	6/80	4/80	3/80	↑23/80	13/80	9/80	12/80	17/80
	肝細胞小増殖巣 (明細胞)	27/80	↑47/80	37/80	32/80	12/80	17/80	12/80	↑23/80
	肝細胞スポンジ様嚢胞化	3/80	6/80	4/80	↑13/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	総胆管の腔拡張	27/80	35/80	29/80	36/80	4/80	6/80	3/80	5/80
	総胆管の結石	17/80	19/80	19/80	23/80	3/80	6/80	1/80	0/80
腎臓	慢性腎症、初期	37/80	45/80	↑56/80	↑51/80	50/80	43/80	47/80	↓38/80
	慢性腎症	21/80	21/80	↓10/80	↓3/80	5/80	8/80	6/80	5/80
	腎盂炎/腎盂腎炎	1/80	2/80	1/80	1/80	7/80	↓1/80	2/80	4/80
	腎盂拡張	16/80	8/80	9/80	9/80	5/80	3/80	5/80	4/80
精巣	精細管萎縮	7/80	4/80	6/80	13/80	-	-	-	-
	間細胞過形成	1/80	0/80	2/80	3/80	-	-	-	-
前立腺	前立腺炎	22/80	16/80	↓11/80	↓4/80	-	-	-	-
子宮角	子宮腺嚢胞状拡張	-	-	-	-	7/80	2/80	↓0/80	3/80
下垂体	前葉過形成	5/80	↑17/80	↑19/80	10/80	8/80	3/80	8/80	7/80
甲状腺	C-細胞過形成	1/80	4/80	2/80	2/80	1/80	↑8/80	↑7/80	0/80
副腎	皮質過形成	15/80	11/80	15/80	17/80	31/80	31/80	32/80	25/80
	皮質の巣状脂肪化	12/80	17/80	8/80	6/80	4/80	5/80	4/80	7/80
	髓質過形成	10/80	6/80	7/80	↓2/80	1/80	1/80	3/80	0/80
	副腎洞拡張	0/80	0/80	0/80	0/80	24/80	28/80	24/80	↓13/80
脊髄	神経根の神経線維変性	43/80	↑55/80	53/80	50/80	43/80	↓29/80	35/80	35/80
坐骨神経	神経線維変性	26/80	40/80	34/80	↑41/80	21/80	29/80	26/80	17/80
骨格筋	変性/萎縮	12/80	↑31/80	17/80	15/80	2/80	3/80	2/80	0/80
眼球	白内障	10/80	↑23/80	↑23/80	12/80	7/80	9/80	7/80	7/80
乳腺	腺房増殖	-	-	-	-	16/80	17/80	15/80	9/80

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑ ↓↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表3-1(計画屠殺動物)、表3-2(死亡・切迫屠殺動物)および表3-3(全動物)に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表4にそれぞれ示す。

5000 ppm群では、精巢の間細胞腫(雄)、甲状腺のC細胞腺腫(雌)が総発生頻度(表3-3)において増加した。以下の表に発生頻度および背景データを示す。

所見および性	投与量(ppm)				背景データ 3ロット
	0	20	500	5000	
間細胞腫 雄	3/80 (3.8)	3/80 (3.8)	2/80 (2.5)	↑13/80 (16.3)	8/224 (3.6)
C細胞腺腫 雌	3/80 (3.8)	3/80 (3.8)	7/80 (8.8)	↑10/80 (12.5)	10/223 (4.5)
C細胞腺癌 雌	1/80 (1.3)	0/80 (0)	0/80 (0)	0/80 (0)	0/223 (0)
C細胞腫瘍合計	4/80 (5.0)	3/80 (3.8)	7/80 (8.8)	10/80 (12.5)	10/223 (4.5)
C細胞過形成 雌	1/80 (1.3)	↑8/80 (10.0)	↑7/59 (8.8)	0/80 (0)	14/223 (6.3)

表中の分数は病変発生数/検査動物数、()内に発生率を示す

Fisherの直接確率計算法 ↑: P<0.05, 卩: P<0.01

間細胞腫はWistar系ラットに自然発生するが、F344ラットに比べ発生頻度は著しく低い。Wistarラットの間細胞腫の背景データは3.6%であり、今回の対照群の発生頻度3.8%とほぼ同様である。また、ロットごとの背景データにおける発生頻度は3/69(4.3%)、4/70(5.7%)、1/85(1.2%)であり、最も高い発生を示したロット(5.7%)と比較しても、5000 ppm群の間細胞腫の発生頻度16.3%は明らかに高い。従って、5000 ppm群の間細胞腫は、検体投与によって誘発されたものと考えられる。

5000 ppm群の雌で、甲状腺C細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。この甲状腺の腫瘍も本系統ラットに自然発生する。雌の背景データは4.5%であり、今回の対照群の発生頻度3.8%とほぼ同様である。しかし、この背景データのうちに最も高い発生を示したロット(7/69: 10.1%)と比較した場合、5000 ppm群の雌におけるC細胞腺腫の発生頻度12.5%は統計学的に有意ではない。また、前腫瘍性病変とみなされる甲状腺のC細胞過形成の総発生頻度は5000 ppm群において明確な発生頻度の増加は見られない。従って、5000 ppm群に見られたC細胞腺腫は、検体投与によって誘発されたものとは考えられない。

上記以外に検体投与に関連すると思われる所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-ラット慢毒/発がん>

<表3-1> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 計画屠殺動物

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000
26週計画屠殺動物									
腫瘍		0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
52週計画屠殺動物									
子宮角	内膜間質ホリープ(B)	-	-	-	-	0/10	0/10	0/10	1/10
下垂体	前葉腺腫(B)	0/10	1/10	0/10	1/10	1/10	1/10	0/10	0/10
副腎	皮質腺腫(B)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10
	褐色細胞腫(B)	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
78週計画屠殺動物									
不特定部位	悪性リンパ腫(M)	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
肝臓	腫瘍性結節(B)	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
子宮角	内膜間質ホリープ(B)	-	-	-	-	0/10	2/10	2/10	0/10
	内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	0/10	0/10	1/10	0/10
子宮頸部	ホリープ(B)	-	-	-	-	0/10	1/10	0/10	0/10
精巣	間細胞腫(B)	0/10	0/10	0/10	2/10	-	-	-	-
下垂体	前葉腺腫(B)	0/10	0/10	1/10	2/10	4/10	2/10	3/10	3/10
	中葉腺腫(B)	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
甲状腺	C-細胞腺腫(B)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10
副腎	皮質腺腫(B)	0/10	0/10	1/10	0/10	1/10	2/10	1/10	0/10
皮膚	線維腫(B)	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10
乳腺	線維腺腫(B)	-	-	-	-	0/10	0/10	1/10	1/10
	腺癌(M)	-	-	-	-	0/10	1/10	0/10	0/10

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 3-1〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 計画屠殺動物 つづき

性別		雄				雌			
		0	20	500	5000	0	20	500	5000
臓器・所見\投与量(ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000
104週計画屠殺動物									
心臓	心内膜神経鞘腫(B)	0/30	0/44	0/38	2/38	0/31	0/35	1/34	0/34
不特定部位	単核細胞性白血病(M)	0/30	0/44	1/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
鼻腔	扁平上皮癌(M)	0/30	0/44	1/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
肺	腺腫(B)	3/30	0/44	2/38	6/38	0/31	0/35	2/34	1/34
胃	腺腫(B)	0/30	0/44	1/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
小腸	平滑筋腫(B)	0/30	0/44	1/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
	腺癌(M)	0/30	0/44	0/38	0/38	1/31	0/35	0/34	0/34
肝臓	腫瘍性結節(B)	2/30	6/44	4/38	6/38	2/31	0/35	2/34	1/34
	悪性神経鞘腫(M)	0/30	0/44	0/38	1/38	0/31	0/35	0/34	0/34
膵臓	腺房腺腫(B)	2/30	2/44	0/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
	島細胞腺腫(B)	5/30	4/44	2/38	4/38	0/31	0/35	0/34	1/34
	混合腫瘍(B)	0/30	0/44	0/38	1/38	0/31	0/35	0/34	0/34
腎臓	移行上皮乳頭腫(B)	0/30	1/44	0/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
	脂肪腫(B)	0/30	0/44	0/38	0/38	1/31	0/35	0/34	0/34
卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0/31	1/35	1/34	0/34
子宮角	内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	2/31	3/35	3/34	5/34
	腺腫(B)	-	-	-	-	1/31	0/35	0/34	0/34
	内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	1/31	0/35	1/34	0/34
子宮頸部	ポリープ(B)	-	-	-	-	0/31	0/35	0/34	1/34
	線維腫(B)	-	-	-	-	0/31	1/35	0/34	0/34
精巣	間細胞腫(B)	2/30	3/44	2/38	9/38	-	-	-	-
包皮腺	癌(M)	2/30	0/44	1/38	0/38	-	-	-	-
下垂体	前葉腺腫(B)	14/30	17/44	18/38	11/38	19/31	27/35	23/34	20/34
	中葉腺腫(B)	2/30	1/44	1/38	2/38	1/31	0/35	0/34	0/34
	前葉腺癌(M)	0/30	0/44	0/38	1/38	1/31	0/35	0/34	0/34
	中葉腺癌(M)	0/30	0/44	1/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	1/30	2/44	0/38	0/38	2/31	0/35	1/34	2/34
	C-細胞腺腫(B)	5/30	3/44	1/38	5/38	3/31	1/35	5/34	7/34
	濾胞細胞腺癌(M)	0/30	0/44	0/38	0/38	0/31	1/35	0/34	0/34
	C-細胞癌(M)	0/30	0/44	0/38	0/38	1/31	0/35	0/34	0/34
上皮小体	腺腫(B)	0/30	0/44	0/38	1/38	2/31	0/35	0/34	0/34
	腺癌(M)	0/30	0/44	0/38	0/38	1/31	0/35	0/34	0/34
副腎	皮質腺腫(B)	0/30	0/44	0/38	1/38	5/31	2/35	10/34	2/34
	神経節細胞腫(B)	0/30	0/44	0/38	0/38	1/31	0/35	0/34	0/34
	褐色細胞腫(B)	1/30	7/44	3/38	1/38	1/31	0/35	1/34	0/34
	悪性褐色細胞腫(M)	0/30	1/44	0/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
大脳	神経膠腫(B)	0/30	1/44	0/38	1/38	0/31	0/35	0/34	0/34
	髄膜腫(B)	0/30	0/44	0/38	1/38	0/31	0/35	0/34	0/34
	顆粒細胞腫(B)	0/30	1/44	2/38	1/38	0/31	0/35	0/34	0/34
	悪性神経膠腫(M)	1/30	1/44	0/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法 ↓: P<0.05, ↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 3-1〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 計画屠殺動物 つづき

性別		雄				雌			
		0	20	500	5000	0	20	500	5000
臓器・所見\投与量(ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000
104週計画屠殺動物									
小脳	顆粒細胞腫(B)	0/30	0/44	1/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
骨格筋	顆粒細胞腫(B)	0/30	0/44	0/38	1/38	0/31	0/35	0/34	0/34
耳	乳頭腫、外耳(B)	0/30	0/44	1/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
耳介	オンコサイトーマ(B)	0/30	0/44	0/38	1/38	0/31	0/35	0/34	0/34
皮膚	乳頭腫(B)	0/30	1/44	0/38	0/38	0/31	0/35	1/34	0/34
	皮脂腺腫(B)	2/30	2/44	3/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
	線維腫(B)	3/30	5/44	5/38	5/38	2/31	5/35	3/34	1/34
	脂肪腫(B)	0/30	0/44	0/38	0/38	0/31	2/35	0/34	1/34
	扁平上皮癌(M)	0/30	0/44	0/38	2/38	0/31	0/35	0/34	0/34
	線維肉腫(M)	0/30	0/44	0/38	0/38	0/31	0/35	0/34	1/34
	脂肪肉腫(M)	0/30	1/44	0/38	0/38	0/31	0/35	0/34	0/34
乳腺	腺腫(B)	-	-	-	-	2/31	1/35	3/34	1/34
	線維腺腫(B)	-	-	-	-	9/31	16/35	12/34	9/34
	腺癌(M)	-	-	-	-	2/31	0/35	2/34	0/34
腹腔	中皮腫(B)	0/30	0/44	0/38	1/38	0/31	0/35	0/34	0/34
	脂肪腫(B)	0/30	0/44	0/38	0/38	0/31	0/35	1/34	0/34
	神経鞘腫(B)	0/30	0/44	0/38	0/38	1/31	0/35	0/34	0/34

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 3-2〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000
死亡・切迫屠殺動物									
不特定部位	組織球肉腫(M)	0/20	0/6	0/12	1/12	0/19	0/15	0/16	0/16
心臓	心内膜神経鞘腫(B)	0/20	0/6	0/12	1/12	0/19	0/15	0/16	0/16
不特定部位	悪性リンパ腫(M)	0/20	0/6	1/12	0/12	0/19	0/15	0/16	1/16
	単核細胞性白血病(M)	1/20	0/6	1/12	1/12	1/19	0/15	0/16	0/16
脾臓	骨肉腫、転移性(M)	1/20	0/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	平滑筋肉腫(M)	0/20	0/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	1/16
鼻腔	扁平上皮癌(M)	0/20	0/6	2/12	1/12	0/19	0/15	0/16	0/16
肺	腺腫(B)	0/20	0/6	0/12	1/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	腺癌(M)	0/20	0/6	0/12	0/12	0/19	1/15	0/16	0/16
胃	平滑筋肉腫(M)	1/20	0/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	乳頭腫(B)	0/20	0/6	0/12	0/12	0/19	0/15	1/16	0/16
小腸	腺癌(M)	1/20	0/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
肝臓	腫瘍性結節(B)	0/20	0/6	0/12	1/12	0/19	0/15	0/16	0/16
腎臓	腎芽腫(M)	0/20	0/6	1/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	血管肉腫(M)	1/20	0/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
膀胱	平滑筋肉腫(M)	0/20	0/6	0/12	0/12	1/19	0/15	0/16	0/16
卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0/19	0/15	1/16	0/16
子宮角	内膜間質ホリープ(B)	-	-	-	-	0/19	0/15	1/16	1/16
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/19	0/15	0/16	1/16
子宮頸部	ホリープ(B)	-	-	-	-	0/19	1/15	0/16	0/16
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/19	0/15	2/16	0/16
膣	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/19	0/15	0/16	1/16
精巣	間細胞腫(B)	1/20	0/6	0/12	2/12	-	-	-	-
前立腺	多形細胞性肉腫(M)	1/20	0/6	0/12	0/12	-	-	-	-
下垂体	前葉腺腫(B)	5/20	4/6	0/12	6/12	14/19	15/15	12/16	11/16
	前葉腺癌(M)	0/20	1/6	0/12	0/12	1/19	0/15	1/16	0/16
甲状腺	C-細胞腺腫(B)	1/20	0/6	0/12	1/12	0/19	2/15	1/16	2/16
上皮小体	腺腫(B)	0/20	0/6	2/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
副腎	皮質腺腫(B)	0/20	1/6	0/12	0/12	5/19	1/15	2/16	1/16
	褐色細胞腫(B)	2/20	0/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
大脳	顆粒細胞腫(B)	0/20	1/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	悪性神経膠腫(M)	0/20	1/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
骨	骨肉腫(M)	0/20	0/6	0/12	1/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	脊索腫(M)	0/20	0/6	1/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
脳幹	神経膠腫(B)	0/20	0/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	1/16
皮膚	乳頭腫(B)	0/20	0/6	1/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	線維腫(B)	1/20	1/6	3/12	1/12	1/19	0/15	3/16	0/16
	脂肪腫(B)	1/20	1/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	1/16
	扁平上皮癌(M)	0/20	1/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	基底細胞癌(M)	0/20	0/6	1/12	0/12	0/19	1/15	0/16	0/16

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 3-2〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物 つづき

性別		雄				雌			
		0	20	500	5000	0	20	500	5000
臓器・所見\投与量(ppm)									
死亡・切迫屠殺動物									
皮膚	線維肉腫(M)	1/20	0/6	1/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
	横紋筋肉腫(M)	1/20	0/6	0/12	0/12	0/19	0/15	0/16	0/16
乳腺	腺腫(B)	0/1	-	-	-	1/19	1/15	1/16	0/16
	線維腺腫(B)	1/1	-	-	-	10/19	5/15	8/16	↓1/16
	腺癌(M)	0/1	-	-	-	1/19	0/15	1/16	1/16
腹腔	平滑筋腫(B)	0/20	0/6	0/12	0/12	0/19	0/15	1/16	0/16

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisher の直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑↓ : P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 3-3〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物

性別		雄				雌			
		0	20	500	5000	0	20	500	5000
臓器・所見\投与量(ppm)		全動物							
不特定部位	組織球肉腫(M)	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80
心臓	心内膜神経鞘腫(B)	0/80	0/80	0/80	3/80	0/80	0/80	1/80	0/80
不特定部位	悪性リンパ腫(M)	1/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80
	単核細胞性白血病(M)	1/80	0/80	2/80	1/80	1/80	0/80	0/80	0/80
脾臓	骨肉腫、転移性(M)	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	平滑筋肉腫(M)	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80
鼻腔	扁平上皮癌(M)	0/80	0/80	3/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80
肺	腺腫(B)	3/80	0/80	2/80	7/80	0/80	0/80	2/80	1/80
	腺癌(M)	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80
胃	腺腫(B)	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	平滑筋肉腫(M)	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	乳頭腫(B)	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80
小腸	平滑筋腫(B)	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	腺癌(M)	1/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80
肝臓	腫瘍性結節(B)	2/80	6/80	5/80	7/80	2/80	0/80	2/80	1/80
	悪性神経鞘腫(M)	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80
膵臓	腺房腺腫(B)	2/80	2/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	島細胞腺腫(B)	5/80	4/80	2/80	4/80	0/80	0/80	0/80	1/80
	混合腫瘍(B)	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80
腎臓	移行上皮乳頭腫(B)	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	腎芽腫(M)	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	血管肉腫(M)	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	脂肪腫(B)	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80
膀胱	平滑筋肉腫(M)	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80
卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0/80	1/80	2/80	0/80
子宮角	内膜間質ホリープ(B)	-	-	-	-	2/80	5/80	6/80	7/80
	腺腫(B)	-	-	-	-	1/80	0/80	0/80	0/80
	内膜間質肉腫(M)	-	-	-	-	1/80	0/80	2/80	0/80
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/80	0/80	0/80	1/80
子宮頸部	ホリープ(B)	-	-	-	-	0/80	2/80	0/80	1/80
	線維腫(B)	-	-	-	-	0/80	1/80	0/80	0/80
	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/80	0/80	2/80	0/80
陰	平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/80	0/80	0/80	1/80
精巣	間細胞腫(B)	3/80	3/80	2/80	↑13/80	-	-	-	-
前立腺	多形細胞性肉腫(M)	1/80	0/80	0/80	0/80	-	-	-	-
包皮腺	癌(M)	2/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
下垂体	前葉腺腫(B)	19/80	22/80	19/80	20/80	38/80	45/80	38/80	34/80
	中葉腺腫(B)	2/80	1/80	2/80	2/80	1/80	0/80	0/80	1/80
	前葉腺癌(M)	0/80	1/80	0/80	1/80	2/80	0/80	1/80	0/80
	中葉腺癌(M)	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 3-3〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 全動物 つづき

性別		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	20	500	5000	0	20	500	5000
全動物									
甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	1/80	2/80	0/80	0/80	2/80	0/80	1/80	2/80
	C-細胞腺腫(B)	6/80	3/80	1/80	6/80	3/80	3/80	7/80	↑10/80
	濾胞細胞腺癌(M)	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80
	C-細胞癌(M)	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80
上皮小体	腺腫(B)	0/80	0/80	2/80	1/80	2/80	0/80	0/80	0/80
	腺癌(M)	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80
副腎	皮質腺腫(B)	0/80	1/80	1/80	1/80	11/80	6/80	↓3/80	↓3/80
	神経節細胞腫(B)	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80
	褐色細胞腫(B)	4/80	7/80	3/80	1/80	1/80	0/80	1/80	0/80
	悪性褐色細胞腫(M)	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
大脳	神経膠腫(B)	0/80	1/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	髄膜腫(B)	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	顆粒細胞腫(B)	0/80	2/80	2/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	悪性神経膠腫(M)	1/80	2/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	顆粒細胞腫(B)	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
骨	骨肉腫(M)	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	脊索腫(M)	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
骨格筋	顆粒細胞腫(B)	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80
耳	乳頭腫、外耳(B)	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
耳介	オンコサイトーマ(B)	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80
脳幹	神経膠腫(B)	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80
皮膚	乳頭腫(B)	0/80	1/80	1/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80
	皮脂腺腫(B)	2/80	2/80	3/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	線維腫(B)	4/80	7/80	8/80	6/80	3/80	5/80	7/80	1/80
	脂肪腫(B)	1/80	1/80	0/80	0/80	0/80	2/80	0/80	2/80
	扁平上皮癌(M)	0/80	1/80	0/80	2/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	基底細胞癌(M)	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80
	線維肉腫(M)	1/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80
	脂肪肉腫(M)	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	横紋筋肉腫(M)	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80
乳腺	腺腫(B)	0/1	-	-	-	3/80	2/80	4/80	1/80
	線維腺腫(B)	1/1	-	-	-	19/80	21/80	21/80	11/80
	腺癌(M)	0/1	-	-	-	3/80	1/80	3/80	1/80
腹腔	中皮腫(B)	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80	0/80
	脂肪腫(B)	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80
	平滑筋腫(B)	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80
	神経鞘腫(B)	0/80	0/80	0/80	0/80	1/80	0/80	0/80	0/80

