

農 薬 抄 録

テブフェノジド

[殺虫剤]

作成年月日 平成 年 月 日
平成 年 月 日 改定
平成 年 月 日 改定
平成 年 月 日 改定
平成 年 月 日 改定
平成 年 月 日 改定
平成 年 月 日 改定
平成 年 月 日 改定
平成 年 月 日 改定

作成会社名 テブフェノジド研究会
日本曹達株式会社
日本農薬株式会社
北興化学工業株式会社

(作成責任者・所属)

農業化学品登録グループ

テブフェノジド研究会事務局

| | (会社名) | (担当部課) | (担当者名) | (Tel) |
|-----|----------|-------------|--------|-------|
| 連絡先 | 日本曹達株式会社 | 農業化学品登録グループ | | |

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。

目 次

| | <u>頁</u> |
|-------------------------|----------|
| I. 開発の経緯 | 1 |
| II. 物理的・化学的性状 | 3 |
| III. 生物活性 | 13 |
| IV. 適用及び使用上の注意 | 15 |
| V. 残留性及び水質汚濁性 | 18 |
| VI. 有用動植物等に及ぼす影響 | 34 |
| VII. 使用時安全上の注意、解毒法等 | 76 |
| VIII. 毒性 | 77 |
| <毒性試験一覧表> | 77 |
| 1. 急性毒性 | 84 |
| 2. 眼及び皮膚に対する刺激性 | 101 |
| 3. 皮膚感作性 | 108 |
| 4. 亜急性毒性 | 113 |
| 5. 慢性毒性及び発がん性 | 134 |
| 6. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性 | 177 |
| 7. 変異原性 | 192 |
| 8. 生体の機能に及ぼす影響 | 204 |
| 9. 代謝物・原体混在物の急性経口毒性 | 208 |
| 10. 代謝物・原体混在物の変異原性及び溶血性 | 214 |
| IX. 動植物及び土壌等における代謝分解 | 233 |
| <代謝分解試験一覧表> | 233 |
| <代謝分解物一覧表> | 235 |
| 1. 動物における代謝 | 237 |
| 2. 植物における代謝 | 255 |
| 3. 土壌における代謝分解 | 276 |
| 4. 光分解 | 300 |
| [参考資料 土壌吸着性・加水分解性] | 303 |
| 代謝分解のまとめ | 306 |
| <想定代謝分解経路> | 309 |
| <代謝分解の概要> | 233 |
| [附] テブフェノジドの開発年表 | 312 |

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。

I. 開発の経緯

1. 開発の経緯

テブフェノジドは米国ローム・アンド・ハース・カンパニーにより発見され、1985年に米国で特許が申請された新しいタイプのベンゾイルヒドラジド系殺虫剤である。

本剤は新しいタイプの昆虫成育制御剤であり、ジフルベンズロン、クロルフルアズロン及びテフルベンズロン等のキチン合成阻害剤やフェノキシカルブ等の幼若ホルモン剤とは異なり、昆虫の脱皮を促進することにより殺虫活性を示し、水稲、果樹を始めとする種々の作物及び森林の鱗翅目害虫に対して低薬量で高い殺虫活性を示す。特に水稲のニカメイチュウ、コブノメイガ、落葉果樹及び茶のハマキムシ類、てんさいのヨトウムシ、森林のマイマイガに対して優れた効果を示すことが各種試験により確認されている。

本剤は鱗翅目の老令幼虫にも低濃度で高い効果を示し、残効性及び耐雨性に優れていることから使用適期幅が広く防除上大きな利点が期待できる。また、甲殻類を含め魚介類に対する安全性も高いので、環境面においても大きな利点を有している。

本剤の開発は世界的規模で行われており、日本においては1987年にローム・アンド・ハース・ジャパン株式会社より日本農薬株式会社、北興化学工業株式会社にRH-5992として紹介され、2年間の社内試験の後1989年より3社共同で(社)日本植物防疫協会を通じ水稲、落葉果樹、茶、そ菜の分野での鱗翅目害虫に対する薬効・薬害試験が開始され開発が進められてきた。そして平成6年1月19日に残留農薬安全評価委員会で0.009 mg/kg/日のADIが設定され、平成6年4月8日にロムダン粉剤DL、ロムダン水和剤、平成7年4月26日にロムダンフロアブル、平成9年2月7日にロムダンエア、平成10年7月17日にロムダンゾルの登録を取得した。適用作物は水稲、りんご、もも、なし、茶、てんさい、かんしょ、いちご、だいず等である。その後、そば、マンゴーに適用拡大し現在に至っている。

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。

2. 諸外国での登録状況及び使用状況

主要国における登録状況は以下のとおりである。

| 国名 | 剤型 | 登録認可年 | 適用作物 |
|----------|----------|-------|---------------------------------------------------------|
| 米国 | 23%フロアブル | 1995年 | りんご・西洋なし・ペカン・くるみ・ナッツ類・綿・あぶらな科野菜・果菜・さとうきび・かぶ・ベリー類・クランベリー |
| カナダ | 23%フロアブル | 1996年 | りんご・森林 |
| オーストラリア | 70%水和剤 | 1997年 | ぶどう・りんご・西洋なし・アボカド・柑橘・ぶどう・キウイフルーツ・ライチ |
| ニュージーランド | 70%水和剤 | 1996年 | ぶどう・りんご・西洋なし・アボカド・キウイフルーツ・核果類 |
| ベルギー | 23%フロアブル | 1996年 | りんご・西洋なし・トマト・なす・胡椒 |
| フランス | 23%フロアブル | 1994年 | ぶどう・りんご・くるみ・西洋なし |
| ドイツ | 23%フロアブル | 1997年 | ぶどう・りんご・西洋なし |
| イタリー | 23%フロアブル | 1996年 | ぶどう・りんご・西洋なし・かんきつ |
| スペイン | 23%フロアブル | 1996年 | ぶどう・りんご・西洋なし・トマト・マンダリンオレンジ・マシュルーム・胡椒 |
| スイス | 23%フロアブル | 1994年 | ぶどう・りんご・レタス・西洋なし・ほうれん草 |
| 韓国 | 8%水和剤 | 1994年 | 稲・りんご・白菜・ねぎ・すいか・きゅうり・クランベリー |
| | 23%フロアブル | 1994年 | りんご・白菜 |
| | 0.1%粒剤 | 1994年 | 稲 |
| マレーシア | 20%フロアブル | 1999年 | 葉菜類 |
| 中国 | 23%フロアブル | 1999年 | りんご・なし・稲・葉菜類 |
| スリランカ | 20%フロアブル | 2000年 | 茶 |
| タイ国 | 20%フロアブル | 1999年 | 稲・葉菜類・ねぎ |
| インドネシア | 20%フロアブル | 2000年 | 稲・大豆・ねぎ |
| フィリピン | 20%フロアブル | 2000年 | 稲・大豆・ねぎ |
| ベトナム | 20%フロアブル | 2000年 | ピーナッツ・ねぎ |

外国での評価は以下のとおりである。

- ① WHO/FAOは、1996年JMPRにおいて犬の慢性毒性試験の無毒性量1.8mg/kg/日及びラットの2世代繁殖性試験の無毒性量1.6mg/kg/日からADIを0.02mg/kg/日に設定。
- ② EPAは、1996年にADIを0.018/mg/kg/日に設定。

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。

II. 物理的・化学的性状

1. 名称及び化学構造式

1) 有効成分の一般名

和名：テブフェノジド 英名：tebufenozide (ISO)

2) 別名

商品名：ロムダン粉剤DL, ロムダン水和剤, ロムダンフロアブル,
ガードワン水和剤, ロムダンエアー, ロムダンゾル

試験名：RH-5992, RH-75992

3) 化学名：(IUPAC) ; *N*-*tert*-butyl-*N'*-(4-ethylbenzoyl)-3,5-dimethylbenzohydrazide

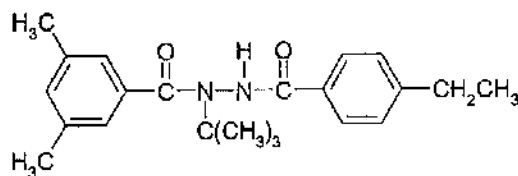
N-*tert*-ブチル-*N'*-(4-エチルベンゾイル)-3,5-ジメチルベンゾヒドРАЗид

(CAS) ; 3,5-dimethylbenzoic acid 1-(1,1-dimethylethyl)-

2-(4-ethylbenzoyl)hydrazide

3,5-ジメチル安息香酸 1-(1,1-ジメチルエチル)-2-(4-エチルベンゾイル)ヒドРАЗид

4) 構造式



5) 分子式：C₂₂H₂₈N₂O₂

6) 分子量：352.48

7) CAS No : 112410-23-8

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。

2. 有効成分の物理的・化学的性状

- 1) 外観・臭気 : 白色固体結晶、かすかな臭い
2) 密度 : $1.00 \pm 0.02 \text{g/cm}^3$ ($22 \pm 0.5^\circ\text{C}$) 空気比較比重法
3) 融点 : 192.3°C 毛管法(液浴)
4) 沸点 : $243.8 \sim 244.0^\circ\text{C}$ 沸点上昇法
5) 蒸気圧 : $3 \times 10^{-6} \text{Pa}$ (25°C) ガス飽和法 Ricerca社(米国)/1992年 GLP

6) 溶解度 (水及び有機溶媒)

| | | | | |
|-----------|---------------------------------|---------|---------------|-----|
| : 水 | 0.83mg/l (25°C) | フラスコ振盪法 | R&H(米国)/1989年 | GLP |
| : 7セトン | 50.4g/l (20°C) | フラスコ振盪法 | | |
| : ジクロロメタン | 78.0g/l (20°C) | フラスコ振盪法 | | |
| : 酢酸エチル | 17.4g/l (20°C) | フラスコ振盪法 | | |
| : メタノール | 67.7g/l (20°C) | フラスコ振盪法 | | |
| : キシレン | 0.794g/l (20°C) | フラスコ振盪法 | | |
| : n-ヘキサン | 0.02g/l (20°C) | フラスコ振盪法 | | |

7) 解離定数 : 測定不能 分光光度法

8) 分配係数 (n-オクタノール/水)

: $\log \text{Pow} = 4.25$ (25°C) フラスコ振盪法 SBL(米国)/1992年 GLP

9) 安定性

- ① 熱 : 170°C まで安定 示差走査熱分析及び熱重量分析 R&H(米国)/1992年
② 土壌吸着性 : $K_d: 6.32 \sim 31.6$, $K_{oc}: 349 \sim 688$ (25°C)
③ 加水分解性 : $t_{1/2}$ 568日(pH5)、1034日(pH7)、517日(pH9) (25°C)
④ 水中光分解性

pH7の緩衝液 : $t_{1/2}$ 1593日 (25°C , キセノンランプ^o, 155W/m^2 (330~800nm))

XBL(米国)/1991年 GLP

自然水 : $t_{1/2}$ 約67日 (25°C , キセノンランプ^o, 145.8W/m^2 (330~800nm))

XBL(米国)/1992年 GLP

⑤ その他

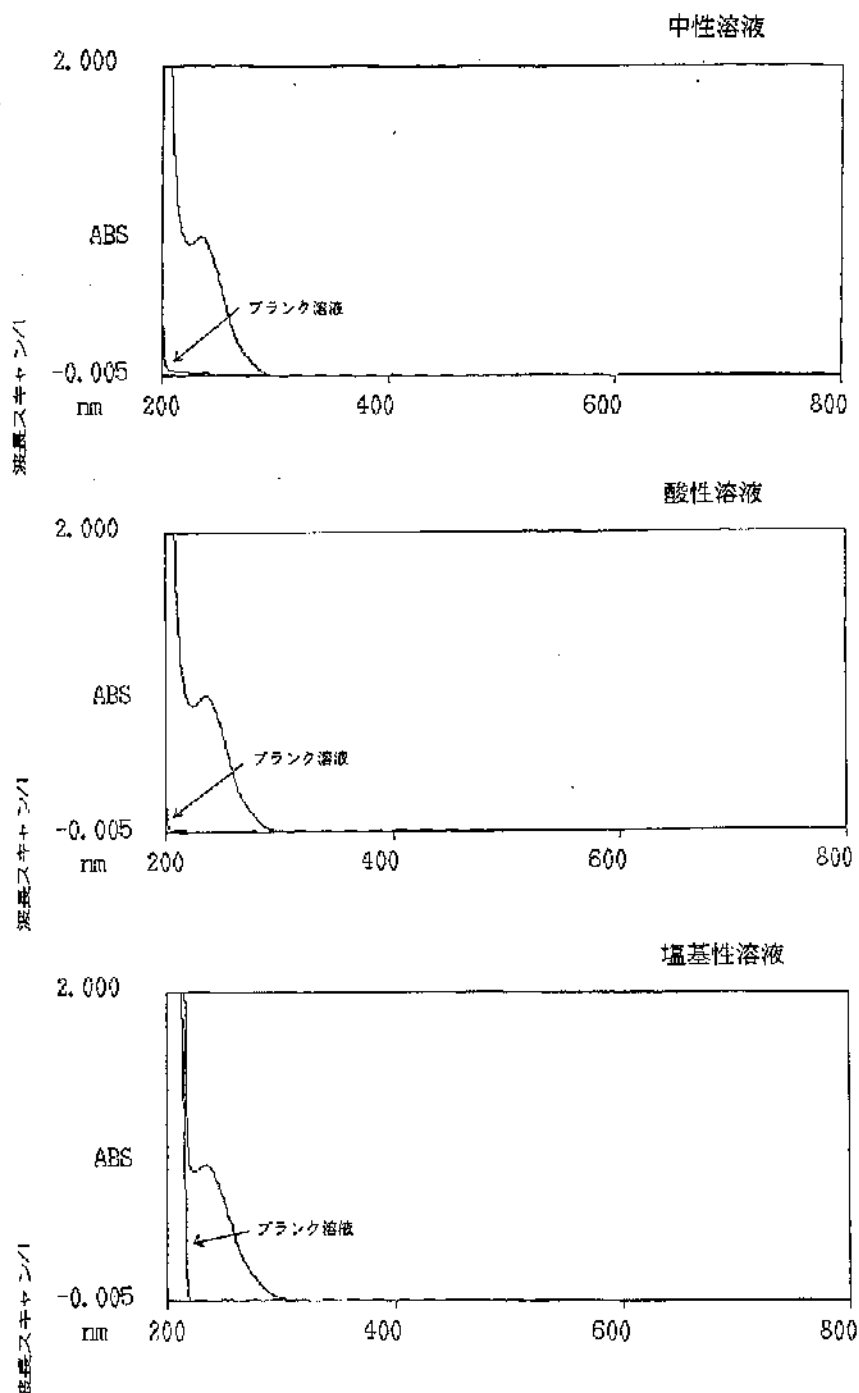
潮解性 : なし 風解性 : なし 腐蝕性 (原体) : なし

爆発性 (原体) : なし 引火性 (原体) : なし

10) UV、IR、NMR及びMassスペクトラム

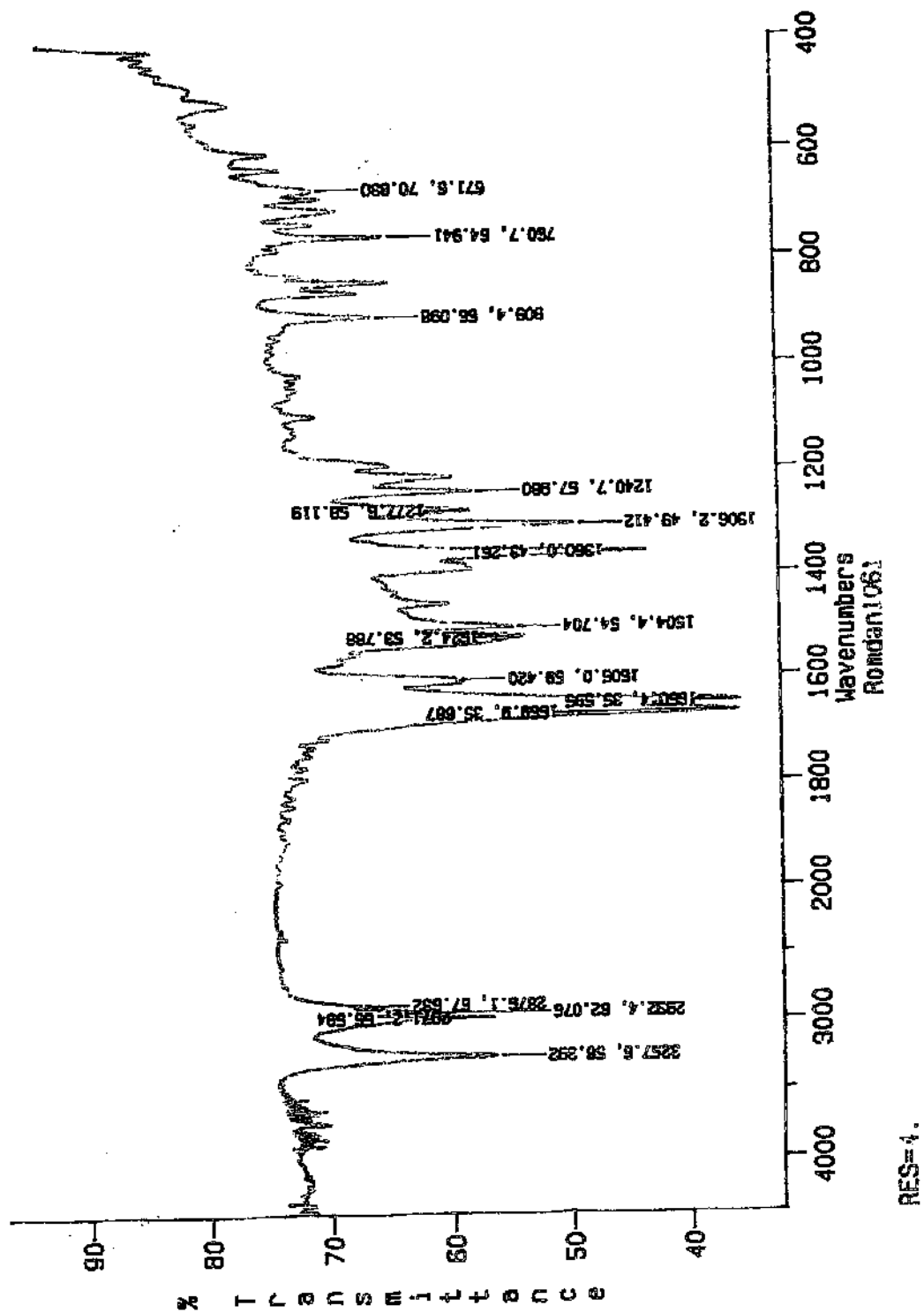
UV、IR、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 及びMassスペクトラムを図1、図2、図3、図4及び図5に示した。

図1 テブフェノジドのUV スペクトラム



| 溶媒 | 濃度 mol/l | λ max(nm) | 吸光度 | バンド幅 | ε/吸光係数 |
|------------|-----------------------|-----------|-------|------|--------|
| メタノール | 5.67×10^{-5} | 233 | 0.906 | 測定不能 | 15968 |
| メタノール/HCl | 5.67×10^{-5} | 234 | 0.909 | 測定不能 | 16020 |
| メタノール/NaOH | 5.67×10^{-5} | 233 | 0.875 | 測定不能 | 15421 |

図2 テブフェノジドの IR スペクトラム



機器：FIS-7 フーリエ変換赤外分光光度計 (パイオ・ラッド)

KBr

図3 テブフェノジドの ¹H-NMR スペクトラム

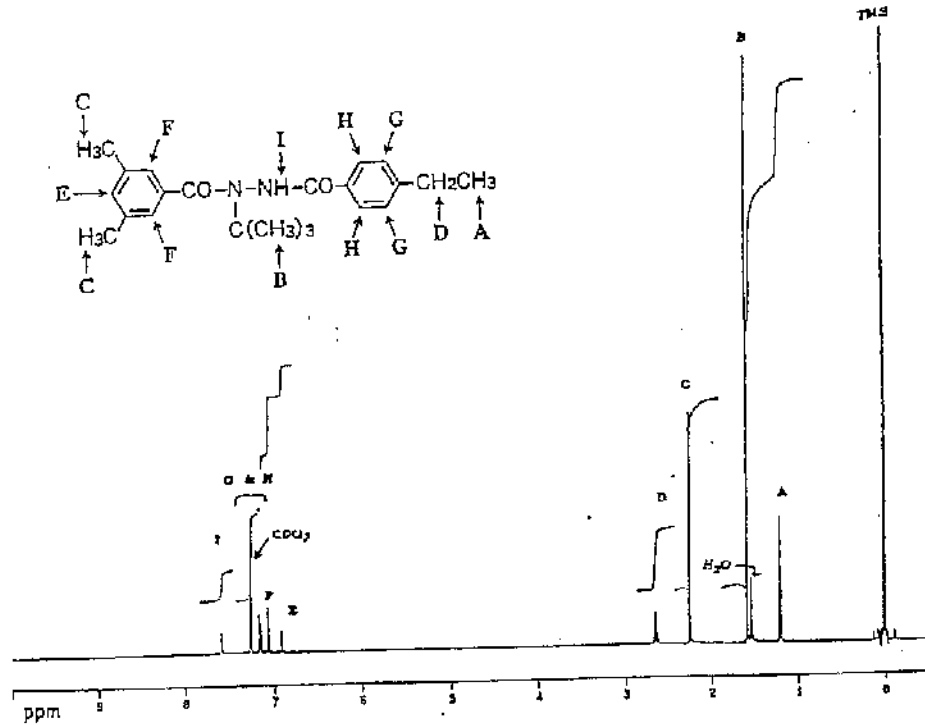


図4 テブフェノジドの ¹³C-NMR スペクトラム

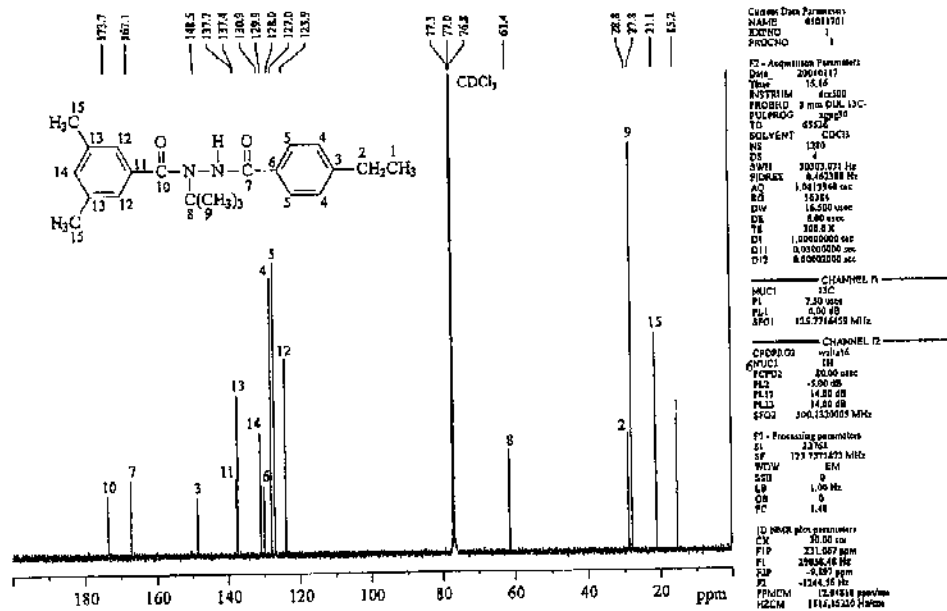
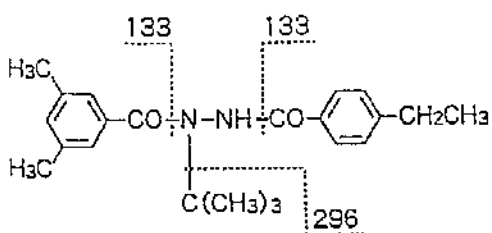
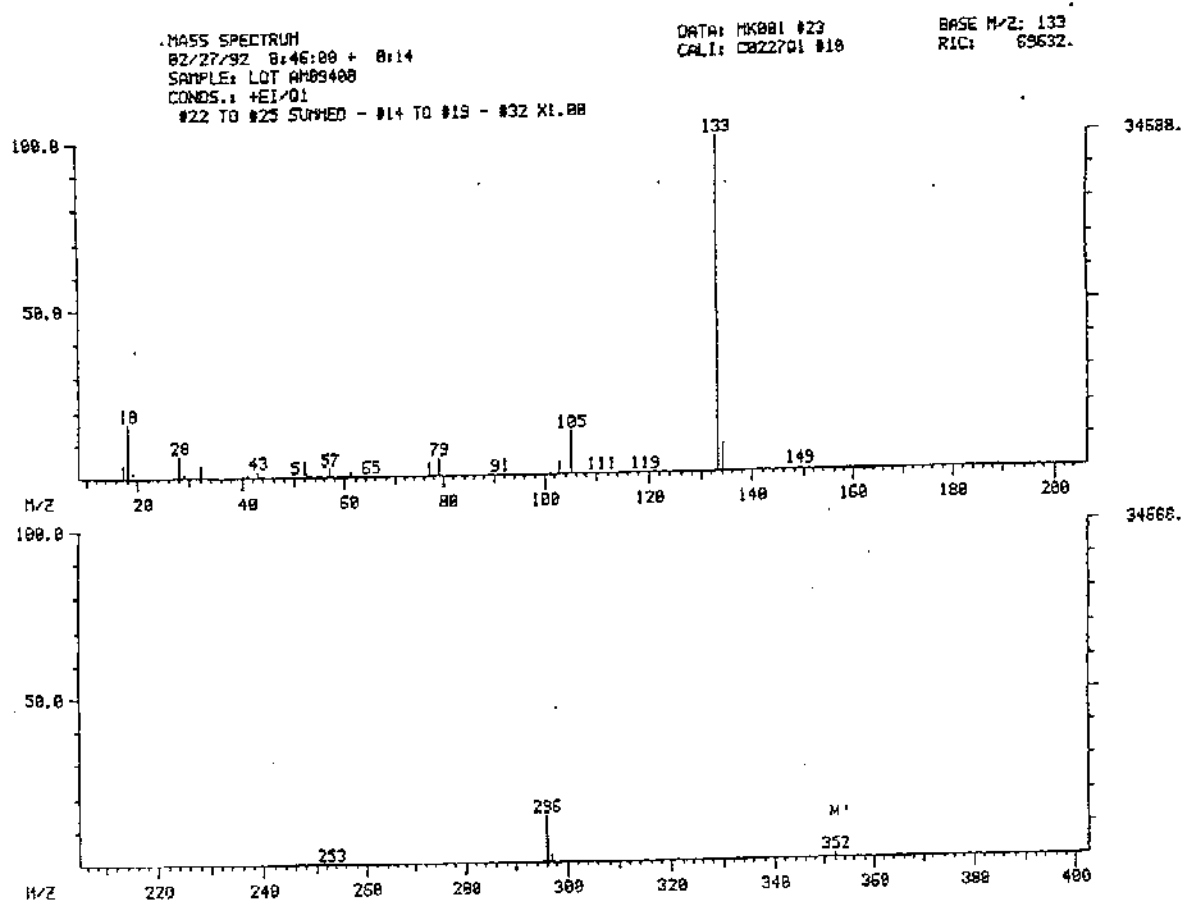


図5 テブフェノジドの Mass スペクトラム



| | |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| System: | Finnigan TSQ46 (serial number 13516-0685) |
| DEP probe: | Finnigan (serial number 36611-172) 0 - 500 mA @ 20 mA/second |
| Scan mode: | EI, 70 eV, mass range 10 - 650 amu CI, 70 eV, mass range 65 - 650 amu source pressure 0.4 torr methane |
| Scan time: | 0.59 seconds/scan |
| Source temp: | 60 °C |
| Electron Mult. | 900 Volts @ 10 ⁻⁸ Amps/V sensitivity |
| Data System: | Finnigan SuperIncos Data System |

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。

3. 原体の成分組成

| 区分 | 名称 | | 構造式 | 分子式 | 分子量 | 含有量 (%) | |
|-------|---------|-------------------------------------------------------------|-----|----------------------|-------|---------|-----|
| | 一般名 | 化学名 | | | | 規格値 | 通常値 |
| 有効成分 | テブフエノジド | N-tert-butyl-N'-(4-ethylbenzoyl)-3,5-dimethylbenzohydrazide | | $C_{22}H_{28}N_2O_2$ | 352.5 | | |
| 原体混在物 | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

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。

| 区分 | 名称 | | 構造式 | 分子式 | 分子量 | 含有量 (%) | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|---------|-----|
| | 一般名 | 化学名 | | | | 規格値 | 通常値 |
| 原体混在物 | ⑥ | | | | | | |
| | ⑦ | | | | | | |
| | ⑧ | | | | | | |
| | ⑨ | | | | | | |
| | ⑩ | | | | | | |

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。

| 区分 | 名称 | | 構造式 | 分子式 | 分子量 | 含有量 (%) | |
|-------|-----|-----|-----|-----|-----|---------|-----|
| | 一般名 | 化学名 | | | | 規格値 | 通常値 |
| 原体混在物 | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

原子量： C;12.01, H;1.01, Cl;35.45, N;14.00, O;16.00 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。

4. 製剤の組成

(1) 0.75%粉剤 (ロムダン粉剤DL)

| | |
|------------------------|--------|
| テブフェノジド原体 (有効成分>96.0%) | 0.75% |
| 鋳物質微粉、凝集剤 等 | 99.25% |

(2) 10.0%水和剤 (ロムダン水和剤)

| | |
|------------------------|-------|
| テブフェノジド原体 (有効成分>96.0%) | 10.0% |
| 鋳物質微粉、界面活性剤 等 | 90.0% |

(3) 20.0%水和剤 (ロムダンフロアブル)

| | |
|------------------------|-------|
| テブフェノジド原体 (有効成分>96.0%) | 20.0% |
| 水、界面活性剤 等 | 80.0% |

(4) 40.0%水和剤 (ガードワン水和剤)

| | |
|------------------------|-------|
| テブフェノジド原体 (有効成分>96.0%) | 40.0% |
| 鋳物質微粉、界面活性剤 等 | 60.0% |

(5) 20.0%水和剤 (ロムダンエアー)

| | |
|------------------------|-------|
| テブフェノジド原体 (有効成分>96.0%) | 20.0% |
| 水、界面活性剤 等 | 80.0% |

(6) 10.0%水和剤 (ロムダンゾル)

| | |
|------------------------|-------|
| テブフェノジド原体 (有効成分>96.0%) | 10.0% |
| 水、界面活性剤 等 | 90.0% |

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。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

テブフェノジドは、鱗翅目害虫の幼虫に対して有効な昆虫成育制御剤である。

しかし、鱗翅目以外では、双翅目害虫の一部に対し弱い活性を示すのみで、半翅目、鞘翅目、膜翅目などの害虫にはほとんど活性がなく殺虫活性の範囲は狭い。

現在までに、次に示す害虫に対し高い殺虫効果が確認されている。

| 作物 | 害虫 |
|---------|----------------------------------------------------|
| 稲 | コブノメイガ [*] 、コメテユウ、イトムシ、アザヒコガ [*] |
| いぐさ | イグサシロムシ [*] |
| 茶 | チャハマキ、チャノカクモンハマキ、ヨモギエダシヤク |
| りんご | ハマキムシ類、ケムシ類 |
| もも | ハマキムシ類 |
| おうとう | ハマキムシ類 |
| なし | ハマキムシ類、ケムシ類 |
| だいず | ハスモンヨウ |
| かんしょ | ハスモンヨウ、ナガシロツバ [*] |
| いちご | ハスモンヨウ |
| ねぎ | シロイモシヨウ |
| てんさい | ヨウムシ |
| きく | ハスモンヨウ、アザヒコガ [*] 、シロイモシヨウ |
| カーネーション | シロイモシヨウ |
| 宿根かすみそう | シロイモシヨウ |
| トルコギキョウ | シロイモシヨウ |
| つばき | チャトクガ [*] |
| さざんか | チャトクガ [*] |
| さくら | アメリカシロヒトリ |
| 芝 | スズキヨウ、シバツバ [*] 、クマツバ [*] |
| 森林 | マイマイガ [*] |

2. 作用機構

テブフェノジドは、昆虫の脱皮ホルモン様の作用を示し、新しい表皮の形成を誘導する。

本剤の処理により、この表皮形成が異常に誘導されるため、幼虫は比較的速やかに摂食を停止し、脱皮不能、または不完全な脱皮状態となり、発育できずに死に至る。昆虫の脱皮ホルモンは前胸腺から分泌されるが、本剤を前胸腺を除去した幼虫の遊離腹部に処理しても表皮形成が誘導される。よって、テブフェノジドは脱皮ホルモンの受容体に作用すると考えられる。

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。

3. 作用特性と防除上の利点等

テブフェノジドは、鱗翅目害虫に対して脱皮促進作用を有する全く新しいタイプの昆虫成育制御剤である。本剤は、新規な化学構造を有し、作用性も既存の殺虫剤と異なるため、既存剤に抵抗性を発達させた害虫にも高い防除効果を示すと考えられる。

その特性は次の通り。

- (1) 食毒としての作用が強く、低用量で高い効果を示す。
- (2) 幼虫の発育令にかかわらず高い効果がある。
- (3) 神経系に作用するピレスロイド剤、有機リン剤及びカーバメート剤に比べると遅効的だが、キチン合成阻害剤や幼若ホルモン剤のような他の昆虫生育制御剤よりも効果の発現が速い。
- (4) 残効性、耐雨性にすぐれ、安定した効果を示す。
- (5) 選択性が高く、天敵類にほとんど影響がない。

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。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

(1) 種類：テブフェノジド粉剤 (0.75%)

名称：ロムダン粉剤DL

| 作物名 | 適用害虫名 | 10アール 当り 使用量 (kg) | 使用時期 | 本剤及び テブフェノジド [®] を含む農薬の 総使用回数 | 使用方法 |
|-----|----------------------------------------|----------------------------|----------|-------------------------------------------------|------|
| 稲 | コブノメイガ ニカメイチュウ イネツトムシ フタオビコヤガ | 3~4 | 収穫14日前まで | 2回以内 | 散布 |
| だいず | ハスモンヨトウ | 4 | 生育期 | 3回以内 | |
| いぐさ | イグサシンムシガ | | | 2回以内 | |
| そば | ハスモンヨトウ | | 収穫21日前まで | | |

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。

(2) 種類：テブフェノジド水和剤 (20.0%)

名称：ロムダンフロアブル

| 作物名 | 適用害虫名 | 希釈倍数 (倍) | 使用液量 (ℓ/10a) | 使用時期 | 本剤の 使用回数 | 使用 方法 | テブフェノジドを含む 農薬の総 使用回数 | | |
|-------------------------------|----------------------|-------------|-----------------|----------|-------------|----------|----------------------------|------|------|
| りんご | ハマキムシ類 | 1500~3000 | 200~700 | 収穫45日前まで | 2回以内 | 散 | 2回以内 | | |
| | ケムシ類 | 3000 | | 収穫7日前まで | | | | | |
| おうとう もも | ハマキムシ類 | 3000 | 200~700 | 収穫7日前まで | 3回以内 | | | 3回以内 | |
| なし | ハマキムシ類 | 3000 | 200~700 | 収穫7日前まで | 3回以内 | | | 3回以内 | |
| | ケムシ類 | | | | | | | | |
| 茶 | チャノコカクモンハマキ チャハマキ | 1000 | 200~400 | 摘採14日前まで | 2回以内 | | | 2回以内 | |
| | エモキエダシヤク | 2000 | 100~300 | 収穫14日前まで | 3回以内 | | | | 3回以内 |
| てんさい | ヨトリムシ | | | | | | | | |
| かんしょ | ナガシロシタバ | | | 150~300 | 収穫7日前まで | | | 3回以内 | 3回以内 |
| | いちご だいち そば | | | ハスモンヨトリ | 収穫前日まで | | | 2回以内 | 2回以内 |
| 収穫14日前まで | | | | | 3回以内 | 3回以内 | | | |
| 収穫21日前まで | | | | | 2回以内 | 2回以内 | | | |
| 発生初期 | | | | | 5回以内 | 5回以内 | | | |
| 宿根かすみそう カーネーション トルコギキョウ | シロイモシヨトリ | | | 1000 | 100~300 | 発生初期 | 5回以内 | 5回以内 | |
| きく | オオタバコガ ハスモンヨトリ | | | | | | | | |
| つばき さざんか | チャドクガ | 2000 | — | 発生初期 | 5回以内 | 5回以内 | | | |
| さくら | アメリカシロヒトリ | | | | | | | | |
| マンゴー | ドクガ類 | 200~700 | 200~700 | 収穫21日前まで | 2回以内 | 2回以内 | | | |
| | ハマキムシ類 | | | | | | | | |

(3) 種類：テブフェノジド水和剤 (40.0%)

名称：ガードワン水和剤

| 作物名 | 適用害虫名 | 希釈倍数 (倍) | 使用時期 | 本剤及び テブフェノジド を含む農薬 の総使用回数 | 使用方法 |
|-----|---------------------------|-------------|------|------------------------------------|----------------|
| 芝 | シバツトガ スジキリヨトウ タマナヤガ | 4000 | 発生初期 | 3回以内 | 1㎡当り 0.3ℓ散布 |

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。

(4) 種類：テブフェノジド水和剤 (20.0%)

名称：ロムダンエアー

| 作物名 | 適用病害虫名 | 希釈倍数 (倍) | 107-ℓ当り 散布液量 | 使用時期 | 本剤及び テブフェノジドを 含む農薬の 総使用回数 | 使用方法 |
|-----|-------------------|-------------|-----------------|--------------|------------------------------------|-------------------|
| 稲 | コブノメイガ ニカメイチュウ | 16 | 800ml | 収穫21日前 まで | 2回以内 | 無人ヘリコプター による散布 |
| だいず | ハスモンヨトウ | | | 収穫14日前 まで | | |

