

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

6. 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 T-9-2)

試験機関: ハンテッドン ライフサイエンス(株)

報告書作成年: 2002 年 [GLP 対応]

検体純度 :
供試動物 : Sprague-Dawley 系ラット(IGS Br:SD)、6 週齢、体重; 雄 178~220g、雌 143~193g、1 群雌雄各 10 匹
試験期間 : 13 週間(2001 年 9 月 28 日~2002 年 1 月 1 日)
投与方法 : 検体を 0、400、2000 および 5000ppm の濃度で粉末飼料に混入し、13 週間にわたって自由摂食させた。
【投与量設定根拠】

観察・検査項目および結果:

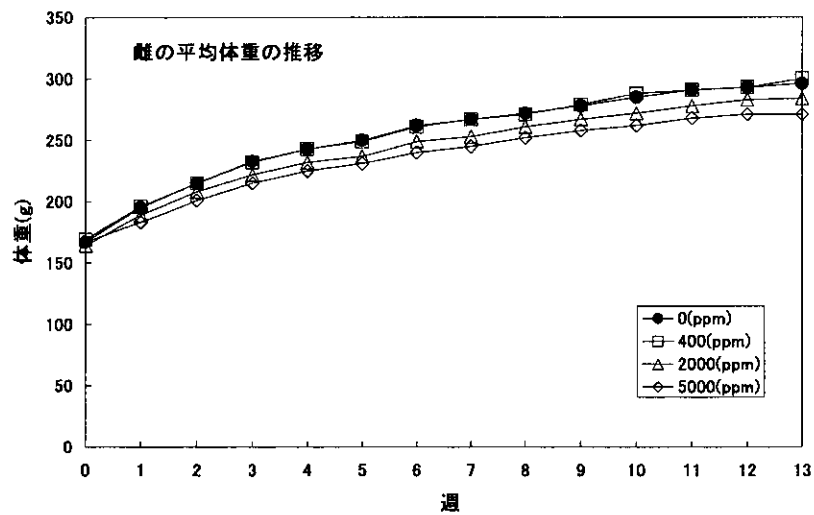
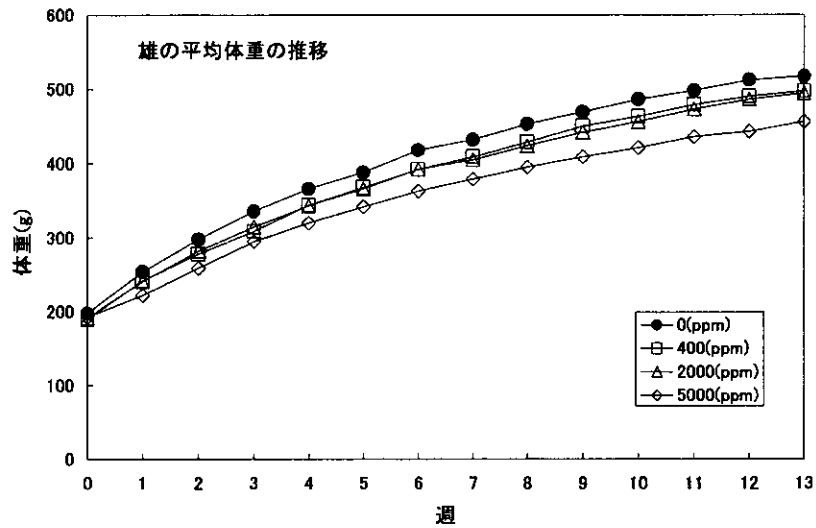
一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に関連する所見は認められなかった。

体重変化 ; 投与期間中全動物の体重を毎週測定した。

次頁に雄、雌の体重の推移と体重増加量を示した。13 週間の投与期間中の 5000ppm 投与群雌雄動物における体重増加量は、対照群と比較して低値を示し、統計的に有意差が認められた。400 および 2000ppm 投与群動物の体重増加量は、対照群との間に差は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。



投与量(ppm)		0	400	2000	5000
体重増加量 (g)	雄	319	307	302	↓263
	雌	129	131	120	↓104

↓: $p \leq 0.01$ (Williams' test)

摂餌量及び食餌効率; 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率を算出した。

13週間の投与期間中の摂餌量は、対照群と比較して5000ppm投与群動物で低値を示し、雄では統計的な有意差が認められた。400および2000ppm投与群は、試験期間を通じて対照群との差は認められなかった。

5000ppm投与群雌雄の食餌効率は、対照群と比較してわずかに低値(雄約11%減、雌約10.5%減)であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

投与量(ppm)		0	400	2000	5000
摂餌量 (g/rat/週)	雄	183	173	176	↓168
	雌	126	128	123	117

↓: p<0.05(Williams' test)

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)		400	2000	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	27	139	355
	雌	29	146	360

詳細な状態の観察: 投与開始前及び投与第2、4、8及び12週に、全ての動物について実施した。

手取り観察 : 痙攣、ケージからの取り出しやすさ、眼球突出、流涙、眼瞼閉鎖、立毛、取り扱い時の反応、振戦、攣縮、流涎、取り扱い時の異常発声について観察した。

検体投与に関連すると考えられる対照群との差は認められなかった。

標準アリーナ内観察: 活動回数を計数するため、床に同じ大きさに6分画を書き込んだ標準アリーナ(約653×500mm)内に動物を置いた。1分間の記録時間の間、活動回数、覚醒状態、痙攣、排糞数、歩行、身繕い、立毛、姿勢、立ち上がり回数、振戦、攣縮、排尿について観察した。

対照群と統計的に有意差が認められた検査項目について示す。

活動回数:

対照群と比較すると、第2週ではすべての投与群雄、第4週では2000又は5000ppm投与群雄で活動回数の有意な増加および増加傾向を示した。400又は2000ppm投与群雄の第8週及び12週においても、対照群と比較して増加傾向を示した。しかし、この増加に用量相関性は認められず、各測定時のすべての群平均値は投与前に記録された値より低値であったことから、検体の影響ではないと考えられた。

活動回数 検査時期(週)	用量(ppm)							
	雄				雌			
	0	400	2000	5000	0	400	2000	5000
0	27	28	26	30	33	31	37	32
2	10	19	18	↑22	30	27	35	29
4	8	12	↑19	↑17	34	34	34	33
8	11	20	21	12	27	31	29	30
12	10	18	20	15	29	30	30	26

↑: p<0.05(Williams' test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある。

立ち上がり回数;

雄の対照群では投与前から低い値を示す個体が多く、投与期間中も比較的低値で推移した。これに対し、5000ppm投与群の雄で第2週の立ち上がり回数が対照群と比較して高値を示したが、明らかな用量相関性は認められなかった。(申請者注:同群の立ち上がり回数の高値は第2週のみであり、持続性がないことから、偶発的な変動で検体の影響ではないと考えられる。)

立ち上がり回数 検査時期(週)	用量(ppm)							
	雄				雌			
	0	400	2000	5000	0	400	2000	5000
0	11	13	11	15	15	12	15	12
2	5	7	9	↑10	12	12	15	12
4	3	7	9	6	16	15	16	14
8	5	11	9	5	13	16	15	13
12	5	6	7	6	12	12	13	9

↑:p<0.05(Williams' test)

機能検査 : 投与開始前及び投与第2、4、8及び12週に、全ての動物について実施した。

マニピュレーション; 接近反応、体温、体重、握力(前肢及び後肢)、着地開脚幅、瞳孔反射、正向反射、驚愕反射、尾つまみ反射、接触反応について測定、記録した。

対照群と統計的に有意差が認められた検査項目について示す。

体温;

5000ppm投与群雄の投与期間中及び2000ppm投与群雄の第8、12週に、平均体温が対照群と比較して高値を示した。しかし、用量相関性は明らかでなく、雌においてはこの傾向は認められなかったことから、検体の影響ではないと考えられた。

	検査時期(週)	用量(ppm)							
		雄				雌			
		0	400	2000	5000	0	400	2000	5000
体温 (°C)	0	38.1	38.2	38.2	38.2	38.4	38.3	38.2	38.4
	2	38.0	38.0	38.1	38.4	38.6	38.6	38.5	38.6
	4	37.9	38.0	38.1	↑38.4	38.9	38.9	38.8	38.8
	8	38.1	38.4	↑38.7	↑38.6	38.8	39.0	38.8	38.7
	12	38.1	38.3	↑38.7	↑38.5	39.0	38.7	38.9	38.6

↑:p<0.05、↑↑:p<0.01(Williams' test)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。
 自発運動量：自動化装置(Coulbourn Infra-Red Activity Monitoring System)を用いて測定した。

検体投与に関連すると考えられる対照群との差は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前、全ての供試動物について眼を検査した。投与第 13 週では対照群及び 5000ppm 群の全ての動物について検査した。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了時に全生存動物についてペントバルビタールナトリウムを腹腔内に投与し、ヘパリンを添加した前灌流液続いてグルタルアルデヒド/パラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定し、脳重量を測定した。脳は第一頸部脊髄神経上部の脊髄から離断し、嗅脳を除去した。大脳半球頭側部から小脳の最尾部までの長さ及び、大脳半球の最も広い部分の幅を測定した。

5000ppm 投与群雄の群平均絶対重量に、対照群と比較してわずかな低値が認められた。脳重量減少に関連した病理組織学的所見はなかったため、この所見は 5000 ppm 投与群雄で認められた体重の低値に関連したものと考えられた。

	用量(ppm)							
	雄				雌			
	0	400	2000	5000	0	400	2000	5000
体重(屠殺時, g)	526.8	504.4	503.3	↓459.3	298.4	300.8	287.8	279.5
脳重量(g)	1.78	1.72	1.71	↓1.68	1.60	1.62	1.61	1.63

↓: $p \leq 0.05$, ↓↓: $p \leq 0.01$ (Williams' test)

肉眼的病理検査：試験終了時に全生存動物を対象に検査した。

肉眼的異常は認められなかった。

病理組織学的検査：対照群及び 5000ppm 群の雌雄各 5 匹について以下の組織の病理標本を作成し検鏡した。

前脳、中脳、小脳及び脳橋、延髄、両眼、視神経、腓腹筋、脊髄、ガッセル(三叉)神経節、背根神経節、背根線維、腹根線維、坐骨神経、脛骨神経
 これらの組織の横断面及び縦断面を評価した。

坐骨神経及び脛骨神経は樹脂包埋し、薄切後、トルイジン青で染色した。その他はパラフィン包埋し、H.E染色した。

検査組織に、検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、5000ppm 投与群雌雄において体重増加量、摂餌量及び食餌効率の低値が認められた。神経毒性に関して、雌雄いずれにも詳細な状態の観察、機能検査および一般状態観察所見において投与に関連した異常は認められなかった。また、病理組織学的検査においても、投与に関連すると考えられる所見は何ら認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は雌雄とも2000ppm(雄 139mg/kg/日、雌 146mg/kg/日)であると判断される。また、試験期間中明らかな神経毒性所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

7. 反復経口投与毒性および発がん性

1) 1年間反復経口投与毒性

(1) イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 T-10)

試験機関：(株)実医研

報告書作成年：2000年[GLP対応]

検体の純度 :

試験動物 : ビーグル犬(Marshall Beagle)、6ヶ月齢、体重; 雄8.7~11kg、雌8.1~9.6kg、1群
雌雄各4匹

試験期間 : 52週間(雄; 1999年6月24日~2000年6月22日、雌; 1999年6月24日~
2000年6月23日)

方 法 : 検体をゼラチンカプセルに封入し、0、4、20 および 100mg/kg/日の用量で52週間にわたって1日1回、連日給餌前に経口投与した。
【投与量設定根拠】

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

100mg/kg/日群では投与期間の初期に嘔吐(物)が雌雄ほぼ全例で頻繁に見られ、流涎が雌2例で頻繁に、雄3例および雌1例で散発的に認められた。また、同群の雌雄では便性状の異常(軟便、下痢便、粘液便)が投与期間の初期あるいは中期以降に対照群に比べて高頻度に見られ、稀に血便も認められた。投与4ヶ月以降、同群の雄1例および雌2例で摂餌量が低下し、その後摂餌の廃絶へ推移した。さらに、体重の減少、削瘦、不活発、体温下降、流涎等が見られたため切迫屠殺(雄1例:投与148日、雌2例:投与127および215日)した。20mg/kg/日群では雄3例および雌2例で軟便が、雌1例で粘液便が対照群に比べ頻繁に認められた。さらに血便が雌雄各1例で投与期間の後半あるいは末期に散発的に認められた。これらはいずれも検体の影響と考えられた。4mg/kg/日群の雌雄では検体投与に起因する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

死亡(切迫屠殺)動物数および死亡率を下表に示した。

用量 (mg/kg/日)		0	4	20	100
死亡動物数/供試動物数 (%)	雄	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	1/4 (25)
	雌	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	2/4 (50)

体 重 : 投与開始から16週までは毎週1回、それ以降は4週間に1回、全生存動物の体重を測定した。

各群の投与0~13週および0~52週の総体重増加量を下表に示した。

期間	用量 (mg/kg/日)							
	雄				雌			
	0	4	20	100	0	4	20	100
0~13週の体重増加量 (kg)	2.425	1.688	1.850	↓0.863	0.938	1.438	0.688	-0.475
0~52週の体重増加量 (kg)	3.338	3.05	2.388	1.583	2.313	3.888	0.975	0.4

↓: p<0.05 (Dunnett および Kruskal-Wallis の方法)

100mg/kg/日群の雌雄では顕著な体重減少が見られ、同群の雌雄生存例および20mg/kg/日群の雌雄各1例で、投与期間を通じて体重増加抑制が認められ検体の影響と考えられた。

摂餌量および食餌効率: 全生存動物の摂餌量を毎日測定し、各週毎の平均値を算出した。また、食餌効率を算出した。

100mg/kg/日群の雌雄切迫屠殺例では摂餌量の顕著な低下が、20mg/kg/日群の雄1例では4週以降低値傾向が認められ、検体の影響と考えられた。4mg/kg/日群の雌雄および20mg/kg/日群の雌に検体の影響は認められなかった。食餌効率については、100mg/kg/日群の雌雄で投与1~4および5~8週に有意な低値または低値傾向が認められた。20mg/kg/日以下の投与群に有意差は見られなかった。