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

各群における腫瘍発生数、担腫瘍動物数、良性および悪性腫瘍数は下表のとおりであり、明らかな腫瘍の発生数の増加は各用量群に見られなかった。

〈表4〉 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

性別	雄				雌				
	0	20	500	5000	0	20	500	5000	
投与量 (ppm)									
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
腫瘍数	(B)	55	66	47	78	91	93	99	77
	(M)	12	6	12	8	11	4	8	6
腫瘍総数	67	72	59	86	102	97	107	83	
担腫瘍動物数 [§]	(B)	35	37	32	45	51	53	50	48
	(M)	12	5	11	8	10	4	8	6
担腫瘍動物数 [§]	41	39	40	47	53	55	52	51	

[§] Fisherの直接確率計算法で有意差なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

以上の結果から、検体をラットに24ヵ月間飼料混入投与した場合、5000 ppm群の雌雄において、体重増加の抑制、軽度の貧血、血清総コレステロールとγ-GTPの増加、尿比重の増加、尿量の減少、肝臓病変や精巣間細胞腫の発生頻度の増加等が認められた。また500 ppm群では雌雄において尿比重の増加、雌において軽度の体重増加抑制が認められた。従って、最大無作用量は雌雄ともに20 ppm(雄 0.753 mg/kg/day、雌 0.881 mg/kg/day)と判断される。

申請者記:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

(3) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No. 毒 A17)

試験機関: (株)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体純度 : %

試験動物 : CD-1 系マウス、1 群雌雄各 60 匹、開始時 5 週齢(4 匹/ケージで飼育)、52 週時に各群雌雄 10 匹ずつを中間屠殺した。

試験期間 : 18 ヶ月(1985 年 4 月 4 日~1986 年 10 月 10 日)

投与方法 : 検体を 0、50、500、5000 ppm の濃度で飼料に混入し、18 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠;

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日 1 回観察した。週に 2 回、詳細な症状観察を追加実施した。

全投与群で触毛脱毛が増加したが、群飼育の動物においては一般的に認められる症状であり、検体により増加したとは考えられない。他に、検体の影響を示唆する所見はみられなかった。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000	
部位・所見 \ 検査動物数		60	60	60	60	60	60	59	60	
全動物	外観	過肥	1	2	0	1	9	7	7	↓1
		被毛汚濁	1	2	5	↑11	1	1	0	1
		頻呼吸	1	2	3	3	1	↑8	0	5
		触毛脱毛	0	↑7	↑5	↑6	25	24	24	21
	外皮	脱毛	16	11	13	15	12	6	↑21	21
		結節・腫瘍	3	4	2	1	5	4	3	2

表中の数値は、病変発生数を示す

Fisher の直接確率計算法(片側) ↑: P<0.05、↑↓: P<0.01

投与終了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	50	500	5000
78 週の死亡率 (%)	雄	26	24	20	30
	雌	20	↑38	14	24

Fisher の直接確率計算法 ↑: P<0.05

投与群における死亡率は対照群とほぼ同程度であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

体重変化； 投与開始時および投与期間の最初の 13 週間は週 1 回、その後は 4 週おきにすべての動物の体重を測定した。

5000 ppm 群では、雌において投与開始後 10 週より終了時まで有意な体重増加抑制が認められ、雄においては投与期間中期より体重増加抑制傾向がみられた。50 および 500 ppm 群では雌雄共に投与と関連した有意な体重の変化は認められなかった。

投与量 (ppm)		0	50	500	5000
平均体重 (78週、g)	雄	50.4	51.3 (102)	49.6 (98)	47.7 (95)
	雌	52.7	52.7 (100)	52.1 (99)	↓46.0 (87)

()内の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↓: P<0.05

摂餌量、飲水量および摂餌効率； 投与期間の最初の 13 週間は週 1 回、その後は 4 週おきにケージごとの摂餌量と飲水量を測定した。摂餌効率は最初の 13 週間、計算した。

試験期間を通して、摂餌量は群間に差はなかった。13 週までの平均摂餌効率は雌の 5000 ppm 群で低値であったが(対照の 3.6%に対して 2.7%)、雄では対照とほぼ同等であった(対照の 3.7%に対して 3.4%)。

5000 ppm 群雌の飲水量は投与開始後1週時に低下し(対照の 90%)、28 週時に増加したが(対照の 115%)、総平均値において対照群との間に大差は認められなかった(対照の 98%)。雄の投与群、雌の 500 および 50 ppm 群に影響はみられなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	500	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	4.75	49.4	513
	雌	4.88	47.5	536

血液学的検査； 投与 52 および 78 週後に各群雌雄 10 匹ずつについて、尾先端部切断により滴下する血液を用いて、血液塗抹標本を作製し、鏡検によって白血球百分率を測定した。

投与による影響および統計学的有意差は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

臓器重量； 投与 52 および 78 週間投与終了後に、原則として採血を行った各群雌雄 10 匹ずつを対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、肝臓、心臓、腎臓、脾臓、胸腺(52 週後のみ)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、精巣、卵巣

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	50	500	5000	50	500
52週計画屠殺動物						
肝臓重量			↑137			↑137
肝臓対体重比			↑146			↑158
腎臓対体重比						↑123
78週計画屠殺動物						
肝臓重量			↑149			↑144
肝臓対体重比			↑149			↑150
下垂体重量		↓80	↓80			

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

Dunnett または Scheffe の多重比較法 ↓: P<0.05, ↑: P<0.01

5000 ppm 群の雌雄に肝臓の重量および対体重比の増加が両検査時期に認められた。これは肉眼的および病理組織学的検査における異常と一致し、検体投与における影響と考えられる。肝臓以外の臓器重量の変動は、病理組織学的な病変を伴わず、投与とは関連の無い変化と考えられる。

肉眼病理検査； 途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

次頁以降に統計学的有意差の認められた病変および比較的高頻度に見られた病変を表 1-1 から表 1-4 に示す。

全動物の集計(表 1-4)において、5000 ppm 群雌雄の肝臓で暗調化および結節・腫瘍の頻度が増加した。また同群雌では肝臓の腫大も増加した。これらの所見のうち暗調化は 52 週(表 1-1)および 78 週(表 1-2)の計画屠殺例の雌雄、死亡・切迫殺例(表 1-3)の雄においても増加し、結節・腫瘍は 78 週後計画屠殺例の雄において高頻度に認められた。雌における肝臓腫大は 52 週および 78 週後計画屠殺例でも増加していた。これらの変化は検体投与によるものと考えられる。

5000 ppm 群の雄では精囊と凝固腺の肥大が減少し、雌では過肥が減少したが(表 1-4)、これらは同群の低体重による二次的変化と解釈される。

他にも雌雄の投与群で種々の所見に増減がみられたが、投与量および投与期間に相関せず、偶発的所見と考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表1-1〉 肉眼病理検査 計画屠殺動物

性別		52週計画屠殺動物							
		雄				雌			
投与量(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
臓器・所見\検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
外観	瘡痂	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)	0(0)	0(0)	2(20)
	外生殖器周囲被毛汚濁	1(10)	2(20)	1(10)	3(30)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	触毛脱毛	0(0)	2(20)	0(0)	0(0)	2(20)	1(10)	6(60)	0(0)
胸腺	腫大	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)	1(10)
脾臓	腫大	0(0)	0(0)	2(20)	0(0)	0(0)	1(10)	1(10)	1(10)
肺	結節・腫瘤	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)	1(10)	0(0)	2(20)
肝臓	退色	2(20)	1(10)	0(0)	0(0)	1(10)	0(0)	1(10)	0(0)
	暗調化	0(0)	0(0)	0(0)	↑9(90)	0(0)	0(0)	0(0)	↑9(90)
	腫大	0(0)	0(0)	0(0)	3(30)	0(0)	0(0)	0(0)	↑6(60)
	結節・腫瘤	1(10)	0(0)	1(10)	3(30)	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)
腎臓	退色	0(0)	2(20)	1(10)	0(0)	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)
膀胱	尿うっ滞	0(0)	1(10)	0(0)	1(10)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
卵巢	囊胞	-	-	-	-	3(30)	1(10)	3(30)	3(30)
	卵巢囊に液体充満	-	-	-	-	1(10)	1(10)	2(20)	2(20)
子宮	子宮角壁肥厚	-	-	-	-	0(0)	0(0)	2(20)	0(0)
精囊	肥大	1(10)	1(10)	1(10)	0(0)	-	-	-	-
凝固腺	肥大	1(10)	1(10)	1(10)	0(0)	-	-	-	-
皮膚	脱毛	0(0)	0(0)	0(0)	1(10)	1(10)	0(0)	1(10)	0(0)

表中の数値は発生数と、()内に発生率、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表1-2〉 肉眼病理検査 計画屠殺動物

性別		78週計画屠殺動物							
		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
臓器・所見\検査動物数		37	38	40	35	40	31	42	38
外観	瘠瘦	1(3)	1(3)	0(0)	0(0)	2(5)	0(0)	0(0)	1(3)
	過肥	0(0)	2(5)	0(0)	0(0)	7(18)	1(3)	6(14)	↓0(0)
	腹部被毛汚濁	0(0)	0(0)	1(3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	外生殖器周囲被毛汚濁	4(11)	3(8)	1(3)	3(9)	0(0)	0(0)	1(2)	1(3)
	触毛脱毛	0(0)	4(11)	0(0)	2(6)	13(33)	9(29)	12(29)	11(29)
胸腺	腫大	1(3)	1(3)	0(0)	0(0)	10(25)	↓1(3)	6(14)	4(11)
脾臓	腫大	5(14)	5(13)	8(20)	2(6)	6(15)	2(6)	5(12)	3(8)
肺	結節・腫瘍	8(22)	9(24)	13(33)	6(17)	8(20)	2(6)	4(10)	2(5)
肝臓	退色	3(8)	2(5)	1(3)	0(0)	1(3)	0(0)	1(2)	0(0)
	暗調化	0(0)	0(0)	0(0)	↑7(20)	0(0)	0(0)	0(0)	↑17(45)
	腫大	1(3)	1(3)	0(0)	3(9)	1(3)	1(3)	1(2)	↑6(16)
	結節・腫瘍	12(32)	12(32)	19(48)	↑24(69)	2(5)	4(13)	3(7)	5(13)
腎臓	退色	2(5)	4(11)	6(15)	↑8(23)	1(3)	2(6)	1(2)	1(3)
膀胱	尿うっ滞	1(3)	3(8)	3(8)	4(11)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
卵巢	囊胞	-	-	-	-	10(25)	10(32)	14(33)	14(37)
	卵巢嚢に液体充滿	-	-	-	-	11(28)	5(16)	15(36)	10(26)
子宮	子宮角壁肥厚	-	-	-	-	6(15)	10(0)	↓1(2)	2(5)
精囊	肥大	16(43)	18(47)	16(40)	↓5(14)	-	-	-	-
凝固腺	肥大	11(30)	7(18)	8(20)	↓0(0)	-	-	-	-
皮膚	脱毛	3(8)	5(13)	5(13)	8(23)	3(8)	0(0)	0(0)	4(11)
胸腔	胸水	1(3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3)

表中の数値は発生数と、()内に発生率、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑ ↓↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表1-3〉 肉眼病理検査 死亡・切迫屠殺動物

性別		死亡・切迫屠殺動物							
		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
臓器・所見 \ 検査動物数		13	12	10	15	10	19	7	12
外観	瘠瘦	2(15)	0(0)	3(30)	3(20)	1(10)	↑11(58)	2(29)	4(33)
	腹部被毛汚濁	0(0)	0(0)	1(10)	↑5(33)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	外生殖器周囲被毛汚濁	4(31)	3(25)	5(50)	6(40)	2(20)	5(26)	0(0)	2(17)
	触毛脱毛	0(0)	0(0)	0(0)	1(7)	6(60)	↓2(11)	1(14)	4(33)
胸腺	腫大	1(8)	2(17)	1(10)	1(7)	2(20)	2(11)	0(0)	1(8)
脾臓	腫大	4(31)	4(33)	2(20)	2(13)	5(50)	7(37)	4(57)	3(25)
肺	結節・腫瘍	0(0)	2(17)	1(10)	3(20)	1(10)	3(16)	2(29)	2(17)
肝臓	退色	2(15)	4(33)	2(20)	0(0)	4(40)	5(26)	0(0)	↓0(0)
	暗調化	0(0)	0(0)	0(0)	↑5(33)	0(0)	0(0)	0(0)	3(25)
	腫大	3(23)	1(8)	1(10)	4(27)	2(20)	0(0)	2(29)	0(0)
	結節・腫瘍	2(15)	3(25)	2(20)	3(20)	0(0)	0(0)	1(14)	3(25)
腎臓	退色	4(31)	2(17)	3(30)	3(20)	2(20)	↑12(63)	3(43)	4(33)
膀胱	尿うっ滞	3(23)	5(42)	↑7(70)	9(60)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
卵巢	嚢胞	-	-	-	-	1(10)	1(5)	1(14)	2(17)
	卵巢嚢に液体充満	-	-	-	-	1(10)	4(21)	1(14)	1(8)
精囊	肥大	1(8)	3(25)	0(0)	1(7)	-	-	-	-
凝固腺	肥大	1(8)	2(17)	0(0)	1(7)	-	-	-	-
皮膚	脱毛	0(0)	0(0)	0(0)	1(7)	0(0)	0(0)	1(14)	0(0)
胸腔	胸水	0(0)	0(0)	1(10)	1(7)	1(10)	8(42)	3(43)	4(33)

表中の数値は発生数と、()内に発生率、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表1-4〉 肉眼病理検査 全動物

性別		全動物							
		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
臓器・所見\検査動物数		60	60	60	60	60	60	59	60
外観	瘠瘦	4(7)	1(2)	3(5)	3(5)	4(7)	↑11(18)	2(3)	7(12)
	過肥	0(0)	2(3)	0(0)	0(0)	7(12)	↓1(2)	6(10)	↓0(0)
	腹部被毛汚濁	0(0)	0(0)	2(3)	↑5(8)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	外生殖器周囲被毛汚濁	9(15)	8(13)	7(12)	12(20)	2(3)	5(8)	1(2)	3(5)
	触毛脱毛	0(0)	↑6(10)	0(0)	3(5)	21(35)	12(20)	19(32)	15(25)
胸腺	腫大	2(3)	3(5)	1(2)	1(2)	12(20)	↓3(5)	7(12)	6(10)
脾臓	腫大	9(15)	9(15)	12(20)	4(7)	11(18)	10(17)	10(17)	7(12)
肺	結節・腫瘍	9(15)	11(18)	14(23)	9(15)	10(17)	6(10)	6(10)	6(10)
肝臓	退色	7(12)	7(12)	3(5)	↓0(0)	6(10)	5(8)	2(3)	↓0(0)
	暗調化	0(0)	0(0)	0(0)	↑21(35)	0(0)	0(0)	0(0)	↑29(48)
	腫大	4(7)	2(3)	1(2)	10(17)	3(5)	1(2)	3(5)	↑12(20)
	結節・腫瘍	15(25)	15(25)	22(37)	↑30(50)	2(3)	4(7)	4(7)	↑9(15)
腎臓	退色	6(10)	8(13)	10(17)	11(18)	4(7)	↑14(23)	4(7)	5(8)
膀胱	尿うっ滞	4(7)	9(15)	10(17)	↑14(23)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	14(23)	12(20)	18(31)	19(32)
	卵巣嚢に液体充満	-	-	-	-	13(22)	10(17)	18(31)	13(22)
子宮	子宮角壁肥厚	-	-	-	-	6(10)	↓0(0)	3(5)	2(3)
精囊	肥大	18(30)	22(37)	17(28)	↓6(10)	-	-	-	-
凝固腺	肥大	13(22)	10(17)	9(15)	↓1(2)	-	-	-	-
皮膚	脱毛	3(5)	5(8)	5(8)	↑10(17)	4(7)	0(0)	2(3)	4(7)
胸腔	胸水	1(2)	0(0)	1(2)	1(2)	1(2)	↑8(13)	3(5)	5(8)

表中の数値は発生数と、()内に発生率、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本(ヘマトキシリン・エオジン染色)を作製し、鏡検した。

脳、脊髄、末梢神経(坐骨神経)、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨・骨髄(胸骨、大腿骨)、リンパ節(頸部、腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、眼球および付属腺、骨格筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表 2 に示す。

投与と関係した変化は肝臓(5000 ppm 群の雌雄、500 ppm 群の雄)にみられた。5000 ppm 群において、肝臓の小葉中心性肝細胞腫大が 52 週および 78 週後の計画屠殺例の雌雄(表 2-1、2-2)、死亡・切迫殺例の雄(表 2-3)において増加し、びまん性肝細胞腫大は 78 週後計画屠殺例および死亡・切迫殺例の雌雄において増加した。また、変異肝細胞巣が 78 週後計画屠殺例の雌雄において増加した。500 ppm 群においても、肝臓の小葉中心性肝細胞腫大が 52 週後計画屠殺例の雄で増加した。これらの病変は全動物の集計(表 2-4)でも 500 ppm および/または 5000 ppm 群の雌雄で有意に増加しており、検体投与によるものと考えられる。

上記以外にも発生頻度が対照群に比して有意に増減した病変が認められたが、いずれも検体投与に起因するものとは考えられない。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表2-1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物

性別		52週計画屠殺動物							
		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
脾臓	リンパ球系細胞過形成	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	2/10	1/10
胃	粘膜上皮過形成	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	4/10	5/10	3/10	↓0/10	0/10	0/10	2/10	0/10
	小葉中心性肝細胞腫大	0/10	0/10	↑5/10	↑10/10	0/10	0/10	1/10	↑9/10
	変異肝細胞巣	0/10	0/10	0/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10
	小肉芽腫	5/10	5/10	3/10	↓0/10	4/10	4/10	6/10	3/10
	単核細胞浸潤	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
腎臓	糸球体メサンキウム肥厚	3/10	4/10	5/10	1/10	4/10	6/10	3/10	1/10
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	4/10	3/10	1/10	1/10
膀胱	腔拡張	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
子宮角	腺上皮の嚢胞状増生	-	-	-	-	0/10	0/10	2/10	0/10
精囊	精細管萎縮	2/10	3/10	1/10	2/10	-	-	-	-
	分泌物うっ滞	7/10	5/10	3/10	3/10	-	-	-	-
凝固腺	分泌物うっ滞	7/10	5/10	3/10	3/10	-	-	-	-
甲状腺	濾胞拡張	3/10	3/10	3/10	4/10	0/10	2/10	3/10	2/10
副腎	被膜下細胞増生	0/10	3/10	3/10	1/10	5/10	9/10	7/10	↑10/10
大脳	石灰化	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
ハート腺	腺上皮過形成	1/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表2-2〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 計画屠殺動物 つづき

性別		78週計画屠殺動物							
		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
心臓	心筋萎縮/線維化	1/37	1/38	↑7/40	3/35	0/40	1/31	0/42	1/38
胸腺	動脈炎	1/37	0/38	0/40	1/35	1/40	2/31	0/42	0/38
脾臓	リンパ球系細胞過形成	4/37	3/38	2/40	0/35	11/40	3/31	7/42	↓3/38
胃	粘膜上皮過形成	8/37	7/38	13/40	6/35	6/40	8/31	3/42	6/38
肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	12/37	9/38	6/40	↓0/35	2/40	1/31	2/42	0/38
	小葉中心性肝細胞腫大	3/37	3/38	6/40	↑12/35	0/40	0/31	0/42	↑21/38
	びまん性肝細胞腫大	3/37	0/38	2/40	↑17/35	0/40	0/31	0/42	↑14/38
	変異肝細胞巢	5/37	8/38	9/40	↑22/35	2/40	1/31	3/42	↑10/38
	小肉芽腫	12/37	9/38	7/40	↓1/35	14/40	10/31	15/42	13/38
腎臓	単核細胞浸潤	0/37	0/38	0/40	0/35	1/40	2/31	2/42	1/38
	糸球体硬化症	6/37	6/38	2/40	6/35	0/40	1/31	1/42	2/38
	糸球体メサンキウム肥厚	30/37	30/38	35/40	26/35	38/40	25/31	35/42	↓29/38
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	20/40	15/31	28/42	22/38
膀胱	腔拡張	3/37	3/38	4/40	5/35	0/40	0/31	0/42	0/38
子宮角	腺上皮の嚢胞状増生	-	-	-	-	19/40	13/31	17/42	11/38
精巣	精細管萎縮	14/37	17/38	21/40	10/35	-	-	-	-
精囊	分泌物うっ滞	27/37	26/38	22/40	↓11/35	-	-	-	-
凝固腺	分泌物うっ滞	21/37	21/38	18/40	↓5/35	-	-	-	-
甲状腺	濾胞拡張	16/37	14/38	14/40	9/35	10/40	13/31	14/42	6/38
副腎	被膜下細胞増生	15/37	16/38	19/40	12/35	30/40	23/31	26/42	27/38
大脳	石灰化	3/37	6/38	8/40	5/35	5/40	7/31	3/42	10/38
ハート腺	腺上皮過形成	2/37	3/38	2/40	0/35	2/40	0/31	1/42	3/38