(5) 種類：テブフェノジド水和剤 (10.0%)

名称：ロムダンゾル

| 作物名 | 適用害虫名 | 希釈倍数 (倍) | 107-ℓ当り 散布液量 (ℓ) | 使用時期 | 本剤の 使用回数 | 使用 方法 | テブフェノジド を含む 農薬の総 使用回数 |
|-----|-----------------------------|-------------|------------------------|----------|-------------|----------|--------------------------------|
| 稲 | コブノメイガ ニカメイチュウ イネツトムシ | 1000 | 100～150 | 収穫21日前まで | 2回以内 | 散布 | 2回以内 |
| だいず | ハスモンヨトウ | | 150～300 | 収穫14日前まで | | | |
| いぐさ | イタサシムシガ | | 100～200 | 生育期 | | | |

2. 使用上の注意事項

- (1) 蚕に対して長期間毒性があるので、散布された薬剤が飛散し、桑に付着する恐れのある場所では使用しないこと。
- (2) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法等を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、病虫害防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

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。

V. 残留性及び水質汚濁性

1. 作物残留

(1) 分析法の原理と操作概要

で抽出し、多孔性けいそう土カラムクロマトグラフィーで精製する。

で分配後 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより
精製し、高速液体クロマトグラフィー(UV検出器)を用いて定量する。

(茶の浸出液)

試料5gを500mlビーカーにとり、沸騰水300mlを加え、5分間放置後ろ過する。ろ液120ml
(試料2g相当)を で分配後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製
する。

(2) 分析対象の化合物

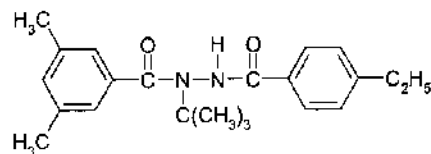
① テブフェンゾト

化学名：N-tert-ブチル-N'-(4-エチルベンゾイル)-3,5-ジメチルベンゾヒドラジド

分子式：C₂₂H₂₈N₂O₂

分子量：352.48

代謝経路図中記号：A



②

a)

b)

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。

(3) 残留試験結果 (分析値:ppm)

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------------------|------------|------------|----------|----------------|--------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | | |
| | | | | | テブフェノジド | | | | 合計** | テブフェノジド | | | | 合計** | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | | | | 日本農薬(株) | | | | | |
| 稲 (玄米) H4年度 | 粉剤DL (0.75%) 4kg/10a 散布 | 秋田農試 | 0 | - | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 | |
| | | | 2 | 14 | 0.030 | 0.029 | <0.005 | <0.005 | 0.034 | 0.017 | 0.016 | <0.005 | <0.005 | 0.021 | |
| | | | 2 | 20 | 0.020 | 0.019 | <0.005 | <0.005 | 0.024 | 0.015 | 0.013 | <0.005 | <0.005 | 0.018 | |
| | | | 2 | 30 | 0.019 | 0.018 | <0.005 | <0.005 | 0.023 | 0.014 | 0.014 | <0.005 | <0.005 | 0.019 | |
| | | | 2 | 45 | 0.008 | 0.006 | <0.005 | <0.005 | 0.011 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 | |
| | | | 千葉農試 北総 | 0 | - | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | | | 2 | 14 | 0.049 | 0.048 | <0.005 | <0.005 | 0.053 | 0.070 | 0.067 | <0.005 | <0.005 | 0.072 |
| | | | | 2 | 21 | 0.048 | 0.048 | <0.005 | <0.005 | 0.053 | 0.037 | 0.034 | <0.005 | <0.005 | 0.039 |
| | | | | 2 | 30 | 0.024 | 0.023 | <0.005 | <0.005 | 0.028 | 0.018 | 0.017 | 0.008 | 0.008 | 0.025 |
| | | | | 2 | 40 | 0.013 | 0.013 | <0.005 | <0.005 | 0.018 | 0.008 | 0.008 | <0.005 | <0.005 | 0.013 |
| 稲 (稲わら) H4年度 | 4kg/10a 散布 | 秋田農試 | 0 | - | 0.11 | 0.10 | <0.04 | <0.04 | 0.14 | 0.10 | 0.10 | 0.02 | 0.02 | 0.12 | |
| | | | 2 | 14 | 2.25 | 2.22 | 0.23 | 0.22 | 2.44 | 3.69 | 3.69 | 0.33 | 0.32 | 4.01 | |
| | | | 2 | 20 | 4.01 | 3.94 | 0.43 | 0.41 | 4.35 | 4.95 | 4.62 | 0.39 | 0.38 | 5.00 | |
| | | | 2 | 30 | 2.88 | 2.82 | 0.34 | 0.32 | 3.14 | 4.43 | 4.16 | 0.44 | 0.42 | 4.58 | |
| | | | 2 | 45 | 0.70 | 0.70 | 0.13 | 0.12 | 0.82 | 0.94 | 0.92 | 0.32 | 0.32 | 1.24 | |
| | | 千葉農試 北総 | 0 | - | 0.21 | 0.21 | <0.04 | <0.04 | 0.25 | 0.73 | 0.72 | 0.08 | 0.08 | 0.80 | |
| | | | 2 | 14 | 7.78 | 7.66 | 0.34 | 0.32 | 7.98 | 7.69 | 7.56 | 0.45 | 0.42 | 7.98 | |
| | | | 2 | 21 | 6.06 | 6.00 | 0.44 | 0.42 | 6.42 | 6.60 | 6.06 | 0.41 | 0.40 | 6.46 | |
| | | | 2 | 30 | 4.52 | 4.36 | 0.44 | 0.42 | 4.78 | 5.34 | 5.23 | 0.52 | 0.52 | 5.75 | |
| | | | 2 | 40 | 5.25 | 5.05 | 0.39 | 0.38 | 5.43 | 2.67 | 2.58 | 0.38 | 0.36 | 2.94 | |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | | | | | | | | | |
| 稲 (玄米) H3年度 | 粉剤DL (0.75%) | 広島植防 | 0 | - | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 | | | | | | |
| | | | 2 | 14 | 0.020 | 0.020 | <0.005 | <0.005 | 0.025 | | | | | | |
| | | | 2 | 21 | 0.022 | 0.022 | <0.005 | <0.005 | 0.027 | | | | | | |
| | | | 2 | 30 | 0.010 | 0.010 | <0.005 | <0.005 | 0.015 | | | | | | |
| | | | 2 | 45 | 0.010 | 0.009 | <0.005 | <0.005 | 0.014 | | | | | | |
| 稲 (稲わら) H3年度 | 4kg/10a 散布 | 広島植防 | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.08 | | | | | | |
| | | | 2 | 14 | 3.10 | 3.08 | 0.23 | 0.22 | 3.30 | | | | | | |
| | | | 2 | 21 | 3.18 | 2.98 | 0.24 | 0.24 | 3.22 | | | | | | |
| | | | 2 | 30 | 3.03 | 3.02 | 0.22 | 0.22 | 3.24 | | | | | | |
| 2 | 45 | 1.74 | 1.70 | 0.20 | 0.20 | 1.90 | | | | | | | | | |

* : をテブフェノジドに換算した値。

** : テブフェノジド (平均値) + (平均値)、検出限界以下の場合は検出限界値として計算した。

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。

(3) 残留試験結果/続き (分析値:ppm)

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度 | 剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料調製 場 所 | 使 用 回 数 | 経 過 日 数 | 分 析 結 果 | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------------------|-------------|------------------|------------------|-------------|--------|--------|--------|--------|-------------|--------|--------|--------|--------|--|
| | | | | | 公 的 分 析 機 関 | | | | | 社 内 分 析 機 関 | | | | | |
| | | | | | テブフェノジド | | | | 合計** | テブフェノジド | | | | 合計** | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | |
| 日本農業 (株) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 稲 (玄米) H4年度 | 粉剤DL (0.75%) 4kg/10a 散布 | 兵庫植防 | 0 | - | | | | | | | | | | | |
| | | | 2 | 14 | | | | | | | | | | | |
| | | | 2 | 21 | | | | | | | | | | | |
| | | | 2 | 30 | | | | | | | | | | | |
| | | | 2 | 45 | | | | | | | | | | | |
| 稲 (稲わら) H4年度 | 4kg/10a 散布 | 兵庫植防 | 0 | - | | | | | | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03 | |
| | | | 2 | 14 | | | | | | 1.22 | 1.18 | 0.09 | 0.08 | 1.26 | |
| | | | 2 | 21 | | | | | | 0.66 | 0.65 | 0.07 | 0.06 | 0.71 | |
| | | | 2 | 30 | | | | | | 0.90 | 0.87 | 0.09 | 0.09 | 0.96 | |
| | | | 2 | 45 | | | | | | 1.23 | 1.21 | 0.12 | 0.12 | 1.33 | |
| (財) 日本食品分析センター | | | | | | | | | | | | | | | |
| 稲 (玄米) H4年度 | 水和剤 (10.0%) 1000倍 散布 | 兵庫植防 | 0 | - | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 | |
| | | | 2 | 21 | 0.009 | 0.008 | <0.005 | <0.005 | 0.013 | 0.009 | 0.009 | <0.005 | <0.005 | 0.014 | |
| | | | 2 | 30 | 0.014 | 0.013 | <0.005 | <0.005 | 0.018 | 0.012 | 0.012 | <0.005 | <0.005 | 0.017 | |
| | | | 2 | 45 | 0.006 | 0.006 | <0.005 | <0.005 | 0.011 | 0.006 | 0.006 | <0.005 | <0.005 | 0.011 | |
| | | 大分植防 | 0 | - | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 | |
| | | | 2 | 21 | 0.068 | 0.066 | 0.007 | 0.006 | 0.072 | 0.050 | 0.048 | 0.005 | 0.005 | 0.053 | |
| | | | 2 | 30 | 0.077 | 0.076 | 0.008 | 0.008 | 0.084 | 0.065 | 0.064 | 0.005 | 0.005 | 0.069 | |
| | | | 2 | 45 | 0.050 | 0.049 | 0.009 | 0.008 | 0.057 | 0.032 | 0.032 | 0.005 | 0.005 | 0.037 | |
| 稲 (稲わら) H4年度 | 1000倍 散布 | 兵庫植防 | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.08 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.04 | |
| | | | 2 | 21 | 2.76 | 2.64 | 0.15 | 0.15 | 2.79 | 2.53 | 2.37 | 0.14 | 0.13 | 2.50 | |
| | | | 2 | 30 | 2.53 | 2.44 | 0.09 | 0.08 | 2.52 | 2.62 | 2.60 | 0.14 | 0.14 | 2.74 | |
| | | | 2 | 45 | 2.91 | 2.91 | 0.14 | 0.14 | 3.05 | 3.14 | 3.13 | 0.13 | 0.12 | 3.25 | |
| | | 大分植防 | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.04 | <0.08 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.04 | |
| | | | 2 | 21 | 6.29 | 6.20 | 0.18 | 0.18 | 6.38 | 4.09 | 4.07 | 0.23 | 0.22 | 4.29 | |
| | | | 2 | 30 | 6.12 | 5.88 | 0.13 | 0.12 | 6.00 | 5.51 | 5.46 | 0.25 | 0.24 | 5.70 | |
| | | | 2 | 45 | 3.12 | 3.10 | 0.11 | 0.10 | 3.20 | 4.05 | 4.01 | 0.36 | 0.33 | 4.34 | |
| (財) 日本食品分析センター | | | | | | | | | | | | | | | |
| 稲 (玄米) H3年度 | 水和剤 (10.0%) | 徳島農試 | 0 | - | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 | | | | | | |
| | | | 2 | 20 | 0.058 | 0.057 | <0.005 | <0.005 | 0.062 | | | | | | |
| | | | 2 | 30 | 0.031 | 0.030 | 0.008 | 0.007 | 0.037 | | | | | | |
| | | | 2 | 45 | 0.013 | 0.012 | 0.007 | 0.006 | 0.018 | | | | | | |
| 稲 (稲わら) H3年度 | 1000倍 散布 | 徳島農試 | 0 | - | 0.05 | 0.05 | <0.04 | <0.04 | 0.09 | | | | | | |
| | | | 2 | 20 | 13.3 | 12.8 | 0.60 | 0.59 | 13.39 | | | | | | |
| | | | 2 | 30 | 9.68 | 9.48 | 0.72 | 0.70 | 10.18 | | | | | | |
| | | | 2 | 45 | 7.51 | 7.28 | 1.09 | 1.09 | 8.37 | | | | | | |

* : をテブフェノジドに換算した値。

** : テブフェノジド (平均値) + (平均値)、検出限界以下の場合は検出限界値として計算した。

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。

(3) 残留試験結果／続き (分析値:ppm)

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------------------|-------------------------|----------|----------|---------|--------|-----|-----|------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | | 公的 分析機関 | | | | | 社内 分析機関 | | | | | |
| | | | | | テブフェノジド | | | | 合計** | テブフェノジド | | | | 合計** | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | |
| 北興化学工業 (株) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 稲 (玄米) H4年度 | 水和剤 (10.0%) | 栃木植防 | 0 | - | | | | | | | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | | 2 | 21 | | | | | | | 0.007 | 0.007 | <0.005 | <0.005 | 0.012 |
| | | | 2 | 30 | | | | | | | 0.010 | 0.010 | <0.005 | <0.005 | 0.015 |
| | | | 2 | 44 | | | | | | | 0.010 | 0.010 | <0.005 | <0.005 | 0.015 |
| 稲 (稲わら) H4年度 | 1000倍 散布 | | 0 | - | | | | | | | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.02 | <0.04 |
| | | | 2 | 21 | | | | | | | 1.32 | 1.25 | 0.05 | 0.04 | 1.29 |
| | | | 2 | 30 | | | | | | | 1.57 | 1.57 | 0.06 | 0.06 | 1.63 |
| | | | 2 | 44 | | | | | | | 2.40 | 2.38 | 0.08 | 0.08 | 2.46 |
| (財) 日本食品分析センター | | | | | | | | | | | | | | | |
| 日本エコテック (株) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 稲 (玄米) H7年度 | 水和剤 (20.0%) 16倍 | 兵庫植防 | 0 | - | <0.005 | <0.005 | | | | | <0.005 | <0.005 | | | |
| | | | 2 | 21 | 0.022 | 0.021 | | | | | 0.027 | 0.026 | | | |
| | | | 2 | 30 | 0.016 | 0.016 | | | | | 0.009 | 0.008 | | | |
| | | | 2 | 42 | 0.021 | 0.020 | | | | | 0.011 | 0.010 | | | |
| 稲 (稲わら) H7年度 | 無人へ散布 | 兵庫植防 | 0 | - | <0.04 | <0.04 | | | | | <0.05 | <0.05 | | | |
| | | | 2 | 21 | 6.60 | 6.48 | | | | | 4.97 | 4.94 | | | |
| | | | 2 | 30 | 4.57 | 4.48 | | | | | 3.55 | 3.55 | | | |
| | | | 2 | 42 | 2.65 | 2.62 | | | | | 2.93 | 2.66 | | | |
| 稲 (稲わら) H7年度 | 無人へ散布 | 佐賀県 上峰町 先進的 農研 | 0 | - | <0.04 | <0.04 | | | | | <0.05 | <0.05 | | | |
| | | | 2 | 21 | 8.49 | 8.23 | | | | | 4.10 | 4.10 | | | |
| | | | 2 | 31 | 1.78 | 1.76 | | | | | 1.81 | 1.80 | | | |
| | | | 2 | 41 | 2.10 | 2.06 | | | | | 1.84 | 1.83 | | | |
| (財) 日本食品分析センター | | | | | | | | | | | | | | | |
| 日本エコテック (株) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 稲 (玄米) H9年度 | 水和剤 (10.0%) 1000倍 散布 | 埼玉植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | | | | | <0.01 | <0.01 | | | |
| | | | 2 | 14 | 0.04 | 0.04 | | | | | 0.06 | 0.06 | | | |
| | | | 2 | 21 | 0.05 | 0.04 | | | | | 0.07 | 0.07 | | | |
| | | | 2 | 30 | 0.02 | 0.02 | | | | | 0.03 | 0.03 | | | |
| 稲 (玄米) H9年度 | 1000倍 散布 | 広島植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | | | | | <0.01 | <0.01 | | | |
| | | | 2 | 14 | 0.02 | 0.02 | | | | | 0.03 | 0.03 | | | |
| | | | 2 | 21 | 0.02 | 0.02 | | | | | 0.03 | 0.02 | | | |
| | | | 2 | 30 | 0.02 | 0.02 | | | | | 0.02 | 0.02 | | | |

* : をテブフェノジド*に換算した値。

** : テブフェノジド (平均値) + (平均値)、検出限界以下の場合には検出限界値として計算した。

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。

(3) 残留試験結果/続き (分析値:ppm)

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 | | | | | | | | | |
|-------------------------------|-------------------------------------------------|------------|----------|----------|----------------|-------|-------|-------|-------|--------------|--------|--------|--------|--------|
| | | | | | 公的分析機関 | | | | | 社内分析機関 | | | | |
| | | | | | テブフェノジド | | | | 合計** | テブフェノジド | | | | 合計** |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | | | | 日本エコテック (株) | | | | |
| 稲 (稲わら) H9年度 | 水和剤 (10.0%) 1000倍 散布 | 埼玉植防 | 0 | - | <0.04 | <0.04 | | | | <0.01 | <0.01 | | | |
| | | | 2 | 14 | 5.14 | 5.03 | | | | 7.30 | 6.82 | | | |
| | | | 2 | 21 | 3.92 | 3.82 | | | | 5.65 | 5.18 | | | |
| | | | 2 | 30 | 5.67 | 5.43 | | | | 4.65 | 4.65 | | | |
| | | 広島植防 | 0 | - | <0.04 | <0.04 | | | | <0.01 | <0.01 | | | |
| | | | 2 | 14 | 4.41 | 4.32 | | | | 5.04 | 4.98 | | | |
| | | | 2 | 21 | 3.73 | 3.67 | | | | 4.75 | 4.68 | | | |
| | | | 2 | 30 | 5.59 | 5.53 | | | | 6.27 | 5.82 | | | |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | | | | 東京有機化学工業 (株) | | | | |
| りんご (果実) H5年度 | 7077* (20.0%) 1500倍 300L/10a 散布 | 岩手植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | | 2 | 45 | 0.05 | 0.05 | <0.01 | <0.01 | 0.05 | 0.024 | 0.022 | <0.005 | <0.005 | 0.027 |
| | | | 2 | 60 | 0.08 | 0.08 | <0.01 | <0.01 | 0.09 | 0.024 | 0.024 | <0.005 | <0.005 | 0.029 |
| | | | 2 | 90 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | 長野果試 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | | 2 | 45 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03 | 0.008 | 0.008 | <0.005 | <0.005 | 0.013 |
| | | | 2 | 60 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03 | 0.008 | 0.008 | <0.005 | <0.005 | 0.013 |
| | | | 2 | 90 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | | | | 北興化学工業 (株) | | | | |
| てんさい (根部) H5年度 | 7077* (20.0%) 2000倍 100L/10a 散布 | 北海道 植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | | 2 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | | 2 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | | 2 | 28 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | 北見農試 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | | 2 | 14 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | | 2 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | 0.005 | 0.005 | <0.005 | <0.005 | 0.010 |
| | | | 2 | 28 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.005 | <0.010 |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | | | | 日本農薬 (株) | | | | |
| 茶 (荒茶) H5年度 | 7077* (20.0%) 1000倍 200L/10a 散布 | 神奈川 圃試 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.10 |
| | | | 2 | 14 | 11.60 | 11.50 | 0.24 | 0.23 | 11.73 | 17.40 | 15.60 | 0.25 | 0.22 | 15.72 |
| | | | 2 | 21 | 6.49 | 6.22 | 0.04 | 0.04 | 6.26 | 6.02 | 5.55 | 0.13 | 0.13 | 5.68 |
| | | | 2 | 30 | 2.42 | 2.42 | 0.02 | 0.02 | 2.44 | 0.71 | 0.62 | 0.09 | 0.09 | 0.71 |
| | | 宮崎 総農試 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.10 |
| | | | 2 | 14 | 12.00 | 11.60 | 0.15 | 0.14 | 11.74 | 13.50 | 12.39 | 0.28 | 0.25 | 12.64 |
| | | | 2 | 21 | 2.14 | 2.02 | 0.05 | 0.05 | 2.07 | 2.50 | 2.29 | 0.12 | 0.12 | 2.41 |
| | | | 2 | 30 | 0.23 | 0.22 | <0.01 | <0.01 | 0.21 | 0.16 | 0.14 | 0.08 | 0.08 | 0.22 |

* : をテブフェノジドに換算した値。

** : テブフェノジド (平均値) + (平均値)、検出限界以下の場合は検出限界値として計算した。

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。

(3) 残留試験結果/続き (分析値:ppm)

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度 | 剂 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料調製 場 所 | 使 用 回 数 | 経 過 日 数 | 分 析 結 果 | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | 公 的 分 析 機 関 | | | | | 社 内 分 析 機 関 | | | | | |
| | | | | | テブフェノジド | | | | 合計** | テブフェノジド | | | | 合計** | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | | | | 日本農薬 (株) | | | | | |
| 茶 (浸出液) H5年度 | 7077 ^ル (20.0%) 1000倍 200L/10a 散布 | 神奈川 園 試 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | |
| | | | 2 | 14 | 3.59 | 3.51 | 0.23 | 0.23 | 3.74 | 4.04 | 3.82 | 0.12 | 0.12 | 3.94 | |
| | | | 2 | 21 | 0.93 | 0.92 | 0.05 | 0.04 | 0.96 | 0.92 | 0.84 | 0.06 | 0.06 | 0.90 | |
| | | | 2 | 30 | 0.29 | 0.29 | 0.01 | 0.01 | 0.30 | 0.40 | 0.39 | 0.05 | 0.04 | 0.43 | |
| | | 宮 崎 総農試 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | | | 2 | 14 | 1.45 | 1.42 | 0.08 | 0.07 | 1.49 | 2.42 | 2.29 | 0.18 | 0.16 | 2.45 | |
| | | | 2 | 21 | 0.19 | 0.18 | 0.02 | 0.02 | 0.20 | 0.35 | 0.35 | 0.06 | 0.06 | 0.41 | |
| | | | 2 | 30 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.06 | |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | | | | 北興化学工業 (株) | | | | | |
| かんしょ (塊根) (露地) H8年度 | 7077 ^ル (20.0%) 2000倍 300L/10a 散布 | 千葉農試 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | |
| | | | 3 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | |
| | | | 3 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | |
| | | | 3 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | |
| | | H植防研 高 知 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | | | 3 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | | | 3 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | | | 3 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | | | | 日本エコテック (株) | | | | | |
| いちご (果実) (施設) H8年度 | フロアブル (20.0%) 2000倍 300L/10a 散布 | 埼玉植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | | | | <0.01 | <0.01 | | | | |
| | | | 1 | 1 | 0.43 | 0.42 | | | | 0.47 | 0.46 | | | | |
| | | | 1 | 3 | 0.42 | 0.42 | | | | 0.28 | 0.28 | | | | |
| | | | 1 | 7 | 0.32 | 0.32 | | | | 0.32 | 0.31 | | | | |
| | | | 2 | 1 | 0.47 | 0.46 | | | | 0.45 | 0.45 | | | | |
| | | | 2 | 3 | 0.31 | 0.30 | | | | 0.29 | 0.28 | | | | |
| | | | 2 | 7 | 0.29 | 0.28 | | | | 0.23 | 0.23 | | | | |
| | | | 2 | 7 | 0.08 | 0.08 | | | | 0.13 | 0.13 | | | | |
| | | 長野植防 南信 研究所 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | | | | <0.01 | <0.01 | | | | |
| | | | 1 | 1 | 0.26 | 0.26 | | | | 0.25 | 0.25 | | | | |
| | | | 1 | 3 | 0.03 | 0.03 | | | | 0.19 | 0.18 | | | | |
| | | | 1 | 7 | 0.14 | 0.14 | | | | 0.12 | 0.12 | | | | |
| | | | 2 | 1 | 0.32 | 0.31 | | | | 0.25 | 0.24 | | | | |
| | | | 2 | 3 | 0.12 | 0.12 | | | | 0.17 | 0.16 | | | | |

* : をテブフェノジドに換算した値。

** : テブフェノジド (平均値) + (平均値)、検出限界以下の場合は検出限界値として計算した

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。

(3) 残留試験結果／続き (分析値:ppm)

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 | | | | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------------------------|------------|----------|----------|----------------|-------|-------|-------|-------|---------------------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | | 公的 分析機関 | | | | | 社内 分析機関 | | | | |
| | | | | | テブフェノジド | | | | 合計** | テブフェノジド | | | | 合計** |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 | |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | | | | ローム・アンド・ハース・ジャパン(株) | | | | |
| 大豆 (乾燥子実) (露地) H8年度 | 粉剤DL (0.75%) 4kg/10a | 福井植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | | | 3 | 14 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | 0.04 |
| | | | 3 | 21 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 0.03 |
| | | | 3 | 30 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.02 |
| | 4kg/10a 散布 | 広島植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.02 |
| | | | 3 | 14 | 0.06 | 0.06 | <0.01 | <0.01 | 0.07 | 0.06 | 0.06 | <0.01 | <0.01 | 0.07 |
| | | | 3 | 21 | 0.05 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | 0.05 | 0.05 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | 0.05 |
| | | | 3 | 30 | 0.04 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | 0.05 | 0.03 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | 0.04 |

* : をテブフェノジド*に換算した値。

** : テブフェノジド* (平均値) + (平均値)、検出限界以下の場合は検出限界値として計算した

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 | | | |
|-------------------------------|----------------------------------------|-------------------|----------|----------|----------------|-------|---------------------|-------|
| | | | | | 公的 分析機関 | | 社内 分析機関 | |
| | | | | | テブフェノジド | | | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | ローム・アンド・ハース・ジャパン(株) | |
| 大豆 (乾燥子実) (露地) H9年度 | フロアブル (20.0%) 2000倍 120L/10a | 北海道 植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 14 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.02 |
| | | | 3 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 28 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | 120L/10a 散布 | 兵庫植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 14 | 0.04 | 0.04 | 0.06 | 0.06 |
| | | | 3 | 21 | 0.04 | 0.04 | 0.06 | 0.06 |
| | | | 3 | 28 | 0.04 | 0.04 | 0.04 | 0.04 |
| | | | | | (財) 日本食品分析センター | | (株) 化学分析コンサルタント | |
| おうとう (果実) (施設) H11年度 | フロアブル (20.0%) 3000倍 400L/10a | 岩手植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 3 | 0.28 | 0.28 | 0.31 | 0.31 |
| | | | 2 | 7 | 0.41 | 0.40 | 0.40 | 0.39 |
| | | | 2 | 14 | 0.11 | 0.11 | 0.13 | 0.13 |
| | 400L/10a 散布 | 長野植防 松代 研究所 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 3 | 0.30 | 0.30 | 0.25 | 0.24 |
| | | | 2 | 7 | 0.12 | 0.12 | 0.17 | 0.17 |
| | | | 2 | 14 | 0.12 | 0.12 | 0.16 | 0.16 |

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。

(3) 残留試験結果／続き (分析値:ppm)

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年度 | 剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料調製 場所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析結果 | | | |
|-------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------|----------|----------|---------------|-------|------------|-------|
| | | | | | 公的 分析機関 | | 社内 分析機関 | |
| | | | | | テブフェノジド | | テブフェノジド | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| | | | | | (財)日本食品分析センター | | 日本エコテック(株) | |
| もも (果肉) (露地) H11年度 | フロアブル (20.0%) 1500倍 | 長野植防 南信 研究所 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 和歌山 植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 7 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 |
| | | | 2 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| もも (果皮) (露地) H11年度 | 長野/500L/10a 和歌山/400L/10a 散布 | 長野植防 南信 研究所 | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 7 | 2.55 | 2.54 | 1.71 | 1.70 |
| | | | 2 | 14 | 1.72 | 1.70 | 2.78 | 2.77 |
| | | | 2 | 21 | 2.10 | 2.07 | 1.68 | 1.62 |
| | | 和歌山 植防 | 0 | - | <0.04 | <0.04 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 7 | 2.49 | 2.48 | 2.55 | 2.54 |
| | | | 2 | 14 | 1.48 | 1.45 | 1.69 | 1.69 |
| | | | 2 | 21 | 2.08 | 2.02 | 1.13 | 1.12 |
| | | | | | (財)日本食品分析センター | | 日本エコテック(株) | |
| 大豆 (乾燥子実) (露地) H12年度 | フロアブル (20.0%) 16倍 0.8L/10a 無人ヘリ散布 | 新潟植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 7 | 0.10 | 0.10 | 0.09 | 0.08 |
| | | | 3 | 14 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 |
| | | | 3 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 岐阜植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 7 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 14 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 21 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | | (財)日本食品分析センター | | 日本エコテック(株) | |
| なし (果実) (露地) H12年度 | フロアブル (20.0%) 3000倍 300L/10a 散布 | 福島植防 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 7 | 0.27 | 0.26 | 0.30 | 0.30 |
| | | | 3 | 14 | 0.28 | 0.28 | 0.35 | 0.35 |
| | | 長野植防 | 3 | 21 | 0.21 | 0.21 | 0.21 | 0.20 |
| | | | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 3 | 7 | 0.17 | 0.17 | 0.24 | 0.22 |
| | | | 3 | 14 | 0.13 | 0.13 | 0.27 | 0.26 |
| | | | 3 | 21 | 0.12 | 0.12 | 0.22 | 0.20 |

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。

(3) 残留試験結果／続き (分析値:ppm)

| 作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度 | 剤 型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法 | 試料調製 場 所 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分 析 結 果 | | | |
|----------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|----------|----------|---------------|-------|----------------|-------|
| | | | | | 公 的 分 析 機 関 | | 社 内 分 析 機 関 | |
| | | | | | テブフェノジド | | テブフェノジド | |
| | | | | | 最高値 | 平均値 | 最高値 | 平均値 |
| | | | | | 埼玉県農林総合研究センター | | (株)化学分析コンサルタント | |
| そば (子実) (露地) H13,14年度 | フロアブル (20.0%) 2000倍 200L/10a 散布 | 埼玉県農林 総合研究 センター | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 14 | 0.80 | 0.77 | 0.72 | 0.71 |
| | | (H13) | 2 | 21 | 0.62 | 0.62 | 0.37 | 0.35 |
| | | | 2 | 31 | 0.43 | 0.40 | 0.23 | 0.23 |
| | | 埼玉県農林 総合研究 センター | 0 | - | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | 2 | 14 | 3.13 | 3.12 | 2.58 | 2.45 |
| | | (H14) | 2 | 21 | 2.60 | 2.60 | 2.42 | 2.31 |
| | | | 2 | 31 | 0.90 | 0.88 | 0.74 | 0.74 |
| | | | | | 島根県農業試験場 | | | |
| そば (子実) (露地) H16,17年度 | 粉剤DL (0.75%) 4kg/10a 散布 | 島根県 農業試験場 | 0 | - | <0.02 | <0.02 | | |
| | | | 2 | 21 | 0.20 | 0.20 | | |
| | | (H15) | 2 | 28 | 0.08 | 0.08 | | |
| | | | 2 | 35 | <0.02 | <0.02 | | |
| | | 島根県 農業試験場 | 0 | - | <0.02 | <0.02 | | |
| | | | 2 | 14 | 0.06 | 0.06 | | |
| | | (H16) | 2 | 21 | 0.03 | 0.03 | | |
| | | | 2 | 28 | <0.02 | <0.02 | | |
| | | | | | 鹿児島県病害虫防除所 | | | |
| マンゴー (果実) (施設) H16,17年度 | フロアブル (20.0%) 2000倍 300L/10a 散布 | 鹿児島県 病害虫 防除所 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 20 | 0.26 | 0.25 | | |
| | | (H16) | 2 | 29 | 0.24 | 0.24 | | |
| | | | 2 | 44 | 0.16 | 0.16 | | |
| | | 鹿児島県 農業試験場 | 0 | - | <0.01 | <0.01 | | |
| | | | 2 | 20 | 0.16 | 0.16 | | |
| | | (H17) | 2 | 29 | 0.11 | 0.11 | | |
| | | | 2 | 44 | 0.03 | 0.03 | | |

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。

RH-5992 の乳汁への移行性

1) 試験の概要

ホルスタイン種系雌泌乳牛 2 頭 (3 才齢) を用い、1 頭に RH-5992 原体 を 40mg 及び残りの 1 頭に 400mg をカプセルに入れ夕の搾乳直後に 7 日間カプセル投与した。投与開始前、投与開始後 1、3、5、7 日及び最終投与後 3、5、7 日の朝及び夕に乳汁を採取し合わせ、HPLC の分析に供した。

(投与量設定根拠:

)

2) 分析対象化合物

親化合物 (RH-5992)

3) 乳汁試験分析結果

| 試験機関 | (財) 畜産生物科学安全研究所 (平成 7 年) | | |
|---------------|--------------------------|-------|-------|
| 結果 | 経過日数 | I 群 | II 群 |
| 投与量(mg/頭/日) | | 40mg | 400mg |
| 分析対象化合物 | | 親化合物 | 親化合物 |
| 分析結果 (ppm) | 投与開始前 | <0.02 | <0.02 |
| | 投与開始 1 日後 | <0.02 | <0.02 |
| | 3 日後 | <0.02 | <0.02 |
| | 5 日後 | <0.02 | <0.02 |
| | 7 日後 | <0.02 | <0.02 |
| | 最終投与 3 日後 | <0.02 | <0.02 |
| | 5 日後 | <0.02 | <0.02 |
| 7 日後 | <0.02 | <0.02 | |

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。

2. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概要

で抽出し、に転溶後、で分配してテブフェノジド及びに分離する。

(テブフェノジド及び)

を し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製後ガスクロマトグラフィー(NPD)を用いて定量する。

()

を で抽出する。 し、次いで 後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、ガスクロマトグラフィー(NPD)を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

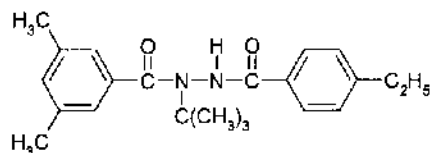
① テブフェノジド

化学名：N-tertブチル-N'-(4-ethylphenyl)-3,5-dimethylisotrizolide

分子式：C₂₂H₂₈N₂O₂

分子量：352.48

代謝経路図中記号：Δ



② 代謝物

a)

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。

b)

c)

(3) 残留試験結果

①-1 圃場試験(水田)

推奨半減期：長野植防 約30日
 推奨半減期：長野植防 約37日
 (親化合物) 日植防研 約4.2日
 (親化合物+代謝物) 日植防研 約5.5日
 分析機関：日本農業(株)
 北興化学工業(株)

| 試験調製 及び 採取場所 | 供試薬剤 の濃度・ 量・回数 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分 析 値 (ppm) | | | | | | | | | | | | 合計* | | | |
|--------------------------|----------------------------------|----------|----------|-------------|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | 77フェジド | | | 平均値 | | | 最高値 | | | 平均値 | | | | 最高値 | | |
| | | | | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | | 最高値 | 回数 | 平均値 |
| 長野植防 須坂研究所 (火山灰壌土) | | 0 | - | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 2 | 0 | 0.28 | 2 | 0.28 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.28 |
| | | 2 | 7 | 0.10 | 2 | 0.10 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.10 |
| | | 2 | 14 | 0.07 | 2 | 0.07 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.07 |
| | | 2 | 30 | 0.14 | 2 | 0.14 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.02 | 2 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 2 | 0.02 | 0.02 | 0.17 |
| | | 2 | 60 | 0.04 | 2 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.04 |
| | | 2 | 88 | 0.05 | 2 | 0.05 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.07 |
| | | 2 | 119 | 0.07 | 2 | 0.07 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.08 |
| | | 2 | 150 | 0.03 | 2 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.03 |
| | | 2 | 179 | 0.06 | 2 | 0.06 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.08 |
| 日植防研 牛久 (火山灰壌土) | 粉剤DL 0.75% 4kg/10a 2回施用 | 2 | 240 | 0.03 | 2 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 0.03 |
| | | 0 | - | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 2 | 0 | 0.30 | 2 | 0.26 | 0.07 | 0.04 | 0.04 | 0.04 | 2 | 0.07 | 0.04 | 0.04 | 0.04 | 2 | 0.07 | 0.04 | 0.30 |
| | | 2 | 7 | 0.08 | 2 | 0.08 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 2 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 2 | 0.02 | 0.02 | 0.10 |
| | | 2 | 14 | 0.08 | 2 | 0.07 | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 2 | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 2 | 0.03 | 0.02 | 0.10 |
| | | 2 | 30 | 0.04 | 2 | 0.04 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 2 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 2 | 0.03 | 0.03 | 0.07 |
| | | 2 | 60 | 0.03 | 2 | 0.02 | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 2 | 0.03 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 2 | 0.03 | 0.02 | 0.04 |
| | | 2 | 90 | 0.03 | 2 | 0.03 | 0.04 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 2 | 0.04 | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 2 | 0.04 | 0.03 | 0.06 |
| | | 2 | 120 | 0.02 | 2 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.02 |
| | | 2 | 150 | 0.02 | 2 | 0.02 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.03 |
| 日植防研 牛久 (火山灰壌土) | | 2 | 180 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.02 | |
| | | 2 | 240 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | |
| | | 2 | 300 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | |
| | | 2 | 365 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | |
| | | 2 | 365 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | |
| | | 2 | 365 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | |

*合計：77フェジドに換算した各代謝物()と77フェジドの合計。

検出限界以下(<0.01)の代謝物は0として計算。

①-1 圃場試験(水田)
 推定半減期：石川植防 約7日 分析機関：日本農薬(株)
 (親化合物)長崎総農試 約5.3日 (親化合物+代謝物)長崎総農試 約5.3日 北興化学工業(株)

| 試験調製 及び 採取場所 | 供試薬剤 の濃度・ 量・回数 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分析値 (ppm) | | | | | | 合計 | | |
|--------------------------|----------------------|----------|----------|-----------|------|-------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | テブフェゾト | | | 分析値 (ppm) | | | | | |
| | | | | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | | | |
| 石川植防 (洪積植薬土) H2年度 | | 0 | - | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 2 | 0 | 0.18 | 2 | 0.16 | <0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | <0.01 | 0.18 |
| | | 2 | 7 | 0.09 | 2 | 0.08 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.08 |
| | | 2 | 15 | 0.06 | 2 | 0.06 | <0.01 | <0.01 | 2 | 0.01 | <0.01 | 0.07 |
| | | 2 | 30 | 0.06 | 2 | 0.04 | 0.02 | 0.02 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.06 |
| | | 2 | 61 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.02 |
| | | 2 | 91 | 0.01 | 2 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.01 |
| | | 2 | 139 | 0.01 | 2 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.01 |
| | | 2 | 166 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 2 | 243 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| 長崎総農試 (洪積植薬土) H2年度 | | 0 | - | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 2 | 0 | 0.11 | 2 | 0.10 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.10 |
| | | 2 | 7 | 0.05 | 2 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.04 |
| | | 2 | 15 | 0.04 | 2 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.04 |
| | | 2 | 30 | 0.03 | 2 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.03 |
| | | 2 | 60 | 0.03 | 2 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.03 |
| | | 2 | 90 | 0.01 | 2 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.01 |
| | | 2 | 120 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 2 | 150 | 0.01 | 2 | 0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.01 |
| | | 2 | 180 | 0.02 | 2 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.02 |
| 2 | 284 | 0.02 | 2 | 0.02 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | <0.01 | 0.04 | | |

*合計：テブフェゾトに換算した各代謝物 ()とテブフェゾトの合計。

検出限界以下(<0.01)の代謝物は0として計算。

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。

①-2 圃場試験 (畑地)

推定半減期：鯉淵学園 約6日 推定半減期：鯉淵学園 約5.5日
 (親化合物) 日植防研高知 約19日 (親化合物+代謝物) 日植防研高知 約21日
 分析機関：東京有機化学工業 (株)

| 試料調製 及び 採取場所 | 供試薬剤 の濃度・ 量・回数 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分 析 値 (ppm) | | | | | | | | | | | | 合計* | |
|-------------------------------|---------------------------------------------|----------|----------|-------------|------|-------|-------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | 7αフェノール | | | | | | 7βフェノール | | | | | | | |
| | | | | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | | |
| 鯉淵学園 (火山灰植壌土) H3年度 | フロアブル (20%) 1000倍 200L/10a 3回施用 | 0 | - | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 |
| | | 3 | 0 | 7.75 | 2 | 7.71 | 0.47 | 0.43 | 2 | 1.63 | 1.59 | 0.66 | 0.66 | 2 | 0.66 | 10.39 | |
| | | 3 | 7 | 2.90 | 2 | 2.85 | 0.31 | 0.25 | 2 | 1.09 | 0.98 | 0.23 | 0.22 | 2 | 0.22 | 4.30 | |
| | | 3 | 14 | 2.17 | 2 | 1.80 | 0.22 | 0.19 | 2 | 0.37 | 0.33 | 0.18 | 0.17 | 2 | 0.17 | 2.48 | |
| | | 3 | 30 | 0.90 | 2 | 0.89 | 0.08 | 0.07 | 2 | 0.20 | 0.19 | 0.04 | 0.04 | 2 | 0.04 | 1.19 | |
| | | 3 | 60 | 0.53 | 2 | 0.53 | 0.05 | 0.04 | 2 | 0.17 | 0.17 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.74 | |
| | | 3 | 90 | 0.52 | 2 | 0.51 | 0.06 | 0.05 | 2 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.58 | |
| | | 0 | - | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 |
| | | 3 | 0 | 2.10 | 2 | 2.09 | 0.02 | 0.02 | 2 | 0.09 | 0.08 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | 2.19 |
| | | 3 | 7 | 1.50 | 2 | 1.50 | 0.02 | 0.02 | 2 | 0.10 | 0.09 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 1.62 | |
| 日植防研 高知 (沖積植壌土) H3年度 | 3 | 14 | 1.33 | 2 | 1.23 | 0.02 | 0.02 | 2 | 0.12 | 0.11 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | 1.36 | | |
| | 3 | 30 | 0.73 | 2 | 0.70 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.04 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.75 | | |
| | 3 | 55 | 0.63 | 2 | 0.60 | 0.03 | 0.02 | 2 | 0.04 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.66 | | |
| | 3 | 90 | 0.38 | 2 | 0.36 | <0.01 | <0.01 | 2 | 0.04 | 0.04 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.40 | | |

*合計：7αフェノールに換算した各代謝物)と7βフェノールの合計。

検出限界以下(<0.01)の代謝物は0として計算。

②-1 容器内試験(水田)

推定半減期：長野植防 約110日 推定半減期：長野植防 約162日
 (親化合物) 石川植防 約68日 (親化合物+代謝物) 日植防研 約103日
 分析機関：北興化学工業(株)

| 試験施設 及び 採取場所 | 供試薬剤の 添加濃度 | 使用 回数 | 経過 日数 | 分 析 値 (ppm) | | | | | | | | | | | | 合計 | |
|----------------------------------|-------------------------------------------|----------|----------|-------------|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | | 777フェジド | | | | | | 平均値 | | | | | | | |
| | | | | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | | |
| 長野植防 須玖研究所 (火山灰糞土) H2年度 | 純品 0.3ppm (7.5µg/ 25g乾土) 1回施用 | 0 | - | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | 1 | 0 | 0.32 | 2 | 0.32 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.32 |
| | | 1 | 10 | 0.27 | 2 | 0.27 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | 0.01 | <0.01 | 0.27 |
| | | 1 | 26 | 0.27 | 2 | 0.25 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.25 |
| | | 1 | 54 | 0.22 | 2 | 0.22 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.24 |
| | | 1 | 110 | 0.16 | 2 | 0.16 | <0.01 | <0.01 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | 0.02 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.16 |
| | | 1 | 189 | 0.15 | 2 | 0.14 | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.15 |
| | | 1 | 260 | 0.12 | 2 | 0.12 | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.13 |
| | | 1 | 365 | 0.10 | 2 | 0.10 | <0.01 | <0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.11 |
| | | 0 | - | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 |
| 石川植防 (洪積層糞土) H2年度 | | 1 | 0 | 0.30 | 2 | 0.30 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.30 | |
| | | 1 | 10 | 0.27 | 2 | 0.27 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.27 | |
| | | 1 | 26 | 0.25 | 2 | 0.24 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.26 | |
| | | 1 | 54 | 0.18 | 2 | 0.17 | 0.07 | 0.07 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 0.05 | 2 | 0.01 | 0.01 | 0.3 | |
| | | 1 | 110 | 0.10 | 2 | 0.10 | 0.02 | 0.02 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.13 | |
| | | 1 | 189 | 0.05 | 2 | 0.05 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.05 | |
| | | 1 | 260 | 0.03 | 2 | 0.03 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.03 | |

*合計：777フェジドに換算した各代謝物)と777フェジドの合計。

検出限界以下(<0.01)の代謝物は0として計算。

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。

②-II 容器内試験 (畑地)

推定半減期：鯉沼学園 約7日 推定半減期： 鯉沼学園 約14日
 (親化合物) 日植防研高知 約9日 (親化合物+代謝物) 日植防研高知 約12.5日 分析機関：東京有機化学工業 (株)

| 試料調製 及び 採取場所 | 供試薬剤の 添加濃度 | 使用 回数 | 経過 | | 分析値 (ppm) | | | | | | 合計* | | | | |
|--------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|-------|------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | | 回数 | 日数 | アブゾグド | | | 平均値 | | | | | | | |
| | | | | | 最高値 | 回数 | 平均値 | 最高値 | 回数 | 平均値 | | | | | |
| 鯉沼学園 (火山灰植壇土) H3年度 | 純品 0.4ppm (12μg/ 30g 乾土) | 0 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 | | |
| | | 1 | 0 | 0.37 | 2 | 0.37 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | <0.01 | 0.38 | |
| | | 1 | 7 | 0.20 | 2 | 0.18 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.09 | 2 | 0.07 | <0.01 | 0.29 | |
| | | 1 | 14 | 0.17 | 2 | 0.15 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.04 | 2 | 0.04 | <0.01 | 0.21 | |
| | | 1 | 21 | 0.12 | 2 | 0.11 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.03 | 2 | 0.03 | <0.01 | 0.15 | |
| | | 1 | 30 | 0.11 | 2 | 0.10 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.11 | |
| | | 1 | 45 | 0.05 | 2 | 0.05 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.05 | |
| | | 1 | 60 | 0.06 | 2 | 0.06 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | <0.01 | 0.07 | |
| | | 1 | 90 | 0.04 | 2 | 0.04 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.04 | |
| | | 日植防研 高知 (沖積植壇土) H3年度 | 1 回施用 | 0 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | <0.01 |
| | | | | 1 | 0 | 0.40 | 2 | 0.40 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.40 |
| | | | | 1 | 7 | 0.23 | 2 | 0.22 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.04 | 2 | 0.04 | <0.01 |
| 1 | 14 | | | 0.17 | 2 | 0.16 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.03 | 2 | 0.03 | <0.01 | 0.20 | |
| 1 | 21 | | | 0.14 | 2 | 0.13 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.02 | 2 | 0.02 | <0.01 | 0.16 | |
| 1 | 30 | | | 0.11 | 2 | 0.10 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.11 | |
| 1 | 45 | 0.10 | 2 | 0.08 | <0.01 | 2 | <0.01 | 0.01 | 2 | 0.01 | <0.01 | 0.11 | | | |
| 1 | 60 | 0.06 | 2 | 0.05 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.06 | | | |
| 1 | 90 | 0.04 | 2 | 0.04 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 2 | <0.01 | <0.01 | 0.04 | | | |

*合計：アブゾグドに換算した各代謝物 ()とアブゾグドの合計。

検出限界以下(<0.01)の代謝物は0として計算。

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。

3. 水田水中残留

(1) 分析法の原理と操作概要

をに加え、で抽出し、抽出物を後、ガスクロマトグラフィー(NPD)を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

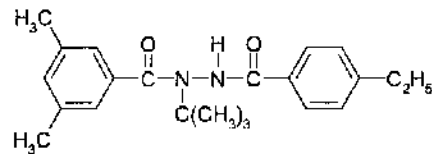
① テブフェノジド

化学名：N-tert-ブチル-N'-(4-エチルベンゾイル)-3,5-ジメチルベンゾヒドラジド

分子式：C₂₂H₂₈N₂O₂

分子量：352.48

代謝経路図中記号：A



(3) 残留試験結果

試料調製場所：千葉県農業試験場

分析機関：(財)日本食品分析センター

山面水

| 土壌分類・土性 | 供試薬剤の濃度・量・回数 | 経過 日数 | 分析値 (ppm) | | |
|---------|-----------------|----------|-----------|----|---------|
| | | | 最高値 | 回数 | 平均値 |
| グライ土壌 | 粉剤DL (0.75%) | - | <0.0001 | 2 | <0.0001 |
| | | 0 | 0.410 | 2 | 0.397 |
| | | 1 | 0.257 | 2 | 0.248 |
| | | 3 | 0.0731 | 2 | 0.0708 |
| | | 7 | 0.0511 | 2 | 0.0487 |
| | | 14 | 0.0176 | 2 | 0.0171 |
| 多湿黒ボク土壌 | 4kg/10a 1回施用 | - | <0.0001 | 2 | <0.0001 |
| | | 0 | 0.381 | 2 | 0.368 |
| | | 1 | 0.234 | 2 | 0.234 |
| | | 3 | 0.0658 | 2 | 0.0634 |
| | | 7 | 0.0196 | 2 | 0.0193 |
| | | 14 | 0.0063 | 2 | 0.0061 |

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。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動物に対する急性毒性

(1) 原体

| 供試薬剤 | 供試生物 | 1群当りの供試数 | 試験方法 | 試験水温(°C) | LC ₅₀ [ppm] (有効成分換算値) | | | | | | 試験機関 報告年 |
|-----------|----------|---------------------------------|------------|---------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|-------|-------|-------|-------------|-------------|
| | | | | | 3時間 | 6時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 96時間 | |
| 原体 | コイ | 10匹 | 止水式 | 25±1 | - | - | >30.0 | >30.0 | >30.0 | >30.0 | 1 (1991) |
| 原体 GLP | コイ | 10匹 | 止水式 | 21.2~ 23.2 | - | - | >12.9 | >12.9 | >12.9 | >12.9 | 6 (2005) |
| 原体 | ヒシメシメ | 20匹 | 止水式 | 25±1 | >100 | >100 | >100 | >100 | - | - | 1 (1991) |
| 原体 GLP | ヒシメシメ | 20匹 | 止水式 | 20.0~ 20.7 | - | - | >35.0 | 3.8 | - | - | 7 (1992) |
| 原体 | ヒメダカ | 10匹 | 止水式 | 25±1 | - | - | >30.0 | >30.0 | >30.0 | >30.0 | 1 (1991) |
| 原体 | オキアミ | 10匹 | 止水式 | 23±1 | - | - | >100 | >100 | >100 | >100 | |
| 原体 | マダマシメ | 10匹 | 止水式 | 23±1 | - | - | >30.0 | >30.0 | >30.0 | >30.0 | |
| 原体 | ドジョウ | 10尾 | 半止水式 | 25±2 | - | - | >100 | >100 | >100 | >100 | 2 (1992) |
| 原体 | アサギ | 10匹 | 半止水式 | 25±2 | - | - | >100 | >100 | >100 | >100 | |
| 原体 GLP | ニジマス | 10匹 | 止水式 | 12±1 | - | - | >100 | >100 | - | >100 | 3 (1987) |
| 原体 GLP | ブルーギル | 10匹 | 止水式 | 22±1 | - | - | >100 | >100 | - | >100 | |
| 原体 GLP | 藻類 | 0.3×10 ⁴ Cells/ml | 振とう 培養法 | 24~25°C | EC ₅₀ > 0.64 mg/L | | | | | | 4 (1992) |
| 供試薬剤 | 供試生物 | 1群当りの供試数 | 試験水温(°C) | 試験の種類・期間 | 試験濃度* (ppm) | 結果 | | | | 試験機関 報告年 | |
| 原体 | メダカ | 10匹 | 21±2 | 発育に及ぼす 影響試験 (半止水式) 7日間 | 0, 9.6, 96.4 | 脱皮回数に影響なし 次世代の発育に影響なし | | | | 5 (1990) | |
| 原体 GLP | シロ フナ | 60匹 | 25±1 | 繁殖試験 (流水式) 28日間 | 0, 0.022, 0.036, 0.073, 0.130, 0.270 | 次世代 NOEL: 0.270ppm | | | | 4 (1992) | |

1; (財)食品農医薬品安全性評価センター

2; (財)化学検査協会

3; Analytical Bio-Chemistry (米国)

4; Springborn Laboratories, Inc. (米国)

5; 水産生物研究室

6; 株式会社分析センター

7; Wildlife International Ltd.

*; 有効成分換算値、メダカは設定濃度、他は実測値

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。

(2) 製剤

単剤

| 供試 薬剤 | 供試 生物 | 1群当り の供試数 | 試験 方法 | 試験水温 (℃) | LC ₅₀ [ppm] | | | | | | 試験機関 報告年 |
|-----------------|-------------|----------------------|------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|
| | | | | | 3時間 | 6時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 96時間 | |
| 粉剤DL (0.75%) | コイ | 20匹 | 止水式 | 23~25 | -- | -- | >1333 (>10.0) | >1333 (>10.0) | >1333 (>10.0) | >1333 (>10.0) | 1 (1992) |
| | アマゾン | 40~60匹 | 止水式 | 20~23 | >1333 (>10.0) | >1333 (>10.0) | -- | -- | -- | -- | |
| | アマゾン GLP | 20匹 | 止水式 | 20 | -- | -- | 23 | 4.4 | -- | -- | 6 (2005) |
| | 藻類 GLP | (10 ⁴) * | 振とう 培養法 | 23~24 | EbC50 (72h) : 96 mg/L ErC50(24 - 48h) > 600 mg/L ErC50 (24 - 72h) : 450 mg/L | | | | | | |
| 水和剤 (10.0%) | コイ | 20匹 | 止水式 | 23~25 | -- | -- | >400 (>40.0) | >400 (>40.0) | >400 (>40.0) | >400 (>40.0) | 1 (1992) |
| | アマゾン | 40~60匹 | 止水式 | 20~23 | >400 (>40.0) | >400 (>40.0) | -- | -- | -- | -- | |
| | アマゾン GLP | 20匹 | 止水式 | 19.5~ 21.0 | -- | -- | >8.11 | 1.5 | -- | -- | 6 (2005) |
| | 藻類 GLP | (10 ⁴) * | 振とう 培養法 | 23.0~ 23.5 | EbC50 (72h) > 1000 mg/L ErC50(24 - 48h) > 1000 mg/L ErC50 (24 - 72h) > 1000 mg/L | | | | | | |
| 水和剤 (20.0%) | コイ | 20匹 | 止水式 | 23~25 | -- | -- | >200 (>40.0) | >200 (>40.0) | >200 (>40.0) | >200 (>40.0) | 1 (1992) |
| | コイ | 10匹 | 止水式 | 20.5~ 21.0 | -- | -- | >200 (>40.0) | >200 (>40.0) | >200 (>40.0) | >200 (>40.0) | 2 (1995) |
| | アマゾン | 40~60匹 | 止水式 | 20~23 | >200 (>40.0) | >200 (>40.0) | -- | -- | -- | -- | 1 (1992) |
| | シロ | 20 | 止水式 | 20.0~ 20.5 | >200 (>40.0) | -- | >200 (>40.0) | -- | >200 (>40.0) | -- | 2 (1995) |
| | アマゾン GLP | 20匹 | 止水式 | 19.1~ 20.4 | -- | -- | >20.0 | 2.3 | -- | -- | 6 (2005) |
| | 藻類 GLP | (10 ⁴) * | 振とう 培養法 | 23.0~ 23.3 | EbC50 (72h) > 1000 mg/L ErC50(24 - 48h) > 1000 mg/L ErC50 (24 - 72h) > 1000 mg/L | | | | | | |
| 水和剤 (40.0%) | コイ | 16匹 | 止水式 | 23~25 | -- | -- | >250 (>100) | >250 (>100) | >250 (>100) | -- | 1 (1994) |
| | コイ GLP | 16匹 | 止水式 | 21.5~ 23.0 | -- | -- | >1000 | >1000 | 730 | 680 | 6 (2004) |
| | シロ | 45~55匹 | 止水式 | 20~23 | >250 (>100) | >250 (>100) | -- | -- | -- | -- | 1 (1994) |
| | アマゾン | 20匹 | 止水式 | 20.0 | -- | -- | 290 | 210 | -- | -- | 6 (2004) |
| | 藻類 GLP | (10 ⁴) * | 振とう 培養法 | 23.0 | EbC50 (72h) : 96 mg/L ErC50(24 - 48h) > 600 mg/L ErC50 (24 - 72h) : 450 mg/L | | | | | | |

1 : 東京有機化学工業 (株)

2 : 日本農薬㈱

6 : ㈱日曹分析センター

数値は製剤濃度を示す。

() ; 有効成分換算値 * 1群あたりの供試数

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。

混合剤

| 供試薬剤名 及び有効成分 | 供試 生物 | 1群当り の供試数 | 試験 方法 | 試験水温 (℃) | LC ₅₀ [ppm] | | | | | | 試験機関 報告年 |
|--------------------------------------------------------------|----------|--------------|----------|-------------|------------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------------|
| | | | | | 3時間 | 6時間 | 24時間 | 48時間 | 72時間 | 96時間 | |
| アプロトロムゲン粉剤DL テブフェノト 0.75% ブプロフェジン 1.5% | コイ | 10匹 | 止水式 | 20~21 | -- | -- | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 | 2 (1992) |
| | ミジンコ | 20匹 | 止水式 | 20~22 | >800 | >800 | >800 | -- | -- | -- | |
| アプロトロムゲン粉剤DL テブフェノト 0.75% ブプロフェジン 1.5% イソプロチオン 2.5% | コイ | 10匹 | 止水式 | 19~21 | -- | -- | 258 | 150 | 95 | 95 | |
| | ミジンコ | 20匹 | 止水式 | 23~26 | >800 | >800 | >800 | -- | -- | -- | |

2：日本農薬株式会社
数値は製剤濃度を示す。

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。

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料1)

試験機関：側食品医薬品安全性評価センター

報告書作成年：1991年

被験物質：テブフェノジド原体（純度 　　%）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio L.*)

一群各10匹，体長：4.9±0.3 cm，体重：2.8±0.4g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は6.0～8.0 ppm、pHは7.0～7.2であった。

試験水温：25±1℃

結 果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 0.3, 1, 3, 10, 30 | |
|------------------------|----------------------|-----|
| LC ₅₀ (ppm) | 24 h | >30 |
| | 48 h | >30 |
| | 72 h | >30 |
| | 96 h | >30 |
| NOEC (ppm) | 30 | |
| 死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm) | 30 | |

被験物質投与に関連した中毒症状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。

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料23)

試験機関：(株)日曹分析センター

[GLP対応]

報告書作成年：2005年

被験物質：テブフェノジド原体 (純度 %)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)

一群各10匹, 体長: 4.6~5.6 cm, 体重: 1.32~2.44g

方法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は80~91%、pHは7.6~7.2であった。

試験水温：21.2~23.2℃

結果：

| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 100 | |
|-----------------------------------|--------|-------|
| LC ₅₀ (mg/L) (実測濃度) | 24 h | >12.9 |
| | 48 h | >12.9 |
| | 72 h | >12.9 |
| | 96 h | >12.9 |
| NOEC (mg/L) (実測濃度) | 12.9 | |
| 死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) | 12.9 | |

被験物質投与に関連した中毒症状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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料2)

試験機関：助食品医薬品安全性評価センター

報告書作成年：1991年

被験物質：テブフェノジド原体（純度 　　%）

供試生物：セスジミジンコ（学名 *Daphnia carinata*），一群各20頭（生後24時間以内の個体）

方　　法：試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は7ppmであった。

試験水温：25±1℃

結　　果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 1, 3, 10, 30, 100 | |
|--------------------------|----------------------|------|
| L C ₅₀ (ppm)* | 3 h | >100 |
| | 24 h | >100 |
| | 48 h | >100 |
| NOEC (ppm)* | 100 | |

*：設定濃度

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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料24)

試験機関：Wildlife International Ltd

[GLP対応]

報告書作成年：1992年

被験物質：テブフェノジド原体 (純度 %)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*) , 一群各20頭 (生後24時間以内の個体)

方法：試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は8.4~9.0mg/L、pHは8.1~8.4であった。

試験水温：20.5~20.8℃

結果：

| | | |
|-------------------------------------|------------------------------------------|-----|
| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 0.25, 0.50, 1.0, 2.5, 5.0, 10, 100 | |
| EC ₅₀ (mg/L) (平均実測濃度) | 24 h | >35 |
| | 48 h | 3.8 |
| NOEC (mg/L) (平均実測濃度) | 0.82 | |

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、設定濃度の35~100%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。

1) 魚類急性毒性試験

ヒメダカを用いた急性毒性試験

(資料3)

試験機関：農食品医薬品安全性評価センター

報告書作成年：1991年

被験物質：テブフェノジド原体（純度 　　%）

供試生物：ヒメダカ (*Oryzias latipes*)

一群各10匹，体長：2.5±0.2 cm，体重：0.25±0.05g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は6.8~8.6 ppm、pHは6.6~7.3であった。

試験水温：25±1℃

結 果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 0.3, 1, 3, 10, 30 | |
|-----------------------------|----------------------|-----|
| L. C ₅₀ (ppm)* | 24 h | >30 |
| | 48 h | >30 |
| | 72 h | >30 |
| | 96 h | >30 |
| NOEC (ppm)* | 30 | |
| 死亡例の認められなかった 最高濃度 (ppm)* | 30 | |

*：設定濃度

被験物質投与に関連した中毒症状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。

水産動植物への影響に関する試験
オタマジャクシの急性毒性試験

(資料)

試験機関：財団法人食品医薬品安全性評価センター

報告書作成年：1991年

被験物質：被験物質：テブフェノジド原体（純度 　　%）

供試生物：オタマジャクシ（学名 *Rana nigromaculata*、トノサマガエルのオタマジャクシ）
一群各10匹、体長：2.5±0.1 cm、体重：0.137±0.019g

方法：試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は6.6～7.8 ppm、pHは7.0～7.5であった。

培養温度：23±1℃

結果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 1, 3, 10, 30, 100 | |
|-------------------------|----------------------|------|
| LC ₅₀ (ppm)* | 24 h | >100 |
| | 48 h | >100 |
| | 72 h | >100 |
| | 96 h | >100 |
| NOEC (ppm)* | 100 | |

*：設定濃度

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。

水産動植物への影響に関する試験
ヤマトシジミの急性毒性試験

(資料)

試験機関：飼食品医薬品安全性評価センター

報告書作成年：1991年

被験物質：テブフェノジド原体（純度 　　%）

供試生物：ヤマトシジミ（学名 *Corbicula japonica*）

一群各10匹，殻高： 2.5 ± 0.1 cm，殻幅： 2.2 ± 0.1 cm，重量： 4.9 ± 0.6 g

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は6.3～8.0mg/L、pHは6.3～8.0、であった。

培養温度： $23 \pm 1^\circ\text{C}$

結 果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 0.3, 1, 3, 10, 30 | |
|--------------------------|----------------------|-----|
| L C ₅₀ (ppm)* | 24 h | >30 |
| | 48 h | >30 |
| | 72 h | >30 |
| | 96 h | >30 |
| NOEC (ppm)* | 30 | |

*:設定濃度

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。

1) 魚類急性毒性試験
ドジョウを用いた急性毒性試験

(資料4)

試験機関：働化学品検査協会

報告書作成年：1992年

被験物質：テブフェノジド原体（純度　　%）

供試生物：ドジョウ (*Misgurnus auguilicaudatus*)
一群各10匹，体長：4.73±0.2cm，体重：0.31±0.03g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液の平均溶存酸素濃度は6.4 mg/L、平均pHは7.93であった。

試験水温：25±2℃

結 果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 100 | |
|----------------------------|--------|------|
| LC ₅₀ (ppm)* | 24 h | >100 |
| | 48 h | >100 |
| | 72 h | >100 |
| | 96 h | >100 |
| NOEC (ppm)* | 100 | |
| 死亡例の認められなかった 最高濃度(ppm)* | 100 | |

* : 設定濃度

被験物質投与に関連した中毒症状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。

水産動植物への影響に関する試験
アメリカザリガニの急性毒性試験

(資料)
試験機関：勸化学品検査協会

報告書作成年：1992年

被験物質：テブフェノジド原体（純度　　%）

供試生物：アメリカザリガニ（学名 *Procambarus clarkii*）
一群各10匹，体長：3.9±0.2 cm，体重：1.14±0.18g

方　　法：試験は2口に1回水を交換する半止水式でおこなった。試験液の平均溶存酸素濃度は4.8 mg/L、平均pHは7.58、であった。

培養温度：25±2℃

結　　果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 100 | |
|-------------------------|--------|------|
| LC ₅₀ (ppm)* | 24 h | >100 |
| | 48 h | >100 |
| | 72 h | >100 |
| | 96 h | >100 |
| NOEC (ppm)* | 100 | |

*：設定濃度

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。

1) 魚類急性毒性試験

ニジマスを用いた急性毒性試験

(資料5)

試験機関: ABC Laboratories, Inc.

[G L P 対応]

報告書作成年: 1987年

被験物質: テブフェノジド原体 (純度 %)

供試生物: ニジマス (*Oncorhynchus mykiss*)

一群各10匹 (100 mg/L群のみ30匹), 体長: 30±3.0mm, 体重: 0.90±0.21g

方法: 被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は7.3~9.6mg/L、pHは6.8~7.4であった。

試験水温: 12℃

結果:

| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 0.32, 0.56, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 100 | |
|--------------------------|----------------------------------------|------|
| LC ₅₀ (mg/L)* | 24 h | >100 |
| | 48 h | >100 |
| | 72 h | >100 |
| | 96 h | >100 |
| NOEC (mg/L)* | 1.8 | |
| 死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)* | 1.8 | |

* : 設定濃度

被験物質投与に関連した中毒症状として興奮、静止、底への沈みが認められた。

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。

1) 魚類急性毒性試験

ブルーギルを用いた急性毒性試験

(資料6)

試験機関：ABC Laboratories, Inc

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

被験物質：テブフェノジド原体 (純度: %)

供試生物：ブルーギル (*Lepomis macrochirus*)

一群各10匹, 体長: 26 ± 1.8 mm, 体重: 0.44 ± 0.091 g

方法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液の溶解酸素濃度は5.8~9.3mg/L、pHは6.8~7.4であった。

試験水温： 22 ± 1.0 °C

結果：

| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 0.32, 0.56, 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 100 | |
|------------------------------|-------------------------------------------|------|
| L.C ₅₀ (mg/L)* | 24 h | >100 |
| | 48 h | >100 |
| | 72 h | >100 |
| | 96 h | >100 |
| NOEC (mg/L)* | 1.0 | |
| 死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L)* | 100 | |

*：設定濃度

96時間の暴露中、1.8及び100mg/L群では異常症状として痙攣が認められた。

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。

水産動植物への影響に関する試験

3) 藻類生長阻害試験

(資料)

試験機関：Springborn Laboratories, Inc.
[G L P 対応]

報告書作成年：1992年

被験物質：アブフェノジド原体 (純度 %)

供試生物：緑藻 (学名 *Selenastrum capricornutum*)
初期濃度 0.3×10,000 cells/mL

方法：試験は止水式でおこなった。試験開始時のpHは 7.2~7.4、試験5日目のpHは9.4~8.6であった。照度は400~500フィート燭光の範囲であった。

培養温度：24~25℃

結果：

| | |
|------------------------------|-----------------------|
| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 0.8 |
| EC ₅₀ * (mg/L) | Elc50 (120h) >6.4mg/L |
| NOEC* (mg/L) | 6.4 mg/L 6.4 mg/L |

*：平均実測濃度

試験液中の被験物質濃度の測定結果は、開始時には95~121%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。

水産動植物への影響に関する試験
ミナミヌマエビ急性毒性試験

(資料)
試験機関：水産生物研究所
[GLP対応]
報告書作成年：1990年

被験物質：テブフェノジド原体 (純度: %)

供試生物：ミナミヌマエビ (学名 *Neocaridina denticulata*) 一群各10頭

方 法：試験は7日間半止水式でおこなった。試験液のpHは7.3~7.7であった。

試験水温：21±2℃

結 果：

| | |
|--------------------------|-------------------------|
| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 19, 37, 75, 150, 300 |
| LC ₅₀ (mg/L)* | >100 |
| NOEC (mg/L)* | >100 |

*：設定濃度

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。

水産動物への影響に関する試験
マイシッドシュリンプの繁殖毒性試験

(資料)

試験機関：Springborn Laboratories, Inc.
[GLP対応]

報告書作成年：1991年

被験物質：テブフェノジド原体（純度　　%）

供試生物：マイシッドシュリンプ（学名 *Mysidosis bahia*）

一群各20頭（生後24時間以内の個体）

方 法：試験は28日間連続暴露でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は80～90%、pHは7.5～7.7であった。

試験水温：25～26℃

結 果：

| | |
|---------------------------------|-------------------------|
| 試験設定濃度 ($\mu\text{g/L}$) | 0, 19, 37, 75, 150, 300 |
| 最低作用濃度 ($\mu\text{g/L}$) | — |
| NOEC ($\mu\text{g/L}$) (設定濃度) | 270 |

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。

1) 魚類急性毒性試験
コイを用いた急性毒性試験

(資料7)

試験機関：東京有機化学工業㈱

報告書作成年：1992年

被験物質：粉剤 (0.75%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)
一群各20匹，平均体長：4.9 cm，平均体重：1.75g

方 法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。pHは7.3であった。

試験水温：23～25℃

結 果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 1.25, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0 | |
|---------------------------|------------------------------|-----|
| I. C. ₅₀ (ppm) | 24 h | >10 |
| | 48 h | >10 |
| | 72 h | >10 |
| | 96 h | >10 |
| NOEC (ppm) | 10 | |
| 死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm) | 10 | |

被験物質投与に関連した中毒症状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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：東京有機化学工業㈱

報告書作成年：1992年

被験物質：粉剤 (0.75%)

供試生物：タマミジンコ、一群各20頭 (生後24時間以内の個体)

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液のpHは7であった。

試験水温：20～23℃

結 果：

| | | |
|------------------------|----------------------------|-----|
| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 1.25, 2.5, 5.0, 7.5, 10 | |
| LC ₅₀ (ppm) | 3 h | >10 |
| | 6 h | >10 |
| NOEC (ppm) | 10 | |

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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料)

試験機関：堺口曹分析センター

[GLP対応]

報告書作成年：2005年

被験物質：粉剤 (0.75%)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*) , 一群各20頭 (生後24時間以内の個体)

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は8.6~8.8mg/L、pHは7.6~8.3であった。

試験水温：20.0℃

結 果：

| | | |
|--------------------------|------------------------------------------|-----|
| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 0.025, 0.100, 0.400, 1.60, 6.40, 25.6 | |
| E C ₅₀ (mg/L) | 24 h | 23 |
| | 48 h | 4.4 |
| NOEC (mg/L) | 0.100 | |

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。

3) 藻類生長阻害試験

(資料)

試験機関：㈱日曹分析センター

[GLP対応]

報告書作成年：2005年

被験物質：粉剤 (0.75%)

供試生物：緑藻 (学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期濃度 9800~11,100 cells/mL

方法：試験は止水式でおこなった。試験開始時のpHは 8.0~8.4、試験終了時のpHは10.7~10.9であった。照度は3996~4056ルクスの範囲であった。

培養温度：23~24℃

結果：

| | |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 1000 |
| EC ₅₀ (mg/L) | EbC50 (72h) >1000mg/L ErC50 (24-48h) >1000mg/L ErC50 (24-72h) >1000mg/L |
| NOEC (mg/L) | 1000 mg/L 1000 mg/L |

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。

1) 魚類急性毒性試験
コイを用いた急性毒性試験

(資料8)

試験機関：東京有機化学工業㈱

報告書作成年：1992年

被験物質：水和剤（10%）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)
一群各20匹，平均体長：4.9cm，平均体重：1.75g

方法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。pHは7.3であった。

試験水温：23～25℃

結果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 10, 20, 30, 40 | |
|------------------------|-------------------|-----|
| LC ₅₀ (ppm) | 24 h | >40 |
| | 48 h | >40 |
| | 72 h | >40 |
| | 96 h | >40 |
| NOEC (ppm) | 40 | |
| 死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm) | 40 | |

被験物質投与に関連した中毒症状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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：東京有機化学工業㈱

報告書作成年：1992年

被験物質：水和剤（10%）

供試生物：タマミジンコ，一群各20頭（生後24時間以内の個体）

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液のpHは7であった。

試験水温：20～23℃

結 果：

| | | |
|------------------------|----------------------|-----|
| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 5, 10, 20, 30, 40 | |
| LC ₅₀ (ppm) | 3 h | >40 |
| | 6 h | >40 |
| NOEC (ppm) | 40 | |

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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料)

試験機関：(株)日曹分析センター

[G L P 対応]

報告書作成年：2005年

被験物質：水和剤 (10%)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*) , 一群各20頭 (生後24時間以内の個体)

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は8.3~8.6mg/L、pHは7.6~7.9であった。

試験水温：20.0℃

結 果：

| | | |
|--------------------------|---------------------------------------|-------|
| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 0.101, 0.300, 0.899, 2.70, 8.11 | |
| E C ₅₀ (mg/L) | 24 h | >8.11 |
| | 48 h | 1.5 |
| NOEC (mg/L) | 0.300 | |

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。

3) 藻類生長阻害試験

(資料)

試験機関：株式会社分析センター

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：水和剤 (10%)

供試生物：緑藻 (学名 *Selenastrum capricornutum*)
初期濃度 10,000 cells/mL

方法：試験は止水式でおこなった。試験開始時のpHは7.6~7.9、試験終了時のpHは9.9~10.0であった。照度は4020~4050ルクスの範囲であった。

培養温度：23~24℃

結果：

| | |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 1000 |
| EC ₅₀ (mg/L) | EbC50 (72h) >1000mg/L ErC50 (24-48h) >1000mg/L ErC50 (24-72h) >1000mg/L |
| NOEC (mg/L) | 1000 mg/L 1000 mg/L |

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。

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料11)

試験機関：東京有機化学工業㈱

報告書作成年：1992年

被験物質：水和剤 (20%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)

一群各20匹，平均体長：4.9cm，平均体重：1.75g

方法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。pHは7.3であった。

試験水温：23～25℃

結果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 25, 50, 100, 150, 200 | |
|------------------------|--------------------------|------|
| LC ₅₀ (ppm) | 24 h | >200 |
| | 48 h | >200 |
| | 72 h | >200 |
| | 96 h | >200 |
| NOEC (ppm) | 200 | |
| 死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm) | 200 | |

被験物質投与に関連した中毒症状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。

1) 魚類急性毒性試験
コイを用いた急性毒性試験

(資料11)

試験機関：日本農薬株式会社

報告書作成年：1995年

被験物質：水和剤 (20%)

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)
一群各10匹，体長：5.7±0.35 cm，体重：2.05±0.38g

方法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は3.2~8.7mg/L、pHは7.0~8.0であった。

試験水温：20.5~21.0℃

結果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 200 | |
|------------------------|--------|------|
| LC ₅₀ (ppm) | 24 h | >200 |
| | 48 h | >200 |
| | 72 h | >200 |
| | 96 h | >200 |
| NOEC (ppm) | 200 | |
| 死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm) | 200 | |

被験物質投与に関連した中毒症状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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：東京有機化学工業㈱

報告書作成年：1992年

被験物質：水和剤（20%）

供試生物：タマミジンコ、一群各20頭（生後24時間以内の個体）

方法：試験は止水式でおこなった。試験液のpHは7であった。

試験水温：20～23℃

結果：

| | | |
|------------------------|--------------------------|------|
| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 25, 50, 100, 150, 200 | |
| LC ₅₀ (ppm) | 3 h | >200 |
| | 6 h | >200 |
| NOEC (ppm) | 200 | |

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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

試験機関：日本農薬㈱

報告書作成年：1995年

被験物質：水和剤（20%）

供試生物：ミジンコ（*Daphnia pulex*），一群各20頭（生後24時間以内の個体）

方 法：試験は止水式でおこなった。暴露前の試験液の溶存酸素濃度は8.7 ppm、pHは8.5ppmであった。

試験水温：20.0～20.5℃

結 果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 25, 50, 100, 150, 200 | |
|------------------------|--------------------------|------|
| LC ₅₀ (ppm) | 3 h | >200 |
| | 6 h | >200 |
| | 24 h | >200 |
| NOEC (ppm) | 200 | |

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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料)

試験機関：(株)日曹分析センター

[GLP対応]

報告書作成年：2005年

被験物質：水和剤 (20%)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*) , 一群各20頭 (生後24時間以内の個体)

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は8.6~8.7mg/L、pHは7.7~8.2であった。

試験水温：19.1~20.4℃

結 果：

| | | |
|-------------------------|--------------------------------------|-------|
| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 0.0320, 0.16, 0.800, 4.0, 20.0 | |
| EC ₅₀ (mg/L) | 24 h | >20.0 |
| | 48 h | 2.3 |
| NOEC (mg/L) | 0.0320 | |

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。

3) 藻類生長阻害試験

(資料)

試験機関：(株)日曹分析センター

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

被験物質：水和剤 (20%)

供試生物：緑藻 (学名 *Selenastrum capricornutum*)

初期濃度 10,000 cells/mL

方法：試験は止水式でおこなった。試験開始時のpHは7.6~7.9、試験終了時のpHは9.8~10.3であった。照度は4000~4030ルクスの範囲であった。

培養温度：23.0~23.3℃

結果：

| | |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 1000 |
| EC ₅₀ (mg/L) | EbC50 (72h) >1000mg/L ErC50 (24-48h) >1000mg/L ErC50 (24-72h) >1000mg/L |
| NOEC (mg/L) | 1000 mg/L 1000 mg/L |

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。

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料11)

試験機関：東京有機化学工業㈱

報告書作成年：1994年

被験物質：水和剤（40%）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio* L.)