血液学的検査 : 投与開始前、投与13、26および52週に全生存動物を対象として、また切迫屠殺例については屠殺時に撓側皮静脈から血液を採取し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度、血小板数、白血球数、白血球型別百分率、網状赤血球数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

次頁の表に切迫屠殺例の屠殺前の異常値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

項目	用量 (mg/kg/日)		
	100		
	雄	雌	
	03M01	03F01	03F02
検査時期 (週)	21	31	18
血小板数	265	407	224
PT		132	
APTT	149	203	
白血球数	302	233	
リンパ球比	11	8	
桿状核好中球比		700	266
分葉核好中球比	135	145	

表中の数値は、最も近い定期検査時の対照群を 100 とした時の相対値

全ての切迫屠殺例で血小板数の増加が認められた。雄または雌で PT あるいは APTT の延長が、また、リンパ球比の減少、桿状核好中球比あるいは分葉核好中球比の増加を伴う白血球数の増加が認められた。

定期検査時に統計学的有意差の認められた項目および増加または減少傾向が認められた主要な項目を下表に示した。

項目	検査時期 (週)	用量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		4	20	100	4	20	100
MCH	13					↓95	
網状赤血球数	0	↓46	↓32	↓40			
	52	↓29					
血小板数	0	131		↑157	126		116
	13			↑153			↑148
	26			↑173 ^a	↑135		↑160 ^a
	52	↑147		↑166 ^a	↑130		167 ^a
リンパ球比	52					↓64	
桿状核好中球比	13	↓37					

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Student の t 検定)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

a: 検査例数は 2 または 3 例であり、2 例であった 52 週の雌については有意差検定を実施していない。

100mg/kg/日群では、雌雄ともに投与 13 および 26 週に血小板数の有意な高値が見られ、雄では 52 週にも有意な高値が認められた。雌については検体の影響と考えられたが、雄については投与開始前から有意な高値が認められ、その推移に変化が認められないことから、検体の影響ではないと考えられた。20mg/kg/日群では、雌で 13 週に MCH の有意な低値、52 週にリンパ球比の有意な低値が認められたが、いずれも投与前値と同程度、あるいは 100mg/kg/日群に認められない変化であることから、検体の影響ではないと考えられた。4mg/kg/日群では、雄で 52 週に網状赤血球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある。

数の有意な低値が認められたが、投与開始前から有意差が認められた変化であり、検体の影響ではないと考えられた。また、雄では 13 週に桿状核好中球比の有意な低値、52 週に血小板数の有意な高値、雌では 26 および 52 週に血小板数の有意な高値が認められたが、いずれも投与前値と同程度(26 および 52 週で、投与前値と比較しそれぞれ 105 および 100%)あるいは 20mg/kg/日群に認められない変化であり、検体の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ、クレアチニン、尿素窒素(BUN)、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比(A/G 比)、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、総ビリルビン、カルシウム(Ca)、無機リン(IP)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)

下表に切迫屠殺例の屠殺前の異常値を示した。

項目	用量 (mg/kg/日)		
	100		
	雄	雌	
	03M01	03F01	03F02
検査時期 (週)	21	31	18
GOT		2417	
γ-GTP	26		
ALP	34		
トリグリセリド		212	36
BUN		751	707
クレアチニン	44	361	221
グルコース	74	220	
総蛋白	64	168	
アルブミン	69		
A/G比		21	
Ca	79	118	
IP		255	154
Na	89	118	
K	83		
Cl	83	116	107

表中の数値は、最も近い定期検査時の対照群を 100 とした時の相対値

雄 1 例(No.03M01)ではγ-GTP、ALP、クレアチニン、グルコース、総蛋白、アルブミン、Ca、Na、K および Cl の減少が認められた。雌 2 例(Nos.03F01、03F02)ではBUN、クレアチニン、IP および Cl の増加が認められ、加えて 1 例(No.03F01)では GOT、トリグリセリド、グルコース、総蛋白、Ca および Na の増加ならびに A/G 比の低下、他の 1 例(No.03F02)ではトリグリセリドの減少が認められた。

次頁の表に定期検査時に統計学的有意差の認められた項目を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

項目	検査 時期 (週)	用量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		4	20	100	4	20	100
総コレステロール	0	↓72					
BUN	13						↑140
	26						145
	52						141
グルコース	52		↓87				
アルブミン	13				↑110		
K	13				↑112		

↑↓: $p < 0.01$, ↑↓: $p < 0.05$ (Dunnnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

100mg/kg/日群では、雄で投与 13 週にアルブミンおよび K の高値が認められたが、その後の検査においては認められなかったことから検体の影響ではないと考えられた。同群の雌では全ての検査時期において BUN の高値が認められ、切迫屠殺例にも見られた変化であることから検体の影響と考えられた。20mg/kg/日群では、雄で 52 週にグルコースの低値が認められたが、100mg/kg/日群の雄に同様の変化が認められないことから、検体の影響ではないと考えられた。4mg/kg/日群の雌雄では検体の影響は認められなかった。

尿検査 ; 投与開始前、投与 13、26 および 52 週に全ての生存動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

潜血、ケトン体、グルコース、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、色調、尿量、比重、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)

統計学的有意差および増加傾向の認められた項目を下表に示した。

項目	検査 時期 (週)	グレード	用量 (mg/kg/日)							
			雄				雌			
			0	4	20	100	0	4	20	100
検査動物数			4	4	4	4	4	4	4	4
潜血	13	-					3	2		1
		+								1
		+						1		
		++								1
		+++					1	1		1
	52	-	3	2						
		+	1							
		++		1						
+++			1							
蛋白	13	-	1							
		+	2	1		2				
		+	1	2		1				
		++		1		1				

(続き)

項目	検査 時期 (週)	グレード	用量 (mg/kg/日)								
			雄				雌				
			0	4	20	100	0	4	20	100	
検査動物数			4	4	4	4	4	4	4	4	4
比重	13			↑102							↑102
	52			↑102	↑102						
尿量	26							↑207			
	52				↓43	↓42					
Na排泄量	0			↓50	↓54						
K排泄量	26							↑261			
	52							↑261			
Cl排泄量	26							↑219			

↑: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Dunnett および Kruskal-Wallis の方法)

100mg/kg/日群では、雄で投与 52 週に尿量の有意な低値が、雌で 13 週に尿比重の有意な高値が認められ、検体の影響と考えられた。20mg/kg/日群では、雄で 52 週に尿比重の有意な高値および尿量の有意な低値が認められたが、投与前値と差がなく検体の影響ではないと考えられた。同群の雌に有意な変化は認められなかった。4mg/kg/日群では、雄で 13 および 52 週に尿比重の有意な高値が、雌で 26 週に尿量の有意な高値が認められたが、いずれも投与前値と差がなく雄の尿比重については 13 および 52 週で投与前値の 101 および 100%、雌の尿量については投与前値の 93%)、検体の影響ではないと考えられた。同群の雌では 26 週に K および Cl の、52 週に K の各排泄量の有意な高値が認められたが、20 および 100mg/kg/日群に同様の変化が認められないことから、検体の影響ではないと考えられた。

その他、4mg/kg/日群の雄で認められた潜血陽性については、低用量群のみでの発現であること、4あるいは100mg/kg/日群の雄で認められた蛋白陽性については、用量依存性がないことおよび 13 週のみでの発現であることから、いずれも検体の影響ではないと考えられた。対照群を含む雌に認められた潜血強陽性については、当該動物が発情していた時期に認められた所見であることから、これに伴う変化と考えられた。

眼科学的検査 : 投与開始前、投与 26 および 52 週に、全生存動物を対象として眼科学的検査を行った。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量 : 試験終了時の全ての動物および切迫屠殺例を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎、脾臓、心臓、顎下腺、肝臓、膵臓、肺、腎臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮

いずれの投与群においても有意な変化は認められなかった。全ての切迫屠殺例で、多数の器官において絶対重量に低値傾向、対体重比に高値傾向がそれぞれ認められたが、いずれも体重の減少に起因する変化と考えられた。また、100mg/kg/日群の雄 1 例では、精巣および前立腺の絶対および対体重比に低値が見られ、同群の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

雌 2 例では胸腺の絶対および対体重比に低値が認められた。生存例では、100mg/kg/日群の雄 1 例で前立腺の絶対および対体重比に低値が認められたが、病理組織学的に対応する変化が認められないことから検体の影響ではないと考えられた。また、雌の 1 例で下垂体、他の 1 例で左卵巢の絶対および対体重比に高値が認められた。20mg/kg/日群の雌 1 例で両側の副腎、他の雌 1 例で両側の甲状腺のそれぞれ絶対および対体重比に高値が認められたが、100mg/kg/日群の雌に同様の変化が認められないことから、検体の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査：全ての動物について剖検を行った。

下表に主要な変化を示した。

検査対象	臓器	所見	用量 (mg/kg/日)									
			雄				雌					
			0	4	20	100	0	4	20	100		
切迫屠殺動物	検査動物数		/				/				1	2
	外表	消瘦									1	1
	眼	縮瞳									1	
	胸腺	小型化									1	2
	精巢	小型化									1	
	回腸～結腸	重積									1	
	肝臓	褪色									1	
	腎臓	褪色									1	1
		表面粗造										1
	胃	糜爛										1
		暗赤色斑(点)										1
十二指腸	暗赤色斑		1									
最終屠殺動物	検査動物数		4	4	4	3	4	4	4	2		
	下垂体	嚢胞		1	1	1				1		
	胸腺	小型化		1			1					

表中の数値は変化が認められた動物数

切迫屠殺例では雄 1 例で消瘦、縮瞳、胸腺および精巢の小型化、腸の重積、肝臓および腎臓に褪色が、雌では 1 例で消瘦、胸腺の小型化、胃に糜爛が見られ、他の 1 例では胸腺の小型化、胃および十二指腸に暗赤色斑、腎臓に褪色および表面粗造が認められた。生存例では 100mg/kg/日群の雌雄各 1 例で下垂体に嚢胞、さらに 4 および 20mg/kg/日群の雄各 1 例においても下垂体に嚢胞が認められた。また、4mg/kg/日群の雄 1 例で胸腺の小型化が認められた。これら生存例に認められた変化はいずれも自然発生的にしばしば認められることから、検体の影響ではないと考えられた。なお、対照群の雌 1 例においても胸腺の小型化が認められた。

病理組織学的検査：全ての動物について、以下の臓器および組織の病理標本を作製し、検鏡した。

脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(両側、上皮小体を含む)、副腎(両側)、脾臓、大腿骨骨髓、胸骨(骨髓を含む)、腸間膜リンパ節、頸部リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺(顎下、耳下、舌下)、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、気管支、肺、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、卵巣(両側)、子宮、
 膣、眼球(左右、視神経を含む)、涙腺、骨格筋(大腿部)、皮膚、喉頭、舌、乳
 腺(雌のみ)

下表に主要な病変を示した。

検査対象	臓器	所見	用量 (mg/kg/日)																
			雄				雌												
			0	4	20	100	0	4	20	100									
切迫屠殺動物	検査動物数		/				/												
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大													1				
		胆管過形成													0				
		小葉周辺部肝細胞の空胞変性													1				
	検査動物数														1				
	腎臓	尿細管上皮の空胞変性													1				
		蛋白円柱													0				
		好塩基性尿細管													0				
		尿細管の拡張													0				
		ボウマン腔の拡張													0				
		線維化													0				
		単核細胞浸潤													0				
最終屠殺動物	検査動物数		4	4	4	3	4	4	4	2									
	肝臓	肝細胞の変性/壊死	0	0	0	3	0	0	0	2									
		褐色色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0									
		胆管過形成	0	0	0	1	0	0	0	0									
	検査動物数		4	4	4	3	4	4	4	2									
腎臓	尿細管上皮の空胞変性	0	0	0	1	0	0	0	1										

表中の数値は病変が認められた動物数

切迫屠殺例において、肝臓では小葉中心性肝細胞の肥大(雌 1/2 例、軽微)、胆管過形成(雄 1/1 例、雌 1/2 例、軽微)、小葉周辺部肝細胞の空胞変性(雄 1/1 例、軽微)が認められた。腎臓では、尿細管上皮の空胞変性(雄 1/1 例、雌 1/2 例、軽度～中等度)、好塩基性尿細管および単核細胞浸潤(雌 2/2 例、中等度)、尿細管の拡張(雌 2/2 例、軽度～中等度)、ボウマン腔の拡張および蛋白円柱(雌 1/2 例、軽度)、線維化(雌 1/2 例、中等度)が認められた。これらの個体では十二指腸に出血、胸腺に萎縮、脾臓に褐色色素の沈着あるいは精巣に精細管の萎縮が見られたが、これらの変化は衰弱に随伴する栄養不良またはストレス等に起因する二次的な変化と考えられた。さらに、生存例において、100mg/kg/日群の肝臓では肝細胞の変性/壊死(雌雄全例、軽微～軽度)、胆管過形成(雄 1/3 例、軽微)および褐色色素の沈着(雄 1/3 例、軽度)が認められた。腎臓では、尿細管上皮の空胞変性(雄 1/3 例、雌 1/2 例、軽度)が認められ検体の影響と考えられた。上記変化の他に雌の切迫屠殺例で肝臓のクッパー細胞内にビリルビン色素の沈着が、生存例で肺に単核細胞浸潤および泡沫細胞の集簇が認められたが、いずれも軽微～軽度な変化であり自然発生的にしばしば認められる変化であることから、検体の影響ではないと考えら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

れた。20mg/kg/日以下の投与群では検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上のように、本試験では肉眼的および病理組織学的検査において、100mg/kg/日群の雌雄で肝臓および腎臓に検体投与に起因する変化が認められた。さらに 100mg/kg/日群では一般状態、体重、摂餌量、血液学的所見、血液生化学的所見等にも検体の影響が認められ、雄 1 例および雌 2 例が切迫屠殺された。一般状態において、20mg/kg/日以上投与群の雌雄では、一部の例で検体の影響と考えられる便性状の異常が頻繁に認められた。また、一般状態が悪化した個体とは必ずしも一致しないが、雌雄の一部に体重増加の抑制が認められ検体の影響と考えられた。従って、本試験における無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに 4mg/kg/日と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