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表2-3〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 死亡・切迫屠殺動物

性別		死亡・切迫屠殺動物							
		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
心臓	心筋萎縮/線維化	1/13	1/12	2/10	4/15	0/10	1/19	0/7	3/12
胸腺	動脈炎	0/13	0/12	0/10	1/15	1/10	6/19	0/7	1/12
脾臓	リンパ球系細胞過形成	0/13	0/12	0/10	1/15	1/10	1/19	0/7	0/12
胃	粘膜上皮過形成	1/13	1/12	0/10	5/15	1/10	2/19	1/7	0/12
肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	3/13	0/12	1/10	1/15	0/10	0/19	0/7	0/12
	小葉中心性肝細胞腫大	0/13	0/12	0/10	↑6/15	0/10	0/19	1/7	4/12
	びまん性肝細胞腫大	0/13	0/12	0/10	↑6/15	0/10	0/19	0/7	↑5/12
	変異肝細胞巣	0/13	1/12	0/10	4/15	0/10	0/19	0/7	3/12
	小肉芽腫	0/13	0/12	0/10	0/15	0/10	2/19	0/7	1/12
	単核細胞浸潤	0/13	0/12	0/10	0/15	3/10	↓0/19	0/7	0/12
腎臓	糸球体硬化症	1/13	1/12	1/10	2/15	1/10	↑10/19	3/7	4/12
	糸球体メサンキウム肥厚	9/13	7/12	3/10	11/15	7/10	↓5/19	2/7	5/12
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	3/10	8/19	4/7	5/12
膀胱	膀胱拡張	9/13	6/12	7/10	10/15	0/10	0/19	0/7	0/12
子宮角	腺上皮の嚢胞状増生	-	-	-	-	1/10	2/19	2/7	2/12
精巣	精細管萎縮	2/13	1/12	1/10	4/15	-	-	-	-
精囊	分泌物うっ滞	12/13	8/12	6/10	12/15	-	-	-	-
凝固腺	分泌物うっ滞	12/13	8/12	6/10	12/15	-	-	-	-
甲状腺	濾胞拡張	3/13	2/12	2/10	6/15	4/10	6/19	4/7	2/12
副腎	被膜下細胞増生	2/13	2/12	1/10	5/15	5/10	7/19	3/7	7/12
大脳	石灰化	1/13	0/12	0/10	0/15	1/10	1/19	1/7	1/12
ハート腺	腺上皮過形成	2/13	0/12	0/10	0/15	0/10	0/19	0/7	0/12

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisher の直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表2-4〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 全動物

性別		全動物							
		雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
心臓	心筋萎縮/線維化	2/60	2/60	↑9/60	7/60	0/60	2/60	0/59	4/60
胸腺	動脈炎	1/60	0/60	0/60	2/60	2/60	↑8/60	0/59	1/60
脾臓	リンパ球系細胞過形成	4/60	3/60	2/60	1/60	12/60	6/60	9/59	↓4/60
胃	粘膜上皮過形成	9/60	9/60	13/60	11/60	7/60	10/60	4/59	6/60
肝臓	小葉中心性肝細胞脂肪化	19/60	14/60	↓10/60	↓1/60	2/60	1/60	4/59	0/60
	小葉中心性肝細胞腫大	3/60	3/60	↑11/60	↑28/60	0/60	0/60	2/59	↑34/60
	びまん性肝細胞腫大	3/60	0/60	2/60	↑23/60	0/60	0/60	0/59	↑19/60
	変異肝細胞巣	5/60	9/60	9/60	↑27/60	3/60	1/60	3/59	↑13/60
	小肉芽腫	17/60	14/60	10/60	↓1/60	18/60	16/60	21/59	17/60
腎臓	単核細胞浸潤	1/60	0/60	0/60	0/60	4/60	2/60	2/59	2/60
	糸球体硬化症	7/60	7/60	3/60	8/60	1/60	↑11/60	4/59	6/60
	糸球体/サンキウム肥厚	42/60	41/60	43/60	38/60	49/60	↓36/60	40/59	↓35/60
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	27/60	26/60	33/59	28/60
膀胱	膀胱拡張	12/60	10/60	11/60	15/60	0/60	0/60	0/59	0/60
子宮角	腺上皮の嚢胞状増生	-	-	-	-	20/60	15/60	21/59	13/60
精巣	精細管萎縮	18/60	21/60	23/60	16/60	-	-	-	-
精囊	分泌物うっ滞	46/60	39/60	↓31/60	↓26/60	-	-	-	-
凝固腺	分泌物うっ滞	40/60	34/60	↓27/60	↓20/60	-	-	-	-
甲状腺	濾胞拡張	22/60	19/60	19/60	19/60	14/60	21/60	21/59	10/60
副腎	被膜下細胞増生	17/60	21/60	23/60	18/60	40/60	39/60	36/59	44/60
大脳	石灰化	5/60	6/60	8/60	5/60	6/60	8/60	4/59	11/60
ハート腺	腺上皮過形成	5/60	3/60	3/60	↓0/60	2/60	0/60	1/59	3/60

表中の分数は病変発生数/検査動物数、-は該当しないことを示す

Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表3に、腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表4にそれぞれ示す。

5000 ppm 群において、肝細胞腺腫・癌の発生総数が対照群雄 17/60 例 (28.3%)、雌 1/60 例 (1.7%) に対し、5000 ppm 群雄 29/60 例 (48.3%)、雌 9/60 例 (15.0%) と有意に増加した (下表)。しかし、5000 ppm 群の頻度を背景データの雄 316/891 例 (35.5%) および雌 54/890 例 (6.1%) と比較すると、雄では有意差がなく、雌においてのみ有意差が認められた。さらに、雌でも背景データの 11 ロットの動物のうち、比較的高い発生を示した 6 ロットの頻度 41/479 例 (8.6%) と 5000 ppm 群雌を比較すると、発生率は高いものの有意差は認められなかった。

肝臓所見	投与量(ppm)				背景データ	
	0	50	500	5000	11ロット	6ロット
肝細胞腺腫 雄	9/60 (15.0)	9/60 (15.0)	13/60 (21.7)	15/60 (25.0)	238/891 (26.7)	130/479 (27.1)
肝細胞腺腫 雌	0/60 (0)	2/60 (3.3)	1/59 (1.7)	↑5/60 (8.3)	46/890 (5.2)	36/479 (7.5)
肝細胞癌 雄	8/60 (13.3)	7/60 (11.7)	8/60 (13.3)	14/60 (23.3)	81/891 (9.1)	41/479 (8.6)
肝細胞癌 雌	1/60 (1.7)	1/60 (1.7)	0/59 (0)	4/60 (6.7)	8/890 (0.9)	5/479 (1.0)
肝細胞腺腫・癌 雄	17/60 (28.3)	16/60 (26.7)	21/60 (35.0)	↑29/60 (48.3)	316/891 (35.5)	171/479 (35.7)
肝細胞腺腫・癌 雌	1/60 (1.7)	3/60 (5.0)	1/59 (1.7)	↑9/60 (15.0)	54/890 (6.1)	41/479 (8.6)

表中の分数は病変発牛数/検査動物数、()内に発生率を示す

Fisherの直接確率計算法 †: P<0.05, ††: P<0.01

肝臓腫瘍以外に対照群と投与群の間の統計学的有意差はみとめられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

<表3-1> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 (計画屠殺動物)

性別		雄				雌				
臓器・所見\投与量(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000	
52週	不特定部位	悪性リンパ腫(M)	0/10	0/10	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
	肺	腺腫(B)	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/10	1/10
		腺癌(M)	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	1/10	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10
		肝細胞癌(M)	0/10	0/10	0/10	3/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	脾臓	島細胞腺腫(B)	0/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10	1/10	0/10	0/10
	ハート腺	腺腫(B)	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10
78週	不特定部位	悪性リンパ腫(M)	2/37	1/38	1/40	0/35	4/40	2/31	4/42	3/38
	脾臓	血管腫(B)	0/37	0/38	0/40	1/35	0/40	0/31	0/42	0/38
		血管肉腫(M)	0/37	0/38	0/40	0/35	2/40	1/31	0/42	0/38
	肺	腺腫(B)	6/37	8/38	8/40	2/35	8/40	7/31	7/42	7/38
		腺癌(M)	5/37	6/38	4/40	5/35	3/40	2/31	1/42	1/38
	胃	乳頭腫(B)	0/37	0/38	0/40	0/35	0/40	1/31	0/42	0/38
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	7/37	7/38	11/40	15/35	0/40	2/31	1/42	3/38
		血管腫(B)	0/37	0/38	1/40	0/35	1/40	0/31	1/42	0/38
		肝細胞癌(M)	7/37	6/38	7/40	7/35	1/40	1/31	0/42	2/38
		肝芽腫(M)	1/37	0/38	0/40	0/35	0/40	0/31	0/42	0/38
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0/40	1/31	0/42	0/38
		黄体腫(B)	-	-	-	-	0/40	1/31	0/42	0/38
		腺腫(B)	-	-	-	-	2/40	0/31	0/42	0/38
	子宮角	血管腫(B)	-	-	-	-	1/40	0/31	0/42	0/38
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0/40	1/31	0/42	1/38
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/40	0/31	1/42	0/38
	子宮頸部	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1/40	0/31	0/42	0/38
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/40	1/31	0/42	0/38
	精巣	間細胞腫(B)	1/37	0/38	0/40	1/35	-	-	-	-
	下垂体	前葉腺腫(B)	0/37	1/38	1/40	0/35	3/40	1/31	1/42	0/38
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0/37	2/38	1/40	0/35	0/40	0/31	0/42	0/38
	ハート腺	腺腫(B)	4/37	2/38	4/40	2/35	2/40	1/31	2/42	0/38
	皮膚	脂肪腫(B)	0/37	0/38	0/40	0/35	1/40	0/31	0/42	0/38
		脂肪肉腫(M)	0/37	0/38	0/40	0/35	0/40	0/31	1/42	0/38
		平滑筋肉腫(M)	0/37	0/38	1/40	0/35	1/40	0/31	0/42	0/38
	乳腺	腺癌(M)	-	-	-	-	0/40	1/31	1/42	0/38

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法 ↑: P<0.05、↑↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原休-マウス発がん性〉

〈表 3-2〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 (死亡・切迫屠殺動物)

性別		雄				雌				
臓器・所見\投与量(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000	
死亡・切迫屠殺	不特定部位	悪性リンパ腫(M)	3/13	2/12	1/10	2/15	2/10	4/19	3/7	1/12
		骨髄性白血病(M)	0/13	0/12	0/10	0/15	1/10	1/19	0/7	1/12
	脾臓	血管肉腫(M)	0/13	0/12	0/10	0/15	0/10	0/19	1/7	0/12
	肺	腺腫(B)	1/13	0/12	0/10	2/15	0/10	2/19	0/7	0/12
		腺癌(M)	0/13	1/12	1/10	2/15	0/10	0/19	0/7	2/12
	肛門	扁平上皮癌(M)	0/13	0/12	0/10	0/15	0/10	1/19	0/7	0/12
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	1/13	1/12	1/10	0/15	0/10	0/19	0/7	0/12
		胆管腫(B)	0/13	1/12	0/10	0/15	0/10	0/19	0/7	0/12
		血管腫(B)	0/13	0/12	0/10	0/15	0/10	0/19	0/7	1/12
		肝細胞癌(M)	1/13	1/12	1/10	4/15	0/10	0/19	0/7	2/12
		血管肉腫(M)	0/13	0/12	0/10	0/15	0/10	1/19	0/7	0/12
	腎臓	腺腫(B)	0/13	0/12	0/10	0/15	0/10	1/19	0/7	0/12
	卵巣	黄体腫(B)	-	-	-	-	0/10	0/19	0/7	1/12
	子宮角	血管腫(B)	-	-	-	-	1/10	0/19	0/7	1/12
	包皮腺	扁平上皮癌(M)	1/13	0/12	0/10	0/15	-	-	-	-
	下垂体	悪性膠細胞腫(M)	0/13	1/12	0/10	0/15	0/10	0/19	0/7	0/12
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0/13	1/12	0/10	0/15	0/10	0/19	0/7	0/12
	骨	骨肉腫(M)	0/13	0/12	0/10	0/15	0/10	0/19	1/7	0/12
	ハート腺	腺腫(B)	0/13	0/12	0/10	1/15	0/10	0/19	1/7	0/12
	皮膚	血管肉腫(M)	0/13	1/12	0/10	0/15	0/10	0/19	0/7	0/12
		平滑筋肉腫(M)	0/13	1/12	0/10	0/15	0/10	0/19	0/7	0/12
	乳腺	腺癌(M)	-	-	-	-	1/10	0/19	0/7	1/12
	腹腔	平滑筋肉腫(M)	0/13	0/12	0/10	0/15	1/10	0/19	0/7	0/12

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法 ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

〈表 3-3〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 (全動物)

性別		雄				雌				
臓器・所見\投与量(ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000	
全動物	不特定部位	悪性リンパ腫(M)	5/60	3/60	4/60	2/60	6/60	6/60	7/59	5/60
		骨髄性白血病(M)	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	1/60	0/59	1/60
	脾臓	血管腫(B)	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60	0/59	0/60
		血管肉腫(M)	0/60	0/60	0/60	0/60	2/60	1/60	1/59	0/60
	肺	腺腫(B)	8/60	8/60	8/60	4/60	8/60	10/60	7/59	8/60
		腺癌(M)	5/60	7/60	6/60	7/60	3/60	2/60	1/59	4/60
	胃	乳頭腫(B)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/59	0/60
	肛門	扁平上皮癌(M)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/59	0/60
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	9/60	9/60	13/60	15/60	0/60	2/60	1/59	15/60
		胆管腫(B)	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/59	0/60
		血管腫(B)	0/60	0/60	1/60	0/60	1/60	0/60	1/59	1/60
		肝細胞癌(M)	8/60	7/60	8/60	14/60	1/60	1/60	0/59	4/60
		血管肉腫(M)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/59	0/60
		肝芽腫(M)	1/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/59	0/60
	膵臓	島細胞腺腫(B)	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/59	0/60
	腎臓	腺腫(B)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/59	0/60
	卵巣	顆粒膜細胞腫(B)	-	-	-	-	0/60	1/60	0/59	0/60
		黄体腫(B)	-	-	-	-	0/60	1/60	0/59	1/60
		腺腫(B)	-	-	-	-	2/60	0/60	0/59	0/60
	子宮角	血管腫(B)	-	-	-	-	2/60	0/60	0/59	1/60
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0/60	1/60	0/59	1/60
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/60	0/60	1/59	0/60
	子宮頸部	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	1/60	0/60	0/59	0/60
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	0/60	1/60	0/59	0/60
	精巣	間細胞腫(B)	1/60	0/60	0/60	1/60	-	-	-	-
	包皮腺	扁平上皮癌(M)	1/60	0/60	0/60	0/60	-	-	-	-
	下垂体	前葉腺腫(B)	0/60	1/60	1/60	0/60	3/60	1/60	1/59	0/60
		悪性膠細胞腫(M)	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/59	0/60
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0/60	3/60	2/60	0/60	0/60	1/60	0/59	0/60
	骨	骨肉腫(M)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/59	0/60
ハーパー腺	腺腫(B)	4/60	2/60	4/60	3/60	2/60	1/60	3/59	1/60	
皮膚	脂肪腫(B)	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60	0/59	0/60	
	脂肪肉腫(M)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/59	0/60	
	血管肉腫(M)	0/60	1/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/59	0/60	
	平滑筋肉腫(M)	0/60	1/60	1/60	0/60	1/60	0/60	0/59	0/60	
乳腺	腺癌(M)	-	-	-	-	1/60	1/60	1/59	1/60	
腹腔	平滑筋肉腫(M)	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60	0/59	0/60	

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性、(M)は悪性腫瘍、-は該当しないことを示す
Fisherの直接確率計算法 †↓: P<0.05、†↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

各群における腫瘍発生数、担腫瘍動物数、良性および悪性腫瘍数は下表のとおりであり、明らかな腫瘍の発生数の増加は各用量群に見られなかった。

〈表4〉 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

性別		雄				雌				
所見\投与量 (ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000	
合計	検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	60	
	腫瘍数	(B)	22	25	29	24	20	20	13	18
		(M)	20	20	19	23	16	15	13	15
	腫瘍総数		42	45	48	47	36	35	26	33
	担腫瘍動物数 [§]	(B)	18	21	23	22	17	13	12	18
		(M)	18	20	16	21	14	13	11	13
担腫瘍動物総数 [§]		33	36	32	40	29	23	22	27	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

[§]Fisherの直接確率計算法で有意差なし

以上の結果から検体の18ヶ月間飼料混入投与による影響として、5000 ppm群の雌雄に体重増加抑制、びまん性および小葉中心性の肝細胞腫大の増加を起こした。500 ppm群の雄にも小葉中心性肝細胞腫大の増加がみられた。従って無毒性量は雄で50 ppm、雌で500 ppm(雄では4.75、雌では47.5 mg/kg/dayに相当)と判断される。また、催腫瘍性は、肝臓の肝細胞腺腫・癌数の若干の増加ならびに変異肝細胞巣の増加より全く否定はできないが、その程度は著しく弱いと判断される。

申請者の考察：

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

⑮ 繁殖毒性試験

ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 毒 A18)

試験機関: (財)日本生物科学研究所

(GLP 対応)

報告書作成年: 1987 年

検体の純度: %

供試動物 : Crl:CD 系ラット(投与開始時 4 週齢)、1 群雌雄各 25 匹

投与期間 : 1986 年 3 月 25 日～1986 年 11 月 2 日

P 世代; 投与開始から F1 児離乳までの約 15 週間

F1 世代; 離乳時から F2 児離乳までの約 15 週間

F2 世代; 離乳時まで

投与方法 : 検体を 50、500、5000 ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。なお対照群には検体を混合しない基礎飼料を摂取させた。

検体混合飼料は分析し、4 週間の安定性を確認した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目 :

方法および概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および生死; 全動物の全検査期間にわたり、毎日観察した。

交配および妊娠の確認; 交配は雄と雌を 1 対 1 で同居させ、翌日膈内精子または膈栓の有無により交尾を確認し、この日を妊娠 0 日とした。妊娠の確認は出産で行なった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-ラット繁殖>

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育(8週)	雌雄1:1で交配。交配は膣内精子・膣栓により確認(妊娠0日)	体重と餌を週1回測定
	交配(3週)		交配状況の観察 同居開始から交配確認までの期間
	妊娠(3週)		妊娠0、1、7、14、21日に体重を測定 摂餌量を妊娠7、14、21日に測定
	出産		出産状況の観察 新生児数、死産児数、外表異常、性別および生存児体重測定 母動物の出産後1、4、7、14、21日に体重および摂餌量を測定
	哺育(3週)		出生後4日目に各回復児数を雌雄4匹に調整(不可能な場合は雌雄計8匹) 出生直後に児動物の性別判定 児動物の身体発育に関する観察を随時実施
F1	離乳	生後21日目に継代用の各群雌雄25匹を全腹より1匹ずつ無作為に選抜。 P雌雄屠殺	母動物について剖検後、対照群と最高投与量群の病理組織検査。また、継代用以外の児動物を殺処分し、肉眼的病理検査
	生育(8週)		F1雌雄の性成熟観察(選抜動物)
	交配(3週)		(P世代に準ずる)
	妊娠(3週)		(P世代に準ずる)
	出産		(P世代に準ずる)
F2	哺育(3週間)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	離乳	(F1世代に準ずる)	(F1世代に準ずる)
	生育 生後21日		F2児屠殺、肉眼的病理検査

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

繁殖性に関する指標；交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\begin{aligned} \text{交尾率(\%)} &= \frac{\text{交尾動物数(確認された数)}}{\text{交配動物数(同居させた数)}} \times 100 \\ \text{(交配率)} & \\ \text{妊娠率(\%)} &= \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾動物数(確認された数)}} \times 100 \\ \text{(受胎率)} & \\ \text{出産率(\%)} &= \frac{\text{生存児を出産した腹数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100 \\ \text{新生児生存率(\%)} &= \frac{\text{生後4日目における生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100 \\ \text{離乳率(\%)} &= \frac{\text{離乳時の生存児数}}{\text{生後4日目における生存児数}} \times 100 \end{aligned}$$