一群各8匹，平均体長：5.1cm，平均体重：1.6g

方法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。pHは7.3であった。

試験水温：23～25℃

結果：

| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 25, 50, 100, 125, 250 | |
|--------------------------|--------------------------|------|
| L. C ₅₀ (ppm) | 24 h | >250 |
| | 48 h | >250 |
| | 72 h | >250 |
| NOEC (ppm) | 250 | |
| 死亡例の認められなかった最高濃度 (ppm) | 250 | |

被験物質投与に関連した中毒症状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。

1) 魚類急性毒性試験
コイを用いた急性毒性試験

(資料)
試験機関：㈱日曹分析センター
〔GLP対応〕
報告書作成年：2005年

被験物質：水和剤（40%）

供試生物：コイ (*Cyprinus carpio L.*)
一群各10匹，体長：4.6～5.6 cm，体重：1.17～1.96g

方法：被験物質を含む試験液へ試験生物を暴露した。試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は92～95%、pHは7.4～7.2であった。

試験水温：21.5～23.0℃

結果：

| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 51.4, 108, 227, 476, 1000 | |
|-----------------------------|------------------------------|-------|
| LC ₅₀ (mg/L) | 24 h | >1000 |
| | 48 h | >1000 |
| | 72 h | 730 |
| | 96 h | 680 |
| NOEC (mg/L) | 108 | |
| 死亡例の認められなかった 最高濃度 (mg/L) | 108 | |

476 mg/L群では異常呼吸、異常遊泳が、1000 mg/L群では前述の症状に加えて遊泳不能が認められた。

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。

2) ミジンコ類急性遊泳障害試験

試験機関：東京有機化学工業㈱

報告書作成年：1992年

被験物質：水和剤（40%）

供試生物：ミジンコ (*Daphnia pulex*)，一群各20頭（生後24時間以内の個体）

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液のpHは7.3であった。

試験水温：20～23℃

結 果：

| | | |
|------------------------|------------------------------|------|
| 試験設定濃度 (ppm) | 0, 25, 50, 75, 100, 125, 250 | |
| LC ₅₀ (ppm) | 3 h | >250 |
| | 6 h | >250 |
| NOEC (ppm) | 250 | |

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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料)

試験機関：㈱日曹分析センター

[GLP対応]

報告書作成年：2005年

被験物質：水和剤 (40%)

供試生物：オオミジンコ (学名 *Daphnia magna*) , 一群各20頭 (生後24時間以内の個体)

方 法：試験は止水式でおこなった。試験液の溶存酸素濃度は8.7mg/L、pHは7.7~7.9であった。

試験水温：20.0℃

結 果：

| | | |
|-------------------------|---------------------------|-----|
| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 36, 82, 189, 435, 1000 | |
| EC ₅₀ (mg/L) | 24 h | 290 |
| | 48 h | 210 |
| NOEC (mg/L) | 36 | |

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。

3) 藻類生長阻害試験

(資料)

試験機関：關口曹分析センター
[G L P 対応]
報告書作成年：2004年

被験物質：水和剤 (40%)

供試生物：緑藻 (学名 *Selenastrum capricornutum*)
初期濃度 10,000 cells/mL

方法：試験は止水式でおこなった。試験開始時のpHは7.6~7.9、試験終了時のpHは9.8~10.3であった。照度は4000~4030ルクスの範囲であった。

培養温度：23℃

結果：

| 試験設定濃度 (mg/L) | 0, 1000 |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| EC ₅₀ (mg/L) | EbC50 (72h) >1000mg/L ErC50 (24-48h) >1000mg/L ErC50 (24-72h) >1000mg/L |
| NOEC (mg/L) | 1000 mg/L 1000 mg/L |

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。

2. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

| 供試生物 | 剤型 (有効成分含量) | 1群当り 供試数 | 処理方法 | 処理量 | 結果 (ppm)* | 試験機関 (報告年) | |
|------|-----------------|-----------------------------------------|--------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| 蚕 | 粉剤DL (0.75%) | 50頭/連 2連制 | 飼料に散布 | 4kg/10a | 残毒期間 >60日 | 岩手県蚕業 試験場 (1991) | |
| | | | | | 残毒期間 >60日 | 新潟県蚕業 試験場 (1991) | |
| | | | | | 残毒期間 >83日 | 鹿児島県蚕業 試験場 (1991) | |
| | 水和剤 (10.0%) | 50頭/連 2連制 | 飼料に散布 | 1000倍 100L/10a (100ppm*) | 残毒期間 >60日 | 岩手県蚕業 試験場 (1991) | |
| | | | | | 残毒期間 >60日 | 新潟県蚕業 試験場 (1991) | |
| | | | | | 残毒期間 >83日 | 鹿児島県蚕業 試験場 (1991) | |
| | | 3令幼虫 50頭/連 2連制 | 飼料浸透 | 0.0005~ 1.0ppm* | 上蔭までの LC ₅₀ :0.14ppm NEL:0.04ppm | 東京有機 化学工業㈱ (1993) | |
| | | 4令幼虫 40頭/連 2連制 | 飼料浸透 | 0.0005~ 1.0ppm* | 上蔭までの LC ₅₀ :0.16ppm NEL:0.04ppm | 東京有機 化学工業㈱ (1993) | |
| | | 3令幼虫 40頭/連 2連制 | 飼料浸透 | 0.001~ 10ppm* | 上蔭までの LC ₅₀ :0.12ppm EC ₅ :0.042ppm | 日本農薬㈱ (1993) | |
| | | 4令幼虫 40頭/連 2連制 | 飼料浸透 | 0.001~ 10ppm* | 上蔭までの LC ₅₀ :0.17ppm EC ₅ :0.03ppm | 日本農薬㈱ (1993) | |
| | | 4令幼虫 40頭/連 2連制 | 飼料浸透 | 0.001~ 1.0ppm* | 5令までの LC ₅₀ :0.19ppm | 北興化学 工業㈱ (1993) | |
| | | 水和剤 (7077 [®] ル) (20.0%) | 50頭/連 2連制 | 飼料に散布 | 1000倍 100L/10a (200ppm*) | 残毒期間 >60日 | 岩手県蚕業 試験場 (1992) |
| | | | | | | 残毒期間 >59日 | 新潟県蚕業 試験場 (1992) |
| | 残毒期間 >60日 | | | | | 鹿児島県蚕業 試験場 (1992) | |

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。

*：有効成分換算値

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。

| 供試生物 | 剤型 (有効成分含量) | 1群当り 供試数 | 処理方法 | 処理量 | 結果 (ppm)* | 試験機関 (報告年) |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| セイヨウミツバチ | 原体 (%) | 91~112 | 虫体に散布 (96時間) | 59,117, 234µg*/匹 | NOEL: >234µg/虫 | University of California (米国) (1990) |
| | 粉剤DL (0.75%) | 100頭/ 反復 | 虫体に散布 (5日間) | 2kg,4kg /10a | 死亡例なし | 三重大学 (1991) |
| | 水和剤 (10.0%) | 100頭/ 反復 | 虫体に散布 (72時間) | 100,200, 500,1000, 2000倍 (50~1000 ppm*) | 死亡例なし | |
| | 粉剤DL (0.75%) | 100頭/ 反復 | 飼料に混和 (72時間) | 1,5,10,20, 50ppm* | 死亡例なし | |
| | 粉剤DL (0.75%) | 600~800 | 巣箱に散布 | 4kg/10a | 群態及び外役 活動に影響なし | 三重大学 (1992) |
| | 水和剤 (10.0%) | 600~800 | 巣箱に散布 | 1000倍 (100ppm*) | 群態及び外役 活動に影響なし | |
| | 水和剤 (7077µl) (20.0%) | 100 | 虫体に散布 (72時間) | 100,200, 500,1000, 2000倍 (100~ 2000ppm*) | 死亡例なし | 三重大学 (1992) |
| 600~800 | | 巣箱に散布 | 1000倍 (200ppm*) | 群態及び外役 活動に影響なし | | |
| ツマク ^o ロ ヨコハ ^o イ タマコ ^o ハチ | 粉剤DL (0.75%) | 34~60卵 /反復 3反復 | 寄生卵に 散布 (23日間) | 4kg/10a | 羽化、産卵に 影響なし | 日本植物防疫 協会研究所 (1992) |
| マメコハ ^o チ | 水和剤(7077µl) (20.0%) | 10頭/反復 3反復 | 虫体に散布 | 1500倍 (133ppm*) | 死亡例なし | 青森県りんご 試験場 (1992) |
| シマミミス ^o | 原体 (%) | 10 | 土壌に混和 (14日間) | 61,140, 270,580, 1000ppm* | LC ₅₀ :>1000ppm NOEL: >1000ppm | Springborn Laboratories (米国) (1992) |
| トノサカ ^o エル | 原体 (%) | 10 | 試験水に添加 (96時間) | 1,2,9,9.6, 28.7,95.6 ppm | LC ₅₀ :>95.6ppm NOEL: >95.6ppm | 食品農医薬品 安全性評価 センター (1991) |
| ケカ ^o カ ^o リダ ^o ニ | 水和剤(7077µl) (20.0%) | 20~25/ 反復 雌成虫 | 虫体に散布 (48時間) | 1000,2000, 4000倍 | 補正死亡率 5.6% (1000倍) | 日本植物防疫 協会研究所 (1992) |

*: 有効成分換算値

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。

| 供試生物 | 剤型 (有効成分含量) | 1群当り 供試数 | 処理方法 | 処理量 | 結果 (ppm)* | 試験機関 (報告年) |
|----------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| キハ・ラコモリガモ | 原体 | — | 虫体に 局所施用 (48時間) | 10 μ g*/匹 (10,000 ppm*) | 死亡例なし | Chung Buk 大学 (韓国) (1991) |
| | 原体 | | 処理ウカ給餌 (5日間) | 0.0195, 0.0049 μ g*/ウカ | 死亡例なし | Chung Buk 大学 (韓国) (1991) |
| | 水和剤 (10.0%) | 6.3~6.7 匹/33m ² / 反復 | 散 布 (20日間) | 500,1000倍 (100,200 ppm*) | 影響なし 補正生存率 44.8% | Chung Buk 大学 (韓国) (1991) |
| ニセアカメ クモ類 | 水和剤 (10.0%) | 67.7~ 62.0匹 /33m ² / 反復 | 散 布 (20日間) | 500,1000倍 (100,200 ppm*) | 影響なし 補正生存率 67.0% | Chung Buk 大学 (韓国) (1991) |
| テントウムシの 一 種 (<i>Stethorus punctum</i>) | 水和剤 (707 μ l) (24.0%) | 44卵 | 浸 漬 | 90ppm* | 孵化に影響なし | Penn State 大学 (米国) (1991) |

*：有効成分換算値

テブフェノジドは蚕に対して毒性が強いと考える。

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。

3. 鳥類に対する影響

| 供試生物 | 剤 型 (有効成分含量) | 1群当り 供 試 数 | 投与方法 | 投与量 (ppm)* | 結 果 (ppm)* | 試験機関 (報告年) |
|--------|-----------------|---------------|-----------------------------|---------------|------------------|------------------------------------------|
| マガモ | 原 体 (%) | 10匹 | 混 餌 (5日間投与 3日間回復) | 0 | LC ₅₀ | Bio-Life Associates (米国) (1990) |
| | | | | 312 | >5000 | |
| | | | | 625 | | |
| | | | | 1250 | NOEL | |
| | | | | 2500 | >5000 | |
| | | | | 5000 | | |
| コリンウズラ | 原 体 (%) | 10匹 | 混 餌 (5日間投与 3日間回復) | 0 | LC ₅₀ | Bio-Life Associates (米国) (1990) |
| | | | | 312 | >5000 | |
| | | | | 625 | | |
| | | | | 1250 | NOEL | |
| | | | | 2500 | >5000 | |
| | | | | 5000 | | |

* : 有効成分換算値

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。

4. その他（参考）

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。

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。

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

[0.75%粉剤]

本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないように注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

[10.0%水和剤]

本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないように注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

[20.0%水和剤]

本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないように注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

[40.0%水和剤]

本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないように注意すること。

眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。

2. 解毒法及び治療法

特になし。

3. 製造時、使用時における事故例

なし。

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。

毒 性

[毒性試験一覧表]

1. 原体

| 資料No. | 試験の種類 (剤 型) 期 間 | 供試 生物 | 1群当り 供試数 | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | LD ₅₀ 又は 最大無作用量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁 |
|-----------------|--------------------------|----------|-----------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|---------|
| 1-(1) (GLP) | 急性毒性 (原体) 14日間観察 | ラット | ♂♀ 6 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | R & H (1991) | 87 |
| 1-(2) (GLP) | 急性毒性 (原体) 14日間観察 | マウス | ♂♀ 6 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | R & H (1991) | 88 |
| 1-(3) (GLP) | 急性毒性 (原体) 14日間観察 | ラット | ♂♀ 6 | 経皮 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | R & H (1991) | 89 |
| 1-(4) (GLP) | 急性毒性 (原体) 14日間観察 | ラット | ♂♀ 5 | 吸入 | ♂ 1.7, 4.3, 4.5 ♀ 1.7, 4.5 (mg/l) | ♂ >4.3 ♀ >4.5 (mg/l) | I R D C (1992) | 90 |
| 11-(1) (GLP) | 急性神経毒性 (原体) 14日間観察 | ラット | ♂♀ 10 | 経口 | ♂♀ 0, 500, 1000, 2000 | ♂♀ >2000 | R & H (1991) | 92 |
| 2-(4) (GLP) | 皮膚一次刺激性 (原体) 7日間観察 | ウサギ | ♂ 6 | 塗布 | 0.5g/6.25cm ² | 刺激性なし | R & H (1988) | 94 |
| 2-(1) (GLP) | 眼一次刺激性 (原体) 7日間観察 | ウサギ | ♂ 非洗眼群 6 洗眼群 3 | 点眼 | 0.1g/眼 | 刺激性なし | R & H (1988) | 95 |
| 3-(1) (GLP) | 皮膚感作性 (原体) 30日間観察 | モルモット | ♀ 20 対 照 群 ♀ 10 | Bue- hler 法 | 感作: 0.2 ml (50%オリーブ油溶液) 惹起: 0.2 ml | 感作性なし | ホッパリサーチ センター (1989) | 96 |
| 4-(1) (GLP) | 亜急性毒性 13週間 | ラット | ♂♀ 10 | 飼料 混入 | 0, 20, 200, 2000, ♂ 0, 1.3, 13.1, 133, 1330 ♀ 0, 1.55, 15.6, 155, 1650 | ♂♀ 200 (ppm) ♂ 13.1 ♀ 15.6 | H. L. W. (1991) | 97 |
| 4-(2) (GLP) | 亜急性毒性 13週間 | マウス | ♂♀ 10 | 飼料 混入 | 0, 20, 200, 2000, ♂ 0, 3.37, 35.3, 339, 3330 ♀ 0, 4.27, 44.7, 431, 4230 | ♂♀ 20 (ppm) ♂ 3.37 ♀ 4.27 | H. L. A. (1991) | 102 |

: 残留農薬安全評価委員会で評価済み

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。

| 資料No. | 試験の種類 期 間 | 供試 生物 | 1群当り 供試数 | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | LD ₅₀ 又は 最大無作用 量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁 |
|----------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------|
| 4-(3) (GLP) | 亜急性毒性・ 13週間 | イヌ | ♂♀ 4 | 飼料 混入 | 0, 50, 500, 5000 (ppm) ♂ 0, 2.09, 20.1, 202 ♀ 0, 2.05, 21.4, 202 | ♂♀ 50 (ppm) ♂ 2.09 ♀ 2.05 | H. U. K. (1992) | 108 |
| 11-(2) | 反復経口投与 神経毒性提出 除外申し出書 | 急性経口投与毒性および反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有 するおそれがないと認められることから試験省略。 | | | | | | 114 |
| 5-(1) (GLP) | 慢性毒性 52週間 | イヌ | ♂♀ 4 | 飼料 混入 | 0, 15, 50, 250, 1500 (ppm) ♂0, 0.6, 1.8, 8.7, 52.7 ♀0, 0.6, 1.9, 8.9, 55.8 | ♂♀ 50 (ppm) ♂ 1.8 ♀ 1.9 | H. U. K. (1992) | 119 |
| 5-(1)-2 | 血液毒性回復 試験 投与 6 週間 回復 4 週間 | イヌ | ♂ 4 | 飼料 混入 | 0, 1500 (ppm) ♂0, 0.6, 1.8, 8.7, 52.7 ♀0, 0.6, 1.9, 8.9, 55.8 | 投与中止に より血液毒 性回復 | 残留農薬 研究所 (1992) | 126 |
| 5-(2) (GLP) | 慢性毒性 /発がん性併合 104週間 | ラット | | | 0, 10, 100, 1000, 2000 (ppm) ♂ 0, 0.5, 5, 4.8, 97 ♀ 0, 0.6, 6, 61, 125 | ♂♀ 100 (ppm) ♂ 5 ♀ 6 発がん性 なし | H. L. W. (1992) | 129 |
| 5-(3) (GLP) | 発がん性 78週間 | マウス | ♂♀ 60 | 飼料 混入 | 0, 5, 50, 500, 1000 (ppm) ♂ 0, 1, 8, 78, 155 ♀ 0, 1, 9, 94, 186 | ♂♀ 50 (ppm) ♂ 8 ♀ 9 発がん性 なし | H. L. A. (1992) | 149 |
| 6-(1) (GLP) | 繁 殖 2世代 | ラット | ♂♀ 25 | 飼料 混入 | 0, 10, 150, 2000 (ppm) P ₁ ♂0, 0.8, 11.5, 154.8 ♀0, 0.9, 12.8, 171.1 P ₂ ♂0, 0.9, 13.6, 184.8 ♀0, 1.0, 14.5, 200.1 | ♂150ppm ♀10ppm (♂11.5~ 13.6 ♀0.9~ 1.0) 2000ppmで繁 殖に影響 | R & H (1992) | 162 |

: 残留農薬安全評価委員会で評価済み

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。

| 資料No. | 試験の種類 期 間 | 供試 生物 | 1群当り 供試数 | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | LD ₅₀ 又は 最大無作用 量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁 |
|-------------------|------------------------|------------|-------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------|---------|
| 6-(1)* (GLP) | 繁 殖 2世代 | ラット | ♂♀ 25 | 飼料 混入 | 0, 25, 200, 2000 ppm P ₁ ♂0, 1.60, 12.57, 125.95 ♀0, 1.82, 14.56, 143.19 P ₂ ♂0, 1.80, 14.46, 154.08 ♀0, 1.99, 15.74, 16 4.48 | ♂♀25ppm (♂1.6~ 1.8 ♀1.8~ 2.0) 繁殖毒性 なし | 化学品 検査協会 (1993) | 168-1 |
| 6-(2) (GLP) | 催奇形性 | ラット | ♀ 25 | 経口 | 0, 50, 250, 1000 | 親動物: 250 胎仔動物: >1000 催奇形性 なし | Argus (1991) | 169 |
| 6-(3) (GLP) | 催奇形性 | ウサギ | ♀ 20 | 経口 | 0, 50, 250, 1000 | 親動物: >1000 胎仔動物: >1000 催奇形性なし | R & H (1992) | 173 |
| 7-(1)-1) (GLP) | 変異原性 (復帰変異) | サルモネ ラ菌 | — | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 50, 200, 2000, 5000 (µg/7' V-t) | 陰 性 | R & H (1991) | 177 |
| 7-(1)-2) (GLP) | 変異原性 (復帰変異) | 大腸 菌 | — | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 200, 500, 1000, 2000, 5000 (µg/7' V-t) | 陰 性 | 残留農薬 研究所 (1992) | 179 |
| 7-(2)-1) (GLP) | 変異原性 (DNA修復) | 枯草 菌 | — | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 100, 200, 400, 1000, 2000, 4000 (µg/7' V-t) | 陰 性 | 残留農薬 研究所 (1991) | 181 |
| 7-(2)-2) (GLP) | 変異原性 (不定期DNA 合成) | ラット 肝細胞 | — | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 10, 20, 40, 60, 80, 100(µg/ml) 10, 20, 30, 40, 60 (µg/ml) | 陰 性 | SITEK (1990) | 183 |
| 7-(3)-1) (GLP) | 変異原性 (染色体異常) | CHO 細胞 | — | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 5, 10, 20, 30 (mg/ml) | 陰 性 | SITEK (1987) | 185 |
| 7-(3)-2) (GLP) | 変異原性 (染色体異常) | ラット | ♂♀ 5 | <u>in</u> <u>vivo</u> | 0, 500, 2500, 5000 | 陰 性 | SITEK (1992) | 187 |

: 残留農薬安全評価委員会で評価済み

* : JMPR 提出資料

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。

| 資料No. | 試験の種類 期 間 | 供試 生物 | 群当り 供試数 | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | LD ₅₀ 又は 最大無作用量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁 |
|----------|----------------|-----------|------------|---------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------|---------|
| 7-(4)-1* | 変異原性 (復帰変異) | サルネ ラ菌 | — | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 50, 200, 500, 2000, 5000 μ g/ プレート | 陰 性 | R & H (1986) | 188-1 |
| 7-(4)-2* | 変異原性 (復帰変異) | サルネ ラ菌 | — | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 50, 200, 500, 2000, 5000 μ g/ プレート | 陰 性 | R & H (1993) | 188-3 |
| 7-(4)-3* | 変異原性 (復帰変異) | サルネ ラ菌 | — | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 50, 200, 500, 2000, 5000 μ g/ プレート | 陰 性 | R & H (1994) | 188-6 |
| 7-(4)-4* | 変異原性 (前進変異) | CHO 細胞 | — | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 10, 40, 50, 60 μ g/ mL | 陰 性 | SIREK (1999) | 188-9 |

* : JMPR 提出資料

| 資料No. | 試験の種類 期 間 | 供試 生物 | 1群当り 供試数 | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | LD ₅₀ 又は 最大無作用 量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁 | |
|-------|-----------------------|----------|-------------|----------|---------------------------|----------------------------------------------------|-------------------|---------|---------------------|
| 8 | 生体機能に及ぼす影響 | | | | | 最小影響量 (mg/kg) | 実医研 (1992) | 189 | |
| | 中 枢 神 経 系 | 一般症状 | マウス | ♂♀ 5 | 静脈内 | 0, 15, 25, 40, 60, 90 | | | 25 |
| | | 体温 | ウサギ | ♂ 3 | 静脈内 | 0, 5, 10, 20 | | | 影響なし |
| | 呼吸 循環器系 | ウサギ | ♂ 3 | 静脈内 | 5, 10 | 5 | | | |
| | 自 律 神 経 系 | 瞳孔 | ウサギ | ♂ 3 | 静脈内 | 0, 5, 10, 20 | | | 影響なし |
| | | 摘出 回腸 | モルモット | — | <u>in</u> <u>vitro</u> | $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-4}$ (g/ml) | | | 10^{-6} (g/ml) |
| | 消化器系 | ラット | ♂ 6 | 静脈内 | 0, 4, 8, 16, 32 | 16 | | | |
| | 骨格筋 | ウサギ | ♂ 3 | 静脈内 | 5, 10, 20 | 影響なし | | | |
| | 血 液 系 | 溶血性 | ウサギ | — | <u>in</u> <u>vitro</u> | $0 \sim 1 \times 10^{-3}$ (g/ml) | | | 影響なし |
| | | 血液凝固 | ウサギ | ♂ 3 | 静脈内 | 0, 5, 10, 20 | | | 影響なし |

: 残留農薬安全評価委員会にて評価済み

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。

2. 原体混在物および代謝物

| 資料No. | 試験の種類 期 間 | 供試 生物 | 1群当り 供試数 | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | LD ₅₀ 又は 最大無作用 量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁 |
|-----------------|------------------------------|-------------------|-------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|---------|
| 9-(1) (GLP) | 急性毒性 代謝物B* 14日間観察 | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | 残留農薬 研究所 (1992) | 193 |
| 9-(2) (GLP) | 急性毒性 代謝物C* 14日間観察 | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | 残留農薬 研究所 (1992) | 194 |
| 9-(3) (GLP) | 急性毒性 代謝物E* 14日間観察 | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | 残留農薬 研究所 (1992) | 195 |
| 9-(4) (GLP) | 急性毒性 代謝物G* 14日間観察 | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | 残留農薬 研究所 (1992) | 196 |
| 9-(5) (GLP) | 急性毒性 代謝物O* 14日間観察 | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | R & H (1993) | 197 |
| 9-(6) (GLP) | 急性毒性 ** 14日間観察 | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | ♂ 357, 500, 700, 980 1372, 1921, 2689 ♀ 500, 700, 980 1372, 1921, 2689 | ♂ 891 ♀ 1000 | 残留農薬 研究所 (1992) | 198 |
| 10-(1) (GLP) | 変異原性 代謝物 B (復帰変異) | サルモネラ 菌 大腸菌 | - | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ($\mu\text{g}/\text{7}^{\circ}\text{V-t}$) | 陰 性 | 残留農薬 研究所 (1992) | 199 |
| 10-(2) (GLP) | 変異原性 代謝物 C (復帰変異) | サルモネラ 菌 大腸菌 | - | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ($\mu\text{g}/\text{7}^{\circ}\text{V-t}$) | 陰 性 | 残留農薬 研究所 (1992) | 202 |
| 10-(3) (GLP) | 変異原性 代謝物 E (復帰変異) | サルモネラ 菌 大腸菌 | - | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ($\mu\text{g}/\text{7}^{\circ}\text{V-t}$) | 陰 性 | 残留農薬 研究所 (1992) | 205 |
| 10-(4) (GLP) | 変異原性 代謝物 G (復帰変異) | サルモネラ 菌 大腸菌 | - | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ($\mu\text{g}/\text{7}^{\circ}\text{V-t}$) | 陰 性 | 残留農薬 研究所 (1992) | 208 |
| 10-(5) (GLP) | 変異原性 代 謝 物 G (復帰変異) | サルモネラ 菌 大腸菌 | - | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ($\mu\text{g}/\text{7}^{\circ}\text{V-t}$) | 陰 性 | 残留農薬 研究所 (1992) | 211 |
| 10-(6) (GLP) | 変異原性 (復帰変異) | サルモネラ 菌 大腸菌 | - | <u>in</u> <u>vitro</u> | 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ($\mu\text{g}/\text{7}^{\circ}\text{V-t}$) | 陰 性 | 残留農薬 研究所 (1992) | 214 |

: 残留農薬安全評価委員会で評価済み

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。

| 資料No. | 試験の種類 期 間 | 供試 生物 | 1群当り 供試数 | 投与 方法 | 投 与 量 (mg/kg) | LD ₅₀ 又は 最大無作用 量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁 |
|--------------------------|------------------------------|----------|-------------|---------------------------|------------------|-------------------------------------------|---------------|---------|
| 10-(7)~ (11) (GLP) | 動物代謝物の In vitro 溶血 性試験 | - | - | <u>in</u> <u>vitro</u> | 10-6~10-3g/mL | 陰 性 | 実医研 | 217 |

: 残留農薬安全評価委員会で評価済み

【参照】

- R & H : Rohm and Haas Company (米国)
 IRDC : International Research and Development Corporation (米国)
 三菱安科研 : (株)三菱化成安全科学研究所 (日本)
 ホソリサーチセンター : (株)ホソリサーチセンター (日本)
 H. L. W. : Hazleton Washington, Inc. (米国)
 H. L. A. : Hazleton Laboratories America, Inc. (米国)
 H. U. K. : Hazleton U.K. (英国)
 Argus : Argus Research Laboratories, Inc. (米国)
 残留農薬研究所 : (財)残留農薬研究所 (日本)
 SITEK : SITEK Research Laboratories (米国)
 実医研 : (株)実医研 (日本)

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。

3. 製剤

| 資料No. | 試験の種類 (剤型) 期間 | 供試 生物 | 1群当り 供試数 | 投与 方法 | 投与量 (mg/kg) | LD ₅₀ 又は 最大無作用 量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁 |
|-----------------|---------------------------------|----------|-------------|----------|--------------------------|-------------------------------------------|-------------------------|---------|
| 1-(5) (GLP) | 急性毒性 0.75%粉剤 DL 14日間観察 | ラット | ♂♀ 5 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | 三菱 安科研 (1992) | 218 |
| 1-(6) (GLP) | 急性毒性 0.75%粉剤 DL 14日間観察 | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | 三菱 安科研 (1992) | 219 |
| 1-(7) (GLP) | 急性毒性 0.75%粉剤 DL 14日間観察 | ラット | ♂♀ 5 | 経皮 | ♂♀ 2000 | ♂♀ >2000 | 三菱 安科研 (1992) | 220 |
| 1-(8) (GLP) | 急性毒性 10.0%水和剤 14日間観察 | ラット | ♂♀ 5 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | 三菱 安科研 (1992) | 221 |
| 1-(9) (GLP) | 急性毒性 10.0%水和剤 14日間観察 | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | 三菱 安科研 (1992) | 222 |
| 1-(10) (GLP) | 急性毒性 10.0%水和剤 14日間観察 | ラット | ♂♀ 5 | 経皮 | ♂♀ 2000 | ♂♀ >2000 | 三菱 安科研 (1992) | 223 |
| 1-(11) (GLP) | 急性毒性 20.0%水和剤 14日間観察 | ラット | ♂♀ 5 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | 三菱 安科研 (1992) | 224 |
| 1-(12) (GLP) | 急性毒性 20.0%水和剤 14日間観察 | マウス | ♂♀ 5 | 経口 | ♂♀ 5000 | ♂♀ >5000 | 三菱 安科研 (1992) | 225 |
| 1-(13) (GLP) | 急性毒性 20.0%水和剤 14日間観察 | ラット | ♂♀ 5 | 経皮 | ♂♀ 2000 | ♂♀ >2000 | 三菱 安科研 (1992) | 226 |
| 2-(5) (GLP) | 皮膚一次刺激性 0.75%粉剤 DL 72時間観察 | ウサギ | ♀ 6 | 塗布 | 0.5g/6.25cm ² | 刺激性なし | ボツリヤチ センター (1992) | 227 |
| 2-(6) (GLP) | 皮膚一次刺激性 10.0%水和剤 72時間観察 | ウサギ | ♀ 6 | 塗布 | 0.5g/6.25cm ² | 刺激性なし | ボツリヤチ センター (1992) | 228 |
| 2-(8) (GLP) | 皮膚一次刺激性 20.0%水和剤 72時間観察 | ウサギ | ♀ 6 | 塗布 | 0.5g/6.25cm ² | 刺激性なし | ボツリヤチ センター (1992) | 229 |

: 残留農薬安全評価委員会で評価済み

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。

| 資料No. | 試験の種類 (剤型) 期間 | 供試 生物 | 1群当り 供試数 | 投与 方法 | 投与量 (mg/kg) | LD50又は 最大無作用 量 (mg/kg) | 試験機関 (報告年) | 記載 頁 |
|-------|-----------------------------------------|----------|---------------------|-------------------|----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|---------|
| 2-(2) | 眼一次刺激性 (GLP) 0.75%粉剤 DL 96時間観察 | ウサギ | ♀ 非洗眼群 6 | 点眼 | 0.1g/眼 | 軽微の刺激 | ボツリサーチ センター (1992) | 230 |
| 2-(3) | 眼一次刺激性 (GLP) 10.0%水和剤 96時間観察 | ウサギ | ♀ 非洗眼群 6 | 点眼 | 0.1g/眼 | 軽微の刺激 | ボツリサーチ センター (1992) | 231 |
| 2-(7) | 眼一次刺激性 (GLP) 20.0%水和剤 72時間観察 | ウサギ | ♀ 非洗眼群 6 | 点眼 | 0.1g/眼 | 刺激性なし | ボツリサーチ センター (1992) | 232 |
| 3-(2) | 皮膚感作性 (GLP) 0.75%粉剤 DL 30日間観察 | モルモット | ♀ 20 対照群 ♀ 10 | Bue- hler 法 | 感作：0.2 ml (50% 水懸濁液) 惹起：0.2 ml (50% 水懸濁液) | 感作性なし | ボツリサーチ センター (1992) | 233 |
| 3-(3) | 皮膚感作性 (GLP) 10.0%水和剤 30日間観察 | モルモット | ♀ 20 対照群 ♀ 10 | Bue- hler 法 | 感作：0.2 ml (50% 水懸濁液) 惹起：0.2 ml (50% 水懸濁液) | 感作性なし | ボツリサーチ センター (1992) | 234 |
| 3-(4) | 皮膚感作性 (GLP) 20.0%水和剤 30日間観察 | モルモット | ♀ 20 対照群 ♀ 10 | Bue- hler 法 | 感作：0.2 ml (50% 水懸濁液) 惹起：0.2 ml (50% 水懸濁液) | 感作性なし | ボツリサーチ センター (1992) | 235 |

：残留農業安全評価委員会で評価済み

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。

1. 急性毒性

(1)ラットにおける急性経口毒性試験

[資料 No. 1-(1)]

試験機関 : Rohm and Haas Co.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度: %

試験動物 : Cr1:CD=BR7ラット(8週齢) 体重; 雄212~227g、雌205~213g

1群雌雄各6匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を0.5%メチルセロース溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に一夜絶食させた。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14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った。

結果:

| 投与方法 | 経口 |
|--------------------------|---------------|
| 投与量 (mg/kg) | 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄>5000 雌>5000 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 雌雄 死亡例なし |
| 症状発現及び消失時間 | 雌雄 症状なし |
| 最大無作用量 (mg/kg) | 雄 5000 雌 5000 |

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による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。

(2) マウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No. 1-(2)]

試験機関 : Rohm and Haas Co.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度: %

試験動物 : Cr1:CD-1マウス(ICR)BR(7週齢) 体重; 雄28~31g、雌21~26g
1群雌雄各6匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に3時間絶食させた。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14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った。

結果 :

| 投与方法 | 経口 |
|--------------------------|---------------|
| 投与量 (mg/kg) | 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄>5000 雌>5000 |
| 死亡開始時間及び終了時間 | 雌雄 死亡例なし |
| 症状発現及び消失時間 | 雌雄 症状なし |
| 最大無作用量 (mg/kg) | 雄 5000 雌 5000 |

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による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。

(3) ラットにおける急性経皮毒性試験

[資料 No. 1-(3)]

試験機関 : Rohm and Haas Co.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度: %

試験動物 : Cr1:CD=BRラット(8週齢) 体重; 雄249~270g、雌225~245g
1群雌雄各6匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を0.9%食塩水で湿らせ、刈毛した皮膚に直接塗布し、不浸透性のカバーで覆った。24時間後に適用部位をペーパータオルで拭いた。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7及び14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った。

結果:

| 投与方法 | 経皮 |
|--------------------------|-------------------|
| 投与量 (mg/kg) | 5000 |
| LD ₅₀ (mg/kg) | 雄 > 5000 雌 > 5000 |
| 死亡開始時間 及び終了時間 | 雌雄 死亡例なし |
| 症状発現及び 消失時間 | 雌雄 症状なし |
| 最大無作用量 (mg/kg) | 雄 5000 雌 5000 |

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による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。

(4)ラットにおける急性吸入毒性試験

[資料No. 1-(4)]

試験機関 : International Research
and Development Co.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物 : SD CD=ラット(7~8週齢) 体重; 雄244~281g、 雌172~211g
1群雌雄各5匹

試験期間 : 4時間暴露後14日間観察

方法 : 検体をガス発生装置より、粉碎チャンパーに引き込み、得られたエアゾールを暴露チャンパーにアスプレーターを用いて導入し、ラットに対して全身暴露により4時間吸入させた。