2) 2年間反復経口投与毒性/発がん性

(1) ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 T-11)

試験機関: 日本農薬㈱、㈱ホソリサーチセンター

報告書作成年: 2001年[GLP対応]

検体の純度 :

試験動物 : Fischer系ラット(F344/N Slc)、6週齢、体重; 雄 107~140g、雌 88.5~112g、主群; 1群雌雄各50匹、中間屠殺群(26、52および78週); 1群雌雄各10匹
但し、期間中に事故により不正咬合等を示した主群における雄の3例(0ppm群:2例、80ppm群:1例)は、試験継続不可能と判断した時点以後を評価対象外とした。

試験期間 : 24ヶ月(104週)間(雄: 1998年7月9日~2000年7月10日、雌: 1998年8月6日~2000年8月8日)

方法 : 検体を0、80、400および2000ppmの濃度で粉末飼料に混入し、24ヶ月(104週)間にわたって自由摂食させた。検体を混入した飼料の調製は1~2週間に1回の頻度で行い、調製後5週間以内に使用した。なお、中間屠殺群(26、52および78週)を設けた。

【投与量設定根拠】

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

一般状態について、対照群と比較して有意に変動した項目を次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

所見	用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0 ^a	80 ^a	400	2000	0	80	400	2000
検査動物数	48	49	50	50	50	50	50	50
被毛汚染	20	15	14	↓10	13	9	13	14
胼胝	7	12	11	4	18	11	9	↓7
眼球白濁	1	1	2	3	1	4	3	↑9
黄疸	11	10	↓3	11	7	2	↓0	6
痂皮形成	28	↓17	28	23	12	12	9	12
汚れ(顔周辺)	15	9	16	17	17	↑29	↑31	25
腫瘤	22	20	32	25	10	↑21	18	14
脾腫	10	12	6	9	8	5	↓0	4

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

表中の数値は所見の認められた頻度

a: 試験不対象例を除外して集計した頻度

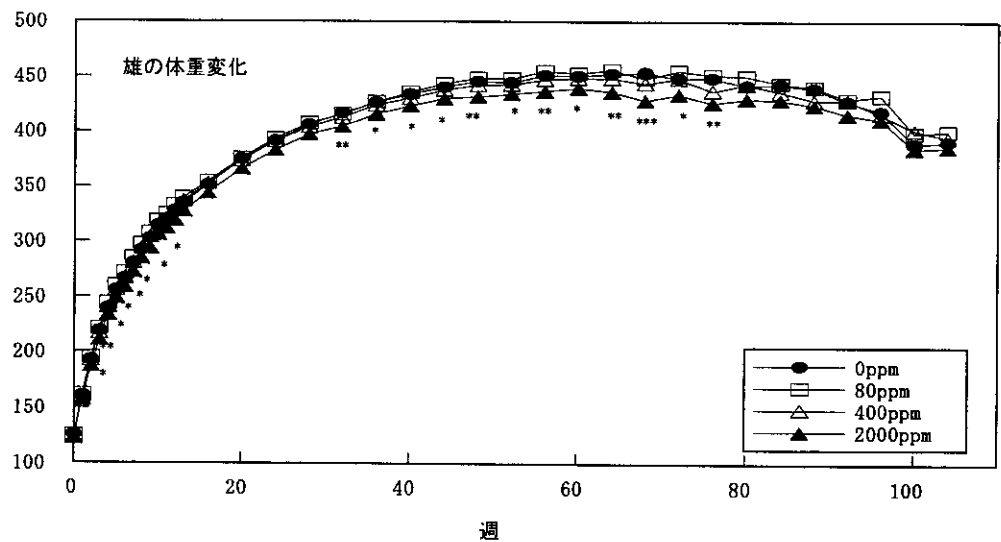
2000ppm 群では、雄において被毛汚染が、雌において胼胝がそれぞれ有意な低頻度を示し、雌において眼球白濁が有意な高頻度で見られた。眼球白濁については、雌の対照群における発生頻度が極めて低かったことに起因して認められたもので、検体の影響ではないと考えられた。他の項目については、毒性学的な意義は小さいと考えられた。400ppm 以下の投与群において有意差の認められた項目については、いずれも用量相関を欠くことから、検体投与に起因するものではなく偶発的に認められた所見と考えられた。

検体投与群の死亡率には対照群と比較して有意差は認められなかった。

体 重

; 全ての動物の体重を、投与開始から13週までは毎週1回、それ以降は4週間に1回測定した。

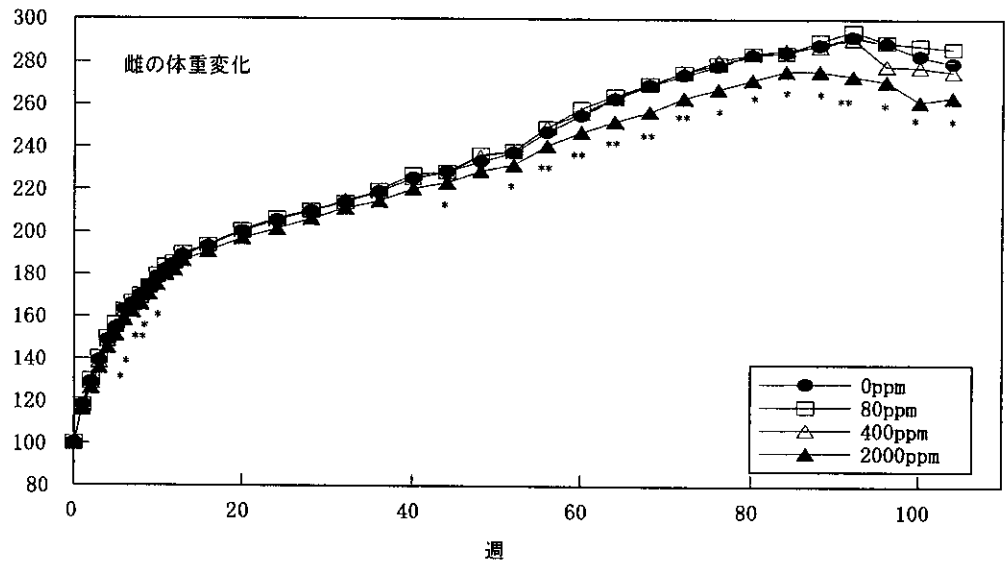
最終屠殺動物の体重変化を下図および次頁の図に示した。



最終屠殺動物の体重変化(雄)

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 (Dunnnettの多重比較法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。



最終屠殺動物の体重変化(雌)
*: p<0.05, **: p<0.01 (Dunnnettの多重比較法)

2000ppm 群の体重は、雄では投与 2 週より、雌では 3 週よりそれぞれ対照群と比較し低値で推移し、断続的に有意差が見られた。400ppm 以下の投与群では、対照群との間に差は認められなかった。

摂餌量および食餌効率：全ケージの摂餌量を、投与開始から 13 週までは毎週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回の頻度で測定した。また、投与開始後 13 週までの食餌効率を算出した。2000ppm 群の雄の摂餌量は、投与 1~3 週に有意な低値を示し、投与初期に検体の影響があったと考えられた。また、13、64 および 68 週にも有意な低値が認められたが、一時的な変化であったことから、偶発的な変動と考えられた。雌においても一時的に有意な低値が認められたが、継続性がなく、偶発的な変動であると考えられた。80 および 400ppm 群の雌雄において、一時的に有意な低値あるいは高値が認められたが、散発的で用量相関がないこと、増加あるいは低下の傾向が一定でないことから、偶発的な変動であり検体の影響ではないと考えられた。

食餌効率に検体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下表の通りである。

	用量 (ppm)					
	雄			雌		
	80	400	2000	80	400	2000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	3.67	19.0	95.2	4.57	23.2	115

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

眼科学的検査 ; 投与 104 週に、0 および 2000ppm 群の全生存動物を対象として眼科学的検査を実施した。なお、雌については 2000ppm 群における白内障(水晶体の混濁)および眼瞼周囲の汚染の発生頻度が有意な高値を示したことから、80 および 400ppm 群についても検査を実施した。

統計学的有意差の認められた所見を下表に示した。

所見	用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	80	400	2000	0	80	400	2000
検査動物数	16	—	—	20	33	32	26 ^a	26
白内障	0	—	—	0	0	1	1	↑5
眼瞼周囲の汚染	6	—	—	5	3	↑11	↑11	↑8

↑: p<0.01, 个: p<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

表中の数値は所見の認められた動物数

—: 検査を実施していない。

a: 最終屠殺動物数 25 に比し 1 例多いが、本検査後、最終屠殺までに 1 例死亡したため。

雄では 0 および 2000ppm 群に眼瞼周囲の汚染が認められたが、その発生頻度に有意差は見られなかった。雌では 2000ppm 群における白内障(水晶体の混濁)および眼瞼周囲の汚染の発生頻度が有意な高値を示した。80 および 400ppm 群において、眼瞼周囲の汚染の発生頻度は有意に高かった。2000ppm 群雌の白内障については、用量相関が明らかでないことおよび対照群における発生頻度が F344 系ラットの背景データ(110 週齢の雌で 10.3%、津田ら:「ラットにおける自然発生眼病変について」静岡実験動物研究会会報、23 巻 2 号(1996))と比較して低いことから、検体投与によるものではなく、対照群の頻度が低かったことによる偶発的な有意差と考えられた。各投与群の雌に見られた眼瞼周囲の汚染については、用量相関が明らかでないことから偶発的な有意差と考えられた。

その他の項目に有意差は認められなかった。

血液学的検査 ; 中間屠殺動物(26、52 および 78 週)および最終屠殺動物(104 週)のうち番号の若い順に雌雄各 10 例について、以下の項目の測定を行った。なお、中間屠殺動物においては、途中死亡または切迫屠殺により 10 例に満たない群が見られた。

赤血球数、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数、白血球型別百分率

次頁の表に統計学的有意差の認められた項目を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

項目	検査 時期 (週)	用量 (ppm)					
		雄			雌		
		80	400	2000	80	400	2000
Hb	104		↓82				
Ht	104		↓85				
MCV	26			↓99			
	52				↓97		↓97
MCH	26						↓98
MCHC	52				↑103		
PLT	52					↓89	↓92
リンパ球数	104		↓47				
単球数	52		↓50				

↑↓: p<0.01、↓: p<0.05 (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

2000ppm 群について、雄では投与 26 週に MCV の有意な低下が、雌では 26 週に MCH の低下が、52 週に MCV および PLT の低下が認められた。400ppm 群について、雄では 104 週に Hb、Ht およびリンパ球数の低下が、52 週に単球数の低下が、雌では 52 週に PLT の低下が認められた。80ppm 群について、雌で 52 週に MCV の低下および MCHC の高値が認められた。

これらの有意差については、1 時点のみあるいは用量相関のない変化であることから、いずれも検体の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP)、乳酸脱水素酵素、コリンエステラーゼ、クレアチニン (Cre)、尿酸 (UA)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白、アルブミン (Alb)、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、グルコース (Glu)、総コレステロール (TC)、遊離コレステロール (FC)、トリグリセライド (TG)、総胆汁酸 (TBA)、総ビリルビン (T. Bil)、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素 (Cl)

下表および次頁の表に統計学的有意差の認められた項目を示した。

項目	検査 時期 (週)	用量 (ppm)					
		雄			雌		
		80	400	2000	80	400	2000
GOT	104				↓20		
GPT	26					↓80	
	104				↓31		↓30
γ -GTP	26				↓75	↓50	↓50

↑↓: p<0.01、↓: p<0.05 (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

(続き)

項目	検査 時期 (週)	用量 (ppm)					
		雄			雌		
		80	400	2000	80	400	2000
TG	26			↑125			↓63
	78			↓52			
TC	104				↓81		
FC	52					↓89	
TBA	26						↓56
	104				↓47		
T. Bil	26						↓77
BUN	52			↑110			
Cre	26					↓93	
	52						↓94
	78	↓93					
Alb	52			↑107			
	104	↑109		↑113			
A/G 比	26			↑111			↑109
	52			↑114			↑109
	104			↑126			
Glu	104						↑118
Ca	26	↓96					
Na	26	↓94			↑101	↑101	↑101
	52	↑104	↑104	↑104			
Cl	26			↑103	↑102		
	52	↑104	↑105	↑105			
	78		↓98				
	104						↑101

↑↓: $p < 0.01$, ↑↓: $p < 0.05$ (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

2000ppm 群について、雄では投与 26 週に TG、A/G 比および Cl の高値が、52 週に BUN、Alb、A/G 比、Na および Cl の高値が、78 週に TG の低値が、104 週に Alb および A/G 比の高値が認められた。雌では 26 週に γ -GTP、TG、TBA、総ビリルビンの低値ならびに A/G 比、Na の高値が、52 週に Cre の低下ならびに A/G 比の高値が、104 週に GPT の低値および Glu および Cl の高値が認められた。400ppm 群について、雄では 52 週に Na および Cl の高値が、78 週に Cl の低値が認められた。雌では 26 週に GPT、 γ -GTP、Cre の低値および Na の高値が、52 週に FC の低値が認められた。80ppm 群において、雄では 26 週に Ca および Na の低値が、52 週に Na および Cl の高値が、78 週に Cre の低値が、104 週に Alb の高値が認められた。雌では 26 週に γ -GTP の低値、Na および Cl の高値が認められ、104 週に GOT、GPT、TC および TBA の低値が認められた。

これらの有意な変化のうち、2000ppm 群の雄で認められた Alb の高値および雌雄で認められた A/G 比の高値については、一貫した変動であることおよびラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験においても認められていることから検体の影響と考えられた。80ppm 群の雄で 104 週に認められた Alb の高値については、400ppm 群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

に影響が認められないことから偶発的な変動と考えられた。その他の変化については、一時点のみあるいは用量相関に欠ける変動であることから、検体の影響ではないと考えられた。

尿検査

：中間屠殺動物(26、52および78週)および最終屠殺動物(104週)のうち番号の若い順に雌雄各10例について、屠殺の前週に以下の項目を検査した。なお、中間屠殺動物においては、途中死亡または切迫屠殺により10例に満たない群が見られた。