肉眼的病理検査；各世代の雌雄について、主要器官の異常の有無に留意して剖検し、交配を行なった雌雄については卵巣および精巣重量を測定した。

病理組織学的検査；各世代の雌雄の親動物を対象にして、対照群および高投与量群の臍、子宮、卵巣、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、下垂体および肉眼的異常のみられた組織は病理組織学的観察を行なった。

結果：概要を以下に示す。

[親世代の死亡/症状]

P世代：雌雄とも全ての投与群で死亡あるいは瀕死の動物はみられなかった。

雄について、口吻部被毛汚染、眼瞼の被毛汚染、切歯の不正咬合が散見された。

雌について、5000 ppm 群の1匹に切歯の不正咬合、口吻部および眼瞼の被毛汚染がみられた。同群の他の1匹には一過性の出血(出血部位不明)がみられた。対照、50 および 500 ppm 群に異常は観察されなかった。

F1世代：雄について、対照および 50 ppm 群に眼瞼等の被毛汚染がみられた。

5000 ppm 群の1匹に9週齢以後に切歯の不正咬合、眼瞼および口吻部被毛汚染、11週齢で削瘦がみられたため屠殺した。

雌について、5000 ppm 群の1匹に切歯の不正咬合および眼瞼被毛の汚染がみられた。50 ppm 群の1匹は分娩時に死亡した。

[親世代の体重]

P 世代: 雄の 5000 ppm 群では生育期間の 4 週以降に有意な増加抑制がみられた。

雌の 5000 ppm 群では生育期間の 4 および 6~8 週に有意な体重増加抑制が認められ、妊娠および哺育期間中についても有意な増加抑制がみられた。

F1 世代: 雄の 5000 ppm 群では 9 および 10 週齢(生育期間の 6、7 週)で有意な増加抑制がみられた。雌の 5000 ppm 群では 3~5 週齢(生育期間の 0~2 週)で有意な増加抑制がみられたが、6~10 週齢では有意な差はみられなかった。また、雌の 5000 ppm 群は妊娠 0、7~21 日、哺育 1~14 日に有意な増加抑制がみられた。

各世代の雌雄とも 50 および 500 ppm 群の体重に投与による影響はみられなかった。

[摂餌量]

P 世代: 雄の 5000 ppm 群では生育期間の 1、6 および 8 週に有意な減少がみられた。雄の 500 ppm 群では生育 7 週にのみ一過性に有意な増加がみられた。雌の 5000 ppm 群では生育期間の 1 および 3 週に有意な減少がみられ、妊娠 21 日にも有意な減少がみられた。哺育期間の摂餌量には投与による影響はみられなかった。

F1 世代: 雄の 5000 ppm 群では 5 週齢(生育期間の 2 週)に有意な減少がみられたが、その他の週では投与による影響はみられなかった。雌の摂餌量は生育期間中に投与による影響は認められず、5000 ppm 群の摂餌量が妊娠 14 日に有意な減少を示したが、その他の週および哺育期間中に有意な差は認められなかった。

各世代の雌雄とも 50 および 500 ppm 群の摂餌量に投与による影響はみられなかった。

[繁殖成績]

P 世代: 交尾率、妊娠率、妊娠期間、出産率、性比に投与による影響はみられなかった。5000 ppm 群の生存新生児数が有意な減少を示したが、死産児数に有意な差はみられなかった。

F1 世代: 交尾率、妊娠率、妊娠期間、出産率、生存新生児数、死産児数、性比に投与による影響はみられなかった。

親動物の交配能力および繁殖成績では、各世代、各交配において一定した変化はみられず、投与による影響はないと考えられた。

[児動物への影響]

F1 児: 5000 ppm 群の出生時および 1 日齢の生存新生児数は有意な低下を示したが、4~21 日齢の新生児数および生存率に投与による影響はみられなかった。新生児の体重変化について、雌雄とも投与による影響は認められなかった。身体発育分化(耳介開展、被毛の発生、切歯萌出、眼瞼開裂、精巣下降)に投与による影響は認められず、選抜された F1 児の性成熟(包皮開裂、膣開口)にも投与による影響は認められなかった。

選抜されなかった F1 児の肉眼的病理検査では 500 ppm 群の 1 匹に水腎症が、

5000 ppm 群の 104 匹中 5 匹(1 腹)には全身の粗毛がみられ、そのうち 2 匹に体表の蒼白および皮下脂肪の発育不全がみられた。また、5000 ppm 群の他の 5 匹(1 腹)には全身の粗毛がみられた。

F2 児： 出生時の生存新生児数、新生児生存率、離乳率に投与による影響はみられなかった。

新生児の体重変化について、雄の 5000 ppm 群では出生 21 日に有意な低下を示したが、雌には投与による影響は認められなかった。

雄の 500 ppm 群では眼瞼開裂の出現率に有意な増加がみられたが、5000 ppm 群では身体発育分化(耳介開展、被毛の発生、切歯萌出、眼瞼開裂、精巣下降)に影響は認められず、雌では何れの投与群においても投与による影響はみられなかった。

F2 児の離乳時の肉眼的病理検査では 50 ppm 群の 1 腹の 1 匹および 500 ppm 群の 2 腹の各 1 匹に水腎症がみられたが、その他の群に異常は観察されなかった。

F1 および F2 新生児の外表観察および剖検では、投与に関連する一定した変化は認められず、発生した全ての異常は、偶発的なものと考えられる。

また、児動物の生存率においても、F1、F2 児ともに投与に関連する一定した変化はみられなかった。

〔病理所見〕

P 世代： 交尾しなかった雄および妊娠させなかった雄、すなわち対照群の 3 匹、50、500、5000 ppm 群のそれぞれ 1 匹は屠殺し、剖検を行なった結果、500 ppm 群の 1 匹に精巣萎縮がみられ、その他の動物に異常は観察されなかった。雌では不妊の 4 匹、全哺乳児が死亡した 1 匹、すなわち対照群の 2 匹、50、500、5000 ppm 群のそれぞれ 1 匹は屠殺し、剖検を行なったが、異常は観察されなかった。

最終解剖(F1 離乳時)では、雄の 50 ppm 群の 1 匹に精巣萎縮が、雄の 500 ppm 群の 1 匹に切歯の不正咬合、眼瞼被毛の赤褐色汚染、雄の 5000 ppm 群の 1 匹に眼瞼被毛の赤褐色汚染、他の 1 匹に腹腔内黄色結節がみられた。雌の 5000 ppm 群の 2 匹には胸腺の腫大あるいは肝臓の腫大がみられた。解剖時の臓器重量測定では、雌雄とも 5000 ppm 群の体重が有意な低下を示したが、精巣重量および対体重比、卵巣重量および対体重比に有意差は認められなかった。雌雄とも 50 および 500 ppm 群に投与による影響はみられなかった。

組織学的検査では雄の対照群および 5000 ppm 群の少数例に前立腺のリンパ球集簇および細胞浸潤、前立腺炎および下垂体の嚢胞形成がみられた。雌の対照群の 1 匹に下垂体の嚢胞形成およびコレステリン沈着、5000 ppm 群の 1 匹に胸腺腫および他の 1 匹に下垂体の嚢胞形成が認められた。

F1 世代： 瀕死状態、交尾しないあるいは妊娠させなかった雄 6 匹、すなわち対照

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

群の1匹、50、500 ppm 群の各2匹、5000 ppm 群の1匹は屠殺し、剖検を行なった結果、500 ppm 群の1匹に片側の精巣および精巣上体萎縮が、5000 ppm 群の1匹に切歯の不正咬合および精嚢の萎縮が認められ、その他の動物に異常は観察されなかった。雌では50 ppm 群の不妊の1匹および全哺乳児が死亡した1匹は屠殺し、分娩時に死亡した1匹は発見後に剖検した。50 ppm 群の分娩時に死亡した1匹のみに鼠径部被毛の赤褐色汚染、肝臓および腎臓の退色、副腎の腫大、膈および子宮の出血が認められた。

最終解剖(F2 離乳時)では、雄の500 ppm 群の1匹に片側の精巣腫大がみられ、雌では5000 ppm 群の1匹に眼瞼部の被毛の汚染および他の1匹に子宮の嚢胞形成が認められた。

解剖時の臓器重量測定では、雄の5000 ppm 群の体重が有意な低下を示し、精巣重量に影響はみられなかったが、同群の精巣重量対体重比は有意に高かった。雌では解剖時の体重、卵巣重量および対体重比に投与による影響はみられなかった。

組織学的検査では雄の対照群および5000 ppm 群の少数例に前立腺における細胞浸潤、精巣萎縮および精細管における合胞体形成、精巣上体における線維化、下垂体の嚢胞形成がみられた。雌の対照群と5000 ppm 群に異常は観察されなかった。

以上の結果から、2世代にわたって検体を飼料中に混入して投与した場合、5000 ppm 群においてはPおよびF1世代の親動物に対して体重増加抑制が認められ、P世代では摂餌量の減少も認められた。また、P世代の平均出生児数(F1児)の減少とともにF2児の体重増加抑制がみられた。F1およびF2児の新生児生存率や離乳率に投与による影響は認められず、5000 ppm 群は繁殖能に対して極めて軽度の影響を及ぼすものと考えられる。

500 ppm 以下の投与群では投与による影響は認められず、親動物および児動物に対する無毒性量(NOEL)は500 ppm(P世代:雄 42.24 mg/kg/day、雌 47.62 mg/kg/day、F1世代:雄 73.46 mg/kg/day、雌 75.71 mg/kg/day)であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

結果の概要[1]

世代		親 : P		児 : F1		親 : F1		児 : F2			
投与量 (ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000		
動物数	♂	25	25	25	25	25	25	25	25		
	♀	25	25	25	25	25	25	25	25		
親動物	一般状態										
	♂口吻部被毛汚染	2	1	1			1		1		
	眼瞼の被毛汚染		1	1	1	1	2		1		
	切歯不正咬合			1					1		
	消瘦								1		
	♀口吻部被毛汚染				1						
	眼瞼の被毛汚染				1				1		
	切歯不正咬合				1				1		
	出血				1						
	死亡数(%)	♂	0	0	0	0	0	0	0	1 (4.0) 消瘦	
		♀	0	0	0	0	0	1 (4.3) 分娩時	0	0	
	親動物	体重(g) (生育期間)	♂ 0週	122	121	121	121	48	49	48	46
			1週	177	176	177	175	83	87	82	80
			2週	234	232	235	230	133	139	132	129
			3週	288	286	288	280	189	195	188	183
			4週	337	334	334	321 ↓	243	251	242	235
			5週	375	369	369	353 ↓	297	305	294	285
			6週	411	402	405	381 ↓	339	346	336	322 ↓
			7週	436	427	427	405 ↓	374	383	370	354 ↓
		8週	458	450	450	427 ↓					
♀ 0週		0週	104	104	104	104	47	48	48	45 ↓	
		1週	138	140	140	140	79	80	79	74 ↓	
		2週	162	164	166	162	118	120	117	111 ↓	
		3週	185	185	187	178	149	152	149	143	
		4週	204	205	208	193 ↓	173	175	173	164	
		5週	219	219	221	209	198	199	197	187	
		6週	233	232	235	218 ↓	214	219	217	203	
		7週	244	241	247	227 ↓	228	233	234	218	
8週		254	252	256	235 ↓						
(妊娠期間)		0日	256	258	263	238 ↓	251	257	256	235 ↓	
		1日	263	262	270	243 ↓	256	260	261	242	
	7日	283	284	292	263 ↓	278	284	281	259 ↓		
	14日	314	314	322	289 ↓	307	313	308	282 ↓		
	21日	413	403	411	364 ↓	402	403	396	363 ↓		
(哺育期間)	1日	299	294	296	262 ↓	292	302	297	265 ↓		
	4日	316	315	312	286 ↓	310	315	311	284 ↓		
	7日	324	323	321	296 ↓	321	324	319	295 ↓		
	14日	336	333	332	309 ↓	335	340	333	311 ↓		
	21日	318	310	316	297 ↓	314	320	313	301		

空欄は所見なしを示す

Dunnett's t-test ↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01

P世代の生育期間の体重および摂餌量は0週目が4週齢で、F1世代の0週目は3週齢である

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

結果の概要[2]

世代		親 : P		児 : F1		親 : F1		児 : F2		
投与量 (ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000	
動物数	♂	25	25	25	25	25	25	25	25	
	♀	25	25	25	25	25	25	25	25	
親動物	摂餌量(g) (生育期間)	♂ 0週	/	/	/	/	13	13	13	12
		1週	19	19	19	16 ↓	21	20	19	21
		2週	25	25	25	25	23	23	22	21 ↓
		3週	26	26	27	26	25	24	24	25
		4週	28	28	28	27	28	28	27	28
		5週	28	27	28	26	28	28	27	29
		6週	28	28	29	26 ↓	29	30	29	28
		7週	28	29	31 ↑	29	28	28	28	28
		8週	29	28	30	27 ↓	/	/	/	/
	♀ 0週	/	/	/	/	12	12	13	12	
	1週	17	17	16	13 ↓	18	19	17	20	
	2週	20	19	20	19	20	20	19	20	
	3週	20	20	20	18 ↓	20	20	21	19	
	4週	20	20	20	18	22	20	20	20	
	5週	18	19	18	18	20	21	20	19	
	6週	20	20	21	19	21	21	21	21	
	7週	19	20	21	19	21	21	21	20	
	8週	20	20	20	18	/	/	/	/	
	(妊娠期間)	1日	22	20	21	20	19	18	19	19
		7日	22	22	23	20	23	23	23	21
		14日	23	23	23	22	23	25	23	20 ↓
		21日	26	25	25	22 ↓	24	26	25	23
	(哺育期間)	1日	18	15	17	16	18	19	18	20
		4日	40	43	38	37	40	38	38	36
		7日	40	42	42	40	43	46	40	43
		14日	52	54	56	48	57	59	54	54
		21日	68	78	79	69	74	75	71	77
	検体摂取量 (mg/kg/day)	(生育期間) ♂	0	4.09	42.24	407.84	0	7.18	73.46	759.55
		♀	0	4.77	47.62	453.31	0	7.65	75.71	802.79
	(妊娠期間)	1-3週	0	3.30	33.74	340.66	0	3.37	34.00	345.25
	(哺育期間)	1-3週	0	7.22	70.42	695.93	0	7.30	68.45	731.13
	剖検時体重	♂	550	539	538	507 ↓	524	531	510	487 ↓
♀		313	307	313	295 ↓	312	318	313	299	
精巣 ⁽¹⁾	重量(g)	3.57	3.44	3.47	3.51	3.47	3.41	3.42	3.49	
	対体重比(%)	0.653	0.641	0.648	0.693	0.666	0.645	0.673	0.719 ↑	
卵巣 ⁽¹⁾	重量(mg)	102.1	105.1	100.8	96.8	94.3	94.5	88.0	89.4	
	対体重比(%)	0.0327	0.0343	0.0324	0.0328	0.0304	0.0297	0.0282	0.0300	

空白は所見なしを示す

Dunnnett's t-test ↑: p<0.05, ↓: p<0.01.

生育期間の検体摂取量について、P世代は1-8週(4-13週齢)、F1世代は0-7週(3-10週齢)の結果を表す

(1) 精巣、卵巣重量および対体重比は両側合計の結果を示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

結果の概要[3]

世代		親：P				児：F1		親：F1		児：F2		
投与量 (ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000			
親動物	肉眼的病理検査 ⁽¹⁾	検査数♂	22(3)	24(1)	24(1)	24(1)	24(1)	23(2)	23(2)	24(1)		
		♀	23(2)	24(1)	24(1)	24(1)	25(0)	22(3)	25(0)	24(1)		
			所見									
	病理組織学検査 ⁽¹⁾	検査数♂	22(3)	-	-	24(1)	24(1)	-	-	24(1)		
		♀	23(2)	-	-	24(1)	25(0)	-	-	24(1)		
			所見									
	交尾率(%)	♂	96.0	100	100	96.0	96.0	96.0	92.0	100		
		♀	96.0	100	100	96.0	96.0	96.0	92.0	100		
	妊娠率(%)	♂	91.7	96.0	96.0	100	100	95.8	100	100		
		♀	91.7	96.0	96.0	100	100	95.8	100	100		
	出産率(%)		100	100	100	100	100	95.7	100	100		
	妊娠期間(日)		22.0	22.0	22.0	22.1	22.1	22.0	22.0	22.0		
	検査動物数 (腹数)		22	24	24	24	24	22	23	24		
	出生時の新生児数		16.0	15.0	16.0	13.7↓	15.1	13.7	14.0	14.1		
出生時の生存児数		15.8	14.7	15.6	13.5↓	14.7	13.5	13.7	13.8			
出生時の死産児数		0.2	0.3	0.3	0.3	0.4	0.3	0.4	0.3			
生存児数 1口		15.7	14.6	15.4	13.4↓	14.6	13.3	13.6	13.8			
4口(調整前)		14.4	14.3	14.0	13.0	13.5	12.3	12.9	13.0			
4日(調整後)		7.9	8.0	8.0	7.8	8.0	8.0	7.9	8.0			
21日		6.5	7.0	6.9	6.4	7.1	6.7	6.3	7.5			
外表異常												
性比 ♂(%)		49.6	48.2	46.8	46.0	56.8	49.3	52.1	52.0			
児動物	生存児体重 ♂											
	1日		6.6	6.7	6.5	6.5	6.6	6.7	6.7	6.3		
	4日 ⁽²⁾		8.5	9.1	8.8	8.4	8.8	9.1	9.2	8.4		
	7日		12.4	13.8	13.1	12.2	13.7	14.3	13.9	12.8		
	14日		26.4	28.7	26.2	25.4	28.6	29.0	29.7	25.9		
	21日		45.3	49.3	46.3	42.3	47.5	47.6	49.8	42.1↓		
	♀											
	1日		6.2	6.3	6.2	6.1	6.3	6.4	6.4	6.1		
	4日 ⁽²⁾		8.2	8.8	8.5	8.1	8.6	8.7	8.8	8.3		
	7日		12.2	13.6	13.1	12.4	13.2	13.5	13.5	12.7		
	14日		26.4	29.1	27.7	25.3	27.8	27.6	28.1	25.5		
	21日		44.5	47.6	46.8	40.9	45.0	44.9	47.1	41.3		
	新生児生存率(%)		89.9	95.7	88.1	95.3	90.6	89.9	91.8	93.4		
	離乳率(%)		81.5	88.5	86.5	82.3	89.0	83.8	80.4	94.3		
眼瞼開裂 ⁽³⁾	♂	73.9	94.8	86.8	58.3	75.9	93.8	96.7↑	74.0			
	♀	86.0	94.8	92.7	78.5	90.3	100.0	98.5	82.7			
臍開口 (日)		32.3	32.5	32.2	33.6	-	-	-	-			
包皮開裂 (日)		43.8	43.7	43.5	43.3	-	-	-	-			
肉眼的病理検査		検査数	92	119	116	104	170	147	146	181		
		所見										

空白は所見なし、-は実施していないことを示す

Dunnett's t-test ↑↓:p<0.05、↑↓:p<0.01

(1) ()内の数値は途中屠殺動物を表し、雌雄とも顕著な所見なし

(2) 同腹新生児数の調整後の体重

(3) 生後14日時点の観察新生児数に対する眼瞼開裂が認められた新生児の比率

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット催奇形〉

⑩ 催奇形性試験

(1) ラットにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A19)

試験機関: (株)日本生物科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: %

供試動物 : Crj:CD 系妊娠ラット(約 10 週齢)、1 群 24 匹

試験期間 : 器官形成(妊娠 6~15 日)期間 10 日間投与

(動物試験: 1985 年 9 月 16 日~1985 年 10 月 24 日)

投与方法 : 検体を 1%カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁し、0、100、300 および 1000 mg/kg/day の投与量で、妊娠後 6 日から 15 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 1%CMC 水溶液を同様にして投与した。

使用した投与懸濁液は濃度分析を行ない、冷蔵保存安定性についても問題がないことを確認した。

妊娠 0 日目; 膈栓を確認した日と定義した。

投与量設定根拠;

観察・検査項目

親動物 : 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、1、4、6~20 日目に体重を測定した。摂餌量および飲水量は妊娠 1、4、6~20 日目に測定した。

妊娠 20 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、胎児の生存・死亡および吸収胎児数を記録した。

生存胎児 : すべての胎児について性別判定、体重測定、胎盤重量測定、外表観察を行なった。体重については 2.7 g 未満を低体重児とした。また、各腹の胎児の約 1/2 を内臓観察に、残りを骨格観察に用いた。

結果

親動物 : 一般状態について、投与による影響は認められなかったが、0、100 および 300 mg/kg/day 群の各 1 匹、1000 mg/kg/day 群の 2 匹に投与過失による死亡が認められた。