暴露条件:

| | | | |
|------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| 設定濃度 (mg/l) | 15.8 | 39.7 | 16.9* |
| 実測濃度 (mg/l) | 1.7 | 4.5 | 4.3 |
| 空気力学的質量中位径 (μm) | 2.1~2.8 | 5.7~6.4 | 4.1~6.1 |
| 粒子径分布 (%) $9\mu\text{m}$ $3\mu\text{m}$ | 87~96 47~68 | 64~74 20~25 | 69~87 24~34 |
| チャンパー容積 (l) | 54 | | |
| チャンパー内温度 ($^{\circ}\text{C}$) | 21.1 | 25.0 | 20.6 |
| チャンパー内湿度 (%) | 25 | 30 | 14 |
| チャンパー内通気量 (l/min) アスプレーター圧力 (psig) | 38 36 | | |

* : 4.5mg/l群雄で検体投与に関係のない死亡が見られたため、再暴露を行った。

試験項目 : 暴露中及び暴露後14日間にわたり、中毒症状及び生死を観察した。体重は暴露前、暴露後 1、7及び14日に測定した。試験実施中に死亡した動物及び試験終了時に屠殺した全ての動物について剖検した。

結 果：

| 投 与 経 路 | 吸 入 (全身暴露) | |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------|
| | 雄 | 雌 |
| 暴露濃度(mg/l) | 1.7, 4.5, 4.3 | 1.7, 4.5 |
| LC ₅₀ (mg/l) | >4.3 | >4.5 |
| 死亡開始及び終了時間 | 4.5mg/lで暴露直後に3匹が死亡したが検体に起因するものではなかった。 4.3mg/lの再暴露では死亡例はなかった。 | 死亡例なし |
| 症状発現及び消失時間 | 暴露開始直後 >14日 | 暴露開始直後 >14日 |
| 死亡例の認められなかった 最高暴露濃度(mg/l) | 4.3 | 4.5 |

暴露直後に、1.7及び4.5mg/l群雌雄で呼吸数の増加がみられ、4.5mg/l群で雄3例が死亡した。この濃度を反復するため4.3mg/lを雄に暴露した結果、呼吸数増加、努力呼吸及び嗜眠がみられたが、死亡は認められなかった。

暴露後に、1.7mg/l群雌雄及び4.5mg/l群雌で肛門及び外部生殖器に膿性分泌物が観察された。

1.7及び4.5mg/l群の全動物で暴露1日後に体重が低下したが、その後回復した。剖検所見として、死亡動物に気管、胃あるいは舌に軽微な退色及び肺に小病巣が認められたが、これらは死亡動物に通常みられる変化であり、7α-FALDに起因する所見ではないと思われる。

(5)急性神経毒性

テブフェノジドにおけるラットを用いた急性神経毒性試験 (資料No. 11-1)

試験機関 : Rohm and Haas Co.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度: %

試験動物: CD系ラット 1群 雌雄10匹、開始時29~34日令

試験期間: 単回経口投与、14日間観察

方法: 検体を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁して、0, 500, 1000, 2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。

投与量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

死亡率; 生死を毎日観察した。死亡は認められなかった。

一般状態及び死亡率; 一般状態を毎日観察した。

1000mg/kg/日群の雌1例で投与日の観察において軽微な努力製呼吸がみられたが、これは投与中に少量の投与液が食道から逆流したもので投与に関連した症状ではないと考えられた。その他臨床症状に異常は認められなかった。

体重変化; 投与直前、投与日及びその後7日目及び14日にすべての動物の体重を測定した。検体投与に関連した変化は認められなかった。

機能観察総合評価(FOB); 投与約1週間前、投与当日、投与後7及14日にすべての動物を対象として以下の項目の測定を行った。

1. ホームケージ内行動
2. ホームケージ内不随意行動(痙攣、異常姿勢又は異常運動)
3. ホームケージからの取り出しに対する反応
4. 取り扱いに対する反応(ラットをアリーナへ移動時)
5. オープンアリーナ内 - 以下を記録:
 - a. 立ち上がり回数
 - b. 糞塊の有無及び糞塊の状態(たとえば、正常、軟便又は下痢)
 - c. 排尿回数(たとえば、なし、1~4回又は5回以上)
6. オープンアリーナ内: 活動性/覚醒の程度
7. オープンアリーナ内: 不随意行動(痙攣、異常姿勢又は異常運動)
8. オープンアリーナ内: 歩行状態
9. オープンアリーナ内: 歩行異常の程度
10. オープンアリーナ内: 眼瞼閉鎖
11. オープンアリーナ内: 眼球突出
12. 流涙
13. 流涎

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。

14. 立毛
15. 呼吸
16. 全身状態
17. 接近反応 (プラントプローブを用いて)
18. 触覚反応 (ラットの視界を避けてプラントプローブで臀部に触れる)
19. 聴覚反応 (突然音がする「カチッと音がするもの」を用いる)
20. 痛覚反応 (尾挟み反応)
21. 視覚性置き直し
22. 空中立ち直り反射
23. 瞳孔反応
24. 握力 (後肢及び前肢をそれぞれ2回測定)
25. 着地開脚幅 (2回測定)

いずれの動物にも投与に関連した異常は認められなかった。

自発運動量検査; FOB 検査前に全動物についてケージ前面に赤外線センサーをコンピュータに接続して検査した。

いずれの動物にも投与に関連した異常は認められなかった。

肉眼的病理検査; 試験終了時に全動物を対象に検査した。

投与関連性の所見は認められなかった。

病理組織学的検査; 高用量及び対照の1群雌雄各6匹を、その後の処理及び顕微鏡的評価用に任意に選択した。これらの動物の以下の領域の横断面及び/又は縦断面標本を作製し、検査した: 脳、頸部及び腰部隆起部並びに胸部中間部の脊髄からの10切片; ガッセル神経節、後根神経節、後及び前根線維、近位坐骨神経、腓腹神経、腓骨神経及び脛骨神経。神経節及び脊髄神経根に加えて中枢神経系組織をパラフィンに包埋し、末梢神経はプラスチックに包埋した。すべての切片をヘマトキシリン及びエオジンで染色した。

投与関連性の所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する急性経口神経毒性試験では検体投与に関連した影響は認められなかったため本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも2000 mg/kg以上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。

2. 眼及び皮膚に対する一次刺激性

(1)ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

[資料 No. 2-(4)]

試験機関 : Rohm and Haas Co.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1988年

検体の純度: %

試験動物 : ニューゼーランドホワイト種雄ウサギ(約12週齢) 体重; 2.5~3.3kg

1群6匹

試験期間 : 7日間観察

方法 : 検体0.5gを0.85%食塩水で湿らせ、2.5cm×2.5cm四方のガーゼに塗布し、刈毛した動物の背部に適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は水で濡らしたペーパータオルを用いて拭き取った。

観察項目 : 検体除去後1、24、48、72時間及び7日に皮膚の変化(紅斑、浮腫形成)を観察した。刺激性変化の採点はDraize法に準拠した。

結果 : 観察期間中、いずれの動物においても検体によると思われる刺激性変化は認められなかった。

結論 : テブフェニゾト原体はウサギの皮膚に対して一次刺激性を示さなかった。

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。

(2)ウサギにおける眼一次刺激性試験

[資料 No. 2-(1)]

試験機関 : Rohm and Haas Co.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1988年

検体の純度: %

試験動物 : ニュージールランドホワイト種雄ウサギ(約12週齢) 体重; 2.8~3.3kg
非洗眼群6匹 洗眼群3匹

試験期間 : 7日間観察

方法 : 検体0.1gを9匹のウサギの左眼に適用し、右眼は無処理対照とした。適用後30秒に3匹の両眼を蒸留水で洗浄し(洗眼群)、残り6匹については適用後24時間に両眼を洗浄した(非洗眼群)。

観察項目 : 検体適用後24、48、72時間及び7日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。刺激性変化の採点はDraize法に準拠した。

結果 : 観察期間中、非洗眼群及び洗眼群のいずれの動物においても検体によると思われる刺激性変化は認められなかった。

結論 : テフフェノゾド原体はウサギの眼に対して一次刺激性を示さなかった。

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。

3. 皮膚感作性

(1) モルモットにおける皮膚感作性試験

[資料No. 3-(1)]

試験機関 : (株) ホリザンセンター

[GLP対応]

報告書作成年: 1989年

検体の純度: %

試験動物 : ハートレー系雌モルモット(約7週齢) 体重; 355~435g

検体適用群及び刺激性対照群、1群 各20匹

陽性対照群及び刺激性対照群、1群 各10匹

試験期間 : 感作28日間、惹起6時間、観察48時間

方法 : Buehler法

〔感 作〕 モルモットの左腹側部を刈毛し、50%検体¹油溶液0.2mlを塗布したリト布(直径2.5cm)を6時間閉塞貼付した。7及び14日後にも同様の処理を繰り返した。

〔惹 起〕 最終感作後2週間に右腹側部を刈毛し、50%検体¹油溶液0.2mlを塗布したリト布(直径2.5cm)を6時間閉塞貼付した。

刺激性対照群は、感作処理には検体の代わりに¹油を用いた。また、陽性対照群及びその刺激性対照群には、検体に代えて2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を用い、感作時1%、惹起時0.25%¹油溶液を同様に処理した。

観察項目 : 惹起貼付除去後24及び48時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を観察した。皮膚反応の採点は、最高点を3とした。

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

| 群 | 供試動物数 | 感作反応動物数 | | | | | | | | 平均評価点 | | 感作陽性率 | |
|------------|--------|---------|----|---|---|---------|----|---|---|-------|------|-------|-----|
| | | 24時間 | | | | 48時間 | | | | 24時間 | 48時間 | | |
| | | 皮膚反応の強さ | | | | 皮膚反応の強さ | | | | | | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | 0 | 1 | 2 | 3 | | | | | | |
| 検体 | 感作群 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0.0 | 0.0 | 0 |
| | 刺激性対照群 | 20 | 20 | 0 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0.0 | 0.0 | 0 |
| 陽性対照(DNCB) | 感作群 | 10 | 0 | 8 | 2 | 0 | 2 | 6 | 2 | 0 | 1.2 | 1.0 | 100 |
| | 刺激性対照群 | 10 | 10 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 0.0 | 0.0 | 0 |

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数/供試動物数 × 100

検体はいずれの動物においても陽性反応を示さなかった。一方、DNCBでは皮膚感作陽性率は100%であった。

結 論 : ¹フェノール¹原体は、モルモットの皮膚に対して感作性を示さなかった。

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。

4. 亜急性毒性

(1)ラットにおける13週間亜急性経口毒性試験 [資料No. 4-(1)]

試験機関 : Hazleton Washington,
Inc. (米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度: % (投与8週目の20,000ppm調製のみ %を使用)

試験動物 : Cr1:CD=BRラット (投与開始時約6週齢、平均体重; 雄173.0g、雌139.8g)

1群雌雄各10匹

試験期間 : 13週間 (投与開始1989年8月3日、最終解剖1989年11月6日)

投与方法 : 検体を7mlに溶解(20,000ppmでは懸濁)し、0(対照)、20、200、2000及び20,000 ppmの濃度で飼料に混入して自由に摂取させた。飼料は週1回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態を1日1回、生死を1日2回観察し、腫瘤の触診を含む詳細な症状観察を週1回行った。

終了時まで全例が生存し、検体投与に関連する症状は認められなかった。

体重変化; 投与期間を通じて週1回測定した。

試験期間を通じて2000及び20,000ppm投与群雌雄で有意な体重増加抑制が認められた。また、2000ppm投与群雌及び20,000ppm投与群雌雄で投与4及び13週に平均体重の有意な低下が見られた。

摂餌量及び食餌効率; 投与期間を通じて週1回測定し、群ごとの週平均1日摂餌量を算出した。また、体重及び摂餌量から食餌効率を算出した。

試験期間を通じて2000及び20,000ppm投与群雌雄で総摂餌量の低下が見られ、投与1~4週に有意であった。

検体摂取量; 体重及び摂餌量の値から算出した1日当りの検体摂取量は以下の通りであった。

| 投与量 (ppm) | | 20 | 200 | 2000 | 20,000 |
|--------------------|---|------|------|------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 1.30 | 13.1 | 133 | 1330 |
| | 雌 | 1.55 | 15.6 | 155 | 1650 |

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。

血液学的検査；投与期間終了後に全例を対象とし、動物を一夜絶食しカミシの筋肉内注射により不動化し、眼窩穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、補正白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、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)、ハイツ小体、トヘモグロビン濃度、骨髓系／赤芽球系比(M/E比)、血球形態

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

| 性 別 項 目\投与量(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------------|----|-----|-------|--------|----|-----|-------|--------|
| | 20 | 200 | 2000 | 20,000 | 20 | 200 | 2000 | 20,000 |
| 赤血球数 | | | ↓ 92 | ↓ 90 | | | ↓ 92 | ↓ 85 |
| ヘモグロビン濃度 | | | ↓ 94 | ↓ 92 | | | ↓ 94 | ↓ 88 |
| ヘマトクリット値 | | | | | | | | ↓ 90 |
| 血小板数 | | | | | | | | ↓ 78 |
| 網状赤血球率 | | | | | | | | ↑ 229 |
| MCV | | | ↑ 105 | ↑ 106 | | | ↑ 104 | ↑ 107 |
| MCH | | | | | | | | ↑ 104 |
| MCHC | | | ↓ 97 | ↓ 96 | | | ↓ 98 | ↓ 97 |
| M/E比 | | | | | | | ↓ 69 | |

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法：Dunnnett検定(↑↓； $p \leq 0.05$)

検体投与の影響として2000及び20,000ppm投与群雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びMCHCの減少並びにMCVの増加が認められた。20,000ppm投与群雌では網状赤血球率及びMCHの増加並びにヘマトクリット値及び血小板数の減少も見られた。

血液生化学的検査；血液学的検査の項で得られた血液から血清を分離し、以下の項目の測定を行った。

総タンパク濃度、アルブミン濃度、グロブリン濃度、A/G比、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、総コレステロール濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度、ナトリウム濃度、塩素濃度、無機リン濃度、総ビリルビン濃度、BUN濃度、クレアチニン濃度、ALP活性、GOT活性、GPT活性、 γ -GTP活性

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

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。

| 性 別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|----|-----|------|--------|----|-----|------|--------|
| | 20 | 200 | 2000 | 20,000 | 20 | 200 | 2000 | 20,000 |
| 項目\投与量(ppm) | | | | | | | | |
| グロブリン濃度 | | | | | | | | ↑ 122 |
| グルコース濃度 | | | | | | | | ↑ 113 |

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett検定 (↑ ↓ ; $p \leq 0.05$)

20,000ppm投与群雌でグロブリン濃度及びグルコース濃度の軽度な増加が見られた。

尿検査；投与期間終了後全例を対象として絶食下の動物から採取した尿を用いて以下の項目を調べた。

外観、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、潜血、沈渣
検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与期間終了後に間接検眼鏡を用いて全例を検査した。

投与終了後の検査において、網膜の線状萎縮等の偶発的な所見が少数例に見られたが、検体投与に関連するような異常は認められなかった。

神経学的行動検査；投与開始前及び投与期間終了後に全例を対象として一連の機能

観察、すなわち、行動試験、並びに感覚機能及び運動機能の測定を行った。

検査項目は以下の通りであった。

1) 動物をケージから取り出し、次の項目を調べた。

ケージからの取り出し易さ、取り扱い易さ、眼裂の大きさ、流涙、涙の色、呼吸、被毛の状態、立毛、苦悶、発声、流涎

2) オープン・フィールドによる検査

姿勢、歩行状態、旋回運動、常同行動、振戦、奇妙な行動、歩き始めまでの時間、後肢で立ち上がる回数、痙攣の回数、排尿痕数、糞塊数、接近反応、触覚反応、カルピン、正向反射

3) 装置による検査

尾の回避反応、握力（前肢及び後肢）、瞳孔反応、自動聴覚刺激に対する反応、運動量

いずれの項目にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量；剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳及び脳幹、下垂体、肝、脾、腎、副腎、精巣及び精巣上体

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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。

| 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|---------------|-------|----|-------|-------|--------|------|-------|-------|--------|
| 項 目\投与量 (ppm) | | 20 | 200 | 2000 | 20,000 | 20 | 200 | 2000 | 20,000 |
| 最終体重 | | | | | ↓ 91 | | | ↓ 89 | ↓ 84 |
| 脳 | 対体重比 | | | | | | | ↑ 110 | ↑ 115 |
| 肝 | 絶対重量 | | | | | | | | ↑ 118 |
| | 対体重比 | | | | ↑ 119 | ↓ 95 | ↑ 105 | ↑ 125 | ↑ 140 |
| | 対脳重量比 | | | | | | | ↑ 114 | ↑ 122 |
| 脾 | 対体重比 | | | | ↑ 121 | | | | ↑ 129 |
| 腎 | 対体重比 | | | | | | ↑ 114 | ↑ 119 | ↑ 118 |
| 副腎 | 絶対重量 | | | ↓ 86 | | | | | |
| | 対体重比 | | | | | ↓ 93 | | | ↑ 120 |
| | 対脳重量比 | | | ↓ 87 | | | | | |
| 精巣 | 対体重比 | | ↑ 115 | ↑ 118 | ↑ 122 | | | | |
| | 対脳重量比 | | ↑ 111 | ↑ 110 | ↑ 113 | | | | |

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：Dunnnett検定 (↑ ↓ ; p ≤ 0.05)

検体投与に関連のある変化として、2000ppm投与群雌及び20,000ppm投与群雌雄で最終体重の減少が見られた。また、20,000ppm投与群雌で肝の絶対重量、並びに2000ppm投与群雌及び20,000ppm投与群雌雄で肝の相対重量 (対体重比ないし対脳重量比) の増加が認められた。さらに、20,000ppm投与群雌雄で脾の対体重比に増加が認められた。

その他の変化として、20及び200ppm投与群雌で肝の対体重比の変動、20ppm投与群雌で副腎の対体重比の減少、200ppm以上の投与群雌で腎の対体重比の増加、並びに雄で精巣の対体重比及び対脳重量比の増加が認められたが、病理組織学的変化はなく毒性学的意義はないと思われた。腎及び精巣の相対重量の増加は、それぞれ体重低下及び対照群の値が通常よりも低かったことによるものと考えられた。

肉眼的病理検査；投与期間終了後に全ての生存動物をペントバルビタール・ナトリウムの腹腔内投与による麻酔下に放血・致死させ解剖し、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。検体投与に関連のある所見は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群並びに20、2000及び20,000ppm投与群の全例について10%中性緩衝ホルマリンに固定した以下の臓器を常法に従いパラフィン薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色を施し、鏡検した。また、肉眼的病変部、甲状腺、肺、肝、脾及び腎については全群の全例について検査を行った。

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。

肉眼的病変部、脳及び脳幹（延髄／橋、小脳皮質、大脳皮質）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺、気管、心、胸骨、大腿骨及び関節面、骨髓（大腿骨、胸骨）、唾液腺（顎下腺）、肝、脾、腎、副腎、睪、精巢及び精巢上体、卵巣、子宮、膣、前立腺、精囊、乳腺、大腿筋、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、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部中央及び腰部）、眼球、ハダ腺、外涙腺、大動脈

検体投与に関連のある変化を所見に示す。

| 臓器 | 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----|-------------|----|----|-----|------|--------|----|----|-----|------|--------|
| | 投与量 (ppm) | 0 | 20 | 200 | 2000 | 20,000 | 0 | 20 | 200 | 2000 | 20,000 |
| | 所見\検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 脾 | 色素沈着： | | | | | | | | | | |
| | 軽微 | 8 | 8 | 7 | 0 | 0 | 6 | 6 | 6 | 0 | 0 |
| | 軽度 | 2 | 2 | 3 | 10 | 0 | 4 | 4 | 4 | 5 | 0 |
| | 中等度 やや強度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 0 | 5 | 4 |
| 腎 | 尿細管腎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

検体投与に関連する変化として2000及び20,000ppm投与群雌雄の脾に色素沈着の増加が認められた。腎では20,000ppm投与群の雄4例で尿細管腎症が認められ、その程度は軽微～中等度であった。

以上の如く、7αフェゾト投与の影響として2000ppm以上の投与群で体重及び摂餌量の減少、溶血性貧血を示唆する血液学的変化と脾の色素沈着、並びに肝及び脾の重量増加が認められた。従って、7αフェゾトをラットに13週間にわたり混餌投与した場合の最大無作用量は200ppm（雄；13.1mg/kg/日、雌；15.6mg/kg/日）と結論された。

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。

(2) マウスにおける13週間亜急性経口毒性試験

[資料No. 4-(2)]

試験機関 : Hazleton Laboratories America,
Inc. (米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度: %

試験動物 : Cr1:CD-1ニ(1CR)BRマウス(投与開始時約6週齢、平均体重;雄28.2g、雌21.6g)
1群雌雄各10匹

試験期間 : 13週間(投与開始1989年8月21日、最終解剖1989年11月22日)

投与方法 : 検体をアセトンに溶解(20,000ppmでは懸濁)し、0(対照)、20、200、2000及び
20,000ppmの濃度で飼料に混入して自由に摂取させた。
飼料は週1回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態を1日1回、生死を1日2回観察し、詳細な症状観察を週
1回行った。

終了時まで全例が生存し、検体投与に関連する症状は認められなかった。

体重変化; 投与期間を通じて週1回測定した。

試験期間を通じて200ppm以上の投与群雄で有意な体重増加抑制が認められた。

雌では平均体重及び体重増加量のいずれにも有意な変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率; 投与期間を通じて週1回測定し、群ごとの週平均1日摂餌量を算
出した。また、体重及び摂餌量から食餌効率を算出した。

検体投与に関連する変化はなかった。

検体摂取量; 体重及び摂餌量の値から算出した1日当りの検体摂取量は以下の通りであ
った。

| 投与量 (ppm) | | 20 | 200 | 2000 | 20,000 |
|--------------------|---|------|------|------|--------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 3.37 | 35.3 | 339 | 3330 |
| | 雌 | 4.27 | 44.7 | 431 | 4230 |

血液学的検査; 投与期間終了後に全例を対象とし、動物を一夜絶食し、ペントバルビタール・
トリウム麻酔下で腹大動脈から採取した血液を用いて以下の項目の測定を行った。

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。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、補正白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、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)、ハイツ小体、メヘモグロビン濃度、骨髓系/赤芽球系比(M/E比)

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

| 性 別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|----|-----|-------|--------|----|-----|-------|--------|
| | 20 | 200 | 2000 | 20,000 | 20 | 200 | 2000 | 20,000 |
| 項目\投与量(ppm) | | | | | | | | |
| 赤血球数 | | | ↓ 89 | ↓ 90 | | | | |
| 白血球数 | | | | ↑ 204 | | | ↑ 220 | ↑ 275 |
| 補正白血球数 | | | | ↑ 204 | | | ↑ 220 | ↑ 275 |
| 分葉球数 | | | ↑ 275 | ↑ 250 | | | | ↑ 340 |
| リンパ球数 | | | | ↑ 189 | | | ↑ 220 | ↑ 253 |
| 網状赤血球数 | | | ↑ 209 | ↑ 227 | | | ↑ 260 | ↑ 386 |
| 網状赤血球率 | | | ↑ 240 | ↑ 253 | | | ↑ 286 | ↑ 394 |
| MCV | | | ↑ 104 | ↑ 105 | | | | |
| MCH | | | ↑ 109 | ↑ 111 | | | ↑ 108 | ↑ 108 |
| MCHC | | | ↑ 104 | ↑ 105 | | | | ↑ 105 |
| ハイツ小体 | | | ↑ 6.1 | ↑ 8.1 | | | ↑ 3.1 | ↑ 9.5 |
| メヘモグロビン濃度 | | | ↑ 527 | ↑ 567 | | | ↑ 600 | ↑ 791 |
| M / E 比 | | | | | | | ↓ 66 | ↓ 71 |

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。但し、ハイツ小体は、含有する赤血球の割合(%)を示す。

統計処理法：Dunnett検定(↑↓； $p \leq 0.05$)

検体投与の影響として2000及び20,000ppm投与群の雌雄で網状赤血球数、網状赤血球率、MCH、ハイツ小体及びメヘモグロビン濃度の増加が認められた。2000ppm投与群の雄及び20,000ppm投与群雌雄で分葉球数及びMCHCの増加が、さらに2000ppm投与群雌及び20,000ppm投与群雌雄で白血球数及びリンパ球数の増加が見られた。また、2000及び20,000ppm投与群雄で赤血球数の減少及びMCVの増加、並びに両群の雌でM/E比の減少が認められた。

血液生化学的検査；血液学的検査の項で得られた血液から血清を分離し、以下の項目の測定を行った。なお、雌では採血量が少ないため、若干の項目については測定を行わなかった。

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。

総タンパク濃度、アルブミン濃度、グロブリン濃度、A/G比、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、総コレステロール濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度、ナトリウム濃度、塩素濃度、無機リン濃度、総ビリルビン濃度、BUN濃度、クレアチニン濃度、ALP活性、GOT活性、GPT活性、 γ -GTP活性

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

| 項目\投与量(ppm) | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------------|----|-------|-------|--------|----|-----|------|--------|
| | 20 | 200 | 2000 | 20,000 | 20 | 200 | 2000 | 20,000 |
| 総タンパク濃度 | | | | ↑ 115 | | — | — | |
| アルブミン濃度 | | ↓ 78 | | | | — | — | |
| グロブリン濃度 | | ↑ 147 | | | | — | — | |
| カルシウム濃度 | | | | ↑ 108 | | — | — | |
| カリウム濃度 | | | ↑ 120 | ↑ 128 | | | | |
| ALP活性 | | | ↑ 146 | ↑ 131 | | | — | |

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法：Dunnett検定(↑↓; $p \leq 0.05$)

—：採血量が少ないため、検査を実施していない。

雄では検体投与の影響として20,000ppm投与群で総タンパク濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度及びALP活性の増加が見られ、カリウム濃度及びALP活性は2000ppm投与群でも増加した。アルブミン濃度及びグロブリン濃度の変動は、200ppm投与群でのみ見られた。

尿検査；投与期間終了後全例を対象として検査した。動物を絶食下で一夜代謝ケージに個別に収容し、採取した尿を用いて以下の項目を調べた。

外観、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、潜血、沈渣
検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与期間終了後に間接検眼鏡を用いて全例を検査した。

投与終了後に、20ppm投与群雄1例に先天性の網膜症が認められたが、検体投与に関連するものではなかった。

臓器重量；剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳及び脳幹、肝及び胆嚢、脾、腎、副腎、精巣及び精巣上体

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

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。

| 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|--------------|-------|----|-----|-------|--------|----|------|-------|--------|
| 項 目\投与量(ppm) | | 20 | 200 | 2000 | 20,000 | 20 | 200 | 2000 | 20,000 |
| 最終体重 | | | | | ↓ 90 | | | | |
| 肝 | 絶対重量 | | | ↑ 109 | ↑ 118 | | | ↑ 122 | ↑ 130 |
| | 対体重比 | | | ↑ 115 | ↑ 132 | | | ↑ 123 | ↑ 135 |
| | 対脳重量比 | | | ↑ 109 | ↑ 117 | | | ↑ 124 | ↑ 133 |
| 脾 | 絶対重量 | | | ↑ 188 | ↑ 225 | | | ↑ 189 | ↑ 233 |
| | 対体重比 | | | ↑ 210 | ↑ 279 | | | ↑ 197 | ↑ 240 |
| | 対脳重量比 | | | ↑ 199 | ↑ 243 | | | ↑ 198 | ↑ 238 |
| 腎 | 対脳重量比 | | | | ↓ 91 | | | | |
| 副腎 | 絶対重量 | | | | | | ↓ 80 | | |

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett検定 (↑ ↓ ; p ≤ 0.05)

検体投与に関連のある変化として20,000ppm投与群雄で最終体重の減少が見られた。また、2000及び20,000ppm投与群雌雄で肝及び脾の絶対及び相対重量の増加が認められた。

その他の変化は検体投与に関連するものではなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了後に全ての生存動物をペンタバルビタル・ナトリウムの腹腔内投与による麻酔下に放血・致死させ解剖し、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。

検体投与に関連する所見として、脾の肥大が2000ppm投与群雄4例、雌5例及び20,000ppm投与群雄5例、雌10例に認められた。

病理組織学的検査；対照群及び20,000ppm投与群の全例について、10%中性緩衝ホルマリンに固定した以下の臓器を常法に従いパラフィン薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(H&E)染色を施し、鏡検した。また、肉眼的病変部、肺、肝、脾及び腎については全群の全例について検査を行った。さらに、全例の肝、脾及び腎の切片はプルシアンブルー(PB)染色を施してヘモジリン沈着を調べ、雄の対照群及び20,000ppm投与群の各3例の肝及び脾の切片はホル染色を施して管腔内色素沈着を特定した。

肉眼的病変部、皮膚、脳及び脳幹(延髄/橋、小脳皮質、大脳皮質)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺、気管、心、胸骨、大腿骨、骨髄(胸骨及び大腿骨)、唾液腺(顎下腺)、肝、脾、腎、副腎、睪、精巣及び精巣上体、卵巣、子宮、前立腺、精嚢、乳腺、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、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、眼球、外涙腺、胆嚢、大動脈

検体投与に関連のある変化を次表に示す。

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。

| 臓器 | 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|---------------|----------------|----|----|-----|------|--------|-----|----|-----|------|--------|
| | 投与量 (ppm) | 0 | 20 | 200 | 2000 | 20,000 | 0 | 20 | 200 | 2000 | 20,000 |
| | 所見\検査例数 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 肝 | 髓外造血の増加 (H&E) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 色素沈着 (H&E): | | | | | | | | | | |
| | 軽微度 | 0 | 0 | 0 | 9 | 6 | 1 | 0 | 0 | 10 | 3 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 色素沈着 (PB): | | | | | | | | | | | |
| 軽微度 | 10 | 10 | 10 | 1 | 2 | 10 | 9 | 9 | 5 | 4 | |
| 軽度 | 0 | 0 | 0 | 9 | 7 | 0 | 1 | 1 | 5 | 6 | |
| 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 色素沈着 (ホル): | (3) | | | | (3) | | | | | | |
| 陽性 | 0 | — | — | — | 3 | — | — | — | — | — | |
| 脾 | 髓外造血の増加 (H&E): | | | | | | | | | | |
| | 軽微度 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 | 0 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 5 | 5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 9 |
| | 色素沈着 (H&E): | | | | | | (9) | | | | |
| 軽微度 | 10 | 10 | 9 | 0 | 0 | 10 | 9 | 9 | 1 | 0 | |
| 軽度 | 0 | 0 | 1 | 10 | 10 | 0 | 0 | 1 | 8 | 9 | |
| 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 色素沈着 (PB): | | | | | | (9) | | | | | |
| 軽微度 | 9 | 8 | 6 | — | 0 | 6 | 5 | 3 | — | 1 | |
| 軽度 | 1 | 2 | 4 | — | 10 | 4 | 4 | 7 | — | 5 | |
| 中等度 | 0 | 0 | 0 | — | 0 | 0 | 0 | 0 | — | 4 | |
| 色素沈着 (ホル): | (3) | | | | (3) | | | | | | |
| 陽性 | 3 | — | — | — | 3 | — | — | — | — | — | |
| 腎 | 尿細管色素沈着 (H&E): | | | | | | | | | | |
| | 軽微度 | 0 | 0 | 0 | 9 | 9 | 0 | 2 | 3 | 6 | 7 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 尿細管色素沈着 (PB): | | | | | | | | | | | |
| 軽微度 | 10 | 9 | 6 | 3 | 1 | 7 | 5 | 6 | 2 | 1 | |
| 軽度 | 0 | 0 | 1 | 5 | 2 | 3 | 1 | 3 | 4 | 3 | |
| 中等度 | 0 | 0 | 0 | 2 | 7 | 0 | 3 | 1 | 3 | 6 | |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

() : 検査動物数を示す。

— : 検査を実施せず。

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。

検体投与に関連する変化として、2000及び20,000ppm投与群雌雄で肝、脾及び腎尿細管の色素沈着の発生率及び程度の増加が認められ、脾では髓外造血の増加も見られた。PB及びホル染色の結果、肝の色素は胆汁であり、また、肝、脾及び腎の色素は鉄反応陽性物質（おそらくはヘムデリン）であった。200ppm投与群雌雄の脾でも髓外造血と色素沈着の僅かな増加が認められた。

以上の如く、テフフェゾト[®]投与の影響として2000ppm以上の投与群で体重増加の抑制、赤血球交替の増大と再生性貧血を示す血液学的所見、肝や腎への影響を示唆する血液生化学的変化、並びに脾及び肝重量の増加が見られ、組織学的には脾の髓外造血及び肝、脾、腎における色素沈着の増加などが認められた。脾の髓外造血及び色素沈着の増加は200ppm投与群でも認められた。

従って、テフフェゾト[®]をマウスに13週間にわたり混餌投与した場合の最大無作用量は20ppm（雄；3.37mg/kg/日、雌；4.27mg/kg/日）と結論された。

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。

(3) 仔における13週間亜急性経口毒性試験

[資料No. 4-(3)]

試験機関 : Hazleton UK

(英国) [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物 : ビーグル犬 (投与開始時約8ヵ月齢、平均体重; 雄8.40kg、雌7.67kg)

1群雌雄各4匹

試験期間 : 13週間 (投与開始1990年6月5日、最終解剖1990年9月7日)

投与方法 : 検体を0(対照)、50、500及び5000ppmの濃度で粉末飼料に混入し、自由に摂取させた(50ppmでは検体を7ℓに溶解してから飼料と混合し、対照を含む他の濃度の飼料では、7ℓを用いずに混合し、その後50ppmと同量の7ℓを添加した)。

飼料は週1回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を1日2回観察し、詳細な症状観察を週1回行った。終了時まで全例が生存し、検体投与に関連する症状は認められなかった。
体重変化; 投与期間を通じて週1回測定した。

投与期間を通じて5000ppm投与群雄で体重増加量の僅かな低下が見られた。

摂餌量及び食餌効率; 投与期間を通じて毎日個体別に測定し、各週の摂餌量を算出した。また、体重及び摂餌量から食餌効率を算出した。

投与期間を通じて5000ppm投与群雌雄で摂餌量の僅かな低下傾向が見られた。

検体摂取量; 体重及び摂餌量の値から算出した1日当りの検体摂取量は以下の通りであった。

| 投与量 (ppm) | | 50 | 500 | 5000 |
|--------------------|---|------|------|------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 2.09 | 20.1 | 202 |
| | 雌 | 2.05 | 21.4 | 202 |

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。

血液学的検査；投与開始前並びに投与開始後6及び13週に全例を対象とし、動物を

約18時間絶食し、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、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)、ハイツ小体、メヘモグロビン濃度、プロトポリン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、骨髓系/赤芽球系比(M/E比)、血球形態

統計学的有意差の見られた項目を下表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | | | | | 雌 | | | | | | | |
|-------------|----|-------|--------|----|------|-----|-------|----|----|-------|--------|----|------|------|--------|----|
| | 6 | | | | 13 | | | | 6 | | | | 13 | | | |
| 検査時期(週) | 50 | | 500 | | 5000 | | DR | | 50 | | 500 | | 5000 | | DR | |
| 項目\投与量(ppm) | 50 | 500 | 5000 | DR | 50 | 500 | 5000 | DR | 50 | 500 | 5000 | DR | 50 | 500 | 5000 | DR |
| 赤血球数 | | | | ↓ | | | | ↓ | | | ↓ 87 | | | ↓ 92 | ↓ 87 | |
| ヘモグロビン濃度 | | | | ↓ | | | | ↓ | | | | | | | | |
| 好中球 | | | | | | | | ↑ | | ↑ 156 | ↑ 157 | ↑ | | | | |
| リンパ球 | | | | | | | | | | ↓ 51 | ↓ 52 | ↓ | | | | |
| 血小板数 | | | ↑ 153 | | | | ↑ 160 | | | | | | | | | ↑ |
| 網状赤血球数 | | ↑ 175 | ↑ 250 | | | | ↑ 250 | | | | ↑ 183 | | | | | |
| 網状赤血球率 | | ↑ 200 | ↑ 300 | | | | ↑ 320 | | | | ↑ 211 | | | | | ↑ |
| M C V | | | | ↑ | | | | ↑ | | | ↑ 111 | | | | ↑ 109 | |
| M C H | | | | | | | | | | | | ↑ | | | | ↑ |
| M C H C | | | ↓ 97 | | | | | | | | | | | | | |
| ハイツ小体 | | ↑ 1.5 | ↑ 12.1 | | | | | ↑ | | ↑ 1.1 | ↑ 10.4 | | | | ↑ 11.6 | |
| メヘモグロビン濃度 | | | | ↑ | | | | | | | ↑ 300 | | | | ↑ 267 | |
| プロトポリン時間 | | | | | | | | | | | | ↓ | | | | |

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。但し、ハイツ小体は含有する赤血球の割合(%)を示す。

統計処理法：Dunnnett検定(ハイツ小体はWilcoxon順位検定)

DR；Wilcoxon順位和検定及びTerpstra-Jonckheere検定による用量反応性の検定

(↑ ↓ ; p < 0.05, ○ ○ ; p < 0.01)

検体投与の影響として500ppm以上投与群雄及び5000ppm投与群雌で6週に、並びに5000ppm投与群雌で13週に網状赤血球数及び率が増加し、同時にハイツ小体が500ppm以上の投与群雌雄で6週、及び500ppm投与群雌で13週に、メヘモグロビン濃度が5000ppm投与群雌で6及び13週に増加した。500ppm投与群雌で13週に、5000ppm投与群雌で6及び13週に赤血球数が減少した。5000ppm投与群雄で6及び13週に血小板数が増加し、6週にMCHCが低下した。さらに、用量反応性の検定で雄にヘモグロビン濃度の減少及び雌にMCHの増加が認められた。その他の変化は検体投与に関するものではなかった。