比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、白血球、亜硝酸塩、尿沈渣

下表に統計学的有意差の認められた項目を示した。

項目	検査時期(週)	用量 (ppm)					
		雄			雌		
		80	400	2000	80	400	2000
比重	25	↑					
pH	77				↓		
ウロビリノーゲン	103		↑			↓	
白血球	103	↓					
沈渣	円柱	51	↑				
		77			↑		
	上皮細胞	25					↑
		51	↑		↑		
		77					↓
	結晶	25	↑				

↑: p<0.01, ↑↓: p<0.05 (Mann-Whitney の U 検定)

2000ppm 群について、雄では投与 51 週に上皮細胞の出現が、77 週に尿円柱の出現が増加した。雌では 25 週に上皮細胞の出現頻度が増加し、77 週では同所見の頻度が低下した。400ppm 群について、雄では 103 週にウロビリノーゲンが増加し、雌では同時期に低下した。80ppm 群について、雄では 25 週に尿比重および尿結晶の増加が、51 週に尿円柱および上皮細胞の出現頻度が増加し、103 週に白血球が低下した。雌では、77 週に pH の低下が認められた。

これらの有意な変化は用量相関が明確でなく、一時的であり、また、腎臓あるいは膀胱において対応する病理組織学的変化が認められなかったこと、さらには同一項目で一貫した変動を示さなかったことから検体の影響ではないと考えられた。

臓器重量

：中間屠殺動物(26、52 および 78 週)および最終屠殺動物のうち番号の若い順に雌雄各 10 例について、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。なお、中間屠殺動物においては、途中死亡または切迫屠殺により 10 例に満たない群が見られた。

脳、下垂体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、副腎(両側)、脾臓、心臓、肝臓、肺、腎臓(両側)、精巣(両側)、卵巣(両側)

下表に統計学的有意差の認められた項目を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

検査対象	臓器	用量 (ppm)							
		雄			雌				
		80	400	2000	80	400	2000		
中間 屠殺動物	26 週	体重							
		甲状腺	対体重比			↑107			
			絶対重量				↓86		↓86
	52 週	甲状腺	対体重比			↑108			
			絶対重量					↓82	↓86
		胸腺	対体重比					↓82	
	78 週	体重							
		甲状腺	絶対重量		↑133				
			対体重比		↑140				
	最終 屠殺動物	体重							
卵巣		絶対重量						↑127 ^a	
		対体重比						↑138 ^a	

↑: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Dunnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

a: 腫瘍により著しい高値を示した対照群の 1 例を除いて算出した数値

2000ppm 群について、雄では 26 および 52 週中間屠殺動物に肝の対体重比の高値が、雌では 26 週中間屠殺動物に甲状腺の絶対重量および対体重比の低値が、52 週中間屠殺動物に胸腺の絶対重量の低値が、最終屠殺動物に卵巣の絶対重量および対体重比の高値が認められた。400ppm 群について、雄では 78 週中間屠殺動物に甲状腺の絶対重量および対体重比の高値が、雌では 52 週中間屠殺動物に胸腺の絶対重量ならびに対体重比の低値が認められた。80ppm 群について、雌では 26 週中間屠殺動物に甲状腺の絶対重量ならびに対体重比の低値が認められた。これらの有意な変化の中で、2000ppm 群の雄で 26 および 52 週中間屠殺動物に認められた肝臓の対体重比の増加は、肝臓の病理組織学的所見に異常(肝細胞の空胞変性)が認められた時期と一致することから、検体の影響と考えられた。400ppm 群の雄で認められた甲状腺の重量変化ならびに雌で認められた甲状腺、胸腺および卵巣の重量変化については、病理組織学的検査において異常が見られなかったことおよび用量相関が認められなかったことから、検体の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査: 死亡・切迫屠殺動物、中間屠殺動物(26、52 および 78 週)および最終屠殺動物の全てについて剖検を行った。

中間屠殺動物について、雌雄ともに対照群との間に有意差の見られた所見は認められなかった。最終屠殺動物の雌雄において、発生頻度に統計学的有意差の認められた肉眼的病理所見を表 1 に示した。

2000ppm 群で認められた種々の変動は、いずれも F344 ラットに散見される所見であり特異ではないこと、用量相関がないことあるいは対照群の値が偶発的に低かったことに起因するものと考えられ、検体の影響ではないと思われた。その他、80 あるい

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

は 400ppm 群のみ、もしくはその双方に有意差が認められても 2000ppm 群において有意差が認められなかった場合は、用量相関のない偶発的な所見と考えられた。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器および組織について病理標本を作製し、検鏡した。

脳(延髄/橋、小脳皮質および大脳皮質を含む、嗅脳は除く)、脊髄(頸部、胸部および腰部(胸部および腰部については最終屠殺動物のみ))、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺および上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髄(大腿骨および胸骨)、脛骨-大腿骨の関節部、リンパ節(顎下部および腸間膜)、心臓、大動脈弓、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔(主群動物のみ)、ハーダー腺、気管、肺(気管支を含む)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、腔、眼球、大腿筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

〔非腫瘍性病変〕

標的臓器と考えられる肝臓において、各群の発生頻度に有意差が認められた非腫瘍性病変を表 2-1 に示した。また各群に有意差が認められた腫瘍細胞の浸潤・転移の頻度を表 2-2 に示した。これら以外で各群の発生頻度に有意差が認められた非腫瘍性病変を表 2-3 に示した。

2000ppm 群の雄において、26 および 52 週中間屠殺動物に肝臓の散在性肝細胞空胞変性が増加した。統計学的には 52 週間屠殺動物のみ有意であった。肝細胞の空胞変性は、その形態学的特徴(円形かつ境界明瞭な空胞)から脂肪によるものと考えられた。同様の所見はラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験においても認められていることから、検体の影響と考えられた。しかし、組織変化自体は軽微～軽度の弱いものであり、78 週中間屠殺動物および最終屠殺動物には対照群との差は見られなかった。なお、雌では全期間を通じてこのような影響は認められなかった。

また、肝臓では胆管増生、海綿状変性、変異細胞巣(虎斑状および全タイプ)ならびに肝細胞の単細胞壊死の各所見が対照群との間で有意な増強ないし減弱の動きを示したが、それらは中間屠殺動物に見られた一時期な有意差であること(胆管増生)、同一所見における減弱/増強の動きが一定でないこと(胆管増生)、白血病細胞の浸潤や白血病による貧血等に起因する二次的変化であること(単細胞壊死)、最終屠殺動物では対照群との間に差がなかったこと(海綿状変性、変異細胞巣)、個体別の解析により多発化の傾向が認められなかったこと(海綿状変性)等の理由から、この系統のラットに自然発生した病変による偶発的な変動であり、検体の影響ではないと考えられた。

また肝臓以外にも、多くの臓器および組織において種々の所見が対照群に比較して有意な増強/減弱ないし発生頻度の増加/減少を示したが、これらの変動はいずれも通常 F344 ラットに散見される所見で特異なものではなく、通常老齢ラットに散見される範囲内の変動であることおよび用量相関を欠くことから、対照群あるいは投与群における発生頻度が偶発的に高かったあるいは低かったことによる偶然の偏りに起因するものであり、検体の影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表 3 に示した。死亡・切迫屠殺動物において、2000ppm 群の雄で副腎褐色細胞腫の発生頻度が有意に増加したが、他のいずれの検査対象においても有意な増加は認められないことから偶発的な所見と考えられた。その他の腫瘍性病変の発生頻度に増加は認められなかった。

以上のように、検体を 0、80、400 および 2000ppm の用量で Fischer 系ラットに 24 ヶ月(104 週)間混餌経口投与した結果、2000ppm 群の雌雄で体重増加抑制が、雄で摂餌量の低下が見られた。また、同群の雄では肝臓の臓器重量の対体重比の増加が認められ、病理組織学的には肝細胞における散在性の空胞変性が認められた。血液生化学的検査では、同群の雌雄でアルブミン/グロブリン比の増加が見られ、雄ではアルブミンの増加が認められた。80 および 400ppm 群の雌雄に検体の影響は認められなかった。腫瘍性病変発生の頻度増加および早期化は見られず、検体のラットにおける発がん性は陰性であると結論された。また、本試験における無毒性量(NOAE)は 400ppm(雄 19.0mg/kg/日、雌 23.2mg/kg/日)であると判断された。

申請者注:上記結果は、中間屠殺群と主群を分けて統計処理した評価である。申請者は中間屠殺群も含めた全動物として一般状態、肉眼的病理検査および病理組織学的検査の結果について改めて統計解析を行い、その結果を申請者追加参考表1~6として、表3の後に添付した。26 および 52 週後中間屠殺動物の雄の 2000 ppm 群において検体の毒性と考えられた肝臓の散在性肝細胞空胞変性は、全動物で有意な増加としてみられ、当試験最終報告書の結論を支持する結果が得られた。また、全動物の解析で新たに有意な変動が認められた所見として、肉眼的病理所見では肺における変色域(雌の 400ppm 群で減少)、皮膚の痂皮形成(雌の 80ppm 群で減少)および精巣の変色巣(雄の 2000ppm 群で増加)が、非腫瘍性病変では精巣上体の精子肉芽腫(雄の全投与群で減少)、ハーダー腺の炎症性細胞浸潤(雄 400ppm 群で低下)、下垂体前葉細胞限局性過形成(雄 80 および 2000ppm 群で増加)、脾臓の梗塞性壊死(雌 2000ppm 群で低下)、胃の腺腔拡張(雄 2000ppm 群で低下)があった。これらはいずれも、背景値との比較、雌雄、検査時期あるいは最終屠殺動物および主群全動物を通じた一貫性、用量相関性等を検討した結果、検体の影響ではなく、偶発的変動と考えられた。また、全動物の解析でも統計学的に有意な増加を示す腫瘍発生はなく、検体はラットに対する催腫瘍作用がないと考えられた。一般状態においては全動物の解析で新たに有意差を示す所見はなかった。

以上より、全動物での統計解析を加えても、新たに検体投与の影響は認められず、本試験最終報告書に記載された検体の評価に変わりはないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 1. [肉眼的病理所見]

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
死亡・切迫屠殺動物(主群)	検査動物数		32	31	32	30	17	18	25	24
	一般所見	黄疸	11	12	8	12	7	↓1	↓2	6
		会陰部汚染	21	14	15	↓12	10	8	11	10
		眼瞼周囲汚染	9	5	8	9	1	↑8	↑9	↑8
	腎臓	大型化	5	↓0	3	1	0	0	0	0
	肝臓	暗調化	0	0	3	↑4	2	0	1	0
		変色巣	1	3	↑8	4	1	4	1	1
	腸間膜リンパ節	大型化	8	↑16	14	↑15	7	4	5	4
	顎下リンパ節	大型化	13	13	14	13	7	6	↓3	4
	その他のリンパ節	赤色化	8	13	10	13	9	5	↓3	7
		大型化	20	22	19	23	9	7	↓5	8
	小腸/回腸	内容物変色	0	2	↑6	1	1	2	1	2
	脾臓	大型化	22	27	22	26	12	7	↓7	14
		変色巣	1	↑8	1	3	1	2	1	0
変色域		4	6	0	7	4	↓0	↓0	1	
精巣	変色域	0	4	0	↑4					
最終屠殺動物	検査動物数		16	18	18	20	33	32	25 a	26
	一般所見	眼瞼周囲汚染	5	2	7	5	5	11	↑13	9
	頭蓋骨	白色化	0	0	0	0	3	2	7	↑9
	肝臓	小葉明瞭化	0	3	↑6	4	2	2	2	0
	肺	変色巣	5	3	7	4	1	↑6	4	4
	眼球	白濁	0	0	1	0	0	2	1	↑6
	下垂体	結節	6	6	4	5	17	11	12	↓7
		変色巣	4	4	3	4	6	↑14	9	↑11
	包皮腺	腫大	0	2	↑6	1				
	尾	痂皮形成	6	↓1	5	↓1	0	0	0	1

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

a: 先述の眼科学的検査例数 26 に比し 1 例少ないが、眼科学的検査後、最終屠殺までに 1 例死亡したため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 1. [肉眼的病理所見](続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
主群全動物	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	一般所見	黄疸	11	12	8	12	8	↓2	↓2	6
		眼瞼周囲汚染	14	7	15	14	6	↑19	↑22	↑17
	副腎	変色巣	1	4	4	↑7	5	5	3	4
	眼球	白濁	0	1	2	2	1	4	2	↑9
	四肢	胼胝	7	13	10	5	18	11	10	↓7
	肝臓	変色巣	7	13	↑20	13	11	10	10	7
		変色域	2	2	↑9	6	6	2	2	3
	腸間膜リンパ節	大型化	9	↑19	↑19	↑19	7	6	5	4
	下垂体	変色巣	11	14	7	8	7	↑17	12	13
	包皮腺	大型化	0	3	↑8	2				
	小腸/回腸	内容物変色	0	3	↑7	1	1	2	1	2
	脾臓	結節	2	3	↑9	3	1	1	2	1
		変色巣	1	↑9	2	3	1	2	2	1
		変色域	7	7	7	12	5	↓0	↓0	1
	尾	痂皮形成	10	↓3	5	↓3	1	0	0	1

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05(Fisherの直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2-1. [非腫瘍性病変](標的臓器と考えられる肝臓の所見)