体重について、1000 mg/kg/day 群で軽度の増加抑制傾向がみられたが、有意な差は認められなかった。

摂餌量について、1000 mg/kg/day 群で妊娠 7 日に有意な減少がみられたが、他の妊娠日に投与による影響はみられなかった。

飲水量について、1000 mg/kg/day 群で妊娠 7、9、11 および 13 日に有意

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット催奇形〉

な減少がみられ、他の妊娠日においても減少傾向を示した。

黄体数、着床数、胚および胎児の死亡数、死亡率および生存胎児数、胎児重量および胎盤重量には投与による影響はみられなかった。

生存胎児；

外表、内臓および骨格観察において認められた所見に、投与量との関連および統計学的有意差は認められず、投与による影響はみられなかった。

〔外表異常〕

外表奇形として、低体重児が 0、300 および 1000 mg/kg/day 群でそれぞれ 4 (1.3%)、5 (2.0%) および 3 (1.3%) 例に認められたが、出現率に投与による影響は認められなかった。

外表変異は認められなかった。

〔内臓異常〕

内臓奇形として、口蓋の部分的欠損(陥凹)が 300 mg/kg/day 群の 1 例(0.6%)に、無眼球症が 0 および 300 mg/kg/day 群の各 1 例に、右心室(腔)の痕跡が 300 mg/kg/day 群の 1 例(0.7%)に認められた。水腎症が 100、300 および 1000 mg/kg/day 群にそれぞれ 2 (1.2%)、1 (0.7%)、2 (1.5%) 例に認められた。尿管拡張が、0、100、300 および 1000 mg/kg/day 群にそれぞれ 3 (2.0%)、4 (2.4%)、3 (2.0%)、3 (2.1%) 例に認められた。小腸におけるメッケル憩室の遺残が 1000 mg/kg/day 群の 1 例(0.8%)に、完全内臓逆位が対照群の 1 例(0.7%)にみられた。

各所見の出現率に投与による影響は認められなかった。

内臓変異は認められなかった。

〔骨格異常〕

骨格奇形として、第 12 胸椎椎体および椎弓の欠損が 300 mg/kg/day 群の 1 例(0.7%)に、肋骨の湾曲が 0、300 および 1000 mg/kg/day 群でそれぞれ 4 (2.6%)、1 (0.6%)、1 (0.7%) 例にみられたが、各所見の出現率に投与による影響は認められなかった。

骨格変異として、腰肋骨、12 胸椎および 7 腰椎は対照および各投与群ともに認められ、特に 300 mg/kg/day 群の出現率はやや高率であったが、有意差は認められなかった。頸肋骨、第 13 肋骨の短縮がみられたが、各所見の出現率に投与による影響は認められなかった。

化骨進行度として、1000 mg/kg/day 群の頸椎椎体数は減少傾向を示したが、有意な差は認められなかった。尾骨数に投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、検体を妊娠ラットに投与したときの親動物における無毒性量 (NOAEL) は 300 mg/kg/day であった。胎児への無毒性量 (NOAEL) は 1000 mg/kg/day であり、催奇形性はないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット催奇形〉

申請者の考察

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット催奇形〉

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000	
1群当りの動物数		24	24	24	24	
親動物	一般状態					
	死亡数	1 投与過失	1 投与過失	1 投与過失	2 投与過失	
	妊娠数 (%) ⁽¹⁾	22 (95.8)	22 (95.8)	21 (91.7)	22 (100)	
	体重 (g)	0日	225	226	226	226
		6日	258	257	257	256
		7日	262	262	261	257
		16日	318	318	317	312
		20日	376	374	377	368
	摂餌量 (g)	1日	21	21	21	21
		6日	24	25	25	25
		7日	25	25	24	22 ↓
		16日	28	28	28	27
		20日	27	27	27	27
	飲水量 (g)	1日	32	32	32	31
		6日	39	40	39	40
		7日	38	39	37	32 ↓
		9日	40	40	37	35 ↓
		11日	43	41	40	38 ↓
		13日	48	45	47	42 ↓
		16日	50	48	50	47
20日		55	55	58	56	
着床所見	検査動物数	22	22	21	22	
	黄体数/母体	16.1	15.6	17.0	18.0	
	着床数/母体	14.1	14.4	15.0	14.4	
	生存胎児数/母体	13.6	13.5	14.5	13.7	
	吸収胚数 (%)	0.5 (3.4)	0.9 (6.2)	0.5 (3.0)	0.7 (4.7)	

空欄は正常あるいは該当動物なしを示す

Dunnett's t-test ↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01

⁽¹⁾ 投与過失で死亡した母体は全て妊娠していたが、妊娠数の集計には含めなかった

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット催奇形〉

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000	
	平均胎児重量 (g)	雄	3.56	3.60	3.62	3.59
		雌	3.43	3.49	3.46	3.43
	性比 (雄の%)		50.6	45.1	47.0	46.3
外 表 異 常	検査胎児数		300	296	305	301
	[奇形] 低体重児		4 (1.3)		5 (2.0)	3 (1.3)
内 臓 異 常	検査胎児数		146	144	149	144
	[奇形] 口蓋陥凹				1 (0.6)	
	無眼球症		1 (0.7)		1 (0.8)	
	右心室の痕跡 (一心室)				1 (0.7)	
	水腎症 ⁽¹⁾			2 (1.2)	1 (0.7)	2 (1.5)
	尿管拡張 ⁽¹⁾		3 (2.0)	4 (2.4)	3 (2.0)	3 (2.1)
	メッケル憩室の遺残					1 (0.8)
	完全内臓逆位		1 (0.7)			
動 物	検査胎児数		154	152	156	157
	[奇形] 肋骨弯曲		4 (2.6)		1 (0.6)	1 (0.7)
骨 格 異 常	第12胸椎椎体 および椎弓欠損				1 (0.7)	
	[変異] 頸肋骨 ⁽¹⁾		2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)
	腰肋骨 ⁽¹⁾		3 (2.1)	1 (1.2)	12 (8.0)	7 (4.3)
	13肋骨短縮 ⁽¹⁾			2 (1.4)	1 (0.6)	1 (0.7)
	12胸椎		1 (0.7)	2 (1.2)	8 (4.8)	3 (1.9)
	7腰椎		1 (0.7)	2 (1.2)	7 (4.2)	1 (0.6)
	胸骨非相称					1 (0.7)
	[化骨進行度] ⁽²⁾ 頸椎椎体数		0.9	0.9	0.9	0.6
	尾骨数		4.1	4.1	4.1	3.9

()内の数値は母体当りの観察胎児数に対する%を、空欄は正常あるいは該当動物なしを示す

⁽¹⁾ 片側あるいは両側の合計の出現率を表す

⁽²⁾ 母体当りの平均化骨進行度を表す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

(2) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 A20)

試験機関: (財) 日本生物科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体の純度: %

供試動物 : JW-NIBS ウサギ (約 6 ヶ月齢)、1 群 16 匹

試験期間 : 器官形成 (妊娠 6~18 日) 期間 13 日間投与
(1986 年 3 月 26 日~1986 年 6 月 6 日)

投与方法 : 検体を 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC) 水溶液に懸濁させ、0、20、65 および 200 mg/kg/day の投与量で、妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 1%CMC 水溶液のみを同様に投与した。

使用した投与懸濁液は濃度分析を行ない、冷蔵保存安定性についても問題ないことを確認した。

妊娠 0 日目 ; 交配日を妊娠 0 日目と定義した。

投与量設定の根拠;

観察・検査項目

親動物 ; 一般症状および生死を毎日観察し、妊娠 0、1 および 6~28 日目に体重を測定した。摂餌量は妊娠 1 および 6~28 日目に測定した。1 日の摂餌量が 60 g 以下に減少した場合を食欲減退、摂餌量が 10 g 未満のものを食欲廃絶とした。

妊娠 28 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、胎児の生存・死亡および吸収胎児数を記録した。

生存胎児 ; すべての胎児について性別判定、体重測定、胎盤重量測定、外表観察、骨格および内臓観察を行なった。また、体重が 20 g 未満の胎児を低体重児とした。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

結果

親動物：

65 mg/kg/day 以上の投与群において、食欲減退または食欲廃絶後に流産が認められた。流産は 65 mg/kg/day 群で 1 例、200 mg/kg/day 群で 5 例に認められ、投与による影響であると考えられる。20 mg/kg/day 群の死亡した動物は肝臓および腎臓の腫大および混濁が主要病変として認められたが、これらの重篤な変化は 65 および 200 mg/kg/day 群では認められず、偶発的なものであり、投与による影響とは考えられない。

また、200 mg/kg/day 群では妊娠 9～13 日目および妊娠 15～18 日目に有意な体重減少が認められ、摂餌量についても妊娠 7～12、14、16～18 日目に有意な減少が認められた。65 mg/kg/day 群では体重および摂餌量が僅かに減少傾向であったが、有意差は認められなかった。20 mg/kg/day 群の体重および摂餌量は対照群と同様であった。

黄体数、着床数、生存胎児数、胎児重量、胎盤重量および吸収数においては投与による影響はみられなかった。

生存胎児：

外表および骨格観察で認められた所見に、投与量との関連および統計学的有意差は認められず、投与による影響は認められなかった。

〔外表異常〕

外表奇形として、小眼球症が 20 mg/kg/day 群の 2 例(2.2%)に、内反手が 20 および 65 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 例(0.8%および 0.9%)に、腹壁裂が 200 mg/kg/day 群の 1 例(1.8%)に認められた。また、低体重児が 20、65 および 200 mg/kg/day 群のそれぞれ 1 例に認められた。

外表変異は観察されなかった。

〔内臓異常〕

内臓異常は何れの投与群でも観察されなかった。

〔骨格異常〕

骨格奇形として、第 8 右肋骨の二分およびその一部の肋骨と第 7 右肋骨の癒合が 20 mg/kg/day 群の 1 例(1.1%)に、第 1 頸椎の欠損および第 3 頸椎の二分が 65 mg/kg/day 群の 1 例(1.2%)に認められた。

骨格変異として、13 胸椎が 0、20 および 200 mg/kg/day 群の順にそれぞれ 2 例(2.4%)、2 例(1.8%)、3 例(4.3%)にみられた。胸骨の癒合が 0 および 200 mg/kg/day 群にそれぞれ 2 例(2.2%)および 1 例(1.8%)にみられ、胸骨非相称が 0 および 200 mg/kg/day 群にそれぞれ 1 例(1.2%および 1.8%)みられた。胸骨裂が 200 mg/kg/day 群の 1 例(1.8%)にみられた。腰肋骨が 0、20、65 および 200 mg/kg/day 群の順にそれぞれ 9(8.3%)、8(7.1%)、6(5.6%)および 9 例(15.7%)にみられた。

化骨進行度に投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、検体を妊娠ウサギに投与した時の親動物における無毒性量(NOEL)は 20 mg/kg/day であった。胎児への NOEL は 200 mg/kg/day であり、催奇形性はないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

投与量 (mg/kg/day)	0	20	65	200		
1群当りの動物数	16	16	16	16		
一般症状						
食欲減退	3	5	5	6		
食欲廃絶	3	1	5	6		
削瘦		1		3		
下痢				3		
流産	0	0	1	5		
死亡数 (%)	1 投与過失	1 (7.1)	1 ⁽¹⁾ (7.7)	5 ⁽¹⁾ (41.7)		
妊娠数 (%)	13 (81.3)	14 (87.5)	13 (81.3)	12 (75.0)		
親動物	0日	3.38	3.39	3.34	3.34	
	6日	3.43	3.41	3.38	3.40	
	8日	3.42	3.41	3.36	3.26	
	9日	3.43	3.41	3.35	3.24 ↓	
	10日	3.45	3.45	3.35	3.23 ↓	
	11日	3.45	3.43	3.35	3.22 ↓	
	12日	3.45	3.45	3.34	3.20 ↓	
	13日	3.45	3.46	3.35	3.21 ↓	
	14日	3.47	3.50	3.38	3.23	
	15日	3.49	3.53	3.39	3.22 ↓	
	16日	3.50	3.53	3.38	3.19 ↓	
	17日	3.49	3.53	3.35	3.17 ↓	
	18日	3.47	3.52	3.33	3.19 ↓	
	19日	3.48	3.49	3.31	3.24	
	28日	3.54	3.69	3.54	3.57	
	摂餌量 (g)	0日	158	177	145	155
		6日	175	170	166	182
		7日	168	158	147	103 ↓
		8日	173	160	147	84 ↓
9日		169	158	142	85 ↓	
10日		178	173	147	89 ↓	
11日		174	155	146	93 ↓	
12日		162	162	132	85 ↓	
13日		134	153	126	80	
14日		138	156	116	76 ↓	
15日		140	166	103	78	
16日		148	165	104	71 ↓	
17日		147	168	100	73 ↓	
18日		156	178	95	84 ↓	
19日	138	163	102	94		
28日	97	130	127	131		

空欄は正常あるいは該当する動物なしを示す

Dunnett's t-test ↓: p<0.05、↓: p<0.01

(1) 流産後、殺処分とした

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-ウサギ催奇形>

投与量 (mg/kg/day)		0	20	65	200
1 群当りの動物数		16	16	16	16
親動物	剖検所見				
	消瘦	0	1	0	4
	皮下の鬱血	0	1	0	0
	胸水増量	0	0	0	1
	肝臓の混濁	0	1	0	1
	肝臓の腫大	0	1	0	0
	肝臓の退色	0	0	0	3
	腎臓の混濁	0	1	0	0
	腎臓の腫大	0	1	0	0
	脾臓の萎縮	0	0	0	2
	心筋の退色	0	1	0	0
	胃粘膜出血	0	0	0	1
	胃内被毛充満	0	0	0	3
	胃内空虚	0	0	0	1
	小腸空虚	0	1	0	4
大腸空虚	0	0	0	2	
着床所見	検査動物数	12	14	13	12
	黄体数/母体	9.3	9.5	9.5	9.2
	着床数/母体	8.0	8.4	7.7	8.1
	生存胎児数/母体	7.0	7.4	7.1	8.0
	吸収胚数 (%)	1.0 (13.1)	1.2 (13.9)	0.8 (9.2)	0.4 (4.7)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

投与量 (mg/kg/day)		0	20	65	200	
胎 児 動 物	平均胎児重量 (g)	雄	36.9	37.1	36.5	35.0
		雌	34.2	34.0	35.1	35.3
	性比 (雄の%)		54.4	54.5	46.3	57.5
	外表異常	検査胎児数	84	96	85	56
		[奇形]				
		小眼球症		2 (2.2)		
		内反手		1 (0.8) ⁽¹⁾	1 (0.9)	
		腹壁裂				1 (1.8)
	低体重児		1 (0.8) ⁽¹⁾	1 (0.9)	1 (1.6)	
	骨格異常	検査胎児数	84	96	85	56
		[奇形]				
		第8右肋骨の二分		1 (1.1) ⁽²⁾		
		第1頸椎の欠損			1 (1.2) ⁽³⁾	
		[変異]				
13胸椎		2 (2.4)	2 (1.8) ⁽⁴⁾		3 (4.3) ⁽⁵⁾	
胸骨癒合		2 (2.2)			1 (1.8)	
胸骨裂					1 (1.8) ⁽⁶⁾	
胸骨非相称	1 (1.2)			1 (1.8)		
腰肋骨	9 (8.3)	8 (7.1)	6 (5.6)	9 (15.7)		

()内の数値は母体当りの観察胎児数に対する%を、空欄は正常あるいは該当動物なしを示す

- (1) 内反手が認められた動物が低体重児であった
- (2) 第8右肋骨の一部と第7右肋骨の癒合も認められる
- (3) 第3頸椎の二分も認められる
- (4) 1例には胸骨裂も認められる
- (5) 6腰椎を伴う
- (6) 胸骨の癒合および胸骨非相称も認められる

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-変異原〉

⑰ 変異原性試験

(1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No. 毒 A21)

試験機関: 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体の純度: %

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* 5 菌株 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* 1 菌株 (WP2uvrA) を用い、Aroclor 1254 で誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いた試験で復帰突然変異誘発性を検定した。試験は、プレート法で行ない、検体は DMSO に溶解し、試験では 10~5000 µg/プレート の 6 用量で 2 連とした。陽性対照としては、ENNG¹、2-NF²、9-AA³、2-AA⁴および AF-2⁵を用いた。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた ENNG、2-NF、9-AA、2-AA および AF-2 では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は、本試験条件下で復帰突然変異誘発性を示さないと判断される。

¹ ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

² 2-NF : 2-ニトロフルオレン

³ 9-AA : 9-アミノアクリジン

⁴ 2-AA : 2-アミノアントラセン

⁵ AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-変異原〉

復帰突然変異試験結果 (表中の数値は2反復の平均値)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9-Mix の有無	復帰変異コロニー数 / プレート						
			塩基対置換型			フレームシフト型			
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	TA1538	
対照(DMSO)	-	-	95	6	22	34	5	12	
検体	10	-	90	7	10	30	3	13	
	50	-	96	5	18	26	8	15	
	100	-	89	6	16	22	4	9	
	500	-	91	8	15	28	7	9	
	1000	-	98	7	18	29	6	8	
	5000	-	82	4	18	24	4	12	
対照(DMSO)	-	+	81	6	13	33	12	20	
検体	10	+	99	9	13	32	10	30	
	50	+	85	3	17	31	8	25	
	100	+	79	5	19	28	9	18	
	500	+	93	5	16	21	5	17	
	1000	+	83	8	15	27	4	18	
	5000	+	82	6	14	28	6	11	
陽性 対照	ENNG	10	-		271				
	9-AA	80	-				>2000		
	2-NF	2	-					182	
	AF-2	0.01	-	390					
		0.04	-			393			
		0.1	-				482		
	2-AA	0.5	+	298			195		220
		2	+		230			107	
40		+			>1000				

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

2-NF : 2-ニトロフルオレン

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-変異原〉

(2) 細菌を用いた DNA 修復試験 (Rec-assay)

(資料 No. 毒 A21)

試験機関: (株)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1985 年

検体の純度: %

試験方法 : *B. subtilis* の組換修復機構の野生株 (H17, Rec⁺) および欠損株 (M45, Rec⁻) を用い、代謝活性化および非代謝活性化の条件下において、DNA 損傷作用があるか否かを検定した。

検体は DMSO に溶解して用いた。DMSO の溶解限界 (250 mg/mL) を最高用量に (50~5000 µg/ディスク) 7 用量設定した。陰性対照として KM (カナマイシン) を、陽性対照としては MMC (マイトマイシン C) および 2-AA (2-アミノアントラセン) を用いた。

判定基準 : H17 株にわずかな生育阻止帯 (直径 0~4 mm) を示す用量で両株の生育阻止帯の直径差が 5 mm 以上である場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を以下に示した。代謝活性化の有無に係わらず両株に生育阻止帯は認められなかった。

一方、陰性対照として用いた KM では、両株に同程度の生育阻止帯を示した。また、陽性対照として用いた MMC および 2-AA では、M45 株に明らかな生育阻止帯を示した。

DNA 修復試験結果

薬物	濃度 (µg/ディスク)	-S9			+ S9			
		阻止帯 (mm)*		差 (mm)	阻止帯 (mm)*		差 (mm)	
		M45	H17		M45	H17		
溶媒対照 (DMSO)	0	0	0	0	0	0	0	
検体	50	0	0	0	0	0	0	
	100	0	0	0	0	0	0	
	200	0	0	0	0	0	0	
	500	0	0	0	0	0	0	
	1000	0	0	0	0	0	0	
	2000	0	0	0	0	0	0	
	5000	0	0	0	0	0	0	
陰性対照	KM	0.1	11	10	1			
		0.2	13	11	2			
陽性対照	MMC	0.01	16	0	16			
		0.02	20	2	18			
	2-AA	5	0	0	0	7	0	7
		10	0	0	0	7	0	7

* 生育阻止帯の直径からディスクの直径を引いた値を示す。

KM : カナマイシン、MMC : マイトマイシン C、2-AA : 2-アミノアントラセン

以上の結果より、検体は、本試験条件下で DNA 損傷誘発性を示さないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-変異原〉

(3) CHL 培養細胞を用いた染色体異常試験

(資料 No. 毒 A22)

試験機関: 財残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: %

試験方法 : チャイニーズハムスター肺由来の細胞株 (CHL 細胞) を用い、非代謝活性化法および代謝活性化法によって検体の染色体異常誘発性を検定した。

用量設定根拠:

判定基準 : 各用量 100 個の中期分裂像 (50 個/プレート×2プレート) を観察し、何等かの異常が 1 つでも存在する細胞を異常細胞とし、異常細胞出現頻度が 5%未満を陰性、5%以上 10%未満を擬陽性、10%以上の場合を陽性とした。

非代謝活性化法; 非代謝活性化法では、24 および 48 時間の連続処理を行った。その結果、両条件の最高濃度の相対的有糸分裂指数は、24 時間で 57%、48 時間で 66.6%であり、それぞれ 6 用量全てについて染色体の観察を行った。