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。

血液生化学的検査；血液学的検査の項で得られた血液から血漿を分離し、以下の項目の測定を行った。

総タンパク濃度、アルブミン濃度、グロブリン濃度、A/G比、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、総コレステロール濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度、ナトリウム濃度、塩素濃度、無機リン濃度、総ビリルビン濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度、ALP活性、GOT活性、GPT活性、 γ -GTP活性、LDH活性、クレアチンフォスホキナーゼ (CPK) 活性

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

| 性 別 | 雄 | | | | | | 雌 | | | | | |
|------------|----|-----|------|----|-----|------|----|-----|------|----|-----|------|
| | 6 | | | 13 | | | 6 | | | 13 | | |
| 検査時期(週) | | | | | | | | | | | | |
| 項目\投与量 | 50 | 500 | 5000 | 50 | 500 | 5000 | 50 | 500 | 5000 | 50 | 500 | 5000 |
| 総コレステロール濃度 | | | | | | | | | ↑136 | | | |
| 総ビリルビン濃度 | | | | | | ↑400 | | | ↑182 | | | ↑211 |
| CPK活性 | | | | | ↓68 | | | | | | | |

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett検定 (↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ · ; p<0.001)

検体投与の影響として、5000ppm投与群雌で6週に、並びに同群雌雄で13週に総ビリルビン濃度が増加した。

尿 検 査；投与開始前並びに投与開始後6及び13週に全例を対象とし、約18時間絶食した動物の膀胱内にカテーテルを挿入して採取した尿を用いて以下の項目を調べた。

外観、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、潜血、
カビリナーゲン、沈渣

5000ppm投与群雄3匹で総ビリルビンが検出された。

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。

眼科学的検査；投与開始前及び投与13週に全例を検査した。

検体投与の影響を示唆する所見は認められなかった。

臓器重量；剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、甲状腺及び上皮小体、心、肝、脾、腎、副腎、精巢、
統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-----|-----------|----|-----|-------|----|----|-----|------|----|
| 項 目 | 投与量 (ppm) | 50 | 500 | 5000 | DR | 50 | 500 | 5000 | DR |
| 肝 | 対体重比 | | | | | | | | ○ |
| 脾 | 絶対重量 | | | ↑ 130 | | | | | |
| | 対体重比 | | | ○ 144 | | | | | ↑ |

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett検定

DR; Wilcoxon順位和検定及びTerpstra-Jonckheere検定による用量
反応性の検定

(↑ ↓ ; p<0.05, ○ □ ; p<0.01)

5000ppm投与群雄で脾重量が増加した。

肉眼的病理検査；投与期間終了後に全ての生存動物をサベントノトリム[®]の静脈内投与による麻酔下に放血・致死させ解剖し、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。

500及び5000ppm投与群雌各1例に脾の腫大が認められた。

病理組織学的検査；全例について10%中性緩衝ホルマリン(眼はDavidson液)に固定した以下の臓器を常法に従いパラフィン薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色を施し、鏡検した。また、肝についてはプルチンブルー(PB)染色を施し、Fe³⁺イオンの存在を調べた。

肉眼的病変部及び腫瘍、皮膚、脳(脳幹、延髄/橋、小脳皮質、大脳皮質)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺、気管、心(冠状血管を含む)、胸骨、大腿骨及び関節面、骨髄(胸骨)、唾液腺(顎下腺、舌下腺)、肝、脾、腎、副腎、膵、精巢、精巢上体、卵巣、子宮(体部及び頸部)、睪、前立腺、乳腺、大腿四頭筋、食道、胃(胃底部、幽門部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(下顎及び腸間膜)、坐骨神経、脊髓(頸部、胸部中央及び腰部)、眼球及び視神経、涙腺、胆嚢、大動脈(大動脈弓及び前腹大動脈)、舌

検体投与に関連のある所見を次表に示す。

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。

| 臓器 | 性別 | 雄 | | | | 雌 | | | |
|-------|-----------------------|---|----|-----|------|---|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | 0 | 50 | 500 | 5000 | 0 | 50 | 500 | 5000 |
| | 所見\検査例数 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 肝 | クッパー細胞の色素沈着増加： 軽 微 | 0 | 0 | 4 | 3 | 0 | 0 | 4 | 2 |
| | 軽 度 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | PB染色陽性： 軽 微 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 4 | 1 |
| | 軽 度 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 脾 | 造血亢進： 軽 微 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 4 |
| | 軽 度 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 脾洞の血液量増加： 軽 微 | 0 | 0 | 4 | 3 | 0 | 0 | 4 | 1 |
| | 軽 度 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 胸骨骨髓 | 過形成： 軽 微 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 大腿骨骨髓 | 過形成： 軽 微 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

検体投与に関連する変化として、500及び5000ppm投与群雌雄で肝のクッパー細胞の色素沈着量増加並びに脾の造血亢進及び脾洞の血液量増加が認められた。また、5000ppm投与群雌雄で骨髓の過形成が認められた。

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。

以上の如く、テフフェゾド投与の影響として5000ppm投与群雌雄で摂餌量の僅かな減少、雄で体重増加量の僅かな低下が認められた。また、500ppm以上の投与群で溶血性貧血の発生を示す血液学的変化、血中総ビリルビン濃度の増加、尿中総ビリルビンの存在、肝及び脾重量の増加等が見られ、組織学的には肝のクッパー細胞の色素沈着量増加及び脾の血液量増加が認められた。さらに、これらの投与群ではこれらの変化に対応して脾に造血亢進像が、骨髄に過形成が認められた。

従って、テフフェゾドを毎日に13週間にわたり混餌投与した場合の最大無作用量は50ppm(雄; 2.09mg/kg/日、雌; 2.05mg/kg/日)と結論された。

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。

反復経口神経毒性試験の提出の除外申し出書

[資料 No.11-(2)]
ダウ・ケミカル日本(株)
2005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。

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。

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。

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。

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。

5. 慢性毒性及び発がん性

(1) 1) における52週間慢性経口毒性試験

[資料No. 5-(1)-1]

試験機関 : Hazleton UK (英国)

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物 : ビーグル犬(投与開始時6~7カ月齢、体重; 雄7.00~10.55kg 雌5.75~9.05kg)
1群雌雄各4匹

試験期間 : 52週間(投与開始1991年1月30日、最終解剖1992年2月3日)

投与方法 : 検体を0(対照)、15、50、250及び1500ppmの濃度で粉末飼料に混入し、自由に摂取させた。飼料は週1回調製し、検体は有効成分換算して混入した。

投与量設定根拠:

試験項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態を1日2回観察し、詳細な症状観察を週1回行った。

終了時まで全例が生存し、検体投与に関連する症状は認められなかった。

体重変化; 投与期間を通じて週1回及び剖検前に測定した。

投与期間を通じて1500ppm投与群雄で体重増加量の僅かな低下が見られた。

雌には投与の影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率; 投与期間を通じて毎日個体別に測定し、各週の摂餌量を算出した。

また、体重及び摂餌量から食餌効率を算出した。

摂餌量及び食餌効率に投与の影響はなかった。

検体摂取量; 体重及び摂餌量の値から算出した1日当りの検体摂取量は以下の通りであった。

| 投与量 (ppm) | | 15 | 50 | 250 | 1500 |
|--------------------|---|-----|-----|-----|------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 0.6 | 1.8 | 8.7 | 52.7 |
| | 雌 | 0.6 | 1.9 | 8.9 | 55.8 |

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。

血液学的検査；投与開始前並びに投与開始後13、15、26、39及び52週に全例を対象とし、動物を約18時間絶食し、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、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)、ハイツ小体*、トヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間**、活性化部分トロンボプラスチン時間**、骨髓系/赤芽球系比(M/E比)、血球形態

*： 投与14及び21週にも検査を実施した。

**： 投与15週には測定しなかった。

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

検体投与の影響として、250ppm以上の投与群雌雄でハイツ小体出現率が増加し、同群雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、並びにMCV及び網状赤血球数が増加した。また、1500ppm投与群雌雄でMCH及びトヘモグロビン濃度、同群雄で血小板数、並びに雌でMCVが増加した。MCHCの減少は250ppm投与群雄で認められた。その他に、用量反応性が雌の赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の減少に認められた。その他の変化は検体投与に関連するものではなかった。

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。

| 項 目 | 検査 時期 (週) | 雄(投与量ppm) | | | | | 雌(投与量ppm) | | | | |
|----------|-----------------|-----------|----|-------|--------|----|-----------|-------|-----|------|--------|
| | | 15 | 50 | 250 | 1500 | DR | 50 | 50 | 250 | 1500 | DR |
| 赤血球数 | 13 | | | | ↓ 83 | | | | | | ↓ |
| | 15 | | | | ↓ 83 | | | | | | ↓ |
| | 26 | | | | ↓ 88 | | | | | | ↓ |
| | 39 | | | ↓ 84 | ↓ 84 | | | | | | ↓ |
| | 52 | | | ↓ 90 | ↓ 86 | | | | | | ↓ |
| ヘモグロビン濃度 | 13 | | | | ↓ 87 | | | | | | ↓ |
| | 15 | | | | ↓ | | | | | | ↓ |
| | 26 | | | | ↓ | | | | | | |
| | 39 | | | ↓ 84 | ↓ 86 | | | | | | |
| | 52 | | | ↓ 91 | ↓ 90 | | | | | | |
| ヘマトクリット値 | 13 | | | | ↓ 89 | | | | | | ↓ |
| | 15 | | | | | | | | | | ↓ |
| | 26 | | | | | ↓ | | | | | |
| | 39 | | | ↓ 86 | ↓ 88 | | | | | | |
| | 52 | | | | | ↓ | | | | | |
| 白血球百分率 | 13 | | | | | | | | | | ↑ 211 |
| | 15 | | | | | ↓ | | | | | |
| 血小板数 | 13 | | | | ↑ 167 | | | | | | |
| | 15 | | | | | ↑ | | | | | |
| | 26 | | | | ↑ 155 | | | | | | |
| | 39 | | | | ↑ 171 | | | | | | |
| | 52 | | | | ↑ 161 | | | | | | ↑ |
| 網状赤血球数 | 15 | | | | ↑ 167 | | | | | | |
| | 26 | | | ↑ 267 | | | | | | | |
| 網状赤血球率 | 15 | | | | | ↑ | | | | | |
| | 26 | | | | | ↑ | | | | | |
| M C V | 13 | | | | ↑ 107 | | | | | | ↑ 109 |
| | 15 | | | ↑ 115 | ↑ 116 | | | | | | |
| | 26 | | | | | ↑ | | | | | ↑ 109 |
| | 39 | | | | | ↑ | | | | | ↑ 109 |
| | 52 | | | | | ↑ | | | | | ↑ 108 |
| M C H | 13 | | | | ↑ 105 | | | | | | ↑ 107 |
| | 15 | | | | ↑ 105 | | | | | | ↑ 107 |
| | 26 | | | | | ↑ | | | | | |
| | 39 | | | | | | | | | | ↑ 107 |
| | 52 | | | | | | | | | | ↑ 109 |
| M C H C | 13 | | | ↓ 97 | | | | | | | ↓ 98 |
| | 15 | | | ↓ 88 | | | | | | | |
| | 26 | | | ↓ 98 | | | | | | | |
| | 39 | | | ↓ 98 | | | | | | | |
| リンパ球 | 13 | | | | ↑ 7.6 | | | | | | ↑ 10.3 |
| | 14 | | | | ↑ 8.7 | | | ↑ 0.6 | | | ↑ 6.3 |
| | 15 | | | | ↑ 7.1 | | | ↑ 1.7 | | | ↑ 12.0 |
| | 21 | | | ↑ 1.2 | ↑ 8.4 | | | | | | ↑ 10.7 |
| | 26 | | | | ↑ 13.2 | | | | | | ↑ 9.4 |
| | 39 | | | ↑ 2.2 | ↑ 10.8 | | | | | | ↑ 12.6 |
| | 52 | | | | | | | | | | ↑ |
| 血小板百分率 | 13 | | | | | ↑ | | | | | ↑ 167 |
| | 15 | | | | | ↑ | | | | | ↑ 170 |
| | 26 | | | | ↑ 190 | | | | | | ↑ 170 |
| | 39 | | | | | ↑ | | | | | |
| | 52 | | | | ↑ 189 | | | | | | |

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。但し、リンパ球は、含有する赤血球の割合(%)を示す。

統計処理法：Dunnett検定(リンパ球は片側のWilcoxon順位和検定)

DR；Terpstra-Jonckheere検定及びWilcoxon順位和検定による用量反応性の検定

(↑↓；p<0.05，↑↓；p<0.01，↑↓；p<0.001)

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。

血液生化学的検査；投与前並びに投与後13, 26, 39及び52週に血液学的検査の項で得られた血液から血漿を分離し、以下の項目の測定を行った。

総タンパク濃度、アルブミン濃度、グロブリン濃度、A/G比、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、総コレステロール濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度、ナトリウム濃度、塩素濃度、無機リン濃度、総ビリルビン濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度、ALP活性、GOT活性、GPT活性、 γ -GTP活性、LDH活性、クレアチンフォスホキナーゼ (CPK) 活性

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

| 項目 | 検査時期(週) | 雄(投与量ppm) | | | | | 雌(投与量ppm) | | | | |
|--------|---------|-----------|------|------|-------|----|-----------|----|-----|------|-------|
| | | 15 | 50 | 250 | 1500 | DR | 15 | 50 | 250 | 1500 | DR |
| グロブリン | 39 | | | | | ↓ | | | | | |
| カルシウム | 39 | | ↓ 91 | | | | | | | | |
| ナトリウム | 13 | | | | | ↓ | | | | | |
| | 39 | | ↓ 98 | ↓ 98 | | | | | | | |
| | 52 | | | ↓ 98 | | | | | | | |
| 総ビリルビン | 13 | | | | | | | | | | ↑ 188 |
| | 26 | | | | ↑ 162 | | | | | | ○ 155 |
| | 39 | | | | ○ 176 | | | | | | ○ 189 |
| | 52 | | | | | | | | | | ↑ 152 |
| 尿 素 | 26 | | | | | ↑ | | | | | |
| LDH | 39 | | | | | | | | | | ↑ |

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法：Dunnnett検定

DR；Terpstra-Jonckheere検定及びWilcoxon順位和検定による用量反応性の検定

(↑↓； $p < 0.05$ ，○○； $p < 0.01$ ，↑↓； $p < 0.001$)

検体投与の影響として1500ppm投与群雌雄で総ビリルビンの増加が認められた。

その他の変化は検体投与に関連するものではなかった。

尿検査；投与前並びに投与開始後13, 26, 39及び52週に全例を対象とし、一夜絶食した動物の膀胱内にカテーテルを挿入して採取した尿を用いて以下の項目を調べた。

混濁度、色調、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、潜血、ウビリノーゲン、沈渣

検体投与の影響を示す変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与前及び投与52週に全例を検査した。

検体投与の影響を示唆する所見は認められなかった。

臓器重量；剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳(脳幹を含む)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺、心、

肝、脾、腎、副腎、脾、精巣、卵巣、前立腺

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|------|----|----|-------|-------|----|----|----|-------|-------|----|
| 項目\投与量(ppm) | | 15 | 50 | 250 | 1500 | DR | 15 | 50 | 250 | 1500 | DR |
| 下垂体 | 対体重比 | | | | | ○ | | | | | |
| 肝 | 対体重比 | | | ↑ 117 | ↑ 119 | | | | | | |
| 脾 | 絶対重量 | | | | | | | | ↑ 169 | ↑ 143 | |
| | 対体重比 | | | | | | | | ○ 169 | | |

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法：Dunnett検定

DR；Terpstra-Jonckheere検定及びWilcoxon順位和検定による用量

反応性の検定

(↑↓；p<0.05, ○○；p<0.01, ↑↓；p<0.001)

検体投与に関連のある変化として250及び1500ppm投与群雄で肝相対重量の増加、雌で脾絶対重量の増加が認められた。また、250ppm投与群雌で脾相対重量の増加も認められた。

肉眼的病理検査；投与終了後に全ての動物をキブロン・ナトリウムの静脈内投与による麻酔下に
放血・致死させ解剖し、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。

検体投与の影響を示唆する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全例について10%中性緩衝ホルマリン(眼はDavidson液)に固定した以下の
臓器を常法に従いパラフィン薄切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(H&E)染色を施し、
鏡検した。

肉眼的病変部及び腫瘍、皮膚、脳(脳幹、延髄/橋、小脳皮質、大脳皮質)、
下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺、気管、心(冠状血管、左心室)、
乳頭筋を含む)、胸骨(及び骨髄)、大腿骨、骨髄(大腿骨)、唾液腺(顎下腺)、
肝(2葉-内側葉及び外側左葉)、脾、腎、副腎、脾、精巣、精巣上体、卵巣、
子宮(体部及び頸部)、膈、前立腺、乳腺(雌のみ)、大腿四頭筋、食道、胃
(胃底部、噴門部、幽門部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸及び
肛門、膀胱、リンパ節(下顎及び腸間膜)、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、
眼球及び視神経、胆嚢、大動脈、舌

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。

発生頻度が高かった所見は下表の通りであった。

(数値は出現動物数)

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------------|---------------|---|----|----|-----|------|---|----|----|-----|------|
| 投 与 量 (ppm) | | 0 | 15 | 50 | 250 | 1500 | 0 | 15 | 50 | 250 | 1500 |
| 検査動物数 | | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 肺 | 炎症性細胞巣 | 4 | 2 | 4 | 3 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3 | 4 |
| 心 | 鈣質沈着 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| 脾 | 色素沈着 | 4 | 3 | 4 | 3 | 4 | 4 | 3 | 4 | 4 | 4 |
| | 脾洞の血液量増加 | 0 | 0 | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| | 造血亢進 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| 唾液腺 | 炎症性細胞巣 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 舌 | 炎症性細胞巣 | 3 | 4 | 0 | 2 | 1 | 3 | 2 | 2 | 1 | 3 |
| 肝 | クッパー細胞の色素沈着増加 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| | 炎症性細胞巣 | 3 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 十二指腸 | うっ血/出血 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| 盲 腸 | うっ血/出血 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 3 | 1 |
| 下垂体 | 嚢胞 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 |
| 甲状腺 | 嚢胞 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 上皮小体 | 嚢胞 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 2 | 0 | 1 | 1 |
| 腎 | 乳頭鈣質沈着 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 |
| | 色素沈着 | 2 | 2 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| | 腎症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 |
| 膀胱 | うっ血/出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 |
| | 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 | 3 | 2 | 1 |
| 前立腺 | 前立腺炎 | 0 | 2 | 3 | 2 | 2 | / | / | / | / | / |
| 胸 骨 | 骨髓過形成 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 1 | 0 | 4 | 4 |
| 大腿骨 | 骨髓過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |

検体投与に関連する所見は、肝、脾及び骨髓（胸骨、大腿骨）に認められた。

これら所見の程度/頻度を次表にまとめた。

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。

| 臓器 | 性別 | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-------|-----------------------|---|----|----|-----|------|---|----|----|-----|------|
| | 投与量 (ppm) | 0 | 15 | 50 | 250 | 1500 | 0 | 15 | 50 | 250 | 1500 |
| | 検査動物数 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |
| 肝 | クッパー細胞の色素沈着量増加： 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 脾 | 造血亢進： 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| | 脾洞の血液量増加： 軽微 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 胸骨骨髓 | 過形成： 軽微 | 0 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 | 1 | 0 | 4 | 2 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 大腿骨骨髓 | 過形成： 軽微 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 軽度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| | 中等度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

250及び1500ppm投与群雌雄で肝のクッパー細胞の色素沈着増加、脾洞の血液量増加及び胸骨骨髓の過形成、並びに250ppm投与群雌及び1500ppm投与群雌雄で脾の造血亢進及び大腿骨骨髓の過形成が観察された。

以上の如く、テフフェゾド投与の影響として1500ppm投与群雄で体重増加量の僅かな低下が認められた。また、250ppm以上の投与群で溶血性貧血の発生を示す血液学的変化、血中総ビリルビンの増加、肝及び脾重量の増加等が見られ、組織学的には肝のクッパー細胞の色素沈着量増加及び脾洞の血液量増加が認められた。さらに、これらの変化に対応して脾の造血亢進及び骨髄の過形成が認められた。

従って、テフフェゾドを日に52週間にわたり混餌投与した場合の最大無作用量は50ppm (雄；1.8mg/kg/日、雌；1.9mg/kg/日)と結論された。

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。

(2) 仮における血液毒性回復性

[資料No. 5-(1)-2]

試験機関 : (財) 残留農薬研究所

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物 : 雄ビーグル犬(開始時約7ヵ月齢) 体重; 9.2~11.3kg

1群4匹

試験期間 : 10週間(1992年7月23日~1992年9月30日)

投与方法 : 検体を0(対照)及び1500ppmの濃度で飼料に混入し、対照群は10週間、また投与群は6週間投与後、4週間の回復期間を設けた。飼料は1回調製し室温で保存した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日1回観察した。投与群2週時の2例に軟便がみられたが、検体投与によると思われる中毒症状は認められなかった。

死亡は認められなかった。

体重変化; 毎週1回、体重を測定した。投与群の体重増加は、対照群と同様に推移した。

摂餌量; 毎朝飼料の食べ残しの有無を観察し、摂餌量を記録した。全動物は給餌された飼料をすべて摂取した。

検体摂取量; 摂餌量及び検体の飼料中理論濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量は、41.7mg/kg/日であった。

血液学的検査; 投与開始前、投与期間終了時(6週)、投与中止後2週時(8週)及び投与中止後4週時(10週)に、血液を機側皮静脈から採取し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、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、網状赤血球数、白血球数及びトヘモグロビン値

テブフェンゾドによって誘発された血液毒性の回復経過を雄のビーグル犬を用いて観察した結果を次表に示す。

| 投与量 (ppm) | 0 | | | | | 1500 | | | | | | | |
|------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------|-----------|---------------|-----------|--------------------|-----------|---------------|---------------|
| | 0 | 6 | 8 | 10 | 0 | 6 | 8 | 10 | 投与中止2週 | 10 | 投与中止4週 | | |
| 検査時期 (週) | 0 | 6 | 8 | 10 | 0 | 6 | 8 | 10 | 投与開始前 | 6 | 投与終了時 | 8 | 10 |
| 赤血球数 ($10^6/\text{mm}^3$) | 6.80±0.24 | 7.76±0.48 | 7.78±0.43 | 7.57±0.20 | 6.90±0.45 | 6.51±0.40 (↓84) | 7.33±0.30 | 7.54±0.24 | 6.90±0.45 | 6.51±0.40 (↓84) | 7.33±0.30 | 7.54±0.24 | 7.54±0.24 |
| ヘモグロビン濃度 (g/dl) | 15.4±0.4 | 17.5±0.5 | 17.5±0.6 | 17.1±0.6 | 16.0±1.2 | 15.3±1.2 (↓87) | 17.0±1.2 | 17.3±0.8 | 16.0±1.2 | 15.3±1.2 (↓87) | 17.0±1.2 | 17.3±0.8 | 17.3±0.8 |
| ヘマトクリット値 (%) | 44.5±1.4 | 50.3±2.5 | 50.5±2.3 | 49.4±1.3 | 45.9±3.8 | 45.0±3.6 | 49.4±3.8 | 49.6±2.6 | 45.9±3.8 | 45.0±3.6 | 49.4±3.8 | 49.6±2.6 | 49.6±2.6 |
| M C V (fl) | 65.5±0.5 | 64.9±1.0 | 65.0±1.4 | 65.2±1.3 | 66.1±1.8 | 69.2±1.8 (↑107) | 67.3±2.5 | 65.8±2.3 | 66.1±1.8 | 69.2±1.8 (↑107) | 67.3±2.5 | 65.8±2.3 | 65.8±2.3 |
| M C H (pg) | 22.7±0.6 | 22.6±0.9 | 22.5±0.8 | 22.7±0.7 | 23.1±0.8 | 23.5±0.7 | 23.1±0.7 | 22.9±0.7 | 23.1±0.8 | 23.5±0.7 | 23.1±0.7 | 22.9±0.7 | 22.9±0.7 |
| MCHC (g/dl) | 34.7±0.7 | 34.8±0.9 | 34.7±0.5 | 34.7±0.4 | 34.9±0.6 | 34.0±0.5 | 34.4±0.3 | 34.8±0.2 | 34.9±0.6 | 34.0±0.5 | 34.4±0.3 | 34.8±0.2 | 34.8±0.2 |
| 血小板数 ($10^3/\text{mm}^3$) | 269±44 | 332±57 | 326±75 | 342±56 | 260±32 | 428±18 (↑129) | 377±49 | 347±53 | 260±32 | 428±18 (↑129) | 377±49 | 347±53 | 347±53 |
| 網状赤血球数 (/10 ³ RBC) | 4±2 | 22±9 | 17±3 | 29±4 | 5±3 | 44±10 (↑200) | 13±4 | 14±4 (↓48) | 5±3 | 44±10 (↑200) | 13±4 | 14±4 (↓48) | 14±4 (↓48) |
| 白血球数 ($10^7/\text{mm}^3$) | 9.9±1.7 | 12.7±1.6 | 13.7±3.4 | 12.5±1.3 | 13.0±3.8 | 15.7±3.7 | 12.6±2.8 | 12.8±4.2 | 13.0±3.8 | 15.7±3.7 | 12.6±2.8 | 12.8±4.2 | 12.8±4.2 |
| トヘマゲ [®] ピピン値 (%to Hb value) | 0.4±0.1 | 0.3±0.3 | 0.5±0.1 | 0.3±0.2 | 0.3±0.2 | 2.0±1.7 | 0.8±0.5 | 0.7±0.1 | 0.3±0.2 | 2.0±1.7 | 0.8±0.5 | 0.7±0.1 | 0.7±0.1 |

平均値±標準偏差

() は対照群と比較して有意に増加、低下した割合 (%) を示す。

統計処理法: Studentのt検定 (↑ ↓ ; p<0.05)

但し、網状赤血球数及びトヘマゲ[®]ピピン値はMann-WhitneyのU検定。

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。

検体投与終了時(6週)の検査で、投与群において赤血球数及びヘモグロビン濃度の低下を指標とする貧血並びにヘモグロビン値の増加が認められ、血液毒性の発現を確認した。投与中止後2週時(8週)の検査では、投与群のいずれの動物においても貧血は認められず、ヘモグロビン値も明かな回復傾向を示したが、1例のヘモグロビン値は対照群より明らかに高く、本個体においては血液毒性が回復したとは判定できなかった。投与中止後4週時(10週)の検査では、投与群の血液学的検査成績に異常は認められなかった。

以上より、テブフェンダゾールのビーグル犬における血液毒性は、検体の投与中止後4週間以内に回復すると考えられる。

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。

(2)ラットにおける慢性毒性/発がん性併合試験

[資料No. 5-(2)]

試験機関 : Hazleton Washington,
Inc. (米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物 : Cr1:CD BRラット (投与開始時約6週齢、体重;雄198.6~257.4g、雌141.1~202.3g)
1群雌雄各70匹

52週間経過後に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

試験期間 : 104週間 (投与開始1990年4月26日、最終解剖1992年4月30日)

投与方法 : 検体をアセトンに溶解 (1000及び2000ppmでは懸濁) し、0(対照)、10、100、1000
及び2000ppmの濃度で飼料に混入して自由に摂取させた。

飼料は週1回調製し、検体は有効成分換算して混入した。アセトンは各用量で調製毎
に約370ml使用した。

投与量設定根拠:

試験項目及び試験結果:

一般状態及び生存率;一般状態を1日1回、生死を1日2回観察し、詳細な身体検査及び症状
観察を週1回行った。

体表の主に乳腺領域に腫張の見られた雌動物数は以下の通りであった。

| 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 |
|-----------|-----------|----|----|-----|------|------|
| 乳腺腫張 | 投与後 1~12月 | 11 | 14 | 16 | 21 | 37 |
| | 投与後13~15月 | 13 | 17 | 21 | 27 | 30 |
| | 投与後16~24月 | 35 | 27 | 37 | 31 | 25 |

1000ppm以上の投与群雌で発生動物数が投与後1~12及び13~15ヵ月で増加したが、投与後16~24ヵ月では対照群との差は認められなくなった。剖検時の乳腺の腫瘍及び肥厚、並びに乳腺組織及び皮膚に組織形態的変化の認められた動物数に投与関連性の増加はなかった。

生存率を以下に示す。

| 投与量 (ppm) | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 |
|-----------|---|----|----------|-----|------|------|
| 生存率 (%) | 雄 | 58 | 56 | 67 | 60 | 68 |
| | 雌 | 53 | 33 (↓62) | 47 | 38 | 40 |

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。

() は対照群に対する割合(%)。

統計処理法: National Cancer Institute Packageによる。(↑↓; $p \leq 0.05$)
10ppm投与群雌で生存率の有意な減少が認められたが、投与量との相関性はなく、
検体投与に起因するものではなかった。尚、雌の生存率の背景データは35~59%
の範囲である。

体重変化; 投与開始日(投与1週)、投与開始後2~17週は週1回、それ以後は4週間に1回、
並びに投与105週に全動物の体重を測定した。

1000及び2000ppm投与群雌雄の体重は、対照群と比べ低値で推移し、雌でより顕
著であった。平均体重及び体重変化量の統計学的分析において雌では投与期間
の大部分、また雄ではそれよりも頻度は少ないが有意な減少が認められた。

試験終了時の平均体重は、2000ppm投与群雌で有意に減少した。

摂餌量及び食餌効率; 投与1~16週は週1回、その後は4週間に1回測定した。また、体重及
び摂餌量から食餌効率を算出した。

1000及び2000ppm投与群雌で摂餌量の僅かだが全般的に有意な減少(3~5%)が認
められた。

食餌効率に検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

| 投与量 (ppm) | | 10 | 100 | 1000 | 2000 |
|--------------------|---|-----|-----|------|------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 0.5 | 5 | 48 | 97 |
| | 雌 | 0.6 | 6 | 61 | 125 |

血液学的検査; 投与13、26、52、78及び104週に1群雌雄各10匹の動物を一夜絶食させて塩
酸タリジン麻酔下で眼窩洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、補正白血球数、
白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、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)、
ハウツ小体、トヘモグロビン濃度、骨髓系/赤芽球系比(M/E比)*、血球形態、
プロトロンビン時間

* : 大腿骨の骨髓塗抹標本で算定した。測定は、中間屠殺動物では投与
53週、また投与104週に血液学的検査を行った動物では投与105週に
実施した。

また、投与52週の中間屠殺動物(各群雌雄各10匹)についても同様に検査を行った。
切迫屠殺動物については前大静脈より採血し、白血球百分率の算定及び血球形態
の観察を行った。

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

| 性別 | 雄 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|----|----|----|----|-----|----|-----|----|----|-----|-------|------|------|----|-----|----|----|----|------|-----|----|-------|-------|-------|------|
| | 10 | | | | | | 100 | | | | | | 1000 | | | | | | 2000 | | | | | | |
| | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 項目 \ 検査時期 (週) | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 |
| 赤血球数 | | | | | | | | | | | ↓ 92 | ↓ 93 | ↓ 93 | | | | | | | | | ↓ 90 | ↓ 90 | ↓ 93 | |
| ヘマトクリン濃度 | | | | | | | | | | | ↓ 93 | ↓ 94 | ↓ 93 | | | | | | | | | ↓ 92 | ↓ 93 | ↓ 94 | |
| ヘマトクリン値 | | | | | | | | | | | ↓ 93 | ↓ 94 | ↓ 93 | | | | | | | | | ↓ 93 | ↓ 94 | ↓ 95 | |
| 白血球数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↓ 75 | | ↓ 83 | ↓ 69 |
| 補正白血球数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↓ 56 | | ↓ 83 | ↓ 69 |
| リンパ球数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↓ 75 | | ↓ 81 | ↓ 68 |
| 網状赤血球数 | | | | | | | | | | | ↑ 167 | | | | | | | | | | | ↑ 210 | ↑ 145 | | |
| 網状赤血球率 | | | | | | | | | | | ↑ 183 | | | | | | | | | | | ↑ 183 | ↑ 250 | ↑ 158 | |
| MCV | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↑ 104 | | | |
| MCHC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↓ 98 | | ↓ 98 | ↓ 99 |
| ヘマトクリン濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↑ 160 | | ↑ 190 | |

| 性別 | 雌 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|----|----|----|----|-----|----|-----|----|----|-----|------|------|------|----|-----|----|----|----|------|-----|----|------|-------|-------------------|-------|
| | 10 | | | | | | 100 | | | | | | 1000 | | | | | | 2000 | | | | | | |
| | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 項目 \ 検査時期 (週) | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 |
| 赤血球数 | | | | | | | | | | | ↓ 90 | ↓ 93 | | | | | | | | | | ↓ 91 | ↓ 92 | | |
| ヘマトクリン濃度 | | | | | | | | | | | ↓ 92 | ↓ 94 | | | | | | | | | | ↓ 92 | ↓ 92 | | |
| ヘマトクリン値 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↓ 93 | | | |
| リンパ球数 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↑ 168 |
| 好酸球 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 0.0 ^{a)} | |
| 網状赤血球率 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↑ 156 | |
| MCHC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ヘマトクリン濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ↓ 99 | ↑ 173 | ↑ 191 | ↓ 97 |

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法: Dunnett検定 (↑ ↓ ; p ≤ 0.05)

a) : 有意差を認めなかったが変動率を計算出来ないため、測定値を記載した(対照値:0.1)。

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。

検体投与の影響として1000及び2000ppm投与群雌雄で投与13、26ないし52週に赤血球数、ヘマトクリット濃度及びヘマトクリット値の有意な減少が認められ、雄では網状赤血球数ないし網状赤血球率の有意な増加も認められた。尚、2000ppm投与群雌で投与後78週に網状赤血球率の有意な増加が認められたが、赤血球系項目にこれと一致するような減少は認められなかった。

それ以外の項目の軽度な変動は、毒性学上重要とは考えられなかった。

切迫屠殺動物には検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査の項で得られた血液から血清を分離し、以下の項目の測定を行った。

総タンパク濃度、アルブミン濃度、グロブリン濃度、A/G比、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、総コレステロール濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度、ナトリウム濃度、塩素濃度、無機リン濃度、総ビリルビン濃度、BUN濃度、クレアチニン濃度、ALP活性、GOT活性、GPT活性、 γ -GTP活性、クレアチンキナーゼ (CPK) 活性

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

有意の差を認めた各項目の変動は、変化の程度が小さい、発現時期に一貫性がない、または用量反応性がない、のいずれかにより検体投与に関連のある変化ではなく、毒性学上重要とは考えられなかった。

| 性別 | 雄 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|----|-----|-----|------|----|----|----|-----|-----|------|----|----|----|-----|-----|----|----|----|----|-----|-----|
| | 10 | | | | | | 100 | | | | | | 1000 | | | | | | 2000 | | | | | | | | | | | |
| | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 項目\検査時期(週) | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 |
| アミノシ濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A/G比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 総コレステロール濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| トリグリセリド濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 無機リン濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| BUN濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 性別 | 雌 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------------|----|----|----|----|-----|-----|-----|----|----|----|-----|-----|------|----|----|----|-----|-----|------|----|----|----|-----|-----|----|----|----|----|-----|-----|
| | 10 | | | | | | 100 | | | | | | 1000 | | | | | | 2000 | | | | | | | | | | | |
| | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 項目\検査時期(週) | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 | 13 | 26 | 52 | 78 | 104 | 104 |
| 総コレステロール濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| アミノシ濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| グロブリン濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A/G比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 総コレステロール濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| クレアチニン濃度 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ALP活性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| GOT活性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法: Dunnett検定 (↑ ↓ ; p ≤ 0.05)

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。

尿検査；血液学的検査と同時期に絶食下の動物から採取した尿を用いて以下の項目を調べた。

色調、透明度、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、潜血、カビリナーゲン、沈渣、尿量

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与後51及び104週に間接検眼鏡を用いて全例を検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；中間及び最終屠殺時の全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳(脳幹を含む)、下垂体、肝、脾、腎、副腎、精巣及び精巣上体、卵巣、甲状腺/上皮小体、心

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

2000ppm投与群雌で中間及び最終屠殺時の体重に有意な減少が認められた。中間屠殺時に2000ppm投与群雌で脾の対体重比の有意な増加が認められ、血液学的変化及び脾の組織学的変化に関連するものと考えられた。1000及び2000ppm投与群で低体重に起因する統計学的有意差のある項目がいくつか認められ、雄よりも雌の方が多かった。

それ以外に100ppm投与群雄で統計学的に有意差の認められる変化が見られたが、用量依存性はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

| 性 | 別 | 雄 | | | | | | | | | | 雌 | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|-------|----|-----|------|------|--|-----|-----|------|------|------|----|-----|------|------|--|-----|-----|------|------|--|--|--|--|--|--|
| | | 52 | | | | | 104 | | | | | 52 | | | | | 104 | | | | | | | | | |
| | | 10 | 100 | 1000 | 2000 | | 10 | 100 | 1000 | 2000 | | 10 | 100 | 1000 | 2000 | | 10 | 100 | 1000 | 2000 | | | | | | |
| 検査時期 | (週) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与量 | (ppm) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 体重 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脳/脳幹 | 対体重比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 下垂体 | 対体重比 | | | | | | | | | | ↓ 89 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝 | 対体重比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 脾 | 対体重比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎 | 絶対重量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 対体重比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 対脳重量比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 副腎 | 対体重比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 卵巣 | 対体重比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 甲状腺/上皮小体 | 対体重比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 心 | 絶対重量 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 対体重比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 対脳重量比 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。
統計処理法：Dunnett検定 (↑ ↓ ; p ≤ 0.05)

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。

肉眼的病理検査；全ての動物を対象にして剖検し、外表、開孔部、頭蓋腔、胸腔、腹腔、骨盤腔、頸部の臓器及び背髄について肉眼的に観察した。

用量と関連した所見は認められず、加齢による自然発生的な変化であり、検体の投与に起因するものではないと考えられた。

乳腺に腫瘤、肥厚及び腫瘤／肥厚（一方あるいは両方の所見を有する）が認められた動物数は、次表の通りであった。

(数値は出現動物数)