検査対象	所見	用量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	80	400	2000	0	80	400	2000
死亡・切迫屠殺動物(主群)	検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24
	散在性肝細胞空胞変性	2	3	1	0	1	1	0	3
	軽微度	1	2	0	0	0	1	0	2
	軽度	1	0	1	0	1	0	0	0
	中等度	0	1	0	0	0	0	0	1
	門脈周囲性肝細胞空胞変性	1	1	1	0	0	5	↑4	1
	軽微度	1	1	1	0	0	4	1	0
	軽度	0	0	0	0	0	1	3	1
	小胆管増生	32	29	31	↑30	14	14	↓21	↓18
	軽微度	3	1	2	1	4	9	14	11
	軽度	12	5	10	7	5	1	6	5
	中等度	17	23	19	22	5	4	1	2
	海綿状変性	7	7	9	↑19	1	0	0	0
	単細胞性壊死	16	↑23	↑20	↑22	8	7	6	8
軽微度	11	12	5	8	4	4	4	5	
軽度	5	11	15	14	4	3	2	3	
出血	2	3	↑7	3	4	4	2	2	
軽微度	1	0	5	1	1	2	1	0	
軽度	1	3	2	2	3	2	1	2	
血栓	2	1	↑7	1	2	0	↓0	2	
軽微度	0	1	3	0	0	0	0	1	
軽度	2	0	3	1	2	0	0	1	
中等度	0	0	1	0	0	0	0	0	
中間屠殺動物	検査動物数	10	10	10	9	10	10	10	10
	26週								
	散在性肝細胞空胞変性								
	軽微度	0	0	0	4	0	0	0	0
	52週								
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	散在性肝細胞空胞変性	1	0	0	↑8	0	0	0	0
	軽微度	1	0	0	6	0	0	0	0
	軽度	0	0	0	2	0	0	0	0
	小胆管増生	10	10	10	↓9	4	2	3	3
	軽微度	4	4	7	9	3	1	3	3
	軽度	5	6	3	0	1	1	0	0
	中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
	78週								
検査動物数	9	8	10	6	10	10	10	9	
散在性肝細胞空胞変性									
軽微度	5	↓0	1	2	0	0	0	0	
小胆管増生	9	8	10	6	10	10	10	7	
軽微度	1	0	1	0	7	7	8	6	
軽度	6	6	8	6	3	3	2	1	
中等度	2	2	1	0	0	0	0	0	

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05(Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2-1. [非腫瘍性病変](標的臓器と考えられる肝臓の所見)(続き)

検査対象	所見	用量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	80	400	2000	0	80	400	2000
最終屠殺動物	検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26
	散在性肝細胞空胞変性	0	0	1	2	2	1	1	1
	軽微度	0	0	1	1	2	1	1	1
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0
小胆管増生	14	18	17	19	33	30	24	21	
軽微度	0	0	0	1	16	12	9	10	
軽度	5	10	7	5	17	16	14	10	
中等度	9	8	10	13	0	2	1	1	
好酸性型変異肝細胞巢	10	13	13	16	8	13	↓0	5	
主群全動物	検査動物数	48	49	50	50	50	50	50	50
	散在性肝細胞空胞変性	2	3	2	2	3	2	1	4
	軽微度	1	2	1	1	2	2	1	3
	軽度	1	1	1	1	1	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
	小胆管増生	46	47	48	49	47	44	45	↓39
	軽微度	3	1	2	2	20	21	23	21
	軽度	17	15	17	12	22	17	20	15
	中等度	26	31	29	35	5	6	2	3
	門脈周囲肝細胞空胞変性	2	2	1	1	0	↑5	↑5	1
	軽微度	1	2	1	0	0	4	2	0
	軽度	1	0	0	1	0	1	3	1
	出血	2	4	↑11	3	4	4	3	2
	軽微度	1	1	7	1	1	2	1	0
	軽度	1	3	4	2	3	2	2	2
	血栓	2	2	↑8	2	2	1	1	3
	軽微度	0	1	4	1	0	0	0	1
軽度	2	1	3	1	2	0	1	2	
中等度	0	0	1	0	0	1	0	0	
海綿状変性	11	15	18	↑26	1	0	1	1	
虎斑状型変異肝細胞巢	20	19	24	18	39	40	40	↓30	
好酸性型変異肝細胞巢	15	16	18	22	9	14	↓2	5	
変異肝細胞巢 (全タイプ)	26	22	28	28	39	40	41	↓30	
単細胞性壊死	18	↑27	22	↑27	10	11	8	10	
軽微度	13	14	7	12	6	7	6	7	
軽度	5	13	15	15	4	4	2	3	

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある。

表 2-2. [非腫瘍性病変](腫瘍細胞の浸潤転移)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
		検査動物数	32	31	32	30	16	18	24	24
	副腎	腫瘍細胞浸潤/転移	7	11	9	8	7	5	↓2	↓4
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24
	脳	腫瘍細胞浸潤/転移	4	6	↓0	1	2	0	1	1
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24
	心臓	腫瘍細胞浸潤/転移	4	5	6	2	5	1	↓0	↓1
		検査動物数	32	30	30	28	16	18	24	24
	腎臓	腫瘍細胞浸潤/転移	5	5	5	4	4	2	↓1	5
		検査動物数	31	29	29	26	13	17	19	20
	盲腸	腫瘍細胞浸潤/転移	4	6	2	↓0	1	0	0	1
		検査動物数	32	30	31	29	15	18	21	20
	結腸	腫瘍細胞浸潤/転移	3	2	2	↓0	0	0	0	0
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24
	肝臓	腫瘍細胞浸潤/転移	25	↑29	23	↑28	13	↓7	↓9	17
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24
	肺	腫瘍細胞浸潤/転移	13	12	14	16	7	2	↓3	5
		検査動物数	32	31	32	30	16	18	24	24
	腸間膜リンパ節	腫瘍細胞浸潤/転移	13	↑20	18	17	9	5	↓5	↓5
		検査動物数	32	31	32	30	16	18	24	24
	顎下リンパ節	腫瘍細胞浸潤/転移	11	↑19	17	14	9	↓4	↓6	↓5
		検査動物数	22	25	21	24	11	8	7	10
	その他のリンパ節	腫瘍細胞浸潤/転移	18	22	↑20	23	7	6	4	5
		検査動物数	30	31	28	30	17	18	25	24
	乳腺	腫瘍細胞浸潤/転移	1	3	0	3	3	0	1	↓0
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24
	大腿筋	腫瘍細胞浸潤/転移	3	1	1	↓0	0	1	0	0
		検査動物数	32	31	32	30	16	18	25	24
	下垂体	腫瘍細胞浸潤/転移	3	6	2	7	3	1	↓0	2
		検査動物数	32	29	30	29	14	18	22	19
	十二指腸	腫瘍細胞浸潤/転移	3	2	1	↓0	0	0	0	0
		検査動物数	31	29	27	26	13	17	20	18
	回腸	腫瘍細胞浸潤/転移	4	4	2	↓0	1	0	0	1
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	24	24
	脾臓	腫瘍細胞浸潤/転移	25	↑30	23	↑27	13	↓8	↓7	↑16
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	22
	胃	腫瘍細胞浸潤/転移	4	5	9	3	4	1	↓1	2
		検査動物数	32	31	31	30	17	18	25	24
	膀胱	腫瘍細胞浸潤/転移	4	↑10	8	8	3	3	1	1

死亡・切迫屠殺動物(主群)

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2-2. [非腫瘍性病変](腫瘍細胞の浸潤転移)(続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
最終屠殺動物	検査動物数		16	18	18	20	33	32	25	26
	脳	腫瘍細胞浸潤/転移	1	0	0	0	3	↓0	0	0
主群全動物	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	脳	腫瘍細胞浸潤/転移	5	6	↓0	↓1	5	↓0	1	1
	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	心臓	腫瘍細胞浸潤/転移	5	5	6	2	5	↓1	↓1	↓1
	検査動物数		47	47	47	46	46	49	44	46
	盲腸	腫瘍細胞浸潤/転移	4	6	2	↓0	1	0	0	1
	検査動物数		48	49	50	50	49	50	49	50
	腸間膜リンパ節	腫瘍細胞浸潤/転移	15	↑24	21	24	10	5	6	5
	検査動物数		48	49	50	50	49	50	49	50
	顎下リンパ節	腫瘍細胞浸潤/転移	14	23	21	16	10	↓4	7	6
	検査動物数		27	31	29	29	12	10	11	14
	その他のリンパ節	腫瘍細胞浸潤/転移	20	25	↑25	↑27	7	6	5	5
	検査動物数		46	49	46	50	50	50	50	50
	乳腺	腫瘍細胞浸潤/転移	2	3	0	3	3	↓0	2	↓0
	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	大腿筋	腫瘍細胞浸潤/転移	3	1	1	↓0	0	1	0	0
	検査動物数		48	47	48	49	47	50	47	45
	十二指腸	腫瘍細胞浸潤/転移	3	2	1	↓0	0	0	0	0
	検査動物数		47	47	45	46	46	49	45	44
	回腸	腫瘍細胞浸潤/転移	5	6	3	↓0	1	0	0	1
検査動物数		48	49	50	50	50	50	49	50	
脾臓	腫瘍細胞浸潤/転移	33	39	35	↑39	20	13	13	22	

↓: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2-3. [非腫瘍性病変](その他の所見)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
死亡・切迫屠殺動物(主群)	検査動物数		32	31	32	30	16	18	24	24
	副腎	皮質細胞空胞化	8	4	5	6	0	2	2	↑4
		びまん性								
		紫斑症	1	0	0	0	2	7	↑10	8
	検査動物数		32	30	30	30	/			
	凝固腺	炎症性細胞浸潤	1	3	1	↑6				
		萎縮	26	↓23	22	23				
	検査動物数		32	31	32	30	15	17	19	22
	眼球	網膜萎縮	2	4	1	1	0	4	1	↑5
		角膜鈣質沈着	0	0	0	0	2	1	1	↓0
		強膜骨化生	27	29	↑31	28	4	9	6	↑12
		前眼房拡張	0	1	1	0	2	0	2	↓0
	検査動物数		32	31	32	30	17	18	25	24
	大腿骨／ 骨髓	骨髓細胞成分増加	25	29	25	26	11	9	↓9	15
	検査動物数		32	31	32	30	17	18	25	24
	ハート腺	炎症性細胞浸潤 ^{注)}	15	15	↓7	12	8	12	16	↑20
	検査動物数		32	31	32	30	17	18	25	24
	心臓	心筋壊死	0	0	1	0	2	0	↓0	1
	検査動物数		32	30	30	28	16	18	24	24
	腎臓	梗塞性壊死	2	↑9	4	4	0	1	0	0
		好塩基性尿細管	5	3	↓0	2	1	1	4	1
		慢性腎症	24	17	20	19	5	↑11	11	6
		尿細管上皮色素沈着	19	25	18	↑21	10	8	↓7	↓8
		硝子円柱	3	7	4	4	4	5	↓0	5
	検査動物数		32	31	32	30	17	18	25	24
	肺	動脈壁鈣質沈着	10	12	↓4	6	0	1	2	0
		出血	5	↑11	4	8	2	0	5	7
		肺胞組織球症	10	↑16	↑16	↑16	11	7	↓7	12
検査動物数		32	31	32	30	16	18	24	24	
腸間膜 リンパ節	リンパ洞出血	4	4	3	8	5	5	↓2	3	
検査動物数		32	31	32	30	16	18	24	24	
顎下 リンパ節	出血	0	↑4	2	↑3	1	3	0	2	
検査動物数		22	25	21	24	11	8	7	10	
リンパ節 NOS	リンパ洞出血	5	↑15	10	↑15	10	↓3	4	↓6	

↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.05 (Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法)

注): [申請者注] 試験報告書ではリンパ球浸潤と炎症性細胞浸潤とを区別しているが、明確な区別が困難と判断し、両所見を合せ、炎症性細胞浸潤とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-3. [非腫瘍性病変](その他の所見)(続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
死亡・切迫屠殺動物(主群)	検査動物数		30	31	28	30	17	18	25	24
	乳腺	導管拡張	1	4	3	1	6	↑12	↑15	↑19
	検査動物数		32	31	32	30	17	18	25	24
	大腿筋	壊死	1	↑5	↑6	↑6	4	3	2	2
	検査動物数		32	31	32	30	17	18	24	24
	鼻腔	血栓	7	↑16	11	12	7	↓1	5	8
		炎症細胞浸潤	3	↑10	↑10	5	2	4	5	3
	検査動物数		32	31	32	30	16	18	25	24
	下垂体	嚢胞	2	2	2	2	2	1	↓0	↓0
		前葉細胞 限局性過形成	5	8	10	7	6	3	↓2	6
	検査動物数		32	31	31	30	/			
	前立腺	腺房細胞 限局性過形成	1	↑6	2	0				
	検査動物数		32	31	32	30	17	18	25	24
	皮膚	潰瘍	1	1	0	0	2	0	↓0	↓0
	検査動物数		32	29	30	29	14	18	22	19
	十二指腸	糜爛	3	1	↓0	1	3	1	2	5
	検査動物数		32	31	32	30	17	18	24	24
	脾臓	梗塞壊死	4	2	2	7	2	1	1	↓0
		髓外造血亢進	1	2	3	0	0	4	↑5	1
		線維化	2	6	3	↑8	3	2	1	1
検査動物数		32	31	32	30	17	18	25	24	
胸骨/ 骨髓	骨髓細胞成分増加	24	28	23	↑27	10	7	↓7	12	
検査動物数		28	29	26	23	16	16	24	21	
胸腺	出血	2	0	2	1	0	0	↑4	1	
検査動物数		32	31	31	30	17	18	25	24	
膀胱	慢性粘膜過形成	0	↑3	1	0	0	0	0	0	
中間屠殺動物	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	
	52週	大腿骨/ 骨髓	0	0	0	0	6	↓2	↓2	3
	検査動物数		9	8	10	6	10	10	10	9
	78週	ハーター腺	6	5	3	3	4	↑9	6	↑8
	検査動物数		9	8	10	6	10	10	10	9
	心臓	9	↓6	8	6	3	3	3	3	

↑: p<0.01, ↓: p<0.05 (Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法)