代謝活性化法; 代謝活性化法では、6 時間の暴露期間後に 9 および 18 時間の回復期間を設けて行った。その結果、両条件の最高濃度の相対的有糸分裂指数は、暴露後の回復期間が 9 時間の条件で 107%、18 時間の条件で 73%であり、それぞれ 6 用量全てについて染色体の観察を行った。

陽性対照には、マイトマイシン C (MMC) およびベンツピレン (B(a)P) を用いた。

試験結果 : 代謝活性化の有無に係わらず、検体投与による CHL 細胞に対する染色体異常の誘発はみられなかった。また、陽性対照として用いた MMC および B(a)P では、溶媒対照と比較して、著しい染色体異常の誘発が認められた。

以上の結果より、検体は、本試験条件下で染色体異常誘発性を示さないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-変異原〉

染色体異常試験の結果 (非代謝活性化法)

処理時間	投与量 (mol/L)	観察細胞数	染色体異常の細胞数									染色体異常出現頻度(%)	
			染色分体型		染色体型		ギャップ		断片	細粉化	その他	-g	+g
			切断	交換	切断	交換	ctg	csg					
24	無処理	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	DMSO ^{*1}	100	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0.0	4.0
	3.3×10 ⁻⁷	100	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0.0	8.0
	1.0×10 ⁻⁶	100	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0.0	4.0
	3.3×10 ⁻⁶	100	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0.0	2.0
	1.0×10 ⁻⁵	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	3.3×10 ⁻⁵	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	1.0×10 ⁻⁴	100	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2.0	2.0
	MMC ^{*2} (6.0×10 ⁻⁷)	100	28	30	2	4	26	0	6	0	2	66.0	82.0
48	無処理	100	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0.0	4.0
	DMSO ^{*1}	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	3.3×10 ⁻⁷	100	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0.0	6.0
	1.0×10 ⁻⁶	100	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0.0	2.0
	3.3×10 ⁻⁶	100	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0.0	2.0
	1.0×10 ⁻⁵	100	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0.0	4.0
	3.3×10 ⁻⁵	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	1.0×10 ⁻⁴	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	MMC ^{*2} (6.0×10 ⁻⁷)	100	40	14	2	8	28	0	12	0	2	58.0	76.0

*1: ジメチルスルホキシド、*2: マイトマイシン C

ctg: 染色分体型ギャップ、csg: 染色体型ギャップ

-g: ギャップのみを持つ細胞を除いた染色体異常出現頻度

+g: ギャップのみを持つ細胞を含めた染色体異常出現頻度

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-変異原>

染色体異常試験の結果（代謝活性化法）

処理時間 - 回復時間	投与量 (mol/L)	観 察 細胞数	染色体異常の細胞数									染色体異常 出現頻度(%)	
			染色分体型		染色体型		ギャップ		断片	細粉化	その他	-g	+g
			切断	交換	切断	交換	ctg	csg					
6-9	無処理	100	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0.0	2.0
	DMSO*1	100	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0.0	2.0
	3.3×10^{-7}	100	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0.0	2.0
	1.0×10^{-6}	100	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0.0	2.0
	3.3×10^{-6}	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	1.0×10^{-5}	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	3.3×10^{-5}	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	1.0×10^{-4}	100	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0.0	6.0
	B(a)P*2 (1.5×10^{-4})	100	14	26	0	2	6	0	10	0	0	48.0	54.0
6-18	無処理	100	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0.0	4.0
	DMSO*1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	3.3×10^{-7}	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	1.0×10^{-6}	100	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0.0	2.0
	3.3×10^{-6}	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	1.0×10^{-5}	100	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0.0	2.0
	3.3×10^{-5}	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	1.0×10^{-4}	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0
	B(a)P*2 (1.5×10^{-4})	100	12	46	0	10	18	0	14	0	0	64.0	72.0

*1: ジメチルスルホキシド、*2: ベンツピレン

ctg: 染色分体型ギャップ、csg: 染色体型ギャップ

-g: ギャップのみを持つ細胞を除いた染色体異常出現頻度

+g: ギャップのみを持つ細胞を含めた染色体異常出現頻度

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－変異原〉

(4) マウスを用いた小核試験

(資料 No. 毒 A23)

試験機関: 財残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体純度: %

供試動物: ICR 系(Crj:CD-1)マウス、7 週齢、体重:31.2~38.0g、1 群雄各 5 匹

試験方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース ナトリウム(CMC)に懸濁して 0、500、1000 および 2000 mg/kg の用量を 24 時間間隔で 2 回、容量 20 mL/kg で強制経口投与した。なお、陽性対照はマイトマイシン C (MMC) 10 mg/kg を容量 10 mL/kg で単回強制経口投与した。投与溶液は用時調製した。

2 回目投与の 24 時間後に動物を屠殺して、各動物の両大腿骨から骨髓を採取した。骨髓をスライドグラス上にメタノールで固定後、ギムザ液で染色し、標本を動物当り 2 枚ずつ作製した。陽性対照群は、単回経口投与 24 時間後に動物を屠殺して、同様に骨髓標本を作製した。

動物当り 1 枚の標本について、2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する多染性赤血球数を計数した。また、細胞毒性を調べるために、1000 個の赤血球を観察し、全赤血球に対する多染性赤血球の割合を算出した。

用量設定根拠;

結果: 骨髓標本の観察結果を次表に示す。

採取時間	薬物	投与量 (mg/kg)	観察動物数	MNPCE(%) (平均値±SD)	PCE/(PCE+NCE)(%) (平均値±SD)
24 時間	陰性対照 (0.5%CMC)	-	5	0.16±0.07	51.1±5.9
	検体	500	5	0.17±0.08	53.3±3.1
		1000	5	0.16±0.16	56.4±5.5
		2000	5	0.14±0.07	53.1±5.4
	陽性対照 (MMC)	10	5	3.05±1.36	47.9±8.5

MNPCE: 多染性赤血球 2000 個中の小核を有する多染性赤血球の割合

PCE/(PCE+NCE): 全赤血球に対する多染性赤血球の割合

PCE: 多染性赤血球、NCE: 正染性赤血球

いずれの投与群の動物にも一般状態の異常は認められなかった。

すべての検体投与群において、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、陰性対照群と比較して有意な増加は認められなかった。また、多染性赤血球の全赤血球に対する割合に有意な減少は認められなかった。

一方、陽性対照のマイトマイシン C は小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して明らかな増加が認められた。

結論: 以上の結果から、本試験条件下において、検体は骨髓多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－生体機能影響〉

㊦ 生体の機能に及ぼす影響に関する試験

(資料 No. 毒 A24)

試験機関：(財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度 : %

1) マウスの行動に対する影響

供試動物 : ICR 系マウス、約 7 週齢 (体重：雄 32～44g、雌 23～32g)、
1 群雄雌各 3 匹

方 法 : 検体を 5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、雄には 0、78.1、156、313、
625、1250、2500、5000 mg/kg を、雌には 0、78.1、313、1250、5000
mg/kg を腹腔内投与し、Irwin の方法に従って行動を多元観察した。
この観察は投与前、投与後 0.5、1、2、4、8 時間後に行い、以後、1
日 1 回 7 日後まで観察を行った。

結 果 : 雄マウスに検体を投与すると筋緊張の低下、鎮静を示唆する症状が
発現し、高投与量では死亡が認められた。すなわち、検体投与当日、
313mg/kg 以上の投与群に筋緊張の低下、2500 mg/kg 以上の投与群に
運動性の低下、自律神経系の異常、5000 mg/kg の投与群に認知力の
低下、運動失調、反射の抑制が観察された。2500 mg/kg 投与群の 3
例中 2 例が、5000 mg/kg 投与群の全例が死亡した。生存個体の症状
は投与 5 日目には正常に回復した。156mg/kg 以下の投与群には検体
に起因すると思われる異常は認められなかった。一方、雌マウスに
検体を投与した時の症状は雄マウスに比べて弱く、5000 mg/kg 投与
群の投与 8 時間目に自発運動の低下のみ認められた。

2) ウサギの全身症状に対する影響

供試動物 : 日本白色ウサギ(北山ラベス株式会社)、約 11 週齢、体重 2.4～3.0 kg、
1 群雄各 3 匹

方 法 : 検体を 5%アラビアゴム水溶液に懸濁して、0、313、1250 および 5000
mg/kg を経口投与し、全身症状を多元観察した。この観察は投与前、
投与後 0.5、1、2、4、8 時間後に行い、以後、1 日 1 回 7 日後まで観
察を行った。

結 果 : 5000 mg/kg 投与群の投与 1 日目に軟便が観察された以外、いずれの
投与群においても検体によると思われる明確な異常症状は認められ
なかった。

3) ウサギの呼吸、血圧、心電図に対する影響

供試動物 : 日本白色ウサギ(北山ラベス株式会社)、約 11 週齢、体重 2.4～3.0 kg、
1 群雄各 4 匹

方 法 : 検体を 5%アラビアゴム水溶液に懸濁して、0 および 5000 mg/kg をウ
レタン麻酔下で経口投与し、投与後 4 時間にわたり呼吸、血圧およ
び心電図を測定した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－生体機能影響〉

結 果 : 5000 mg/kg 投与群の投与3、4時間目に心拍数の有意な減少が認められたが、この変化は軽微であった。その他、検体に起因すると思われる明確な変化は認められなかった。

以上の結果より、検体の急性毒性作用は比較的弱いことが示唆された。検体の大量摂取によって急性中毒が発現した場合には、鎮静を主とする症状が予想される。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 行動 [Irwin 法] (マウス)	腹腔内 投与 (5% アセトアセム 懸濁液)	♂ 0 78.1 156 313 625 1250 2500 5000 ♀ 0 78.1 313 1250 5000	♂3 ♀3	♂313 ♀5000	♂156 ♀1250	♂: 筋緊張の低下(>313 mg/kg)、運動性の低下・自律神経系の異常・死亡(≧2500 mg/kg)、認知力の低下・運動失調・反射の抑制(5000 mg/kg) ♀: 自発運動の低下(5000 mg/kg)
中枢神経系 全身症状 (ウサギ)	経口投与 (5% アセトアセム 懸濁液)	0 313 1250 5000	♂3	5000	1250	軟便(5000 mg/kg)
呼吸・ 循環器系 呼吸、血圧、 心電図 (ウサギ)	経口投与 (5% アセトアセム 懸濁液)	0 5000	♂4	5000	<5000	軽微な心拍数の減少

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－作用機序〉

⑬ 作用機序試験

(1) マウスを用いた7日間投与肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖活性試験(資料No. 毒A25)

試験機関: 日本曹達(株)小田原研究所

報告書作成年: 2007年

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－作用機序〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－作用機序〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-急性毒性〉

2. 原体中混在物および代謝物を用いた試験成績

① 急性経口毒性

(1) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No.毒 B1)
試験実施機関: 圃残留農業研究所
〔GLP 対応〕
報告書作成年: 1988 年

検体の純度 :

%

試験動物 : SD 系 (Crj:CD(SD))ラット、5 週齢(投与時)

体重: 雄 125~152 g、雌 101~126 g、一群雌雄各 10 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体は 1% Tween80 水溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。
投与前日の夕方より投与後 1 時間は絶食させた。

試験項目 : 中毒症状および生死を投与日は投与 1、3、6 時間後、投与翌日からは 1 日 1 回 14 日間の観察を行った。体重は全生存動物について投与直前、投与 7 日目および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 2500 および 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

体重に投与による影響は認められなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-急性毒性〉

(2) のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 B2)
試験実施機関: 謝残留農薬研究所
〔GLP 対応〕
報告書作成年: 1988 年

検体の組成 :

%

%

試験動物 : SD 系 (Crj:CD(SD)) ラット、5 週齢 (投与時)
体重: 雄 126~153 g、雌 107~127 g、一群雌雄各 10 匹
試験期間 : 14 日間観察
試験方法 : 検体は 1% Tween80 水溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。
投与前日の夕方より投与後 1 時間は絶食させた。
試験項目 : 中毒症状および生死を投与日は投与 1、3、6 時間後、投与翌日からは 1 日 1 回 14 日間の観察を行った。体重は全生存動物について投与直前、投与 7 日目および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 2500 および 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

体重に投与による影響は認められなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-変異原性〉

② 変異原性

(1)

の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 No. 毒 B3)

試験実施機関: 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1987 年

検体の純度 :

%

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2*uvrA*/pKM101 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、各用量に付き 2 プレートで行った。検体は DMSO に溶解し、予備試験において 5000 µg/プレートで抗菌性がみられなかったため、本試験では 200、500、1000、2000、5000 µg/プレート の 5 用量で実施した。陽性対照としては、AF-2:2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、9AA:9-アミノアクリジン、2AA:2-アミノアントラセン、ENNG:*N*-エチル-*N'*-ニトロ-*N*-ニトログアニジンを用いた。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応性が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。本実験において、S-9 Mix の有無にかかわらず、塩基対置換型、フレームシフト型のいずれの菌株においても、検体処理による復帰変異コロニー数は、いずれの用量においても溶媒対照と比較して 2 倍以上には増加せず、用量反応性も認められなかった。一方、陽性対照では、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本被験物質は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-変異原性〉

復帰変異試験成績

被験物質：

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)		-	108 115 (112)	1 8 (5)	15 17 (16)	21 25 (23)	12 14 (13)	
	200	-						
	500	-						
	1000	-						
	2000	-						
	5000	-						
溶媒対照 (DMSO)		+	102 108 (105)	5 7 (6)	5 8 (7)	26 28 (27)	17 25 (21)	
	200	+						
	500	+						
	1000	+						
	2000	+						
	5000	+						
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA	
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.01	10	0.04	0.1	80	
	S9Mixを 必要とす るもの	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.5	2	40	0.5	2	
			コロニー数/プレート	368 375 (372)	2070 2424 (2247)	143 148 (146)	291 315 (303)	3037 3063 (3100)
			コロニー数/プレート	471 496 (484)	236 245 (241)	536 616 (576)	239 316 (278)	106 147 (127)

()内の数値は平均値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-変異原性〉

(2) の細菌を用いた復帰変異試験

(資料 No.毒 B4)

試験実施機関: (財)残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体の組成 :

%

%

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA/pKM101 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、各用量につき 2 プレートで行った。検体は DMSO に溶解し、予備試験において 5000 µg/プレートで抗菌性がみられなかったため、本試験では 200、500、1000、2000、5000 µg/プレートの 5 用量で実施した。陽性対照としては、AF-2:2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、9AA:9-アミノアクリジン、2AA:2-アミノアントラセン、ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンを用いた。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応性が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。本実験において、S-9 Mix の有無にかかわらず、塩基対置換型、フレームシフト型のいずれの菌株においても、検体処理による復帰変異コロニー数は、いずれの用量においても溶媒対照と比較して 2 倍以上には増加せず、用量反応性も認められなかった。一方、陽性対照では、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本被験物質は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体中混在物・代謝物-変異原性>

復帰変異試験成績

被験物質： M4

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)		-	87 117 (102)	2 7 (5)	13 15 (14)	37 51 (44)	8 11 (10)
	200	-					
	500	-					
	1000	-					
	2000	-					
	5000	-					
溶媒対照 (DMSO)		+	119 130 (125)	7 8 (8)	12 15 (14)	51 59 (55)	11 12 (12)
	200	+					
	500	+					
	1000	+					
	2000	+					
	5000	+					
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.01	10	0.04	0.1	80
	S9Mixを 必要とす るもの	コロニー数/プレート	307 327 (317)	814 1109 (962)	138 142 (140)	168 207 (188)	1912 2614 (2263)
		名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.5	2	40	0.5	2
		コロニー数/プレート	536 583 (560)	283 285 (284)	774 802 (788)	354 401 (378)	139 151 (145)

()内の数値は平均値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-変異原性〉

- (3) の細菌を用いた復帰変異試験 (資料 No. 毒 B5)
試験実施機関: (財)残留農薬研究所
〔GLP 対応〕
報告書作成年: 1990 年

検体の組成 :

97.0 %

- 試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA/pKM101 株)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、各用量につき 3 プレートで行った。検体は DMSO に溶解し、予備試験を 200~5000 µg/プレートで行った結果、5000 µg/プレートの濃度においても抗菌性がみられなかったため、本試験では 313、625、1250、2500、5000 µg/プレート の 5 用量で実施した。陽性対照としては、AF-2:2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、9AA:9-アミノアクリジン、2AA:2-アミノアントラセン、ENNG:N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソクアニジンを用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応性が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。本実験において、S-9 Mix の有無にかかわらず、塩基対置換型、フレームシフト型のいずれの菌株においても、検体処理による復帰変異コロニー数は、いずれの用量においても溶媒対照と比較して 2 倍以上には増加せず、用量反応性も認められなかった。一方、陽性対照では、すべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本被験物質は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-変異原性〉

復帰変異試験成績（実験1回目）

被験物質：

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)		-	88 100 102 (97)	8 14 18 (13)	9 12 15 (12)	13 22 23 (19)	4 4 9 (6)
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
溶媒対照 (DMSO)		+	85 98 109 (97)	4 9 12 (8)	13 14 23 (17)	22 28 31 (27)	8 9 13 (10)
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	S9Mixを 必要とし ないもの	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.01	10	0.04	0.1	80
		コロニー数/プレート	338 380 385 (368)	2467 2609 2881 (2652)	304 315 317 (312)	358 362 416 (379)	3118 3490 3579 (3396)
	S9Mixを 必要とす るもの	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.5	2	40	0.5	2
		コロニー数/プレート	417 532 550 (500)	408 446 464 (439)	1009 1052 1062 (1041)	373 410 428 (404)	155 184 218 (186)

()内の数値は平均値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-変異原性〉

復帰変異試験成績 (実験 2 回目)

被験物質:

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)		-	77 85 86 (83)	6 9 10 (8)	13 13 21 (16)	23 31 35 (30)	6 7 9 (7)
	313	-					
	625	-					
	1250	-					
	2500	-					
	5000	-					
溶媒対照 (DMSO)		+	91 94 100 (95)	5 6 8 (6)	15 16 18 (16)	22 31 33 (29)	4 8 12 (8)
	313	+					
	625	+					
	1250	+					
	2500	+					
	5000	+					
陽性 対照	S9Mix を 必要とし ないもの	名 称	AF-2	ENNG	AF-2	AF-2	9-AA
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.01	10	0.04	0.1	80
		コロニー数/プレート	234 270 308 (271)	2066 2090 2379 (2178)	324 327 362 (338)	342 344 383 (356)	2498 2891 2939 (2776)
	S9Mix を 必要とす るもの	名 称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		$\mu\text{g}/\text{プレート}$	0.5	2	40	0.5	2
		コロニー数/プレート	486 611 663 (587)	400 406 416 (407)	883 943 979 (935)	439 451 518 (469)	189 216 230 (212)

()内の数値は平均値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-変異原性〉

- (4) の細菌を用いた DNA 修復試験 (資料 No. 毒 B3)
試験実施機関: (財)残留農薬研究所
〔GLP 対応〕
報告書作成年: 1987 年

検体の純度 :

%

試験方法 : *B. subtilis* の組換え修復機構の野生株 (H17, Rec⁺) および欠損株 (M45, Rec⁻) を用いて DNA 損傷の誘起性を調べた。ジメチルスルフォキシドを溶媒とし、5000 μ g/ディスクを最高用量とした。シャーレに両株の孢子懸濁液 (3×10^7 /mL) を 0.1ml、代謝活性化法の場合には S9 分画を 50 μ L 添加した。さらに 45°C に保温した寒天培地を 5ml 注ぎ、均等に混ぜた。直径 8mm の濾紙 (ディスク) に検体溶液 20 μ L、代謝活性化法の場合にはさらに 20 μ L のコファクター溶液を染み込ませ、寒天プレート上に置いた。37°C で一晩培養後、生育阻止帯の直径を測定した。陰性対照としてカナマイシン、代謝活性化を要しない場合の陽性対照としてマイトマイシン C、要する場合を 2-アミノアントラセンを用いた。結果の判定にあたっては、H17 株にわずかな生育阻止帯 (直径 0-4mm) を示す用量において、両株の生育阻止帯の直径の差が明確に 5mm 以上である場合を陽性とした。

試験結果: 結果を次頁の表に示した。試験において、S-9 Mix の有無にかかわらず、両株の生育阻止帯の差は、いずれの用量においても認められなかった。一方、陽性対照では 10mm を越える阻止帯がみられた。陰性対照では差がみられなかった。

以上の結果より、本被験物質は本試験条件下で DNA 損傷の誘起性は有しないと判断した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-変異原性〉

表 DNA 修復試験成績

被験物質:

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$)	非代謝活性化			代謝活性化		
		阻止帯幅* (mm)		差 (mm)	阻止帯幅* (mm)		差 (mm)
		M45	H17	M45-H17	M45	H17	M45-H17
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
	100						
	200						
	500						
	1000						
	2000						
	5000						
カナマイシン	0.02	12	10	2			
	0.05	15	12	3			
マイトマイシン C	0.005	11	0	11			
	0.01	14	0	14			
2-アミノアントラセン	5	0	0	0	8	0	8
	20	0	0	0	8	0	8