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|-------|---|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| 投与量(ppm) | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 |
| 乳 腺 | 腫瘤 | 5 | 5 | 5 | 4 | 2 | 33 | 30 | 35 | 28 | 28 |
| | 肥厚 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 18 | 12 | 18 | 15 | 25 |
| | 腫瘤／肥厚 | 6 | 7 | 5 | 4 | 3 | 44 | 38 | 46 | 35 | 46 |

症状観察及び触診時に、主に乳腺領域の体表に腫脹が認められた雌動物数が、投与後15ヵ月までに増加したが、剖検時に乳腺の腫瘤及び腫瘤／肥厚が認められた動物数は、全群とも同等であった。

病理組織学的検査；全例の以下の組織を10%中性緩衝ホルマリンに固定した。途中死亡例並びに中間及び最終屠殺時の対照群及び2000ppm投与群について常法に従いパラフィン薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色を施し、鏡検した。

腫瘤、病変部及び腫瘍、皮膚、脳及び脳幹(延髄／橋、小脳皮質、大脳皮質)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺及び気管支、気管、喉頭、心、胸骨、骨髄(胸骨、大腿骨)、唾液腺(顎下腺)、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣及び精巣上体、卵巣、子宮(頸管及び腔を含む)、前立腺、精囊及び凝固腺、乳腺、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(下顎及び腸間膜)、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部中央及び腰部)、眼球及びハーゲン腺、外涙腺、チンバド腺、大動脈(胸部)。

また、中間並びに最終屠殺時の10、100及び1000ppm投与群について、雌雄の肺、脾、肝、腎及び肉眼的病変部、並びに雌の下垂体を同様に検査に供した。病理組織学的検査結果は以下の通りである。

非腫瘍性病変

非腫瘍性病変で統計学的有意差が認められた所見を次表に示す。

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。

主な臓器の非腫瘍性病変

| 性 別 | 投 与 量(ppm) | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|--------|--------------------|----|----|-----|------|------------------|----|----|-----------------|------|------------------|
| | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 |
| 臓 器 | 所見\検査動物数 | 70 | 40 | 31 | 32 | 70 | 70 | 59 | 53 | 53 | 70 |
| 下垂体 | 嚢胞 | 7 | 2 | 1 | 1 | 5 | 3 | 4 | 1 | 2 | 4 |
| | 血管拡張 | 17 | 18 | 19 | 14 | 21 | 39 | 40 | 42 | 39 | 49 |
| | 過形成 | 8 | 2 | 0 | 1 | 11 | 6 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 臓 器 | 所見\検査動物数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 肝 | 限局性または び慢性肝細胞腫大 | 18 | 11 | 15 | 15 | 16 | 18 | 17 | 22 | 19 | 22 |
| | うっ血 | 9 | 14 | 7 | 13 | 8 | 14 | 9 | 8 | 12 | 15 |
| | 壊死巣 | 10 | 4 | 8 | 6 | 14 | 6 | 10 | 8 | 5 | 5 |
| | 空胞化 | 47 | 46 | 42 | 37 | 36 ^{a)} | 47 | 50 | 51 | 39 | 41 |
| | 胆管過形成 | 45 | 42 | 48 | 39 | 40 | 23 | 27 | 17 | 22 | 12 ^{a)} |
| | 胆管慢性炎症 | 47 | 41 | 50 | 41 | 43 | 23 | 24 | 14 | 18 | 18 |
| | 胆管線維症 | 42 | 39 | 46 | 35 | 37 | 21 | 21 | 12 | 13 | 5 ^{b)} |
| | 胆管拡張 | 26 | 22 | 30 | 17 | 19 | 7 | 7 | 5 | 5 | 2 |
| | 門脈索の 慢性活動性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 慢性炎症巣 | 30 | 29 | 29 | 34 | 38 | 30 | 19 | 25 | 27 | 33 |
| | 小葉中心帯の 変性/壊死 | 4 | 1 | 0 | 3 | 2 | 5 | 8 | 5 | 8 | 9 |
| | 好塩基性細胞変性 | 35 | 22 | 34 | 24 | 26 | 36 | 33 | 33 | 26 | 26 |
| | 明細胞性変性 | 12 | 11 | 20 | 16 | 5 | 3 | 4 | 7 | 6 | 1 |
| | 好酸性細胞変性 | 6 | 3 | 1 | 3 | 8 | 7 | 3 | 5 | 6 | 7 |
| | 肝海綿状変性 | 10 | 7 | 16 | 20 | 18 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | 嚢胞 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 類洞壁細胞色素 沈着 | 12 | 9 | 12 | 8 | 15 | 18 | 14 | 19 | 19 | 29 ^{a)} |
| | 被膜の炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 動脈炎/動脈周囲 炎 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 髓外造血亢進 | 4 | 3 | 2 | 1 | 4 | 18 | 14 | 7 ^{a)} | 10 | 5 ^{b)} |
| | 卵円形細胞過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管壁の類線維索 壊死 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管拡張 | 3 | 4 | 4 | 4 | 3 | 1 | 3 | 2 | 4 | 4 |
| 血栓 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 石灰沈着 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 3 | |
| 肉芽腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| 門脈周囲肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| 線維症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |

統計処理法：Fisher-Irwin検定

a)：統計学的有意差を示す(P≤0.05)

b)：統計学的有意差を示す(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。

主な臓器の非腫瘍性病変

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|-----------|------------|----|----|-----|------------------|------------------|----|----|-----|------|------|
| 投与量(ppm) | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 肝 (続き) | 梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 大赤血球症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 再生正小結節 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 脾 | 色素沈着量増加 | 53 | 56 | 59 | 64 ^{a)} | 64 ^{a)} | 67 | 61 | 64 | 67 | 70 |
| | 被膜嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 白血球増加 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 髄外造血亢進 | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 | 5 | 9 | 3 | 8 | 3 |
| | リッパ減少 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 5 | 8 | 10 | 5 | 4 |
| | 壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 線維性癒着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管壁石灰化 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 慢性活動性炎症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 血管壁の類線維素壊死 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 網内系過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 |
| 腎 | 慢性進行性腎症 | 66 | 66 | 69 | 64 | 67 | 55 | 50 | 49 | 51 | 48 |
| | 尿細管色素沈着 | 42 | 46 | 46 | 36 | 49 | 51 | 51 | 49 | 42 | 48 |
| | 血液嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 嚢胞 | 8 | 5 | 5 | 4 | 4 | 4 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| | 細菌集落 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管壁石灰化 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿細管石灰化 | 14 | 13 | 11 | 11 | 7 | 19 | 17 | 10 | 13 | 24 |
| | 腎盂拡張 | 10 | 5 | 8 | 7 | 3 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | カハカ滴腎症 | 3 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 1 |
| | 腎盂炎 | 4 | 5 | 4 | 10 | 7 | 6 | 4 | 5 | 5 | 1 |
| | 腎盂結石 | 10 | 9 | 5 | 9 | 10 | 41 | 40 | 47 | 43 | 42 |
| | 移行上皮過形成 | 1 | 3 | 3 | 5 | 6 | 6 | 2 | 3 | 3 | 1 |
| | 腎盂腎炎 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 動脈炎/動脈周囲炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |

統計処理法：Fisher-Irwin検定

a)：統計学的有意差を示す(p≤0.05)

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。

主な臓器の非腫瘍性病変

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|------------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| 投 与 量(ppm) | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 |
| 臓 器 | 所見\検査動物数 | 70 | 26 | 20 | 25 | 70 | 70 | 39 | 33 | 38 | 70 |
| 肺 | 好塩基性染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | 慢性炎症染 | 19 | 2 | 3 | 4 | 24 | 3 | 2 | 5 | 0 | 7 |
| | ラ氏島細胞の慢性炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 5 | 0 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 血管壁の類線維素壊死 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ラ氏島細胞過形成 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 臓 器 | 所見\検査動物数 | 70 | 28 | 20 | 26 | 70 | 70 | 40 | 32 | 39 | 70 |
| 甲 状 腺 | 濾胞拡張 | 22 | 4 | 6 | 4 | 34 | 17 | 9 | 8 | 2 | 14 |
| | 嚢後部嚢胞 | 7 | 1 | 1 | 4 | 9 | 4 | 5 | 0 | 2 | 7 |
| | C-細胞過形成 | 7 | 1 | 2 | 1 | 9 | 6 | 2 | 1 | 1 | 5 |
| | 濾胞嚢胞 | 2 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 | 4 | 1 | 0 | 2 |
| | 限局性肥大 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 濾胞細胞過形成 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 色素沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臓 器 | 所見\検査動物数 | 69 | 34 | 28 | 32 | 70 | | | | | |
| 精 巢 | 間質細胞過形成 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | | | | | |
| | 石灰沈着 | 8 | 3 | 1 | 5 | 8 | | | | | |
| | 血管壁石灰化 | 23 | 14 | 11 | 6 | 22 | | | | | |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | 7 | 3 | 5 | 1 | 6 | | | | | |
| | 血管壁の類線維素壊死 | 4 | 2 | 2 | 0 | 4 | | | | | |
| | 変性/精子減少 | 10 | 9 | 8 | 12 | 11 | | | | | |
| | 無精子 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | | | | | |
| | 細胞の合胞体 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | | | | | |
| 臓 器 | 所見\検査動物数 | | | | | | 69 | 45 | 36 | 46 | 70 |
| 卵 巢 | 血栓 | | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 卵胞嚢胞 | | | | | | 15 | 9 | 9 | 16 | 14 |
| | 血液嚢胞 | | | | | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 卵巣傍嚢胞/卵巣嚢胞 | | | | | | 5 | 3 | 4 | 7 | 6 |
| | 動脈炎/動脈周囲炎 | | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 髓質細胞過形成 | | | | | | 15 | 8 | 3 | 2 | 10 |

統計処理法：Fisher-Irwin検定

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。

主な臓器の非腫瘍性病変

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|-----------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|------|
| 投与量(ppm) | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 54 | 20 | 20 | 18 | 56 | 70 | 57 | 59 | 55 | 69 |
| 乳 腺 | 過形成 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 4 | 4 | 0 | 3 |
| | 導管拡張/乳腺細胞 | 5 | 2 | 5 | 1 | 2 | 29 | 14 | 15 | 17 | 21 |
| | 慢性活動性炎症 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 4 | 2 | 1 | 3 | 5 |
| | 脂肪壊死 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 嚢胞拡張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 1 | 2 | 1 | 7 |
| | 血栓 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

統計処理法：Fisher-Irwin検定

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。

対照群と比較して、統計学的に有意差が認められた所見を次表に示す。

(数値は出現動物数/検査動物数)

| 性別 | | 雄 | | | | | | 雌 | | | | | |
|----------|-----------|-------|-------|-------|---------|---------|----|-------|-------|---------|-------|---------|----|
| 投与量(ppm) | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | TR | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | TR |
| 脳/脳幹 | 腹面圧迫 | 12/70 | 17/34 | 15/23 | 14/34 | 9/70 | | 26/70 | 32/52 | 36/48 | 32/44 | ↑ 39/70 | |
| 甲状腺 | 細胞 | 36/70 | 16/28 | 15/20 | 14/26 | 38/70 | | 45/70 | 25/40 | 14/32 | 8/39 | ↓ 32/70 | |
| 肺 | 慢性炎症病巣 | 0/70 | 1/70 | 1/70 | 1/70 | 4/70 | ↑ | 3/70 | 1/70 | 0/70 | 0/70 | 0/70 | |
| | 血管壁石灰化 | 56/70 | 50/70 | 57/70 | 54/70 | 61/70 | | 35/70 | 42/70 | ↑ 49/70 | 41/70 | 43/70 | |
| 肝 | 空胞化 | 47/70 | 46/70 | 42/70 | 37/70 | ↓ 36/70 | ↓ | 47/70 | 50/70 | 51/70 | 39/70 | 41/70 | |
| | 胆管過形成 | 45/70 | 42/70 | 48/70 | 39/70 | 40/70 | | 23/70 | 27/70 | 17/70 | 22/70 | ↓ 12/70 | |
| | 胆管線維症 | 42/70 | 39/70 | 46/70 | 35/70 | 37/70 | | 21/70 | 21/70 | 12/70 | 13/70 | ↓ 5/70 | ↓ |
| | 顆粒型細胞色素沈着 | 12/70 | 9/70 | 12/70 | 8/70 | 15/70 | | 18/70 | 14/70 | 19/70 | 19/70 | ↑ 29/70 | ↑ |
| | 胞外造血亢進 | 4/70 | 3/70 | 2/70 | 1/70 | 4/70 | | 18/70 | 14/70 | ↓ 7/70 | 10/70 | ↓ 5/70 | ↓ |
| 脾 | 色素沈着量増加 | 53/70 | 56/70 | 59/70 | ↑ 64/70 | ↑ 64/70 | ↑ | 67/70 | 61/70 | 64/70 | 67/70 | 70/70 | |
| 腎 | 蛋白尿腎症 | 3/70 | 3/70 | 1/70 | 0/70 | 0/70 | ↓ | 0/70 | 3/70 | 2/70 | 1/70 | 1/70 | |

統計処理法：Fisher-Irwin検定

TR；Cochran-Armitageの傾向検定

(↑↓； $p \leq 0.05$ ，↑↓； $p \leq 0.01$)

検体投与に関連する変化として1000ppm投与群雄及び2000ppm投与群雌雄で脾の色素沈着量の値かな増加が認められた。沈着量の程度を点数化し群毎の平均値を次表に示した。

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|----------|------------|----|-----|-----|------|------|-----|-----|-----|------|------|-----|
| 投与量(ppm) | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | |
| 検査動物数 | | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | |
| 脾 | (色素沈着量の程度) | 評点 | | | | | | | | | | |
| | なし | 0 | 17 | 14 | 11 | 6 | 6 | 3 | 9 | 6 | 3 | 0 |
| | 軽微 | 1 | 13 | 11 | 9 | 8 | 6 | 6 | 12 | 10 | 6 | 4 |
| | 中等 | 2 | 22 | 29 | 31 | 20 | 19 | 23 | 22 | 10 | 11 | 4 |
| | やや重 | 3 | 18 | 16 | 19 | 31 | 32 | 36 | 26 | 40 | 34 | 34 |
| | 重 | 4 | 0 | 0 | 0 | 5 | 7 | 2 | 1 | 4 | 9 | 19 |
| | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 7 | 9 | |
| 群平均値 | | | 1.6 | 1.7 | 1.8 | 2.1 | 2.3 | 2.4 | 2.0 | 2.4 | 2.9 | 3.4 |

群平均値： Σ (動物数×各評点) / 1群の動物数

腫瘍性病変

すべての腫瘍性病変を次表に示す。

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。

腫瘍性病変

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | | |
|--------------------------|-------------|----------------|----------|-----|------|------|----|----|-----|------|------|----|----|
| | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | | |
| 投 与 量 (ppm) | | | | | | | | | | | | | |
| 死亡時期 | 臓器 | 腫瘍名 | 腫瘍発生数 | | | | | | | | | | |
| 0 52 死 亡 | 頭部 (矢状面) | 扁平上皮癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 神経線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 腹腔 | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 悪性リンパ球性リンパ腫(M) | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 造血系 | 癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 乳腺 | 星状細胞腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 脳/脳幹 | 下垂体腺腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | |
| | 検査動物数 | | 3 | 1 | 3 | 1 | 1 | 3 | 5 | 1 | 1 | 2 | |
| 52 週 屠 殺 | 病変部 皮膚 | 角化棘細胞腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 下垂体腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 1 | 0 | 6 | |
| | 肝 | 肝細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 甲状腺 | C-細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 子宮 | 平滑筋肉腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 線維腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | |
| | 乳腺 | 癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 検査動物数 | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 53 104 週 死 亡 | 病変部 皮膚 | 角化棘細胞腫(B) | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 扁平上皮乳頭腫(B) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 線維腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 病変部 骨格筋 | 神経線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | 頭部 (矢状面) | 扁平上皮癌(M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 線維腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 造血系 | 悪性リンパ球性リンパ腫(M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 組織球肉腫(M) | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| | | 悪性組織球性リンパ腫(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | リンパ性白血病(M) | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 皮膚 | 基底細胞癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 皮下組織 | 粘液肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 線維腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | | 線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| | | | 扁平上皮癌(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脳/脳幹 | 星状細胞腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 顆粒細胞腫(M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 下垂体 | 腺腫(B) | 13 | 17 | 15 | 13 | 10 | 23 | 27 | 26 | 32 | 31 | | |
| | 癌(M) | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | | |

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher - Irwin検定

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。

腫瘍性病変

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|-------------------------------|------------|----------------|----------------|-----|------|------|----|----|-----|------|------|---|
| 投 与 量 (ppm) | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | |
| 死亡 時期 | 臓 器 | 腫 瘍 名 | 腫 瘍 発 生 数 | | | | | | | | | |
| 53 { 104 週 死 亡 | 甲 状 腺 | C - 細胞腺腫(B) | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 濾胞細胞腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 濾胞細胞癌(M) | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | C - 細胞癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 上皮小体 | 腺 腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | 頰下腺 | 線 維 肉 腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝 | 多発性肝細胞腺腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌(M) | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾 | 血 管 肉 腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎 | 間葉系混合腫瘍(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 腺 腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 副腎皮質 | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 腺 腫(B) | 0 | 4 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | 副腎髄質 | 悪性褐色細胞腫(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | ラ氏島細胞腺腫(B) | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | 膵 | ラ氏島細胞癌(M) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | | 腺房細胞癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 腺房細胞腫(B) | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | / | / | / | / | / |
| | 精 巢 | 良性間質細胞腫(B) | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | / | / | / | / | / |
| | | 卵 巢 | 良性顆粒膜/莖膜細胞腫(B) | / | / | / | / | / | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 子 宮 | 子宮内膜間質性ポリープ(B) | / | / | / | / | / | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 |
| | | 線 維 肉 腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 子宮頸管 | 顆粒細胞腫(B) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 腔 | 平滑筋肉腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(M) | / | / | / | / | / | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 平滑筋肉腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 前立腺 | 扁平上皮癌(M) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | / | / | / | / | / |
| | 乳 腺 | 腺 腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線 維 腺 腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 10 | 12 | 8 | 11 | 9 |
| 多発性線維腺腫(B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 | 6 | 1 | 2 | |
| 癌 (M) | | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 7 | 2 | 8 | 6 | |
| 多 発 性 癌(M) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 前胃部 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 空 腸 | 杯細胞腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 腸 間 膜 | 血 管 肉 腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 頭部脊髓 | 星状細胞腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 胸部脊髓 | 星状細胞腫(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 眼 | 線 維 肉 腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 検 査 動 物 数 | | 22 | 26 | 17 | 24 | 19 | 26 | 35 | 31 | 37 | 35 | |

(B) : 良性腫瘍、 (M) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher - Irwin検定

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。

腫瘍性病変

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|--------------------|--------------|----------------|-----------|-----|------|------|----|----|-----|------|------|----|
| | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | |
| 投 与 量 (ppm) | | | | | | | | | | | | |
| 死亡 時期 | 臓 器 | 腫 瘍 名 | 腫 瘍 発 生 数 | | | | | | | | | |
| 104 週 層 殺 | 病 変 部 皮 膚 | 角化棘細胞腫(B) | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮乳頭腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線 維 腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 基 底 細 胞 癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線 維 肉 腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁 平 上 皮 癌(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肉腫(分類不能)(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管外膜細胞腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 瘻 管 部 筋 格 | 脂 肪 腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 造 血 系 組 織 | 悪性リンパ球性リンパ腫(M) | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | | 組織球肉腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 悪性組織球性リンパ腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮 膚 | 角化棘細胞腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮 下 組 織 | 粘 液 肉 腫(M) | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線 維 腫(B) | 1 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線 維 肉 腫(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 好塩基性扁平上皮癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下 垂 体 | 腺 腫(B) | 20 | 11 | 11 | 8 | 24 | 22 | 15 | 18 | 13 | 21 |
| | | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | 甲 状 腺 | C - 細胞腺腫(B) | 7 | 0 | 0 | 0 | 5 | 6 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | | 濾胞細胞腺腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | | 濾胞細胞癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | C - 細胞癌(M) | 3 | 1 | 0 | 1 | 3 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 上 皮 小 体 | 腺 腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺 | 肺胞/気管支腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肺胞/気管支癌(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝 | 肝細胞腺腫(B) | 2 | 2 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 多発性肝細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞癌(M) | | 1 | 1 | 4 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 脾 | 血管肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 線 維 肉 腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腎 | 尿管上皮細胞腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 副腎皮質 | 腺 腫(B) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | |
| | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 副腎髄質 | 良性褐色細胞腫(B) | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 悪性褐色細胞腫(M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B) : 良性腫瘍、 (M) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher - Irwin検定

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。

腫瘍性病変

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | | |
|--------------------|-------------|--------------------------------|------------|-----|------|------|----|----|-----|------|------|----|---|
| | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | | |
| 投 与 量 (ppm) | | | | | | | | | | | | | |
| 死亡 時期 | 臓 器 | 腫 瘍 名 | 腫 瘍 発 生 数 | | | | | | | | | | |
| 104 週 屠 殺 | 脾 | ラ氏島細胞腺腫(B) | 2 | 0 | 0 | 0 | 6 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | ラ氏島細胞癌(M) | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| | | 腺房細胞/ラ氏島細胞 混合腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 腺房細胞腺腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 精 巢 | 良性間質細胞腫(B) | 1 | 0 | 0 | 2 | 4 | / | / | / | / | / | |
| | | 良性中皮腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | / | / | / | / | / | |
| | | 悪性中皮腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | / | / | / | / | / | |
| | 卵 巢 | 良性顆粒膜/莢膜細胞 腫(B) | / | / | / | / | / | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 莢膜細胞腫(M) | / | / | / | / | / | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 子 宮 | 子宮内膜間質性ホリ ^o 腫(B) | / | / | / | / | / | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | | 子宮内膜間質性肉腫 (M) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | |
| | 子宮頸管 | 扁平上皮癌(M) | / | / | / | / | / | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 乳 腺 | 線維腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 | 8 | 10 | 8 | 9 | |
| | | 多発性線維腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 | 4 | 6 | 1 | 3 | |
| | | 癌(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 | 5 | 3 | 5 | |
| | | 多発性癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | |
| | 検 査 動 物 数 | | 35 | 33 | 40 | 35 | 40 | 31 | 20 | 28 | 22 | 23 | |
| | 全 動 物 | 病変部 皮 膚 | 角化棘細胞腫(B) | 4 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 扁平上皮乳頭腫(B) | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | | 線 維 腫(B) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 基底細胞癌(M) | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 線維肉腫(M) | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 扁平上皮癌(M) | | | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 肉腫(分類不能)(M) | | | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 血管外膜細胞腫(M) | | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | |
| 病変部 骨 格 筋 | | 脂 肪 腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | | 神経線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | |
| 造 血 系 組 織 | | 悪性リンパ球性リンパ腫 (M) | 5 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | |
| | | 組織球肉腫(M) | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 3 | 0 | |
| | | 悪性組織球性リンパ腫 (M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | リンパ性白血病(M) | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腹 腔 | | 神経線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 血管肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 頭 部 (矢状面) | | 扁平上皮癌(M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | |
| | | 線 維 腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |

(B): 良性腫瘍、 (M): 悪性腫瘍

統計処理法: Fisher - Irwin検定

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。

腫瘍性病変

| 性 別 | | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------------------|-------|------------------|-----------|----|-----|------|------|----|----|-----|------|-----------------|
| 投 与 量 (ppm) | | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 |
| 死亡 時期 | 臓 器 | 腫 瘍 名 | 腫 瘍 発 生 数 | | | | | | | | | |
| 全 動 物 | 皮 膚 | 角化棘細胞腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 基底細胞癌(H) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 皮下組織 | 粘液肉腫(H) | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線 維 腫(B) | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 線 維 肉 腫(H) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 | 0 |
| | | 好塩基性扁平上皮癌 (H) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(H) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脳/脳幹 | 星状細胞腫(H) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | | 顆粒細胞腫(H) | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 下垂体 | 腺 腫(B) | 34 | 29 | 26 | 21 | 34 | 48 | 46 | 48 | 53 | 59 ^a |
| | | 癌 (H) | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 3 | 2 | 4 |
| | 甲 状 腺 | C - 細胞腺腫(B) | 7 | 1 | 1 | 2 | 7 | 9 | 1 | 0 | 2 | 2 [*] |
| | | 濾胞細胞腺腫(B) | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | | 濾胞細胞癌(H) | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | C - 細胞癌(H) | 3 | 1 | 0 | 1 | 6 | 2 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| | 上皮小体 | 腺 腫(B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| | 肺 | 肺胞/気管支腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肺胞/気管支癌(H) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 顎下腺 | 線 維 肉 腫(H) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝 | 肝細胞腺腫(B) | 2 | 2 | 3 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 多発性肝細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞癌(H) | 3 | 1 | 6 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾 | 血管肉腫(H) | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 線 維 肉 腫(H) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腎 | 尿管上皮細胞腺腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 間葉系混合腫瘍(H) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 副腎皮質 | 腺 腫(B) | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 | 0 | 2 |
| | | 癌 (H) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| | 副腎髄質 | 良性褐色細胞腫(B) | 3 | 6 | 3 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| | | 悪性褐色細胞腫(H) | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | 脾 | ラ氏島細胞腺腫(B) | 3 | 0 | 1 | 1 | 8 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 |
| | | ラ氏島細胞癌(H) | 3 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 腺房細胞/ラ氏島細胞 混合腺腫 (B) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腺房細胞腺腫(B) | | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腺房細胞癌(H) | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |

(B) : 良性腫瘍、(H) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher-Irwin検定

a : 統計学的有意差を示す(P ≤ 0.05)。

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。

腫瘍性病変

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|-----------|----------|-----------------|-------|-----|------|------|-----|-----|-----|------|------|----|
| | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | | | | | |
| 死亡時期 | 臓器 | 腫瘍名 | 腫瘍発生数 | | | | | | | | | |
| 全動物 | 精 巢 | 良性間質細胞腫(B) | 1 | 0 | 1 | 4 | 4 | / | / | / | / | / |
| | | 良性中皮腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | / | / | / | / | / |
| | | 悪性中皮腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | / | / | / | / | / |
| | 卵 巢 | 良性顆粒膜/莢膜細胞腫(B) | / | / | / | / | / | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| | | 莢膜細胞腫(M) | / | / | / | / | / | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 子 宮 | 子宮内膜間質性カリ-7°(B) | / | / | / | / | / | 3 | 0 | 3 | 1 | 1 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | | 線維肉腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 平滑筋肉腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 子宮頸管 | 扁平上皮癌(M) | / | / | / | / | / | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 顆粒細胞腫(B) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 平滑筋肉腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 膣 | 平滑筋肉腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 扁平上皮癌(M) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 前立腺 | 癌(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | / | / | / | / | / |
| | 乳 腺 | 線維腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 22 | 21 | 18 | 20 | 19 |
| | | 多発性線維腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 7 | 12 | 2 | 5 |
| | | 癌(M) | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 9 | 12 | 7 | 11 | 11 |
| | | 多発性癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| | | 腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 前胃部 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 空 腸 | 杯細胞腺癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 腸間膜リンパ節 | 血管肉腫(M) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 頸部脊髄 | 星状細胞腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸部脊髄 | 星状細胞腫(M) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 眼 | 線維肉腫(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 腫瘍数 | 良 性 | 63 | 49 | 41 | 37 | 69 | 101 | 79 | 91 | 82 | 92 | |
| | 悪 性 | 32 | 19 | 14 | 11 | 14 | 26 | 26 | 24 | 24 | 23 | |
| 腫瘍総数 | | 95 | 68 | 55 | 48 | 83 | 127 | 105 | 115 | 106 | 115 | |
| 腫瘍を持つ動物数 | | 51 | 44 | 37 | 35 | 49 | 60 | 61 | 59 | 60 | 65 | |
| 検査動物数 | | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | 70 | |

(B) : 良性腫瘍、 (M) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher - Irwin検定

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。

以上の所見のうち、対照群と比較して、統計学的に有意に増加した変化を下表に示す。

(数値は出現動物数)

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | TR |
|-----|-------|----|----|-----|------|------|----|----|-----|------|-------------|----|
| | | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | 0 | 10 | 100 | 1000 | 2000 | |
| 下垂体 | 検査動物数 | 70 | 40 | 31 | 32 | 70 | 70 | 68 | 69 | 70 | 70 | |
| | 過形成 | 8 | 2 | 0 | 1 | 11 | 6 | 3 | 8 | 4 | 2 | ♠ |
| | 腺腫 | 34 | 29 | 26 | 21 | 34 | 48 | 46 | 48 | 53 | ↑59 (84) | |
| | 癌 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 3 | 2 | 4 | |
| 合 計 | | 42 | 33 | 26 | 22 | 46 | 57 | 51 | 59 | 59 | ↑65 | ♠ |

統計処理法：Dinse and Lagahosの腫瘍発生曲線を用いる分析法

TR; Cochran-Armitageの傾向検定 (↑↓; p<0.05、♠; p<0.01)

() : 発生頻度(%)

2000ppm投与群雌の下垂体の腺腫及び増殖性病変(過形成、腺腫及び癌の合計)の発生率に僅かだが総計学的に有意な増加が認められた。しかし、下垂体のこれら増殖性病変はSprague-Dawley(Crl:CD BR)ラットに頻繁に認められており、検体投与の影響とは考えられない。また、これら発生頻度は、実施機関の背景データの範囲内であった。本試験実施機関の背景データは、雌の下垂体の過形成が0.0~18.9%(平均5.7%)、腺腫が27.0~81.7%(平均67.0%)及び癌が0.0~38.0%(平均11.3%)である。

以上の如く、テブフェゾド投与の影響として、1000ppm投与群で摂餌量及び体重増加量の減少、溶血性貧血の発生を示す血液学的変化、並びに脾の色素沈着が増加した。2000ppm投与群では上記の影響に加えて、最終体重が減少及び脾の対体重比が増加した。また、最高投与量の2000ppmにおいても発がん性は、認められなかった。

従って、テブフェゾドをラットに104週にわたり混餌投与した場合の最大無作用量は100ppm(雄; 5mg/kg/日、雌; 6mg/kg/日)であり、発がん性はないと結論された。

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。

(4)マウスにおける発がん性試験

[資料No.5-(3)]

試験機関: Hazleton Washington, Inc.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物: Cr1:CD-1(ICR)BRマウス (投与開始時約6週齢、体重; 雄23~33g、雌17~26g)

1群雌雄各60匹

52週間経過後に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

試験期間: 78週間 (投与開始1990年7月20日、最終解剖1992年1月27日)

投与方法: 検体をアセトン(飼料1kgに対し10ml)に溶解(500及び1000ppmでは懸濁)し、0 (対照)、5、50、500及び1000ppmの濃度で飼料に混入して自由に摂取させた。

飼料は週1回調製し、検体は有効成分換算して混入した。

投与量設定根拠:

試験項目及び試験結果:

一般状態及び生存率; 一般状態を1日1回、生死を1日2回観察し、詳細な身体検査及び症状観察を週2回行った。

一般状態や行動に検体投与の影響は認められなかった。生存率を以下に示す。

| 投与量 (ppm) | | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | TR |
|-----------|---|----|---------|----|---------|---------|----|
| 生存率 (%) | 雄 | 90 | 74(↓82) | 78 | 66(↓73) | 64(↓71) | ↓ |
| | 雌 | 88 | 84 | 80 | 80 | 66(↓75) | ↓ |

() は対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法: 傾向検定 (TR) も含めてNational Cancer Institute Packageによる。(↑↓: $p \leq 0.05$)

5及び500ppm投与群雄、並びに1000ppm投与群雌雄の生存率に有意な減少が認められたが、これらは投与の影響を示していないと判断された。その理由は次の3つである。(1)投与群の生存率は明らかに背景データの範囲内の値であった。(2)対照群雄の生存率が通常よりも高かった。(3)投与群に生存率の低下をもたらすような投与の影響や病理組織学的変化は認められなかった。本試験機関の生存率の背景データは雄で45~82%(平均64%)及び雌で55~90%(平均73%)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。

体重変化；投与開始日(投与1週)、投与開始後2～17週は週1回、それ以降は4週間に1回、並びに投与79週に全動物の体重を測定した。

体重増加量の増減が全投与群の測定週で散見されたが、最終体重には投与に関連した変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与1～16週は週1回、その後は投与78週まで4週間に1回測定した。また、体重及び摂餌量から食餌効率を算出した。

1000ppm投与群雌の週平均摂餌量に減少が見られる時もあったが、試験期間を通じて、全投与群で対照群と比較して投与に関連した変化はなかった。

食餌効率にも検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

| 投与量 (ppm) | | 5 | 50 | 500 | 1000 |
|--------------------|---|---|----|-----|------|
| 検体摂取量 (mg/kg/日) | 雄 | 1 | 8 | 78 | 155 |
| | 雌 | 1 | 9 | 94 | 186 |

(四捨五入して整数で示す)

血液学的検査；投与開始後53及び79週に全生存動物を一夜絶食させて眼窩洞から採血し、対照群及び1000ppm投与群の、白血球百分率及び血球形態を調べた。さらに、投与後79週に各群雌雄各20匹について以下の項目の測定を行った。

白血球百分率、血球形態、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、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)、MIF小体、血小板濃度、骨髓系/赤芽球系比(M/E比)

また、投与後53週の計画屠殺動物はM/E比を検査した。

切迫屠殺動物については前大静脈より採血し、白血球百分率及び血球形態の観察を行った。

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

| 性 別 | 雄 | | | | | | | | 雌 | | | | | | | |
|---------|----|----|-----|------|----|----|-------|-------|----|----|-----|------|----|----|-----|-------|
| | 53 | | | | 79 | | | | 53 | | | | 79 | | | |
| 検査時期(週) | 5 | 50 | 500 | 1000 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 5 | 50 | 500 | 1000 |
| 分葉球率 | - | - | - | | | | | | - | - | - | | | | | ↑ 120 |
| リンパ球率 | - | - | - | | | | | | - | - | - | | | | | ↓ 88 |
| 網状赤血球数 | - | - | - | | | | ↑ 208 | | - | - | - | | | | | |
| 網状赤血球率 | - | - | - | | | | ↑ 258 | | - | - | - | | | | | |
| M C H C | - | - | - | | | | | | - | - | - | | | | | ↓ 97 |
| 血小板濃度 | - | - | - | | | | | ↑ 152 | - | - | - | | | | | ↑ 205 |

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法：Dunnett検定(↑↓； $p \leq 0.05$)

- : 検査を実施せず。

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。

検体投与の影響として、79週の500ppm投与群雄で網状赤血球数及び率の増加が、さらに1000ppm投与群雌雄でヘモグロビン濃度の増加、及び雌でMCHCの減少が認められた。有意差はないが、1000ppm投与群雌雄で赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少も認められた。また、同群雌雄で棘状赤血球あるいは多染性赤血球の出現率が増加した。なお、1000ppm投与群雌で投与79週に見られたリンパ球及び分葉球率の有意な変動については、絶対数に変化が認められないことから、生物学的意義はないと考えられた。

臓器重量；中間屠殺時の全例及び最終屠殺時の各群雌雄各10匹(対照群、5及び50ppm投与群の雄は11匹)について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳(脳幹を含む)、甲状腺/上皮小体、心、肝及び胆嚢、脾、腎、副腎、精巣及び精巣上体、卵巣

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

| 性 別 | | 雄 | | | | | | | | 雌 | | | | | | | |
|--------------|-------|------|----|-----|------|----|------|-----|-------|----|----|-----|------|----|----|-----|------|
| | | 53 | | | | 79 | | | | 53 | | | | 79 | | | |
| 検査時期 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 検査動物数 | | 10 | 10 | 10 | 10 | 11 | 11 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 項目\投与量 (ppm) | | 5 | 50 | 500 | 1000 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 5 | 50 | 500 | 1000 |
| 脾 | 対体重比 | | | | | | | | ↑ 146 | | | | | | | | |
| 腎 | 対体重比 | ↓ 86 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精巣及び 精巣上体 | 絶対重量 | | | | | | ↓ 79 | | | | | | | | | | |
| | 対脳重量比 | | | | | | ↓ 79 | | | | | | | | | | |

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法：Dunnett検定(↑↓； $p \leq 0.05$)

検体投与に関連のある変化として1000ppm投与群雄で脾の対体重比の増加が見られた。

その他の変化は検体投与に関連するものではなかった。

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。

肉眼的病理検査；全ての動物を対象にして剖検し、外表、開孔部、頭蓋腔、胸腔、腹腔、骨盤腔、頸部の臓器及び背髄について肉眼的に観察した。

検体投与の影響を示唆する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；途中死亡例並びに最終屠殺時の対照群及び1000ppm投与群の全例の以下の組織を10%中性緩衝ホルマリンに固定し、常法に従いパラフィン薄切切片を作製し、ヘマトキシリン-エオジン（H&E）染色を施し、鏡検した。

腫瘍、病変部及び腫瘍（正常組織との境界部を含む）、皮膚、脳及び脳幹（延髄／橋、小脳皮質、大脳皮質）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺及び気管支、気管、喉頭、心、胸骨、骨髄（大腿骨及び胸骨）、唾液腺（顎下腺）、肝（2葉－内側葉及び外側左葉）、脾、腎、副腎、膵、精巣及び精巣上体、卵巣、子宮（頸部及び腔を含む）、前立腺、精嚢及び凝固腺、乳腺、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（下顎及び腸間膜）、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部中央及び腰部）、眼球（両側）及びハーゲン腺、外涙腺、胆嚢、大動脈（胸部）、鼻腔。