注): [申請者注] 試験報告書ではリンパ球浸潤と炎症性細胞浸潤とを区別しているが、明確な区別が困難と判断し、両所見を合せ、炎症性細胞浸潤とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 2-3. [非腫瘍性病変](その他の所見)(続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
最終屠殺動物	検査動物数		16	18	18	20	33	32	25	26
	眼球	網膜萎縮	2	0	2	0	1	↑5	3	↑6
		白内障	1	0	1	0	1	↑5	1	↑7
		角膜炎	0	0	0	0	0	1	↑3	1
	検査動物数		16	18	18	20	33	32	25	26
	大腿骨/ 骨髓	骨髓限局性萎縮	0	0	0	0	1	3	3	↑5
		検査動物数		16	18	18	20	33	32	25
	胸骨/ 骨髓	過骨症	1	0	0	0	8	8	10	↑13
		検査動物数		16	18	18	20	33	32	25
	腎臓	尿細管上皮色素沈着	8	5	8	7	4	4	↓0	2
		検査動物数		16	18	18	20	33	32	25
	肝臓	好酸性細胞巢	10	13	13	16	8	13	↓0	5
		検査動物数		16	18	18	20	33	32	25
	顎下 リンパ節	リンパ洞出血	0	0	0	0	3	↓0	1	0
		検査動物数		16	18	18	20	33	32	25
	乳腺	腺管拡張	2	2	0	1	20	↑27	20	15
		検査動物数		16	18	18	20	33	32	25
	鼻腔	嗅上皮変性	4	2	2	4	24	21	22	↑23
		検査動物数						33	32	25
	卵巣	萎縮					10	↓3	↓2	5
		検査動物数		16	18	18	20	33	32	25
	睪臓	腺房細胞萎縮	5	4	3	7	3	↓0	3	2
		検査動物数		16	18	18	20	33	32	25
	下垂体	血管拡張	0	0	0	1	1	3	2	↑4
前葉細胞限局性過形成		3	↑10	5	8	7	11	11	11	

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある。

表 2-3. [非腫瘍性病変](その他の所見)(続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
主群全動物	検査動物数		48	49	50	50	49	50	49	50
	副腎	皮質細胞空胞化 びまん性	9	4	5	6	0	2	2	↑4
		皮質細胞空胞化 限局性	8	7	3	8	11	6	↓3	9
		皮質細胞限局性 過形成	7	↑16	10	15	18	22	18	18
	検査動物数		48	48	48	50	/			
	凝固腺	炎症性細胞浸潤	1	3	3	↓6				
		萎縮	38	↓36	36	39				
	検査動物数		48	49	50	50				
	精巣上体	萎縮	36	33	33	↓28				
	検査動物数		48	49	50	50	48	49	44	48
	眼球	網膜萎縮	4	4	3	1	1	↑9	4	↑11
		白内障	4	2	4	2	2	↑8	2	↑11
		角膜炎	0	0	1	1	1	2	↑5	1
		強膜の骨化生	43	46	48	47	17	↑25	14	18
	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	大腿骨/ 骨髓	骨髓限局性萎縮	0	1	0	1	2	4	3	↑8
		検査動物数	48	49	50	50	50	50	50	50
	胸骨/ 骨髓	骨髓細胞成分増加	33	35	36	↑39	13	12	11	12
		骨髓限局性萎縮	1	1	0	1	0	1	2	↑4
	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	ハート腺	腺房細胞萎縮	3	↓0	1	1	0	0	0	0
		肉芽腫	0	0	0	0	0	↑3	0	0
		炎症性細胞浸潤 ^{注)}	22	↓13	14	20	33	39	38	↑42
	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	心臓	心筋線維化	45	44	↓41	↓43	38	39	39	35
		検査動物数	48	48	48	48	49	50	49	50
	腎臓	尿細管上皮細胞 空胞変性	0	0	0	0	0	0	↑3	0
		梗塞性壊死	3	↑9	4	4	0	1	0	0
		好塩基性尿細管	5	3	↓0	2	1	1	4	1
		尿細管上皮色素沈着	27	30	26	28	14	12	↓7	10
硝子円柱		3	7	4	4	6	6	↓0	6	
慢性腎症		40	35	37	39	31	38	32	↓24	

↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.05 (Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法)

注): [申請者注] 試験報告書ではリンパ球浸潤と炎症性細胞浸潤とを区別しているが、明確な区別が困難と判断し、両所見を合せ、炎症性細胞浸潤とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2-3. [非腫瘍性病変](その他の所見)(続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
主群全動物	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	肺	動脈壁鈣質沈着	14	17	8	↓7	5	4	7	2
		限局性出血	9	12	11	12	2	1	↑7	↑9
		水腫	3	3	3	1	0	0	↑3	↑3
		肺胞組織球症	16	24	24	25	31	25	↓22	26
	検査動物数		48	49	50	50	49	50	49	50
	顎下リンパ節	出血	0	↑4	↑3	↑3	1	3	0	3
		リンパ洞出血	4	4	3	6	9	↓3	5	4
		リンパ洞拡張	3	↓0	2	2	0	1	1	0
	検査動物数		27	31	29	29	12	10	11	14
	リンパ節 NOS	リンパ洞出血	7	↑19	12	↑16	11	5	↓7	↓9
		リンパ洞拡張	3	2	↓0	1	1	0	1	3
	検査動物数		46	49	46	50	50	50	50	50
	乳腺	導管拡張	3	6	3	2	26	↑39	↑35	34
	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	大腿筋	壊死	1	↑6	↑6	↑6	5	3	2	2
	検査動物数		48	49	50	50	50	50	49	50
	鼻腔	血栓	7	↑16	11	13	8	↓2	5	8
		嗅上皮変性	9	7	5	12	38	↓35	40	44
	検査動物数		48	49	50	50	49	50	50	50
	下垂体	嚢胞	3	4	7	5	4	1	1	↓0
		血管拡張	2	0	0	1	1	4	4	↑5
		前葉細胞限局性過形成	8	↑18	15	15	13	14	13	17
	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	皮膚	潰瘍	2	2	0	0	4	↓0	↓0	↓0
	検査動物数		48	47	48	49	47	50	47	45
	十二指腸	糜爛	3	1	↓0	1	3	1	2	5
	検査動物数		44	47	42	42	48	46	48	47
	胸腺	出血	2	0	2	2	0	0	↑4	1
	検査動物数		48	48	49	49	49	50	50	49
甲状腺	C細胞限局性過形成	6	10	6	↑14	14	11	8	13	
検査動物数		48	49	49	50	50	49	50	50	
膀胱	粘膜上皮細胞限局性過形成	0	↑3	1	0	0	0	0	0	

↑: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 3. [腫瘍性病変]

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
		検査動物数	32	31	32	30	16	18	24	24
副腎		皮質腺腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		神経節細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		褐色細胞腫(B)	0	3	3	↑6	0	0	0	0
		混合型褐色細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		悪性混合型褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮質細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		検査動物数	—	—	1	—	—	—	—	—
上腕		骨肉腫(M)	—	—	1	—	—	—	—	—
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24
脳		悪性星状膠細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性脳室上皮腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性髄膜腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		検査動物数					1	—	—	3
陰核腺	腺房細胞腺腫(B)	0					—	—	1	
		検査動物数	—	—	—	—	1	—	—	1
耳		無色素性黒色腫(M)	—	—	—	—	0	—	—	1
		検査動物数	—	—	—	1	—	—	—	—
眼瞼		無色素性黒色腫(M)	—	—	—	1	—	—	—	—
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24
血液・リンパ系(全部位)		組織球肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0
		大顆粒リンパ球白血病(M)	25	29	24	28	13	8	↓8	16
		検査動物数	32	30	31	29	15	18	21	20
結腸		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24
肝臓		肝細胞腺腫(B)	2	0	1	0	0	1	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24
肺(気管支を含む)		細気管支・肺胞腺腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	30	31	28	30	17	18	25	24
乳腺		線維腺腫(B)	1	0	0	0	0	1	1	3
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	4	0	0
		検査動物数	—	—	—	—	—	—	1	—
下顎		骨肉腫(M)	—	—	—	—	—	—	1	—
		検査動物数	1	—	—	—	—	—	3	—
口		扁平上皮癌(M)	0	—	—	—	—	—	1	—

↑↓: p<0.01 (Fisher の直接確率計算法)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 検査を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 3. [腫瘍性病変](続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)								
			雄				雌				
			0	80	400	2000	0	80	400	2000	
		検査動物数	—	1	—	—	—	—	—	—	—
	中皮 (全部位)	悪性中皮腫(M)	—	1	—	—	—	—	—	—	—
		検査動物数	/				17	18	25	24	
	卵巢	顆粒細胞腫(B)					0	0	0	1	
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24	
	膵臓	島細胞腺腫(B)	2	2	5	5	0	0	0	1	
		検査動物数	32	31	32	30	16	18	25	24	
	下垂体	前葉腺腫(B)	12	11	10	12	4	8	7	10	
		中間部腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		前葉細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	3	1	
		検査動物数	32	30	29	30	/				
	精囊腺	腺腫(B)	0	0	0	1					
		検査動物数	32	31	32	30	17	18	25	24	
死亡・切迫屠殺動物(主群)	皮膚	線維腫(B)	1	0	2	2	0	0	0	0	
		角化棘細胞腫(B)	3	1	2	1	0	0	0	0	
		脂肪腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
		線維肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
		骨外性骨肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0	
			検査動物数	32	31	32	30	17	18	24	24
		脾臓	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		検査動物数	32	31	32	30	/				
	精巣	間細胞腫(B)	27	25	28	23					
		検査動物数	32	30	31	29	16	18	25	23	
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	1	2	3	0	1	2	3	2	
		ろ細胞腺腫(B)	1	0	0	1	1	0	0	0	
		C細胞腺癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	0	
		検査動物数	—	—	—	—	—	1	—	—	
	舌	扁平上皮癌(M)	—	—	—	—	—	1	—	—	
		検査動物数	/				17	18	25	24	
	子宮	平滑筋腫(B)					0	1	0	0	
		内膜間質ポリープ(B)					4	3	7	3	
		平滑筋肉腫(M)					0	0	1	1	
		検査動物数	—	1	—	—	—	—	—	—	
	脊椎	骨軟骨腫(B)	—	1	—	—	—	—	—	—	
		検査動物数	1	—	1	—	1	—	—	—	
	外耳 道腺	腺腫(B)	1	—	0	—	0	—	—	—	
		腺癌(M)	0	—	1	—	1	—	—	—	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 検査を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある。

表 3. [腫瘍性病変](続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
最終屠殺動物		検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26
	副腎	褐色細胞腫(B)	2	4	4	1	0	1	1	1
		混合型褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		検査動物数	—	2	2	3	5	2	1	1
	腹腔	脂肪肉腫(M)	—	0	0	0	1	0	0	0
		検査動物数					3	2	2	2
	陰核腺	腺房細胞腺腫(B)					0	1	2	0
		検査動物数	1	—	—	1	—	—	3	—
	耳	無色素性黒色腫(M)	0	—	—	0	—	—	2	—
		検査動物数	—	—	—	—	—	2	—	—
	眼瞼	無色素性黒色腫(M)	—	—	—	—	—	1	—	—
		検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26
	心臓	神経鞘腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0
		検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26
	血液・リンパ系(全部位)	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		組織球肉腫(M)	0	0	1	0	1	0	1	1
		大顆粒リンパ球白血病(M)	9	9	12	12	5	5	6	6
		検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26
	盲腸	脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0
		検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	2	1	1	5	0	1	1	1
		肝細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26
	肺(気管支を含む)	細気管支・肺胞腺腫(B)	1	1	0	4	0	0	0	1
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	1
		検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腺腫(B)	0	1	0	1	4	8	7	7
腺癌(M)		0	0	0	1	2	0	0	2	
	検査動物数					33	32	25	26	
卵巣	顆粒細胞腫(B)					2	0	0	1	
	検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26	
膵臓	腺房細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	島細胞腺腫(B)	5	3	↓0	↓1	1	0	1	0	
	検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26	
下垂体	前葉腺腫(B)	8	9	7	10	21	14	15	↓10	
	中間部腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	後葉細胞腫(B)	0	1	0	1	0	0	0	0	
	前葉細胞癌(M)	1	0	0	1	4	1	0	0	

↓: p<0.05(Fisherの直接確率計算法)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 検査を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 3. [腫瘍性病変](続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
最終屠殺動物		検査動物数	3	3	4	2				
	包皮腺	腺腫(B)	0	1	0	0				
		扁平上皮癌(M)	1	0	0	0				
		検査動物数	16	18	18	20				
	前立腺	腺腫(B)	0	1	0	0				
		検査動物数	16	18	18	20				
	皮膚	線維腫(B)	1	0	0	1	1	1	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	1	0	2	1	0	0	0	1
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		乳頭腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26
	空腸	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	16	18	18	20				
	精巣	間細胞腫(B)	16	17	18	20				
			検査動物数	16	18	16	19	32	30	24
	胸腺	悪性胸腺腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		検査動物数	16	18	18	20	33	32	25	26
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	3	3	4	2	7	6	2	6
		ろ胞細胞腺腫(B)	0	0	2	2	0	0	0	0
		C細胞腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	—	—	—	—	—	—	1	—
	舌	乳頭腫(B)	—	—	—	—	—	—	1	—
		検査動物数	16	18	18	20	33	31	25	26
膀胱	乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	検査動物数					33	32	25	26	
子宮	血管腫(B)					0	0	0	1	
	内膜間質ポリープ(B)					6	8	5	7	
	平滑筋肉腫(M)					0	0	0	1	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 検査を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 3. [腫瘍性病変](続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
主群全動物	検査動物数		48	49	50	50	49	50	49	50
	副腎	皮質腺腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		神経節細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		褐色細胞腫(B)	2	7	7	7	0	1	1	1
		混合型褐色細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	1
		悪性褐色細胞腫(M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		悪性混合型褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮質細胞癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	検査動物数		6	4	6	6	6	2	2	4
	腹腔	脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	検査動物数		—	—	1	—	—	—	—	—
	上腕	骨肉腫(M)	—	—	1	—	—	—	—	—
	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	脳	悪性星状膠細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性脳室上皮腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性髄膜腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	検査動物数						4	2	2	5
	陰核腺	腺房細胞腺腫(B)					0	1	2	1
	検査動物数		1	—	—	1	1	—	3	1
	耳	無色素性黒色腫(M)	0	—	—	0	0	—	2	1
	検査動物数		—	—	—	1	—	2	—	—
	眼瞼	無色素性黒色腫(M)	—	—	—	1	—	1	—	—
	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	心臓	神経鞘腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50
	血液・リンパ系(全部位)	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		組織球肉腫(M)	1	1	1	0	1	0	1	1
		大顆粒リンパ球白血病(M)	34	38	36	40	18	13	14	22
	検査動物数		47	47	47	46	46	49	44	46
	盲腸	脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0
	検査動物数		48	48	49	49	48	50	46	46
	結腸	平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50	
肝臓	肝細胞腺腫(B)	4	1	2	5	0	2	1	1	
	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	肝細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
検査動物数		48	49	50	50	50	50	50	50	
肺(気管支を含む)	細気管支・肺胞腺腫(B)	2	1	0	5	0	0	0	1	
	腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	1	0	
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 検査を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 3. [腫瘍性病変](続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)								
			雄				雌				
			0	80	400	2000	0	80	400	2000	
主群全動物		検査動物数	46	49	46	50	50	50	50	50	50
	乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腺腫(B)	1	1	0	1	4	9	8	10	
		腺癌(M)	0	0	0	1	2	4	0	2	
		検査動物数	—	—	—	—	—	—	1	—	
	下顎	骨肉腫(M)	—	—	—	—	—	—	1	—	
		検査動物数	1	—	1	1	—	1	3	1	
	口	扁平上皮癌(M)	0	—	0	0	—	0	1	0	
		検査動物数	—	1	—	—	—	—	—	—	
	中皮(全部位)	悪性中皮腫(M)	—	1	—	—	—	—	—	—	
		検査動物数					50	50	50	50	
	卵巢	顆粒細胞腫(B)					2	0	0	2	
		検査動物数	48	49	50	50	50	50	50	50	
	膵臓	腺房細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		島細胞腺腫(B)	7	5	5	6	1	0	1	1	
		検査動物数	48	49	50	50	49	50	50	50	
	下垂体	前葉腺腫(B)	20	20	17	22	25	22	22	20	
		中間部腺腫(B)	0	0	0	1	0	1	0	0	
		後葉細胞腫(B)	0	1	0	1	0	0	0	0	
		前葉細胞癌(M)	1	0	0	1	4	1	3	1	
		検査動物数	4	4	6	3					
	包皮腺	腺腫(B)	0	1	0	0					
		扁平上皮癌(M)	1	0	0	0					
		検査動物数	48	49	49	50					
	前立腺	腺腫(B)	0	1	0	0					
		検査動物数	48	48	47	50					
	精囊腺	腺腫(B)	0	0	0	1					
		検査動物数	48	49	50	50	50	50	50	50	
	皮膚	線維腫(B)	2	0	2	3	1	1	0	0	
		血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
角化棘細胞腫(B)		4	1	4	2	0	0	0	1		
脂肪腫(B)		0	1	0	0	1	0	0	0		
乳頭腫(B)		0	1	1	0	0	0	0	1		
扁平上皮癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	1		
線維肉腫(M)		1	0	1	0	0	0	0	0		
骨外性骨肉腫(M)		0	1	0	0	0	0	0	0		
	検査動物数	48	47	46	47	46	50	43	45		
空腸	腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0		