*: 生育阻止円の直径からディスクの直径(8mm)を引いた値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-変異原性〉

(5) の細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 No. 毒 B4)

試験実施機関: (株) 残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年

検体の組成 :

%

%

試験方法 : *B. subtilis* の組換え修復機構の野生株 (H17, Rec⁺) および欠損株 (M45, Rec⁻) を用いて DNA 損傷の誘起性を調べた。ジメチルスルフォキシドを溶媒とし、5000 μ g/ディスクを最高用量とした。シャーレに両株の孢子懸濁液 (3×10^7 /mL) を 0.1ml、代謝活性化法の場合には S9 分画を 50 μ L 添加した。さらに 45 $^{\circ}$ C に保温した寒天培地を 5ml 注ぎ、均一に混ぜた。直径 8mm の濾紙に検体溶液 20 μ L、代謝活性化法の場合にはさらに 20 μ L のコファクター溶液を染み込ませ、寒天プレート上に置いた。37 $^{\circ}$ C で一晚培養後、生育阻止帯の直径を測定した。陰性対照としてカナマイシン、代謝活性化を要しない場合の陽性対照としてマイトマイシン C、要する場合は 2-アミノアントラセンを用いた。結果の判定にあたっては、H17 株にわずかな生育阻止帯 (直径 0-4mm) を示す用量において、両株の生育阻止帯の直径の差が明確に 5mm 以上である場合を陽性とした。

試験結果: 結果を次頁の表に示した。試験において、S-9 Mix の有無にかかわらず、両株の生育阻止帯の差は、いずれの用量においても 1mm 以下であった。一方、陽性対照では 10mm を越える阻止帯がみられた。陰性対照では差がみられなかった。

以上の結果より、本検体は本試験条件下で DNA 損傷の誘起性は有しないと判断した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体中混在物・代謝物-変異原性>

表 DNA 修復試験成績

被験物質:

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$)	非代謝活性化			代謝活性化		
		阻止帯幅* (mm)		差 (mm)	阻止帯幅* (mm)		差 (mm)
		M45	H17	M45-H17	M45	H17	M45-H17
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
	100						
	200						
	500						
	1000						
	2000						
	5000						
カナマイシン	0.2	6	5	1			
マイトマイシン C	0.01	15	2	13			
2-アミノアントラセン	5	0	0	0	10	0	10

*: 生育阻止円の直径からディスクの直径(8mm)を引いた値

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-変異原性〉

- (6) の細菌を用いた DNA 修復試験 (資料 No.毒 B5)
試験実施機関: (株)残留農薬研究所
〔GLP 対応〕
報告書作成年: 1990 年

検体の組成 :

%

試験方法 : *B. subtilis* の組換え修復機構の野生株 (H17, Rec⁺) および欠損株 (M45, Rec⁻) を用いて DNA 損傷の誘起性を調べた。ジメチルスルフォキシドを溶媒とし、溶解限界の 1000 μ g/ディスクを最高用量とした。シャーレに両株の孢子懸濁液 (3×10^7 /mL) を 0.1ml、代謝活性化法の場合には S9 分画を 50 μ L 添加した。さらに 45°C に保温した寒天培地を 5ml 注ぎ、均一に混ぜた。直径 8mm の濾紙に検体溶液 20 μ L、代謝活性化法の場合にはさらに 20 μ L のコファクター溶液を染み込ませ、寒天プレート上に置いた。37°C で一晚培養後、生育阻止帯の直径を測定した。陰性対照としてカナマイシン、代謝活性化を要しない場合の陽性対照としてマイトマイシン C、要する場合を 2-アミノアントラセンを用いた。結果の判定にあたっては、H17 株にわずかな生育阻止帯 (直径 0-4mm) を示す用量において、両株の生育阻止帯の直径の差が明確に 5mm 以上である場合を陽性とした。

試験結果: 結果を次頁の表に示した。試験において、S-9 Mix の有無にかかわらず、両株の生育阻止帯の差は、最高用量である 1000 μ g/ディスクにおいても 1~2mm 程度であった。
一方、陽性対照では 10mm を越える阻止帯がみられた。陰性対照では差がみられなかった。

以上の結果より、本被験物質は本試験条件下で DNA 損傷の誘起性は有しないと判断した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体中混在物・代謝物-変異原性〉

表 DNA 修復試験成績

被験物質:

薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$)	非代謝活性化			代謝活性化		
		阻止帯幅* (mm)		差 (mm)	阻止帯幅* (mm)		差 (mm)
		M45	H17	M45-H17	M45	H17	M45-H17
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0
	20						
	40						
	100						
	200						
	400						
	1000						
カナマイシン	0.1	5	3	1			
		5	4	2			
	0.2	8	7	1			
		9	8	1			
マトマイシン C	0.005	12	0	12			
		12	0	12			
	0.01	17	1	16			
		17	1	16			
2-アミノアン트라セン	5	0	0	0	9	0	9
		0	0	0	10	0	10
	20	0	0	0	9	0	9
		0	0	0	9	0	9

*: 生育阻止円の直径からディスクの直径(8mm)を引いた

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン水和剤—急毒・刺激・感作性〉

3. 製剤を用いた試験成績

① 急性経口毒性 (エイゲン水和剤)

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 C1)

試験実施機関: Safepharma Laboratories(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度 : ビリブチカルブ 47%水和剤

組成: ビリブチカルブ原体 47.0 %
鋳物質微粉、界面活性剤等 53.0 %

試験動物 : SD CFY 系ラット、5~8 週齢(投与時)

体重: 雄 122~148 g、雌 120~133 g、一群雌雄各 10 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体は蒸留水で溶液にしてラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前晩から投与後 2 時間は絶食および絶水した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は全生存動物について投与日(0 日日)、投与 7 日日および 14 日日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

中毒症状は、認められなかった。

体重に投与による影響は認められなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<エイゲン水和剤—急毒・刺激・感作性>

(2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.毒 C2)

試験実施機関: Safepharma Laboratories(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度 : ピリプチカルブ 47%水和剤

組成: ピリプチカルブ原体 47.0 %

鉱物質微粉、界面活性剤等 53.0 %

試験動物 : CFLP 系マウス、6~8 週齢(投与時)

体重:雄 25~27 g、雌 24~27 g、一群雌雄各 10 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体は精製水に懸濁してマウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 3~4 時間と投与後 2 時間は絶食した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は全生存動物について投与日(0 日目)、投与 7 日目および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

中毒症状は、認められなかった。

体重にわずかな減少あるいは増加抑制が見られたが、毒性学的に有意のないものではなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン水和剤—急毒・刺激・感作性〉

② 急性経皮毒性 (エイゲン水和剤)

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.毒 C3)

試験実施機関: Safeparm Laboratories(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: ビリブチカルブ 47%水和剤

組成: ビリブチカルブ原体 47.0 %
鉍物質微粉、界面活性剤等 53.0 %

試験動物 : SD CFY 系ラット、10~14 週齢(投与時)

体重: 雄 208~245 g、雌 220~244 g、一群雌雄各 10 匹

試験期間 : 14 日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水で湿らせたガーゼに塗布し、体表面積の 10%にあたる刈毛した背部に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目 : 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は全生存動物について投与日(0 日目)、投与 7 日目および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状は観察されなかった。

投与 2 週目に雌 1 匹にわずかな体重の減少が見られたことを除いて、すべての動物の体重は順調に増加した。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<エイゲン水和剤-急毒・刺激・感作性>

③ 皮膚一次刺激性 (エイゲン水和剤)

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No. 毒 C4)

試験実施機関: Safepharma Laboratories(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: ピリプチカルブ 47%水和剤

組成: ピリプチカルブ原体 47.0 %
鉍物質微粉、界面活性剤等 53.0 %

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、雌雄 12~16 週齢(投与時)

体重: 2.42~2.76 kg、一群 6 匹

試験期間: 3 日間観察

試験方法: 検体 0.5g を蒸留水 0.5 mL で湿らせ、2.5 cm 四方のガーゼに広げて刈毛した動物の背中に半閉塞塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は蒸留水により除去した。

試験項目: 塗布終了後 1 時間、24 時間、48 時間および 72 時間後に塗布部位および非塗布部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を判定し、Draize の方法に従って評点した。

結果: 観察した刺激性変化の結果は以下の表のとおりである。

項目	最高評点	投与後の時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑/痂皮	4.0	0.3	0.3	0.0	0.0
浮腫	4.0	0.2	0.0	0.0	0.0
合計	8.0	0.5	0.3	0.0	0.0

注) 表の数値は 6 匹の平均値である。

塗布 1 時間後に極めて軽度の浮腫が 1 例に認められた。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有するものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<エイゲン水和剤－急毒・刺激・感作性>

④ 眼一次刺激性 (エイゲン水和剤)

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.毒 C5)

試験実施機関: Safepharma Laboratories(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

- 検体の純度 : ピリプチカルブ 47%水和剤
組成: ピリプチカルブ原体 47.0 %
鋳物質微粉、界面活性剤等 53.0 %
- 試験動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、雌雄 12～16 週齢(投与時)
体重: 2.44～2.98 kg、非洗眼群 6 匹および洗眼群 6 匹
- 試験期間 : 7 日間観察(洗眼群は 3 日間観察)
- 試験方法 : 微粉化した検体 0.1 mL を片眼の結膜嚢内に投与した。洗眼群の 3 匹は投与
2～3 分後に蒸留水 100 mL で洗眼した。洗眼群の残りの 3 匹は投与 24 時間
後に蒸留水 100 mL で洗眼した。
- 試験項目 : 投与 1 時間後、24 時間後、48 時間後および 72 時間後に Draize の方法に
従って角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を採点し、角膜の混濁範囲及び分泌
物は Draize の基準に従って評点した。非洗眼群については投与 72 時間後
にも刺激性が見られたため 7 日後にも観察した。
- 結 果 : 観察した刺激性変化の平均値は以下の表のとおりである。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<ユイゲン水和剤-急毒・刺激・感作性>

非洗眼群

項 目		最高 評点	投与後の時間					
			1時間	24時間	48時間	72時間	7日	
動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0*	0	0	0	0
		面積	4	4	0	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	2	1	0	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0
分泌物		3	2	1	0	0	0	
動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0*	2	1	0	0
		面積	4	4	1	1	0	0
	虹彩		2	1	1	1	0	0
	結膜	発赤	3	2	3	2	1	0
		浮腫	4	2	2	1	0	0
分泌物		3	3	1	0	0	0	
動物 番号 3	角膜 混濁	程度	4	0*	1	1	1	0
		面積	4	4	2	1	1	0
	虹彩		2	1	1	1	0	0
	結膜	発赤	3	2	3	3	2	0
		浮腫	4	2	2	2	1	0
分泌物		3	2	2	1	0	0	
動物 番号 4	角膜 混濁	程度	4	0*	1	0	0	0
		面積	4	4	2	0	0	0
	虹彩		2	1	1	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	2	2	1	0
		浮腫	4	2	2	1	0	0
分泌物		3	3	2	0	0	0	
動物 番号 5	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1	1	0	0
		浮腫	4	2	1	0	0	0
分泌物		3	2	0	0	0	0	
動物 番号 6	角膜 混濁	程度	4	0*	1	1	1	0
		面積	4	4	3	2	2	0
	虹彩		2	1	1	1	1	0
	結膜	発赤	3	2	3	3	2	0
		浮腫	4	2	2	2	2	0
分泌物		3	3	2	3	1	0	
合 計 **		660	108	129	79	40	0	
平 均		110	18.0	21.5	13.2	6.7	0.0	

*: 光沢の低下

** : (角膜混濁程度×角膜混濁面積)×5+虹彩×5+(結膜発赤+結膜浮腫+結膜分泌物)×2

洗眼群(投与2～3分後に洗眼)

項 目			最高 評点	投与後の時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
3 匹の 平均	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.3	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.7	1.0	0.3	0.0
		浮腫	4	1.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	1.0	0.0	0.0	0.0
合 計 *			330	27.0	6.0	2.0	0.0
平 均			110	9.0	2.0	0.7	0.0

* : (角膜混濁程度×角膜混濁面積)×5+虹彩×5+(結膜発赤+結膜浮腫+結膜分泌物)×2

洗眼群(投与24時間後に洗眼)

項 目			最高 評点	投与後の時間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
3 匹の 平均	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.3	0.3	0.0
		面積	4	2.7	0.7	0.3	0.0
	虹彩		2	1.0	0.3	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	2.0	1.7	0.0	0.0
		浮腫	4	2.0	1.3	0.0	0.0
		分泌物	3	2.0	0.0	0.0	0.0
合 計 *			330	51.0	33.0	11.0	0.0
平 均			110	17.0	11.0	3.7	0.0

* : (角膜混濁程度×角膜混濁面積)×5+虹彩×5+(結膜発赤+結膜浮腫+結膜分泌物)×2

・ 非洗眼群

投与後1時間目に、瀰漫性あるいは半透明の角膜の混濁、虹彩の炎症、結膜に対する中等度から重度の刺激性が見られた。投与後7日目にはいずれの動物も正常であった。

・ 洗眼群(投与2～3分後の洗眼)

投与2～3分後に蒸留水100 mLで洗眼した群では、眼の刺激の程度が有意に減少した。結膜に対する刺激性は非常に軽度から中等度であり、1例に一過性の虹彩の炎症が見られた。投与後24時間目以降はいずれの動物も正常であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン水和剤－急毒・刺激・感作性〉

- ・ 洗眼群(投与 24 時間後の洗眼)
投与 24 時間後に蒸留水 100 mL で洗眼した群では、洗浄後に虹彩の炎症、結膜に対する中等度の刺激性が見られた。角膜の光沢の減少、瀰漫性の角膜の混濁が 2 例に見られた。投与後 48 時間目移行はいずれの動物も正常であった。
- ・ 刺激性の分類
Draize 法により重み付けした平均評価点の最大値は非洗眼群は 21.5(投与 24 時間後)、洗眼群(投与 2~3 分後に洗眼)は 9.0(投与 1 時間後)であり、非洗眼群の値を用い Kay および Calandra の方法に従い眼刺激性の程度を分類すると、「中程度から重度の刺激」であった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して可逆性の中程度から重度の刺激性を有するものと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン水和剤－急毒・刺激・感作性〉

⑤ 皮膚感作性 (エイゲン水和剤)

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 C6)

試験実施機関: Safepharma Laboratories(英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体の純度: ビリブチカルブ 47%水和剤

組成: ビリブチカルブ原体 47.0 %

鉍物質微粉、界面活性剤等 53.0 %

試験動物 : Dunkin-Hartley 系モルモット、雌 8~10 週齢(感作開始時)

体重 308~410 g(感作開始時)、試験群 25 匹およびその対照群 25 匹、

陽性対照群およびその対照群各群 10 匹

試験期間 : 誘発後 2 日間観察

試験方法 : [Maximisation 法]

投与量設定根拠 ;

感作 : 感作は2段階とした。第1段階は皮内注射、第2段階は塗布によった。

①皮内注射による感作

投与前日に肩部を剪毛し、以下の各 0.1 mL を 3ヶ所ずつ皮内注射した。

1) フロイントの完全アジュバント(FCA)と蒸留水(1:1)の 1%液

2) 検体調製液(1%蒸留水)

3) 検体を含む FCA との 1:1 等量混合液(1% w/v)

②閉塞塗布による感作

皮内注射の7日後、皮内投与部位を再度剪毛し、検体 0.2~0.3mL をろ紙に塗布し、剪毛部位に 48 時間接着した。接着は、ろ紙をアルミ箔で閉塞、包帯で 2 重に巻いて放置することで行った。48 時間の接着後、1 時間および 24 時間後に紅斑反応を判定した。

誘発 : 塗布による感作終了2週間後に、脇腹を剪毛し、検体溶液の 0.1~0.2 mL をろ紙(2×2cm)に塗り、右脇に貼付した。同じ要領で溶媒だけを左脇腹に貼付した。さらにアルミ箔で閉塞し、伸縮性包帯で 2 重に巻いて 24 時間締め付けた。

試験項目 : 誘発終了後、24 および 48 時間目に適用部位の紅斑および浮腫の有無を Magnusson, Kligman の方法に従って評点した。

結果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数は以下の表のとおり。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン水和剤－急毒・刺激・感作性〉

	群		供試動物数	感作反応動物										陽性率	
	感作	誘発		24 時間					48 時間					24 時間	48 時間
				皮膚反応評点					皮膚反応評点						
0	1	2	3	計	0	1	2	3	計						
検体	50%	50%	25	17	8	0	0	8	24	1	0	0	1	0*	0*
	溶媒	50%	25	11	14	0	0	14	24	1	0	0	1	0*	0*
	溶媒	溶媒	25	25	0	0	0	0	25	0	0	0	0	0	0
陽性対照	0.5%	0.25%	10 [#]	1	3	5	1	9	3	1	3	0	4	90	40
	溶媒	0.25%	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
	溶媒	溶媒	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0

陽性対照: DNCB

* : 検体処理の感作群では皮膚反応が見られたが、陰性対照群にも同様の反応が見られたため、これらは刺激によるものと判断し、陽性率を 0% とした。

: 陽性対照の溶媒対照群では感作 48 時間後に異常反応が見られ 3 匹が評価できなかった。

検体処理の誘発部位には、25 例中 8 例で皮膚反応が見られたが、溶媒対照群においても同様の反応が認められたため、刺激反応であると考えた。

一方、陽性対照群においては明瞭な紅斑がみられた。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性であると判断した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン粒剤－急毒・刺激・感作性〉

① 急性経口毒性（エイゲン粒剤）

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.毒 C7)

試験実施機関：(株)三菱化学安全科学研究所
〔GLP 対応〕

報告書作成年：1998 年

検体の純度： ピリプチカルブ 3.5%粒剤

組成： ピリプチカルブ原体 3.64 %
界面活性剤 9.0 %
粒状鋳物質 87.36 %

試験動物： SD系(Crj:CD(SD)IGS)ラット、5週齢(投与時)

体重：雄 137～147 g、雌 110～122 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 検体は精製水に懸濁してラット用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 17 時間と投与後 3 時間は絶食した。

試験項目： 中毒症状および生死を 15 日間観察した。体重は全生存動物について投与前、投与 4 日目、8 日目および 15 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

中毒症状は、認められなかった。

体重に投与による影響は認められなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン粒剤－急毒・刺激・感作性〉

(2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.毒 C8)

試験実施機関:(株)三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年:1998 年

検体の純度: ピリプチカルブ 3.5%粒剤

組成: ピリプチカルブ原体 3.64 %

界面活性剤 9.0 %

粒状鉱物質 87.36 %

試験動物: ICR 系(Crj:CD-1(ICR))マウス、5 週齢(投与時)

体重:雄 26.7~30.1 g、雌 23.3~25.0 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体は精製水に懸濁してマウス用胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前 6 時間は絶食した。

試験項目: 中毒症状および生死を 15 日間観察した。体重は全生存動物について投与直前、投与 4 日目、8 日目および 15 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果:

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

中毒症状は、認められなかった。

体重に投与による影響は認められなかった。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン粒剤－急毒・刺激・感作性〉

② 急性経皮毒性（エイゲン粒剤）

ラットにおける急性経皮毒性試験

（資料 No. 毒 C9）

試験実施機関：(株)三菱化学安全科学研究所
〔GLP 対応〕

報告書作成年：1998 年

検体の純度： ピリブチカルブ 3.5%粒剤

組成： ピリブチカルブ原体 3.64 %
界面活性剤 9.0 %
粒状鉱物質 87.36 %

試験動物： SD 系ラット(Crj:CD(SD) IGS)、雄 7 週齢、雌 10 週齢(投与時)

体重：雄 267～285 g、雌 217～230 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間： 14 日間観察

試験方法： 検体を粉碎し、精製水で湿らせたガーゼに塗布し、刈毛した背部に 24 時間閉塞塗布した。

試験項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は全動物について投与直前、投与 2 日目、4 日目、8 日目および 15 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

中毒症状は観察されなかった。

投与 2 日目に絆創膏固定によるストレスと考えられる体重減少が認められた。

剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン粒剤－急毒・刺激・感作性〉

③ 皮膚一次刺激性 (エイゲン粒剤)

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.毒 C10)

試験実施機関: (株)三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体の純度: ビリブチカルブ 3.5%粒剤

組成: ビリブチカルブ原体 3.64 %

界面活性剤 9.0 %

粒状鉱物質 87.36 %

試験動物: 日本白色種ウサギ (Kbl: JW、SPF)、雌 10 週齢 (投与時)

体重: 2.1 ~ 2.5 kg、一群 6 匹

試験期間: 3 日間観察

試験方法: 粉碎した検体 0.5g を注射用水で湿らせ、2.5 cm 四方のガーゼに広げて刈毛した動物の背中に半閉塞塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は微温水により除去した。

試験項目: 塗布終了後 1 時間、24 時間、48 時間および 72 時間後に塗布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を判定し、「農薬の登録申請に係る毒性試験成績の取り扱いについて」(59 農蚕第 4200 号農林水産省農蚕園芸局長通達、1985 年、一部改定 1997 年) に従って評点した。