また、中間屠殺時の全群の脾、肝、腎及び肉眼的病変部、並びに最終屠殺時の5、50及び500ppm投与群の肺、脾、肝、腎及び肉眼的病変部を同様に検査に供した。

病理組織学的検査結果は以下の通りである。

非腫瘍性病変

主な臓器の非腫瘍性病変を次表に示す。

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。

主な臓器の非腫瘍性病変

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|------------|----|----|------------------|-----|------------------|----|----|----|-----|------------------|
| 投与量(ppm) | | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 60 | 60 | 60 | 59 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 58 |
| 肝 | 好塩基球過形成 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 慢性/慢性活動性炎症 | 54 | 51 | 43 ^{b)} | 48 | 51 | 55 | 54 | 48 | 51 | 51 |
| | 色素沈着 | 31 | 20 | 16 ^{b)} | 27 | 30 | 35 | 38 | 30 | 37 | 38 |
| | 壊死 | 19 | 15 | 10 ^{a)} | 13 | 9 ^{a)} | 18 | 24 | 20 | 21 | 16 |
| | 小葉中心帯腫大 | 20 | 20 | 13 | 16 | 15 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| | 急性炎症 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 5 | 0 | 2 | 1 |
| | 髓外造血亢進 | 5 | 3 | 5 | 4 | 7 | 4 | 0 | 4 | 4 | 5 |
| | フィロトキシン | 6 | 15 | 20 ^{b)} | 15 | 14 | 11 | 10 | 14 | 14 | 17 |
| | 石灰化 | 2 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 小葉中心帯空胞化 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 単細胞壊死 | 18 | 15 | 8 | 8 | 12 | 12 | 7 | 7 | 8 | 7 |
| | 肝細胞腫大 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肉芽腫性炎症 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 空胞化 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 好酸球過形成 | 0 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 腫瘍 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 白血球増加 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 胆汁色素沈着 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 小葉中間帯壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 門脈肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 60 | 60 | 60 | 60 | 59 | 60 | 60 | 60 | 60 | 59 |
| 脾 | 色素沈着 | 58 | 56 | 57 | 59 | 57 | 59 | 57 | 58 | 57 | 55 |
| | 髓外造血亢進 | 11 | 11 | 10 | 10 | 17 | 10 | 5 | 17 | 13 | 19 ^{a)} |
| | 被膜の炎症 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| | リッパ壊死 | 2 | 4 | 6 | 4 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| | リッパ過形成 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 0 | 3 |
| | フィロトキシン | 5 | 6 | 11 | 12 | 13 ^{a)} | 11 | 10 | 11 | 8 | 17 |
| | 網内系過形成 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | リッパ減少 | 3 | 8 | 5 | 7 | 13 ^{b)} | 5 | 4 | 7 | 8 | 9 |
| | 被膜肥厚 | 3 | 2 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 腫瘍 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

統計処理法: Fisher-Irwin検定

a): 統計学的有意差を示す($P \leq 0.05$)

b): 統計学的有意差を示す($P \leq 0.01$)

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。

主な臓器の非腫瘍性病変

| 性別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|----------|--------------|----|----|-----------------|-----|-----------------|----|----|-----------------|-----------------|------------------|
| 投与量(ppm) | | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 |
| 腎 | 慢性腎炎 | 59 | 58 | 58 | 57 | 57 | 57 | 53 | 58 | 55 | 56 |
| | 糸球体萎縮 | 34 | 25 | 34 | 33 | 37 | 34 | 34 | 36 | 33 | 41 |
| | 尿細管石灰沈着 | 22 | 19 | 17 | 15 | 20 | 3 | 5 | 3 | 13 | 4 |
| | 色素沈着 | 10 | 7 | 8 | 8 | 5 | 11 | 8 | 14 | 15 | 10 |
| | 嚢胞 | 20 | 11 | 13 | 13 | 10 | 10 | 15 | 14 | 12 | 11 |
| | 被膜の炎症 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | 尿細管上皮細胞色素沈着 | 6 | 4 | 2 | 2 | 6 | 3 | 3 | 9 | 7 | 13 ^{b)} |
| | 間質性萎縮 | 2 | 2 | 5 | 0 | 3 | 4 | 6 | 5 | 10 | 6 |
| | 乳頭壊死 | 0 | 1 | 5 ^{a)} | 3 | 7 ^{b)} | 0 | 2 | 6 ^{a)} | 5 ^{a)} | 8 ^{b)} |
| | 腎盂拡張 | 3 | 3 | 0 | 3 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 鉍質沈着 | 0 | 0 | 4 | 2 | 4 | 0 | 0 | 7 ^{b)} | 3 | 4 |
| | 化膿性腎炎 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 膿瘍 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 細菌 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管炎症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管変性 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血液嚢胞 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 尿細管上皮細胞カク質小滴 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 糸球体炎症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 被膜下出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 臓器 | 所見\検査動物数 | 53 | 24 | 25 | 26 | 52 | 54 | 22 | 28 | 18 | 51 |
| 脾 | 慢性炎症 | 23 | 1 | 0 | 1 | 17 | 18 | 2 | 1 | 1 | 22 |
| | 萎縮 | 1 | 2 | 4 | 1 | 2 | 2 | 0 | 3 | 2 | 7 |
| | 梗塞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 血管肥厚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 壊死 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 化膿性炎症 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | ラ氏島細胞過形成 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | 白血球増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

統計処理法：Fisher-Irwin検定

a)：統計学的有意差を示す(P≤0.05)

b)：統計学的有意差を示す(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。

主な臓器の非腫瘍性病変

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|------------|-----------|----|----|----|-----|------|----|----|----|-----|------|
| 投 与 量(ppm) | | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 |
| 臓 器 | 所見\検査動物数 | 50 | 13 | 11 | 17 | 50 | 50 | 8 | 11 | 10 | 49 |
| 甲 状 腺 | フィロトキシ | 8 | 7 | 10 | 9 | 15 | 10 | 3 | 7 | 4 | 18 |
| | 濾胞嚢胞 | 3 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 慢性炎症 | 1 | 0 | 0 | 1 | 2 | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| 臓 器 | 所見\検査動物数 | 50 | 14 | 11 | 17 | 50 | | | | | |
| 精 巢 | 出血 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | | | | | |
| | フィロトキシ | 3 | 2 | 3 | 1 | 6 | | | | | |
| | 精子減少 | 5 | 1 | 1 | 1 | 7 | | | | | |
| | 管腔内に細胞の残屑 | 2 | 1 | 1 | 1 | 7 | | | | | |
| | 石灰化 | 4 | 1 | 2 | 2 | 4 | | | | | |
| | 慢性炎症 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | | | | | |
| | 細胞の合体体 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | | | | | |
| | 血管肥厚 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | | | | | |
| | 間質細胞過形成 | 6 | 1 | 0 | 0 | 1 | | | | | |
| | 精液瘤 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| | 血管炎症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | | | | | |
| 臓 器 | 所見\検査動物数 | | | | | | 49 | 37 | 34 | 37 | 56 |
| 卵 巢 | 卵嚢嚢胞 | | | | | | 34 | 14 | 15 | 22 | 28 |
| | 卵巣嚢嚢胞 | | | | | | 5 | 16 | 18 | 14 | 7 |
| | フィロトキシ | | | | | | 11 | 13 | 13 | 14 | 17 |
| | 色素沈着 | | | | | | 17 | 17 | 13 | 19 | 18 |
| | 血液嚢胞 | | | | | | 3 | 6 | 2 | 5 | 3 |
| | 石灰沈着 | | | | | | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| | 血管拡張 | | | | | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |

統計処理法：Fisher-Irwin検定

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。

対照群と比較して、統計学的に有意差が認められた所見を次表に示す。

(数値は出現動物数/検査動物数)

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | | |
|------|---------------|-------|---------|---------|---------|---------|----|-------|-------|--------|--------|---------|----|
| | | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | TR | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | TR |
| 喉 頭 | 慢性炎症 | 1/49 | 0/13 | 0/11 | 0/17 | 5/50 | | 14/50 | 0/8 | 2/11 | 1/10 | ↓ 4/48 | |
| 肺 | 気管支周囲リンパ球浸潤 | 48/50 | ↓ 38/51 | 44/50 | ↓ 33/50 | 41/50 | | 42/50 | 41/50 | 44/50 | 42/50 | 38/50 | |
| | マクロファージ | 2/50 | 6/51 | 7/50 | ↑ 10/50 | ↑ 8/50 | | 3/50 | 1/50 | 3/50 | 1/50 | 3/50 | |
| 肝 | 炎症 | 54/60 | 51/60 | ↓ 43/60 | 48/59 | 51/60 | | 55/60 | 54/60 | 48/60 | 51/60 | 51/58 | |
| | 色素沈着 | 31/60 | 20/60 | ↓ 16/60 | 27/59 | 30/60 | | 35/60 | 38/60 | 30/60 | 37/60 | 38/58 | |
| | 壊死 | 19/60 | 15/60 | ↓ 10/60 | 13/59 | ↓ 9/60 | | 18/60 | 24/60 | 20/60 | 21/60 | 16/58 | |
| | マクロファージ | 6/60 | 15/60 | ↑ 20/60 | 15/59 | 14/60 | | 11/60 | 10/60 | 14/60 | 14/60 | 17/58 | |
| 脾 | マクロファージ | 5/60 | 6/60 | 11/60 | 12/60 | ↑ 13/59 | ↑ | 11/60 | 10/60 | 11/60 | 8/60 | 17/59 | |
| | リンパ系減少 | 3/60 | 8/60 | 5/60 | 7/60 | ↑ 13/59 | ↑ | 5/60 | 4/60 | 7/60 | 8/60 | 9/59 | |
| | 腔外造血亢進 | 11/60 | 11/60 | 10/60 | 10/60 | 17/59 | | 10/60 | 5/60 | 17/60 | 13/60 | ↑ 19/59 | ↑ |
| 腎 | 尿管管周囲色素沈着 | 6/60 | 4/60 | 2/60 | 2/60 | 6/60 | | 3/60 | 3/60 | 9/60 | 7/60 | ↑ 13/60 | ↑ |
| | 乳頭壊死 | 0/60 | 1/60 | ↑ 5/60 | 3/60 | ↑ 7/60 | ↑ | 0/60 | 2/60 | ↑ 6/60 | ↑ 5/60 | ↑ 8/60 | ↑ |
| | 髄質沈着 | 0/60 | 0/60 | 4/60 | 2/60 | 4/60 | | 0/60 | 0/60 | ↑ 7/60 | 3/60 | 4/60 | |
| 卵 巢 | 卵胞遊離 | | | | | | | 34/49 | 14/37 | 16/34 | 22/37 | ↓ 28/56 | |
| 精 囊 | 慢性炎症 | 28/51 | 7/19 | 5/15 | 4/19 | ↓ 18/50 | | | | | | | |
| 盲 腸 | リンパ小動脈形成 | 7/50 | 0/12 | 0/10 | 1/15 | ↑ 15/50 | | 12/50 | 0/6 | 2/10 | 1/9 | 9/50 | |
| 結 腸 | リンパ小動脈形成 | 7/50 | 0/13 | 1/11 | 0/17 | ↓ 1/50 | | 3/50 | 0/8 | 1/11 | 0/9 | 2/49 | |
| リンパ節 | 色素沈着したマクロファージ | 36/50 | 6/14 | 4/12 | 3/14 | ↓ 23/47 | | 40/49 | 4/10 | 5/14 | 3/11 | ↓ 24/48 | |
| ハタゲ腺 | 慢性炎症 | 31/50 | 7/14 | 5/12 | 5/18 | 28/50 | | 34/50 | 6/13 | 8/13 | 4/11 | ↓ 23/49 | |
| 外涙腺 | マクロファージ | 8/50 | 5/12 | 9/11 | 9/16 | ↑ 14/50 | | 5/45 | 2/7 | 6/11 | 2/10 | 8/47 | |

統計処理法：Fisher-Irwin検定

TR；Cochran-Armitageの傾向検定

(↑↓；p ≤ 0.05, ↑↓；p ≤ 0.01)

種々の臓器の病理組織学的変化は、マウスに自然発生する所見であり、生物学的に意義がないと考えられた。検体投与に関連する変化として500ppm投与群雌及び1000ppm投与群雄で脾の色素沈着量の増加が認められた。沈着量の程度を点数化し、群毎の平均値を次表に示した。

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|------------|------------|----|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|-----|------|-----|
| | | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | |
| 投 与 量(ppm) | | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | |
| 検 査 動 物 数 | | 60 | 60 | 60 | 60 | 59 | 60 | 60 | 60 | 60 | 59 | |
| 脾 | (色素沈着量の程度) | 評点 | | | | | | | | | | |
| | な | 0 | 2 | 4 | 3 | 1 | 2 | 1 | 3 | 2 | 3 | 4 |
| | 軽 | 1 | 40 | 32 | 43 | 27 | 9 | 36 | 37 | 42 | 16 | 9 |
| | 中 | 2 | 17 | 19 | 8 | 23 | 27 | 21 | 18 | 15 | 18 | 21 |
| | 重 | 3 | 1 | 4 | 6 | 7 | 19 | 2 | 2 | 1 | 20 | 21 |
| | 4 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 | |
| 群 平 均 値 | | | 1.3 | 1.4 | 1.3 | 1.7 | 2.2 | 1.4 | 1.3 | 1.3 | 2.1 | 2.2 |

群平均値：Σ(動物数×各評点) / 1群の動物数

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。

色素はH&E染色標本上で金茶色を呈する顆粒状物質であり、喰食細胞内のヘムジ
テリンに一致する物質であった。

腫瘍性病変

すべての腫瘍性病変を次表に示す。

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。

腫瘍性病変

| 性 別 | | | 雄 | | | | | 雌 | | | | |
|--------------------------|--------------|-----------------|-----------|----|----|-----|------|----|----|----|-----|------|
| | | | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 |
| 投 与 量 (ppm) | | | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 |
| 死亡 時期 | 臓 器 | 腫 瘍 名 | 腫 瘍 発 生 数 | | | | | | | | | |
| 0 52 週 死 亡 | 造 血 系 組 織 | 悪性リンパ球性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性組織球性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 肺 | 肺胞/気管支腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 肺胞/気管支癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 検 査 動 物 数 | | | 0 | 3 | 1 | 4 | 6 | 1 | 2 | 2 | 2 |
| 52 週 屠 殺 | 造 血 系 組 織 | 悪性混合性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 皮下組織 | 血 管 腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺 | 肺胞/気管支癌(M) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肝 | 肝細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 子 宮 | 子宮内膜間質性カリフ (B) | / | / | / | / | / | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 検 査 動 物 数 | | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 52 578 週 死 亡 | 造 血 系 組 織 | 悪性リンパ球性リンパ腫 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| | | 線維性組織球腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | 甲 状 腺 | 濾胞細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺 | 肺胞/気管支癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 肺胞/気管支腺腫(B) | 0 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 |
| | 肝 | 肝細胞癌(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫(M) | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 肝細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 脾 | 血管肉腫(M) | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 膵 | ラ氏島細胞癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 子 宮 | 子宮内膜間質性カリフ (B) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 血管肉腫(M) | | / | / | / | / | / | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | |
| ハタチ腺 | 腺 腫 (B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 検 査 動 物 数 | | | 5 | 10 | 10 | 13 | 12 | 5 | 6 | 9 | 8 | 14 |

(B) : 良性腫瘍、 (M) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher - Irwin検定

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。

腫瘍性病変

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|-------------------|-----------|-------------------------------------------|------------|----|-----|------|----|----|----|-----|------|---|
| | | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | |
| 投 与 量 (ppm) | | | | | | | | | | | | |
| 死亡 時期 | 臓 器 | 腫 瘍 名 | 腫 瘍 発 生 数 | | | | | | | | | |
| 78 週 屠 殺 | 病 変 部 膚 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性混合性肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 造 血 系 組 織 | 悪性肉腫 ¹⁾ 球性肉腫 ²⁾ (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 | 3 | 1 | 0 |
| | | 線維性組織球腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性組織球性肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | | 顆粒球性白血病(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性肉腫(分類不能)(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 組織球肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | | 皮下組織 | 線 維 肉 腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 上皮小体 | 腺 腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺 | 肺胞/気管支腺腫(B) | 3 | 3 | 2 | 4 | 4 | 5 | 3 | 2 | 5 | 3 |
| | | 肺胞/気管支癌(M) | 0 | 3 | 4 | 2 | 0 | 0 | 3 | 1 | 3 | 0 |
| | 肝 | 肝細胞腺腫(B) | 5 | 4 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 肝細胞癌(M) | 1 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫(M) | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 胆 囊 | 腺 腫 (B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 脾 | 血管肉腫(M) | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 卵 巢 | 悪性顆粒膜/莖膜細胞腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 囊胞状腺腫(B) | / | / | / | / | / | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | | 黄 体 腫(B) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 子 宮 | 子宮内膜間質性肉腫 ¹⁾ (B) | / | / | / | / | / | 3 | 2 | 2 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 |
| | | 平滑筋腫(B) | / | / | / | / | / | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(M) | / | / | / | / | / | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 平滑筋肉腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| | 乳 腺 | 癌 (M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 腺 胃 部 | 腺 腫 (B) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ハ-タ-腺 | 腺 腫 (B) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 検 査 動 物 数 | | 45 | 37 | 39 | 33 | 32 | 44 | 42 | 39 | 40 | 33 | |

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

統計処理法: Fisher - Irwin検定

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。

腫瘍性病変

| 性 別 | | 雄 | | | | | 雌 | | | | | |
|-----------|-------|------------------|-------|----|-----|------|----|----|----|-----|------|---|
| | | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | 0 | 5 | 50 | 500 | 1000 | |
| 投与量 (ppm) | | | | | | | | | | | | |
| 死亡時期 | 臓器 | 腫瘍名 | 腫瘍発生数 | | | | | | | | | |
| 全動物 | 皮膚 | 扁平上皮乳頭腫(B) | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 造血系組織 | 悪性混合性リウマチ腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 悪性リウマチ球性リウマチ腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3 |
| | | 線維性組織球腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | | 悪性組織球性リウマチ腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| | | 顆粒球性白血病(M) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 悪性リウマチ腫(分類不能)(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 組織球肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 皮下組織 | 線維肉腫(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 血管腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 甲状腺 | 濾胞細胞腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | 上皮小体 | 腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 肺 | 肺胞/気管支腺腫(B) | 3 | 5 | 3 | 8 | 4 | 5 | 3 | 4 | 5 | 4 |
| | | 肺胞/気管支癌(M) | 0 | 4 | 4 | 2 | 1 | 0 | 3 | 1 | 4 | 0 |
| | 肝 | 肝細胞腺腫(B) | 5 | 4 | 2 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| | | 肝細胞癌(M) | 1 | 1 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 血管肉腫(M) | 2 | 1 | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 胆嚢 | 腺腫(B) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 脾 | 血管肉腫(M) | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| | 膵 | ラ氏島細胞癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | 卵巣 | 悪性顆粒膜/莢膜細胞腫(M) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 嚢胞状腺腫(B) | / | / | / | / | / | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| | | 黄体腫(B) | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 子宮 | 子宮内膜間質性リウマチ腫(B) | / | / | / | / | / | 4 | 2 | 4 | 1 | 0 |
| | | 血管肉腫(M) | / | / | / | / | / | 1 | 3 | 3 | 0 | 1 |
| | | 平滑筋腫(B) | / | / | / | / | / | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | 子宮内膜間質性肉腫(M) | / | / | / | / | / | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 平滑筋肉腫(M) | | / | / | / | / | / | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | |
| 乳腺 | 癌(M) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| 腺胃部 | 腺腫(B) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| ハタゲ腺 | 腺腫(B) | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | |
| 腫瘍数 | 良 性 | 9 | 10 | 7 | 12 | 9 | 12 | 9 | 8 | 7 | 9 | |
| | 悪 性 | 5 | 7 | 10 | 8 | 2 | 10 | 13 | 10 | 13 | 9 | |
| 腫瘍総数 | | 14 | 17 | 17 | 20 | 11 | 22 | 22 | 18 | 20 | 18 | |
| 腫瘍を持つ動物数 | | 12 | 13 | 15 | 18 | 9 | 19 | 17 | 16 | 17 | 16 | |
| 検査動物数 | | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | 60 | |

(B) : 良性腫瘍、 (M) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher - Irwin検定

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。

検体投与と関連した腫瘍性病変の発生は認められなかった。腫瘍発生数の統計学的分析において、対照群と投与群の間に腫瘍発生率の有意な差はなかった。

以上の如く、テフフェゾド投与の影響として、500ppm投与群で網状赤血球数及び脾の色素沈着増加が認められた。また、1000ppm投与群で溶血性貧血を示唆する血液学的変化が観察され、ヘマトクリット濃度、脾の色素沈着、棘状赤血球数及び多染性赤血球数が増加した。最高投与量の1000ppmにおいても発がん性は認められなかった。従って、テフフェゾドをマウスに78週間にわたり混餌投与した場合の最大無作用量は50ppm（雄；8mg/kg/日、雌；9mg/kg/日）と結論された。

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。

6. 繁殖に及ぼす影響及び催奇形性

(1) ラットにおける繁殖試験

[資料No.6-(1)]

試験機関: Rohm and Haas Co.

(米国) [GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度: %

試験動物: CrI:CD BRラット (投与開始時約6週齢、体重; 雄 234g、雌 188g)

1群雌雄各25匹

試験期間: P₁世代; 投与開始からF₁仔離乳後7週までの24週間

P₂世代; 離乳時からF₂仔離乳後7週までの28週間

(投与開始1991年2月21日、最終解剖1992年1月17日)

投与方法: 検体を適量のアトンをういて0(対照)、10、150及び2000ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂取させた。飼料は2週間に1回調製した。

投与量設定根拠:

試験項目: 概要を次表にまとめた。

一般状態及び死亡率; 各世代の親動物について試験期間中毎日一般状態及び生死を観察し、週1回詳細な検査を行った。

体重及び摂餌量; 各世代の親動物について体重及び摂餌量を交配前期間に週1回測定した。妊娠動物の体重及び摂餌量は妊娠0、7、14及び21日並びに分娩母体の体重は分娩後0、7、14及び21日に測定した。

検体摂取量; 雌雄の育成期間及び雌の妊娠期間中の検体摂取量を測定した。

交配方法及び交尾・妊娠の確認; 各世代とも育成期間終了後、雄1匹と雌1匹を同居させて交配した。膣栓及び膣洗浄液中の精子により交尾を確認(妊娠0日)した。交配期間は最長3週間とした。

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。

| 世代 | 期間(週間) | 作業手順 | 試験項目 |
|----------------|----------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P ₁ | 育成(10週間) | | 体重、摂餌量を週1回測定。一般状態を毎日観察。 |
| | 交配(3週間) | 雌雄1対1で交配。交尾は腔栓及び精子で確認(妊娠0日)。 | 交配状況の観察。 |
| | 妊娠(3週間) | | 妊娠0、7、14、及び21日目に体重及び摂餌量を測定。 |
| | 出産 | | 出産状況の観察。 |
| | 哺育(3週間) | 出産後4日目各同腹仔数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合は雌雄計8匹)。 | 生産仔数・死産仔数、性別、外表異常、一般状態を観察。 出産0日目及びその後週1回母動物の体重測定。 哺育0、4、7、14及び21日目に生存仔数、仔体重測定。途中死亡及び4日目淘汰仔について剖検。 |
| P ₂ | 離乳 | 継代用の各群雌雄各25匹を各腹から無作為に選抜。 | 継代用以外の仔動物を屠殺し剖検。 親動物を屠殺・剖検。 0、2000ppm群について所定の臓器・組織の病理組織学的検査。 |
| | 育成(14週間) | (P ₁ 世代に準ずる) | (P ₁ 世代に準ずる) |
| | 交配(3週間) | (P ₁ 世代に準ずる) | (P ₁ 世代に準ずる) |
| | 妊娠(3週間) | (P ₁ 世代に準ずる) | (P ₁ 世代に準ずる) |
| | 出産 | (P ₁ 世代に準ずる) | (P ₁ 世代に準ずる) |
| | 哺育(3週間) | (P ₁ 世代に準ずる) | (P ₁ 世代に準ずる) |
| | 離乳 | | 親及び仔動物共離乳時に屠殺・剖検 親動物について0、2000ppm群の所定臓器・組織の病理組織学的検査。 |

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。

繁殖性に関する指標；哺育0日に、各雌親動物について出産仔数、生存仔数、及び性別を調査した。また、仔動物については、一般状態を毎日観察し、哺育0、4、14及び21日に生存仔数、並びに体重を測定した。

交配、妊娠、出産及び哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{雄交尾率(\%)} = \frac{\text{交尾確認雄動物数}}{\text{交配に用いた雄動物数}} \times 100$$

$$\text{雌交尾率(\%)} = \frac{\text{交尾確認雌動物数}}{\text{交配に用いた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{雄妊孕率(\%)} = \frac{\text{雌を妊娠させた雄動物数}}{\text{交尾確認雄動物数}} \times 100$$

$$\text{雌妊娠率(\%)} = \frac{\text{妊娠した雌動物数}}{\text{交尾確認雌動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率(\%)} = \frac{\text{生存仔を出産した雌動物数}}{\text{妊娠した雌動物数}} \times 100$$

妊娠期間 = 交尾確認日を0日とし、出産日を含めた。

$$\text{出産仔率(\%)} = \frac{\text{分娩後0日の生存仔数}}{\text{分娩後0日の出産仔の総数}} \times 100$$

$$\text{新生仔生存率(\%)} = \frac{〔1腹当たりの出産仔率(\%)〕の合計}{\text{腹数}}$$

$$\left[\text{1腹当たりの新生仔生存率(\%)} = \frac{\text{分娩後4日(同腹仔数調整前)の生存仔数}}{\text{分娩後0日の生存仔数}} \times 100 \right]$$

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。

$$\text{哺育率(\%)} = \frac{[\text{1腹当たりの新生仔生存率(\%)}] \text{の合計}}{\text{腹 数}}$$

$$\left[\text{1腹当たりの新生仔生存率(\%)} = \frac{\text{分娩後7,14あるいは21日の生存仔数}}{\text{分娩後4日(同腹仔数調整後)の生存仔数}} \times 100 \right]$$

$$\text{性 比(\%)} = \frac{\text{雄生存仔数}}{\text{雌雄生存仔数}} \times 100$$

統計学的分析；Dunnettの検定法、Fisherの直接確率法あるいはMann-Whitney U 検定法を用いた。

病理学的検査；各世代の親及び仔動物は屠殺または死亡時に剖検し、親動物については対照群及び2000ppm投与群並びに死亡または切迫屠殺動物の以下の臓器・組織の病理標本を作製し、鏡検した。

精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、子宮頸管、膈、脾、肝、下垂体、肉眼的病変部

脾及び肉眼的病変部については150ppm投与群も検査を実施した。

試験結果；結果を次表に示した。

親動物；各世代とも一般状態に投与関連性の変化は認められなかった。

検体投与に関連のある変化として2000ppm投与群雄の両世代で体重及び摂餌量の僅かな減少が認められた。

繁殖性に関しては、各世代とも交尾率、妊娠率に異常はなかったが、2000ppm投与群では投与に関連のある所見として、P₁及びP₂世代において分娩しない妊娠動物数（非出産率）の増加が認められた。これらの動物では剖検で着床痕/胎仔物質が確認された。また、P₂世代のみで分娩困難による死亡数の増加が認められ、剖検では子宮角及び頸部の胎仔残存及び胎盤遺残が認められた。P₂世代では最終屠殺動物で平均着床数の減少も認められた。

尚、P₂世代の2000ppm投与群で妊娠期間の有意な延長が認められ、試験施設の背景データ（13交配の妊娠期間21.2～22.7日 平均22.2日）と比較した場合にも僅かな延長が認められたものの、その差は僅かであり、P₁世代では認められず、また、妊娠の開始及び終了の判定方法には幅があるので、この結果は明確ではないと考えられた。

病理組織学的検査において、P₁及びP₂世代の2000ppm投与群雌雄の脾で色素沈着量増加及び髓外造血亢進が認められた。脾の色素沈着量増加は150ppm投

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。

あった。

仔動物；F₁仔に投与関連性の変化は認められなかった。2000ppm投与群のF₂仔において平均出産仔数並びに哺育0及び4日の平均生存 仔数の減少が認められ、いずれも統計学的有意差はないものの、試験施設の背景データと比較した場合に低値が認められた。

尚、F₁仔において10ppm投与群で哺育0日に体重の有意な減少が認められたが、これは本群の母体の同腹仔数が他の群よりも多いためであり、投与に関連のある変化とは考えられなかった。

以上の如く、*7α-フェリゾド*投与の影響として2000ppm投与群の両世代の雄で体重及び摂餌量の僅かな低下、雌で分娩しない妊娠動物数の増加が認められた。また、同群のF₂世代で分娩時死亡数の増加、平均着床数の減少が認められた。親動物の病理学的検査では両世代共2000ppm投与群の雌雄で脾の色素沈着量増加及び髄外造血の亢進を認め、色素沈着の増加は150ppm投与群の雌でも観察された。仔に対しては2000ppm投与群のF₂仔で出産仔数並びに哺育0及び4日の生存仔数の減少が認められた。

これらの結果から、本試験において親動物の最大無影響量は雄で150ppm、雌で10ppm(0.9～1.0mg/kg/日)、繁殖に対する最大無作用量は150ppm(雄:11.5～13.6mg/kg/日、雌:12.8～14.5mg/kg/日)と結論された。

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。

| 世 代 | | 親: P ₁ | | 仔: F ₁ | | 親: P ₂ | | 仔: F ₂ | | | |
|--------------------------|------|-----------------------------------|---------------|-------------------|----------------|-------------------|-----------------|-------------------|----------------|-------|-------|
| 投 与 量(ppm) | | 0 | 10 | 150 | 2000 | 0 | 10 | 150 | 2000 | | |
| 供 試 動 物 数 | 雄 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | | |
| | 雌 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 25 | 24 | | |
| 生育期間中の検体採取量 (mg/kg/日) | 雄 | - | 0.8 | 11.5 | 154.8 | - | 0.9 | 13.6 | 184.8 | | |
| | 雌 | - | 0.9 | 12.8 | 171.1 | - | 1.0 | 14.5 | 200.1 | | |
| 一 般 状 態 | | 雌雄ともに被験物質投与に起因すると思われる症状は認められなかった。 | | | | | | | | | |
| 死 亡 率 (%) | 雄 | 0 | 0 | 0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | | |
| | 雌 | 0 | 4.0 | 0 | 4.0 | 0 | 0 | 8.0 | 12.0 | | |
| 生育期間中の 体重増加量(g) | 雄 | 331.1 | 307.2 | 310.0 | 295.1↓ | 513.4 | 536.3 | 498.4 | 468.6 | | |
| | 雌 | 133.7 | 142.2 | 133.8 | 127.3 | 243.8 | 250.7 | 253.1 | 235.5 | | |
| 生育期間中の 平均摂取量(g/rat/日) | 雄 | 31.9 | 30.4 | 30.1 | 29.7 | 32.2 | 32.4 | 31.5 | 30.2 | | |
| | 雌 | 22.7 | 23.3 | 22.5 | 22.4 | 22.9 | 22.5 | 23.0 | 21.8 | | |
| 交 尾 率 (%) | 雄 | 92 (23/25) | 84 (21/25) | 92 (23/25) | 79 (19/24) | 68 (17/25) | 67 (16/24) | 67 (16/24) | 71 (17/24) | | |
| | 雌 | 92 (23/25) | 84 (21/25) | 92 (23/25) | 80 (20/25) | 76 (19/25) | 100↑ (25/25) | 88 (22/25) | 92 (22/24) | | |
| 妊 娠 率 (%) (孕) | 雄 | 100 (23/23) | 86 (18/21) | 83 (19/23) | 84 (16/19) | 94 (16/17) | 94 (15/16) | 100 (18/16) | 94 (16/17) | | |
| | 雌 | 100 (23/23) | 86 (18/21) | 83 (19/23) | 85 (17/20) | 95 (18/19) | 88 (22/25) | 91 (20/22) | 91 (20/22) | | |
| 非 出 産 率 (%) | | 0 (0/23) | 0 (0/18) | 0 (0/19) | 11.8 (2/17) | 0 (0/18) | 9.1 (2/22) | 5 (1/20) | 15 (3/20) | | |
| 出 産 時 死 亡 率 (%) | | 0 (0/23) | 5.6 (1/18) | 0 (0/19) | 0 (0/17) | 0 (0/18) | 0 (0/22) | 5 (1/20) | 10 (2**/20) | | |
| 出 産 率 (%) | | 100 (23/23) | 94 (17/18) | 100 (19/19) | 88 (15/17) | 100 (18/18) | 91 (20/22) | 85 (17/20) | 85 (17/20) | | |
| 妊 娠 期 間 (日) (母 数) | | 22.5 (13) | 22.1 (10) | 22.8 (12) | 22.8 (9) | 22.3 (10) | 22.6 (11) | 22.7 (13) | 23.1↑ (12) | | |
| 肉 眼 的 病 理 検 査 | | 雌雄ともに被験物質投与に起因すると思われる症状は認められなかった。 | | | | | | | | | |
| 病 理 組 織 学 的 検 査 | 脾 | 色素沈着増加 (中等度) | 雄 | 0/25 | 0/25 | 0/25 | 1/25 | 1/25 | 0/25 | 0/25 | 11/25 |
| | | 雌 | 1/25 | 2/25 | 8/25 | 17/24 | 1/25 | 1/25 | 8/25 | 17/25 | |
| | 髓外造血 | 雄 | 5/25 | 7/25 | 3/25 | 16/25 | 11/25 | 12/25 | 7/25 | 17/25 | |
| | | 雌 | 5/25 | 7/25 | 9/25 | 13/24 | 8/25 | 9/25 | 8/25 | 15/25 | |
| 平 均 着 床 数 | | | | | | 15.6 | 15.2 | 13.9 | 11.2↓ | | |

統計処理法: Dunnettの検定(↑↓: p<0.05)

*: 申請者が報告書をもとにして、算出した。

** : 2匹とも死亡前に出産仔を出産したので、出産動物とした。しかし、この2匹は
出産が完了していないので平均同腹出産仔数には含めなかった。

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。

| 世 代 | | 親: P ₁ | | 仔: F ₁ | | 親: P ₂ | | 仔: F ₂ | | |
|---------------|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|
| 投 与 量 (ppm) | | 0 | 10 | 150 | 2000 | 0 | 10 | 150 | 2000 | |
| 仔 | 平均同親出産仔数 | 13.8 (317/23) | 15.2 (276/17) | 14.3 (271/19) | 13.9 (208/15) | 13.7 (247/18) | 14.5 (290/20) | 13.3 (239/17) | 11.6 (174/15) | |
| | 出 産 仔 率 (%) | 99.7 (316/317) | 98.6 (272/276) | 97.4 (264/271) | 100.0 (208/208) | 98.0 (242/247) | 97.6 (283/290) | 93.7 (224/239) | 93.7 (163/174) | |
| | 性 比 (%) | 51 (162/154) | 51 (138/134) | 48 (127/137) | 49 (101/107) | 50 (120/122) | 48 (135/148) | 48 (107/117) | 51 (88/75) | |
| | 新生仔生存率 (%) | 99 (13.5/13.7) | 96 (15.4/16.0) | 92 (13.1/13.9) | 96 (12.2/13.9) | 89 (12.4/13.4) | 96 (13.5/14.2) | 96 (12.1/12.4) | 89 (9.9/10.9) | |
| | 哺 育 率 (%) | 哺 育 7日 | 99 (7.7/7.7) | 96 (7.8/8.0) | 100 (7.4/7.4) | 98 (7.4/7.5) | 97 (7.1/7.1) | 99 (7.9/8.0) | 99 (7.1/7.2) | 92 (7.1/7.3) |
| | | 哺 育 14日 | 97 (7.5/7.7) | 91 (7.2/8.0) | 97 (7.2/7.4) | 98 (7.4/7.5) | 91 (6.8/7.1) | 86 (6.9/8.0) | 88 (6.2/7.2) | 84 (6.5/7.3) |
| | | 哺 育 21日 | 97 (7.5/7.7) | 91 (7.2/8.0) | 97 (7.2/7.4) | 98 (7.4/7.5) | 89 (6.6/7.1) | 86 (6.8/8.0) | 88 (6.2/7.2) | 84 (6.5/7.3) |
| | 物 | 体 重 (g) | | | | | | | | |
| | | 哺 育 0日 | 7.1 | 6.3↓ | 7.0 | 7.0 | 6.6 | 6.5 | 6.8 | 7.1 |
| | | 哺 育 4日 | 調 整 前 | 11.9 | 10.4 | 11.8 | 11.6 | 11.4 | 10.7 | 11.7 |
| 調 整 後 | | | 12.0 | 10.4 | 11.8 | 11.6 | 11.5 | 10.8 | 11.8 | 12.5 |
| 哺 育 7日 | | 18.7 | 17.0 | 19.1 | 19.1 | 18.1 | 16.9 | 18.8 | 19.7 | |
| 哺 育 14日 | | 37.4 | 36.8 | 38.9 | 37.8 | 37.8 | 37.1 | 40.0 | 38.2 | |
| 哺 育 21日 | 57.9 | 56.2 | 63.1↑ | 57.9 | 60.2 | 56.9 | 62.2 | 57.1 | | |
| 肉 眼 的 病 理 検 査 | 検 査 対 象 仔 数 (うち死産仔数) | 257 (1) | 204 (2) | 206 (6) | 134 (0) | 224 (4) | 255 (7) | 218 (13) | 148 (9) | |
| | 奇 形 | 片側小頭球/母数数 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| | | 小頭球/母数数 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| | | 無尾/母数数 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| | | 腰W-7/母数数 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 |
| | | 合計/母数数 | 1/1 | 0/0 | 2/2 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 1/1 | 0/0 |
| | 変 異 | 腎盂拡張/母数数 | 1/1 | 2/2 | 4/4 | 0/0 | 3/3 | 6/4 | 4/3 | 8/3 |
| | | 合計/母数数 | 1/1 | 2/2 | 4/4 | 0/0 | 3/3 | 6/4 | 4/3 | 8/3 |

統計処理法: Dunnettの検定 (↑↓: p<0.05)