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 検査を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 3. [腫瘍性病変](続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
主群全動物		検査動物数	48	49	50	50	50	50	49	50
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		検査動物数	48	49	50	50				
	精巣	間細胞腫(B)	43	42	46	43				
		検査動物数	44	47	42	42	48	46	48	47
	胸腺	悪性胸腺腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		検査動物数	48	48	49	49	49	50	50	49
	甲状腺	C細胞腺腫(B)	4	5	7	2	8	8	5	8
		ろ細胞腺腫(B)	1	0	2	3	1	0	0	0
		C細胞腺癌(M)	1	1	0	1	0	0	0	0
		検査動物数	—	—	—	—	—	1	1	—
	舌	乳頭腫(B)	—	—	—	—	—	0	1	—
		扁平上皮癌(M)	—	—	—	—	—	1	0	—
		検査動物数	48	49	49	50	50	49	50	50
	膀胱	乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		検査動物数					50	50	50	50
	子宮	血管腫(B)					0	0	0	1
		平滑筋腫(B)					0	1	0	0
		内膜間質ポリープ(B)					10	11	12	10
		平滑筋肉腫(M)					0	0	1	2
		検査動物数	—	1	—	—	—	—	—	—
	脊椎	骨軟骨腫(B)	—	1	—	—	—	—	—	—
	検査動物数	1	—	1	—	1	—	—	—	
外耳道腺	腺腫(B)	1	—	0	—	0	—	—	—	
	腺癌(M)	0	—	1	—	1	—	—	—	
合計		検査動物数	48	49	50	50	50	50	50	
	総腫瘍数		140	136	140	160	96	84	84	96
	個体当たりの腫瘍数		2.9	2.8	2.8	3.2	1.9	1.7	1.7	1.9
	担腫瘍動物数	良性	47	47	48	48	36	40	36	39
		悪性	35	39	38	43	27	22	24	27
担腫瘍動物数		47	49	50	50	48	44	46	45	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 検査を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある。

申請者追加参考表1. 全動物の一般状態における変化(有意差を認めた所見)

所見	用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	80	400	2000	0	80	400	2000
検査例数	78 ^a	79 ^a	80	80	80	80	80	80
被毛汚染	20	15	14	↓10	14	9	13	14
顔周辺の汚れ	17	12	19	20	20	31	↑35	28
黄疸	12	10	↓4	12	7	2	↓0	6
痂皮形成	35	↓21	33	26	14	14	10	14
胼胝	7	12	11	4	18	11	9	↓7
脾腫	10	12	6	9	8	5	↓0	4

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

a: 試験不対象動物を除外したデータを示す

申請者追加参考表2. 肉眼的病理所見(全動物)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物	検査動物数		78	79	80	80	80	80	80	80
	一般所見	黄疸	12	12	9	13	8	↓2	↓2	6
		眼瞼周囲汚染	16	10	16	16	8	↑20	↑25	↑17
	副腎	変色巣	1	4	5	↑7	6	5	6	4
	眼球	白濁	1	1	4	2	3	4	3	↑10
	四肢	胼胝	7	13	10	5	18	11	10	↓8
	肝臓	変色巣	9	14	↑20	13	11	10	10	7
	腸間膜リンパ節	大型化	9	↑21	↑19	↑20	7	7	6	6
	肺	変色域	7	8	5	6	21	17	↓11	15
	包皮腺	大型化	1	3	↑11	3				
	小腸/回腸	内容物変色	0	3	↑7	2	1	2	1	2
	皮膚	痂皮形成	5	6	5	2	7	↓1	3	4
	脾臓	結節	2	4	↑9	3	2	1	2	1
		変色巣	1	↑9	2	3	1	2	2	1
		変色域	7	7	7	12	6	↓0	↓0	1
	尾	痂皮形成	11	↓3	7	↓3	1	0	0	1
精巣	変色巣	0	4	0	↑5					

↑: p<0.01, ↑↓: p<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬(株)にある。

申請者追加参考表3. 非腫瘍性病変(標的臓器と考えられる肝臓の所見、全動物)

検査対象	所見	用量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物	検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
	散在性肝細胞空胞変性	8	3	3	↑16	3	2	1	4
	軽微度	7	2	2	13	2	2	1	3
	軽度	1	0	1	3	1	0	0	0
	中等度	0	1	0	0	0	0	0	1
	小胆管増生	66	67	68	67	61	58	58	↓49
	軽微度	8	6	10	11	30	31	34	30
	軽度	29	28	28	20	26	21	22	16
	中等度	29	33	30	36	5	6	2	3
	門脈周囲肝細胞空胞変性	2	2	1	1	0	↑5	↑5	1
	軽微度	1	2	1	0	0	4	2	0
	軽度	1	0	0	1	0	1	3	1
	出血	3	4	↑11	4	4	4	3	2
	軽微度	2	1	7	1	1	2	1	0
	軽度	1	3	4	3	3	2	2	2
血栓	2	2	↑8	3	2	1	1	3	
軽微度	0	1	4	1	0	0	0	1	
軽度	2	1	3	2	2	0	1	2	
中等度	0	0	1	0	0	1	0	0	
海綿状変性	12	17	19	↑28	1	0	1	1	
好酸性型変異肝細胞巣	19	18	22	25	9	14	↓2	5	
単細胞性壊死	18	↑28	23	↑29	10	11	9	10	
軽微度	13	15	8	13	6	7	7	7	
軽度	5	13	15	16	4	4	2	3	

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。
 申請者追加参考表4. 非腫瘍性病変(腫瘍細胞の浸潤転移、全動物)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
	脳	腫瘍細胞浸潤／転移	5	7	↓0	↓1	5	↓0	1	1
		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
	心臓	腫瘍細胞浸潤／転移	5	7	6	2	5	↓1	↓1	↓1
		検査動物数	77	77	77	76	76	79	74	75
	盲腸	腫瘍細胞浸潤／転移	4	6	2	↓0	1	0	0	1
		検査動物数	78	78	79	79	78	80	76	75
	結腸	腫瘍細胞浸潤／転移	3	2	2	↓0	0	0	0	0
		検査動物数	78	79	80	80	79	80	79	80
	腸間膜リンパ節	腫瘍細胞浸潤／転移	15	↑26	21	↑25	10	5	7	6
		検査動物数	78	79	80	80	79	80	79	80
	顎下リンパ節	腫瘍細胞浸潤／転移	14	↑25	21	17	10	↓4	7	7
		検査動物数	28	34	29	31	12	11	12	15
	その他のリンパ節	腫瘍細胞浸潤／転移	21	27	↑25	↑29	7	6	5	5
		検査動物数	73	77	75	79	80	79	79	80
	乳腺	腫瘍細胞浸潤／転移	2	3	0	3	3	↓0	2	↓0
		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
	大腿筋	腫瘍細胞浸潤／転移	3	1	1	↓0	0	1	0	0
		検査動物数	78	77	78	78	77	80	77	74
	十二指腸	腫瘍細胞浸潤／転移	3	2	1	↓0	0	0	0	0
		検査動物数	77	77	75	76	76	79	75	73
回腸	腫瘍細胞浸潤／転移	5	7	3	↓0	1	0	0	1	
	検査動物数	78	79	80	80	80	80	79	80	
脾臓	腫瘍細胞浸潤／転移	35	44	36	↑44	22	↓13	14	24	

↑↓: p<0.05(Mann-Whitney の U 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

申請者追加参考表5. 非腫瘍性病変(その他の所見、全動物)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物	検査動物数		78	79	80	80	79	80	79	80
	副腎	皮質細胞空胞化 びまん性	9	4	5	6	0	2	2	↑4
		皮質細胞空胞化 限局性	8	7	3	8	11	6	↓3	9
		皮質細胞 びまん性肥大	5	7	7	5	2	3	↑7	1
		皮質細胞限局性 過形成	7	↑16	10	15	21	22	19	19
	検査動物数		78	78	78	80	/			
	凝固腺	炎症性細胞浸潤	1	3	3	↑6				
	検査動物数		78	79	80	80				
	精巣上体	精子肉芽腫	3	↓0	↓0	↓0				
	検査動物数		78	79	80	80	78	79	74	78
	眼球	白内障	4	2	6	3	5	8	3	↑12
		角膜炎	0	0	1	1	1	2	↑5	1
	検査動物数		78	79	80	80	80	80	80	80
	ハート腺	腺房細胞萎縮	3	↓0	1	1	0	0	0	0
		炎症性細胞浸潤 ^a	32	32	↓20	26	50	59	53	↑67
	検査動物数		78	79	80	80	80	80	80	80
	心臓	心筋線維化	66	65	↓60	68	42	42	43	38
	検査動物数		78	78	78	78	79	80	79	80
	腎臓	尿細管上皮細胞 空胞変性	0	1	0	0	0	0	↑3	0
		梗塞性壊死	3	↑9	4	4	0	1	0	0
		好塩基性尿細管	10	11	↓4	8	1	2	↑6	1
		尿細管上皮 色素沈着	28	30	27	29	15	12	↓7	10
	検査動物数		78	79	80	80	80	80	80	80
	肺	動脈壁鈣質沈着	18	22	14	↓8	8	10	7	3
		限局性出血	14	13	15	16	2	1	↑9	↑10
		水腫	3	3	3	1	0	0	↑3	↑3
		肺胞組織球症	17	25	↑28	26	38	33	↓28	33
検査動物数		78	79	80	80	79	80	79	80	
顎下 リンパ節	出血	0	↑4	↑4	↑4	1	3	0	3	
	リンパ洞出血	4	4	3	6	9	↓3	5	4	
検査動物数		28	34	29	31	12	11	12	15	
リンパ節 NOS	リンパ洞出血	7	↑19	12	↑16	11	6	↓7	↓9	
	リンパ洞拡張	3	2	↓0	1	1	0	2	3	
検査動物数		73	77	75	79	80	79	79	80	
乳腺	導管拡張	3	6	3	2	27	↑40	35	34	

↑: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Mann-Whitney の U 検定または Fisher の直接確率計算法)

a: 試験報告書ではリンパ球浸潤と炎症性細胞浸潤とを区別しているが、明確な区別が困難と判断し、両所見を合せ、炎症性細胞浸潤とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。
 申請者追加参考表5. 非腫瘍性病変(その他の所見、全動物)(続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物	検査動物数		78	79	80	80	80	80	80	80
	大腿筋	壊死	1	↑6	↑6	↑6	5	3	2	2
	検査動物数		48	49	50	51	50	50	49	50
	鼻腔	血栓	7	↑16	11	13	8	↓2	5	8
		嗅上皮変性	9	7	5	12	38	↓35	40	44
	検査動物数						80	80	80	80
	卵巣	封入嚢胞					0	↑3	0	0
	検査動物数		78	79	80	80	80	80	80	80
	脾臓	腺房細胞萎縮	12	11	13	15	5	↓1	5	6
	検査動物数		78	79	80	80	79	80	80	80
	下垂体	嚢胞	4	5	9	6	5	2	2	↓0
		血管拡張	2	0	0	1	1	4	5	↑5
		前葉細胞限局性過形成	12	↑23	20	↑22	18	17	18	20
	検査動物数		78	79	80	80	80	80	80	80
	皮膚	潰瘍	2	2	0	0	4	↓0	↓0	↓0
	検査動物数		78	77	78	78	77	80	77	74
	十二指腸	糜爛	3	2	↓0	1	3	1	2	5
	検査動物数		78	79	80	80	80	80	79	80
	脾臓	梗塞壊死	5	2	3	8	3	1	1	↓0
	検査動物数		78	79	80	80	80	80	80	78
	胃	腺腔拡張	4	2	3	↓0	3	7	3	4
	検査動物数		72	77	70	72	78	75	78	76
	胸腺	出血	2	0	2	3	0	0	↑4	1
	検査動物数		78	79	79	79	80	79	80	80
	膀胱	粘膜上皮細胞限局性過形成	0	↑3	1	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	1	↑6	0	0	1	2	0	2