結果: 観察した刺激性変化の結果は以下の表のとおりである。

項目	最高評点	投与後の時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0

注) 表の数値は 6 匹の平均値である。

試験終了時までいずれの動物にも皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して刺激性を有さないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<エイゲン粒剤-急毒・刺激・感作性>

④ 眼一次刺激性 (エイゲン粒剤)

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.毒 C11)

試験実施機関: ㈱三菱化学安全科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体の純度: ピリブチカルブ 3.5%粒剤

組成: ピリブチカルブ原体 3.64 %

界面活性剤 9.0 %

粒状鋳物質 87.36 %

試験動物: 日本白色種ウサギ (Kbl: JW、SPF)、雌 10 週齢 (投与時)

体重: 2.0 ~ 2.3 kg、非洗眼群 6 匹および洗眼群 3 匹

試験期間: 21 日間観察

試験方法: 微粉化した検体 0.1 g を片眼の結膜嚢内に投与した。洗眼群の 3 匹は投与 2 分後から精製水で 60 秒間洗眼した。

試験項目: 投与 1 時間後と、1、2、3、4、7、10、14、18 および 21 日後に、「農薬の登録申請に係る毒性試験成績の取り扱いについて」(59 農蚕第 4200 号農林水産省農蚕園芸局長通達、1985 年、一部改定 1997 年)に従って角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を採点し、角膜の混濁範囲及び分泌物は Draize の基準に従って判定した。

結果: 観察した刺激性変化の平均値は以下の表のとおりである。
表中の合計*は、以下の式により算出した。

$$\begin{aligned} & (\text{角膜混濁の程度} \times \text{角膜混濁面積}) \times 5 + \text{虹彩} \times 5 \\ & + (\text{結膜発赤} + \text{結膜浮腫} + \text{結膜分泌物}) \times 2 \end{aligned}$$

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン粒剤-急毒・刺激・感作性〉

群	動物	項目		最高 評点	投与後の時間(日)										
					1時間	1	2	3	4	7	10	14	18	21	
非 洗 淨 群	1	角膜混濁	程度	4	1	1	1	0	0	-	-	-	-	-	
			面積	4	4	2	1	0	0	-	-	-	-	-	
		虹彩		2	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	-	-	-	-	-	
			浮腫	4	2	2	1	0	0	-	-	-	-	-	
			分泌物	3	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
		2	角膜混濁	程度	4	1	2	2	2	2	2	2	2	1	1
				面積	4	4	3	2	2	2	2	1	1	1	1
			虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結膜		発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	
			浮腫	4	3	3	2	1	1	1	0	0	0	0	
			分泌物	3	2	3	2	0	0	0	0	0	0	0	
	3		角膜混濁	程度	4	1	1	2	2	2	2	1	0	-	-
				面積	4	4	3	2	2	1	1	1	0	-	-
			虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	0	-	-	
			浮腫	4	3	2	1	1	1	0	0	0	-	-	
			分泌物	3	2	0	0	0	0	0	0	0	-	-	
		4	角膜混濁	程度	4	1	2	2	1	0	0	0	-	-	-
				面積	4	4	3	3	2	0	0	0	-	-	-
			虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
	結膜		発赤	3	1	1	1	1	1	1	1	-	-	-	
			浮腫	4	2	2	1	1	0	0	0	-	-	-	
			分泌物	3	2	0	0	0	0	0	0	-	-	-	
5	角膜混濁		程度	4	1	1	1	1	0	0	0	-	-	-	
			面積	4	4	2	2	1	0	0	0	-	-	-	
	虹彩		2	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-		
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	-	-	-		
		浮腫	4	2	2	1	1	1	0	0	-	-	-		
		分泌物	3	2	1	0	0	0	0	0	-	-	-		
	6	角膜混濁	程度	4	1	2	2	2	2	0	0	-	-	-	
			面積	4	4	2	2	1	1	0	0	-	-	-	
		虹彩		2	0	1	0	0	0	0	0	-	-	-	
結膜		発赤	3	1	1	1	1	1	1	0	-	-	-		
		浮腫	4	2	2	2	1	1	0	0	-	-	-		
		分泌物	3	2	0	0	0	0	0	0	-	-	-		
合計		660	184	166	137	87	58	42	15	10	5	5			
平均		110	30.7	27.7	22.8	14.5	9.7	7.0	2.5	1.7	0.8	0.8			

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン粒剤－急毒・刺激・感作性〉

群	項目	最高 評点	投与後の時間(日)							
			1時間	1	2	3	4	7	10	
非 洗 眼 群	角膜混濁	程度	4	1.0	1.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	4.0	2.0	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
洗 眼 群	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	1.0	1.0	1.0	1.0	0.3	0.3	0.0
		浮腫	4	2.0	1.0	0.7	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	3	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
群	合計*		330	84	42	25	6	2	2	0
	平均**		110	28.0	14.0	8.3	2.0	0.7	0.7	0.0

*: (角膜混濁程度×角膜混濁面積)×5+虹彩×5+(結膜発赤+結膜浮腫+結膜分泌物)×2

** : 3匹平均

- ・ 非洗眼群

投与後1日までに、評価点1～2点の角膜の混濁(範囲:2～4点)、1点の結膜の発赤、2～3点の結膜の浮腫、1～3点の分泌物が全例で、虹彩の充血が1例で認められた。これらの症状は漸次軽減し投与後14日までには5/6例で消失した。また、眼瞼内反が1例、角膜血管再生が2例で認められた。

- ・ 洗眼群

投与後1時間に評価点1点の角膜の混濁(範囲:4)、1点の結膜の発赤及び分泌物、2点の結膜の浮腫が全例で認められた。これらの症状は漸次軽減し、投与後4日または10日までには全例で消失した。非洗眼群と比べ症状が軽く、消失時期が早いことから、洗眼の効果が認められた。

- ・ 刺激性の分類

Draize法により重み付けした平均評価点の最大値は非洗眼群で30.7(投与1時間後)、洗眼群は28.0(投与1時間後)であり、非洗眼群の値を用いKayおよびCalandraの方法に従い眼刺激性の程度を分類すると、「中程度の刺激」であった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して可逆性の中程度の刺激性を有するものと考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン粒剤－急毒・刺激・感作性〉

⑤ 皮膚感作性 (エイゲン粒剤)

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. 毒 C12)

試験実施機関: 株式会社 研

[GLP 対応]

報告書作成年: 1998 年

検体の純度: ピリプチカルブ 3.5%粒剤
組成: ピリプチカルブ原体 3.64 %
界面活性剤 9.0 %
粒状鉱物質 87.36 %

試験動物 : ハートレー系モルモット (Std:Hartley)、雌 5~6 週齢 (感作開始時)
体重 340~406 g (感作開始時)、試験群 20 匹およびその対照群 10 匹、
陽性対照群およびその対照群各群 10 匹

試験期間 : 誘発後 2 日間観察

試験方法 : [Buehler 法]

投与量設定根拠: 微粉碎した検体をそのまま (100%) および 50%、25%、12.5%、6.25%、
3.13% w/v の注射用蒸留水懸濁液を 6 時間貼付したところ、いずれも刺激性
反応は認められなかった。したがって、検体そのまま感作および惹起に用い
た。

感 作 : 微粉碎した検体 0.2g を注射用蒸留水で湿らせ、2cm 四方の lint 布に広げて
刈毛した動物の左腹側部に 6 時間閉塞貼付した。この処置を 1 週間間隔で
計 3 回行った。陽性対照群には DNCB 1% 軟膏 (白色ワセリン使用) 0.2 g を
同様に塗布した。

惹 起 : 最終感作の 2 週間後に感作と同様に微粉碎した検体 0.2 g を注射用蒸留水
で湿らせたものを、陽性対照群には DNCB 1% 軟膏 0.2 g を、閉塞塗布した。

試験項目 ... : 惹起暴露終了後、24 および 48 時間日に塗布部位の紅斑および浮腫の有無
を肉眼的に観察し、下記の基準に従って評点した。

肉眼的に変化無し.....0
軽度またはまばらな紅斑.....1
中等度の紅斑.....2
強度の紅斑および浮腫.....3

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈エイゲン粒剤－急毒・刺激・感作性〉

結 果 : 各観察時間における感作性変化が認められた動物数を以下に示す。

群			供 試 動 物 数	反応動物数										陽 性 動 物 数	
				24 時間					48 時間						
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計		
0	1	2	3	0	1	2	3								
検 体	100%検体	100%検体	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0/20	0/20
	溶媒	100%検体	10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0/10
陽 性 対 照	1% DNCB	1% DNCB	10	0	2	1	7	10/10	0	1	4	5	10/10	10/10	
	溶媒	1% DNCB	10	10	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0/10	0/10	

検体処理群において、全動物に皮膚反応は見られなかった。一方、陽性対照群においては全動物に明瞭な紅斑および浮腫がみられた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈アワードフロアブル—急毒・刺激・感作性〉

① 急性経口毒性 (アワードフロアブル)

(1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.毒 C13)

試験実施機関: (株)臨床区科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度: アワードフロアブル (TH-913 フロアブル)

組成:	イマゾスルフロン	1.7	%
	ダイムロン	27.5	%
	ピリプチカルブ	12.0	%
	水、界面活性剤等	58.8	%

試験動物: Wistar 系ラット (Slc:Wistar/ST)、6 週齢 (投与時)

体重: 雄 169~216 g、雌 117~164 g、一群雌雄各 10 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 動物は投与前夜から絶食させた。検体は精製水で希釈し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。対照群は、精製水のみを投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は全生存動物について投与日 (0 日目)、投与 3、7、10 日目および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果:

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

投与に起因する中毒症状は、全く認められなかった。

体重および剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<アワードフロアブル-急毒・刺激・感作性>

(2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.毒 C14)

試験実施機関: ㈱臨床医科学研究所

(GLP 対応)

報告書作成年: 1992 年

検体の純度: アワードフロアブル (TH-913 フロアブル)

組成:	イマゾスルフロン	1.7	%
	ダイムロン	27.5	%
	ピリプチカルブ	12.0	%
	水、界面活性剤等	58.8	%

試験動物: ICR 系マウス (Crj:CD-1)、6 週齢 (投与時)

体重: 雄 28.0~35.0g、雌 21.2~25.3 g、一群雌雄各 10 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 動物は投与前夜から絶食させた。検体は精製水で希釈し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。対照群は、精製水のみを投与した。

試験項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は全生存動物について投与日 (0 日目)、投与 3、7、10 日目および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果:

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 0、5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

投与に起因する中毒症状は、全く認められなかった。体重の推移にも特に影響は認められなかったが、14 日目の雄の投与群の体重は、有意に対照群を上回った。

剖検所見では、雄の投与群で前胃部の肥厚が 2 例、腺胃部の肥厚が 1 例認められたがその他の異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<アワードフロアブル-急毒・刺激・感作性>

② 急性経皮毒性 (アワードフロアブル)

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.毒 C15)

試験実施機関: ㈱臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度: アワードフロアブル (TH-913 フロアブル)

組成:	イマゾスルフロン	1.7 %
	ダイムロン	27.5 %
	ピリプチカルブ	12.0 %
	水、界面活性剤等	58.8 %

試験動物: Wistar 系ラット (Slc:Wistar/ST)、6 週齢 (投与時)

体重: 雄 211~239g、雌 208~239 g、一群雌雄各 10 匹

試験期間: 14 日間観察

試験方法: 検体を 4×5cm のリント布に均一に広げ、刈毛した背部に 24 時間閉塞塗布した。24 時間後にリント布を除去し、適用部位を微温湯で洗浄した。

試験項目: 一般症状および生死を 14 日間観察した。体重は全生存動物について投与日 (0 日目)、投与 3、7、10 および 14 日目に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結 果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 0、2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

投与に起因する中毒症状は、全く認められなかった。

体重および剖検所見では、いずれの動物にも異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈アワードフロアブル-急毒・刺激・感作性〉

③ 皮膚一次刺激性 (アワードフロアブル)

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 No.毒 C16)

試験実施機関: (株)臨床医科学研究所
[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度: アワードフロアブル (TH-913 フロアブル)

組成:	イマノスルフロン	1.7	%
	ダイムロン	27.5	%
	ポリブチカルブ	12.0	%
	水、界面活性剤等	58.8	%

試験動物: 日本白色種ウサギ、雄 12 週齢 (投与時)

体重: 2.17~2.49 kg、一群 6 匹

試験期間: 3 日間観察

試験方法: 検体 0.5 mL を 2×3 cm 四方のリント布に均一に塗布して、刈毛した動物の背中に半閉塞塗布した。塗布時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は精製水により除去した。

試験項目: 塗布終了後 1、24、48 および 72 時間後に塗布部位および非塗布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を以下の判定基準で評点した。

紅斑及び痂皮の形成

紅斑なし.....	0
非常に軽度の紅斑 (かろうじて識別できる)	1
はっきりした紅斑	2
中等度ないしは高度の紅斑.....	3
高度の紅斑 (beet redness) から僅かな痂皮の形成 (深部損傷) まで	4

浮腫の形成

浮腫なし.....	0
非常に軽度の浮腫 (かろうじて識別できる)	1
軽度の浮腫 (あつきりした膨隆による明確な縁が識別できる)	2
中等度の浮腫 (約 1 mm の膨隆)	3
高度の浮腫 (1 mm 以上の膨隆と暴露範囲を超えた広がり)	4

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈アリードフロアブル…急毒・刺激・感作性〉

結 果 : 観察した刺激性変化の結果は以下の表のとおりである。

項 目	最高評点	投与後の時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑/痂皮	4.0	0.7	0.0	0.0	0.0
浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8.0	0.0	0.0	0.0	0.0

注)表の数値は6匹の平均値である。

塗布終了後1時間目の観察で6例中4例に非常に軽度の紅斑がみられたが24時間後には全て消失した。観察期間中、一般状態および体重の推移に検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して軽度の皮膚一次刺激性を有すると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈アワードフロアブル-急毒・刺激・感作性〉

④ 眼一次刺激性 (アワードフロアブル)

ウサギを用いた眼一次刺激性試験

(資料 No.毒 C17)

試験実施機関: (株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度: アワードフロアブル (TH-913 フロアブル)

組成:	イマゾスルフロン	1.7	%
	ダイムロン	27.5	%
	ピリプチカルブ	12.0	%
	水、界面活性剤等	58.8	%

試験動物: 日本白色種ウサギ、雄 12 週齢 (投与時)

体重: 2.18~2.63 kg、非洗眼群 6 匹および洗眼群 3 匹

試験期間: 3 日間観察

試験方法: 検体 0.1 mL を片眼の結膜嚢内に投与し、1 秒間閉眼を保持した。洗眼群の 3 匹は投与 2 分後に生理食塩水 20 mL で洗眼した。

試験項目: 投与 1 時間後、24 時間後、48 時間後および 72 時間後に以下の判定基準に従って角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を採点した。

角膜

混濁: 混濁の程度 (最も濃い部分で評価する)

潰瘍または混濁なし.....	0
散在性または瀰漫性の混濁 (通常の光沢の軽度のくもりとは異なる)、 虹彩の細部は明瞭に識別可能.....	1
半透明部分は容易に見分けられるが、虹彩の細部はやや不明瞭.....	2
真珠様光沢部位、虹彩の細部は不明で、瞳孔の大きさがかろうじて 見分けられる.....	3
混濁角膜、混濁部を通して虹彩は見分けられない.....	4

虹彩

正常.....	0
著名な深い褶、充血、腫脹、中等度の角膜周擁部の充血、これらの いずれか又は組み合わせ、虹彩はまだ光に反応する (ゆるやかな反 応は陽性).....	1
対光反応消失、出血、著しい組織の崩壊 (これらのいずれか又はすべて)	2

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈アワード'フロアブルー急毒・刺激・感作性〉

結膜

発赤(眼瞼及び眼球結膜、角膜、虹彩で判定する)

血管正常	0
多少の血管が明らかに充血.....	1
瀰漫性の深紅色、個々の血管は容易に見分けられない.....	2
瀰漫性の牛肉様赤色.....	3

結膜浮腫(眼瞼結膜及び瞬膜又はその一方)

腫脹なし.....	0
正常よりわずかな腫脹(瞬膜を含む)	1
眼瞼の外反を伴った明らかな腫脹.....	2
眼瞼の 1/2 の閉鎖を伴った腫脹.....	3
眼瞼の 1/2 以上の閉鎖を伴った腫脹	4

結 果 : 観察した刺激性変化の平均値は以下の表のとおりである。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈アリトフロアブルー急毒・刺激・感作性〉

群	動物	項目		最高 評点	投与後の時間(日)			
					1時間	1	2	3
非 洗 淨 群	1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
		2	角膜混濁	程度	4	0	0	0
	面積			4	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜		発赤	3	1	0	0	0
			浮腫	4	1	0	0	0
	3		角膜混濁	程度	4	0	0	0
		面積		4	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	0	1	0	0	0
			浮腫	0	1	0	0	0
		4	角膜混濁	程度	0	0	0	0
	面積			0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜		発赤	0	1	0	0	0
			浮腫	0	1	0	0	0
	5		角膜混濁	程度	0	0	0	0
		面積		0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	0	0
浮腫			4	0	0	0	0	
6		角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
	面積		4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	0	0	0	
		浮腫	4	0	0	0	0	
	合計			624	20	0	0	0
平均			104	3.3	0.0	0.0	0.0	

*: (角膜混濁程度×角膜混濁面積)×5+虹彩×5+(結膜発赤+結膜浮腫)×2

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈アワードフロアブルー 急毒・刺激・感作性〉

項 目			最高 評点	投与後の時間				
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
洗 眼 群	3 匹 の 平 均	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
			面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.0	0.0	0.0	0.0	
		浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0	
	合 計 *			312	0.0	0.0	0.0	0.0
平 均			104	0.0	0.0	0.0	0.0	

*: (角膜混濁程度×角膜混濁面積)×5+虹彩×5+(結膜発赤+結膜浮腫)×2

非洗眼群では、適用1時間後の観察で6例全例に多少の血管が充血した結膜の発赤、4例にわずかな腫脹が認められたが、24時間後には全て消失した。これらの反応は刺激性にはあたらない反応であった。

洗眼群ではいずれの動物の眼にも反応は見られなかった。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対して刺激性を有さないと考える。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈アワードフロアブル-急毒・刺激・感作性〉

⑤ 皮膚感作性 (アワードフロアブル)

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No.毒 C18)

試験実施機関: (株)臨床医科学研究所

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992 年

検体の純度: アワードフロアブル (TH-913 フロアブル)

組成:	イマゾスルフロン	1.7	%
	ダイムロン	27.5	%
	ピリプチカルブ	12.0	%
	水、界面活性剤等	58.8	%

試験動物 : Hartley 系モルモット、雄、4~5 週齢、体重 282~362 g (感作開始時)、
試験群 20 匹およびその対照群 20 匹、
陽性対照群およびその対照群 各 10 匹

試験期間 : 誘発後 2 日間観察

試験方法 : [Buehler 法]

投与量設定根拠:

感作 : 検体の原液 0.5 mL を 2cm 四方のリント布に塗布し、刈毛した動物に 6 時間閉塞貼付した。対照群には精製水を処置した。この処置を 1 週間間隔で計 3 回行った。陽性対照群には 1% DNCB 混合白色ワセリンを、その対照群には白色ワセリンのみを同様に塗布した。

誘発 : 最終感作の 2 週間後に、検体群には 1% 検体精製水懸濁液 0.5 mL を、陽性対照群には精製水で調製した 0.1% DNCB 溶液を 0.5 mL を、2cm 四方のリント布に塗布し 24 時間閉塞塗布した。

試験項目 : 誘発暴露終了後、24 および 48 時間目に塗布部位の皮膚反応の強さを Magnusson らの基準に従って評点した。

変化無し.....	0
まばらな紅斑.....	1
中等度の紅斑.....	2
強度の紅斑および浮腫.....	3

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈アワード・フアブルー 急毒・刺激・感作性〉

結 果 : 各観察時間における感作性変化が認められた動物数を以下に示す。

群			供試動物数	反応動物数										陽性率
				24 時間					48 時間					
				皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	
				0	1	2	3		0	1	2	3		
検体処理	感作 100%検体	誘発 1%検体	20	19	1	0	0	1/20	19	1	0	0	1/20	5
陰性対照	精製水	1%検体	20	19	1	0	0	1/20	19	1	0	0	1/20	5
陽性対照	1% DNCB	0.1% DNCB	10	0	1	4	5	10/10	0	2	4	4	10/10	100
	白色ワセリン	0.1% DNCB	10	0	0	0	0	0/10	0	0	0	0	0/10	0

検体処理群では 20 例中 1 例にまばらな軽度の紅斑が認められたが、陰性対照群でも同様に認められたことから、検体による影響とは捉えなかった。

一方、陽性対照群においては全動物に軽度～強度の紅斑および浮腫が認められた。

以上の結果から、検体の皮膚感作性は陰性であると判断される。