↑↓: p<0.05(Mann-Whitney のU検定または Fisher の直接確率計算法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある。

申請者追加参考表6. 腫瘍性病変(全動物)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
		検査動物数	78	79	80	80	79	80	79	80
副腎		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		褐色細胞腫 (B)	2	7	8	8	0	1	1	1
		混合型褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
		悪性混合型褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮質細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		検査動物数	7	6	7	7	8	2	3	4
腹腔		脂肪肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
上腕		骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
脳		悪性星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性脳室上皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性髄膜腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		検査動物数					5	2	3	5
陰核腺	腺房細胞腺腫 (B)	0					1	2	1	
		検査動物数	1	0	0	1	1	0	3	1
耳		無色素性黒色腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	1
		検査動物数	0	0	0	1	0	2	0	0
眼瞼		無色素性黒色腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0
		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
心臓		神経鞘腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
血液・リンパ系 (全部位)		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	1	1	1	0	1	0	1	1
		大顆粒リンパ球白血病 (M)	36	43	37	45	20	13	15	24
		検査動物数	77	77	77	76	76	79	74	75
盲腸		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0
		検査動物数	78	78	79	79	78	80	76	75
結腸		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
肝臓		肝細胞腺腫 (B)	4	1	3	6	0	2	1	1
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
肺 (気管支を含む)		細気管支・肺胞腺腫 (B)	2	2	0	5	0	0	0	1
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	1

いずれの腫瘍も対照群との間に有意差なし (Fisher の直接確率計算法)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

一: 肉眼的な異常がなく採材および検査せず。

申請者追加参考表6. 腫瘍性病変(全動物)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

(続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物		検査動物数	73	77	75	79	80	79	79	80
	乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腺腫 (B)	1	1	0	1	5	9	9	11
		腺癌 (M)	0	0	0	1	2	4	0	2
		検査動物数	—	—	—	—	0	0	1	0
	下顎	骨肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
		検査動物数	2	0	1	2	0	1	3	1
	口	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
	中皮 (全部位)	悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		検査動物数					80	80	80	80
	卵巣	顆粒細胞腫 (B)					2	0	0	2
		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
	脾臓	腺房細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		島細胞腺腫 (B)	7	5	5	7	1	0	1	1
		検査動物数	78	79	80	80	79	80	80	80
	下垂体	前葉腺腫 (B)	22	22	17	25	27	23	23	22
		中間部腺腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0
		後葉細胞腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
		前葉細胞癌 (M)	1	0	0	1	4	1	3	1
		検査動物数	5	4	8	4				
	包皮腺	腺腫 (B)	0	1	0	0				
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0				
		検査動物数	78	79	79	80				
	前立腺	腺腫 (B)	0	1	0	0				
		検査動物数	78	78	77	80				
	精囊腺	腺腫 (B)	0	0	0	1				
		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
	唾液腺	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	80
	皮膚	線維腫 (B)	2	1	2	3	1	1	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
角化棘細胞腫 (B)		4	1	4	2	0	0	0	1	
脂肪腫 (B)		0	1	0	0	1	0	0	0	
乳頭腫 (B)		0	1	1	0	0	0	0	1	
扁平上皮癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	1	
線維肉腫 (M)		1	0	1	0	0	0	0	0	
骨外性骨肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
	検査動物数	78	77	76	76	76	80	73	74	
空腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	

いずれの腫瘍も対照群との間に有意差なし (Fisher の直接確率計算法)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

—:肉眼的な異常がなく採材および検査せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある。

申請者追加参考表6. 腫瘍性病変(全動物)(続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	80	400	2000	0	80	400	2000
全動物		検査動物数	78	79	80	80	80	80	79	80
	脾臓	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
		肉腫NOS (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		検査動物数	78	79	80	80				
	精巣	間細胞腫 (B)	54	54	56	55				
		検査動物数	72	77	70	72	78	75	78	76
	胸腺	悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		検査動物数	78	78	79	78	79	80	80	79
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	4	5	7	3	10	9	5	8
		ろ胞細胞腺腫 (B)	2	0	2	3	1	0	0	0
		C細胞腺癌 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
		検査動物数	0	0	0	0	0	1	1	0
	舌	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		検査動物数	78	79	79	79	80	79	80	80
	膀胱	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		検査動物数					80	80	80	80
	子宮	血管腫 (B)					0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
		内膜間質ポリープ (B)					15	16	16	14
		平滑筋肉腫 (M)					0	0	1	2
		検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
	脊椎	骨軟骨腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	1	1	1	0	1	0	0	0
	外耳道腺	腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
腺癌 (M)		0	0	1	0	1	0	0	0	
合計		検査動物数	78	79	80	80	80	80	80	
	総腫瘍数		157	160	154	184	108	92	92	105
	個体当たりの腫瘍数		2.7	2.5	2.5	3.0	1.9	1.8	1.7	2.0
	担腫瘍動物数	良性	59	60	59	60	45	46	43	45
		悪性	37	44	40	48	29	22	25	29
担腫瘍動物数		59	63	61	62	58	50	54	53	

いずれの腫瘍および担腫瘍動物数も対照群との間に有意差なし(Fisherの直接確率計算法)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

- : 肉眼的な異常がなく採材および検査せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

3) 発がん性

(1) マウスを用いた発がん性試験

(資料 T-12)

試験機関: ㈱実医研、㈱札幌総合病理研究所

報告書作成年: 2001 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : ICR 系マウス (Crj:CD-1)、5 週齢、体重; 雄 25.1~32.4g、雌 19.9~26.7g、1 群
雌雄各 50 匹、中間屠殺群; 1 群雌雄各 10 匹

試験期間 : 18 ヶ月 (78 週) 間 (雄; 1999 年 2 月 1 日~2000 年 8 月 7 日、雌; 1999 年 2 月 1 日~2000 年 8 月 11 日)

方 法 : 検体を 0、150、1000 および 7000ppm の濃度で粉末飼料に混入し、18 ヶ月 (78 週) 間にわたって自由摂食させた。検体を混入した飼料の調製は 5~8 週間に 1 回の頻度で行い、調製後 8 週間以内に使用した。なお、中間屠殺群 (52 週) を設けた。
【投与量設定根拠】

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に関連すると考えられる一般状態の変化は認められなかった。

切迫屠殺例を含む死亡動物数および死亡率を下表に示した。

用量 (ppm)		0	150	1000	7000
死亡動物数/供試動物数 (%)	雄	5/50 (10)	12/50 (24)	12/50 (24)	10/50 (20)
	雌	18/50 (36)	16/50 (32)	15/50 (30)	17/50 (34)

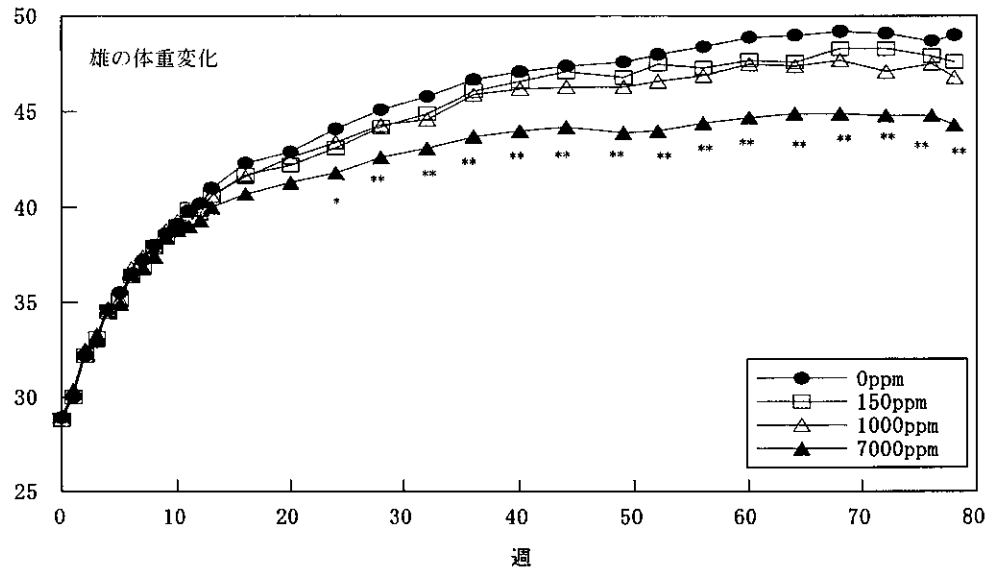
検体投与に関連すると考えられる死亡率の上昇は認められなかった。

体 重 : 投与開始から 13 週までは毎週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回測定した。

次頁の図に最終屠殺動物の体重変化を示した。雄では 7000ppm 群に投与 24 週から投与終了まで有意な低値が認められた。雄の他の投与群では対照群との間に差は認められなかった。雌では 7000ppm 群で 4 週に有意な低値が、150ppm 群で投与開始時に有意な高値が認められたが、一時的であり偶発的な変動と考えられた。雌

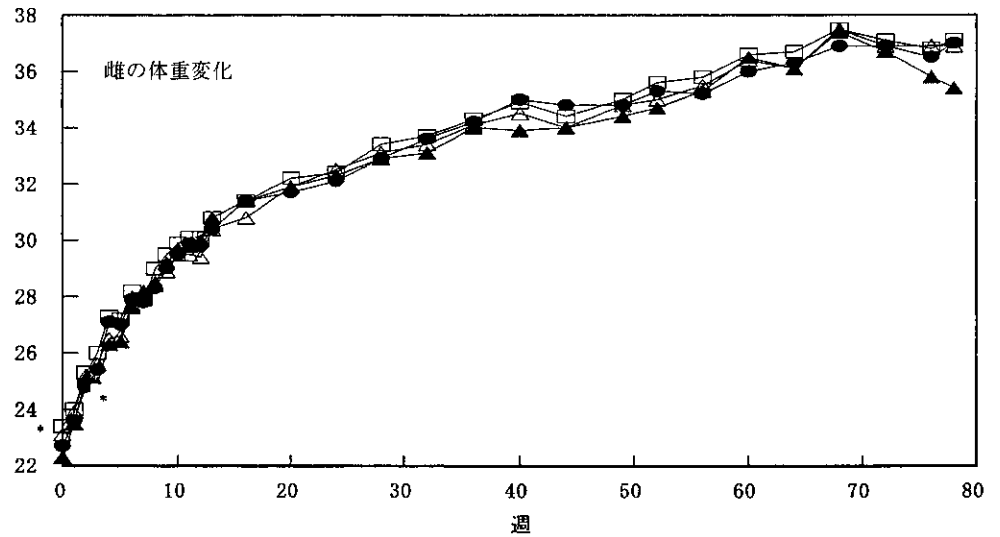
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

の 1000ppm 群では、対照群との間に差は認められなかった。



最終屠殺動物の体重変化(雄)

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (Dunnnett の多重比較法)



最終屠殺動物の体重変化(雌)

*: $p < 0.05$ (Dunnnett の多重比較法)

摂餌量および食餌効率: 全ケージの摂餌量を、投与開始から 13 週までは毎週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回の頻度で測定した。食餌効率は、投与開始後 13 週間にわたって、週毎の個体別体重と摂餌量から算出した。

摂餌量について、雄では 150ppm 群で投与 14 および 53 週に有意な減少が、1000ppm 群で 1 週に有意な増加が、10 および 53 週に有意な減少が認められた。7000ppm 群では 4、6、9、13、14、33、45、49 および 53 週に有意な減少が認められた。雌では、150ppm 群で 11 および 21 週に有意な増加が、1000ppm 群で 5 週に有意な減少が、11 週に有意な増加が認められた。7000ppm 群では 4、5、6、7、9 および 25 週に有意な減少が、11 週に有意な増加が認められた。雌雄ともに、7000ppm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

群の低値は体重増加抑制との関連から検体の影響と考えられた。

食餌効率については、雌雄各群で有意な低値あるいは高値が散見されたが、摂餌量との関連から雄の 7000ppm 群における低値のみ検体の影響と考えられた。

検体摂取量： 投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りである。

	用量 (ppm)					
	雄			雌		
	150	1000	7000	150	1000	7000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	29.0	196	1310	40.0	267	1790

血液学的検査： 中間屠殺動物(52 週)および最終屠殺動物の全生存動物を対象として、尾端より採取した血液の塗抹標本を作製し、白血球型別百分率を測定した。また、最終屠殺動物については、エーテル麻酔下に開腹し、後大静脈から採血した血液を用いて以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、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、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数

下表に統計学的有意差の認められた項目を示した。

検査対象	検査項目	用量					
		雄			雌		
		150	1000	7000	150	1000	7000
最終屠殺動物	MCV			↑103			

↑: p<0.01 (Dunnnett の多重比較法)

最終屠殺動物の 7000ppm 群雄の MCV が増加したが、他の赤血球パラメータに変動が見られないことから偶発的な変化と考えられた。

臓器重量： 中間屠殺動物(52 週)および最終屠殺動物の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、胸腺、副腎(両側)、脾臓、心臓、肝臓および胆嚢、肺、腎臓(両側)、精巣(両側)、子宮

下表に統計学的有意差の認められた項目を示した。

検査対象	臓器	用量 (ppm)					
		雄			雌		
		150	1000	7000	150	1000	7000
中間屠殺動物	体重 ^a	102	100	95	97	94	92
	心臓 絶対重量						↓89
	肺 絶対重量						↓79
	肝臓 対体重比			↑117			

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Dunnnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

a: 有意差検定を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

(続き)

検査対象	臓器	用量 (ppm)					
		雄			雌		
		150	1000	7000	150	1000	7000
最終 屠殺動物	体重 ^a	97	98	92	103	102	101
	脳	対体重比			↑108		
	胸腺	絶対重量	↓43	↓45	↓40		
		対体重比	↓44	↓46	↓44		
	肝臓	絶対重量					↑123
		対体重比					↑122
	脾臓	絶対重量					↑149
		対体重比					↑149
	腎臓	絶対重量			↓87		

↑↓: p<0.01、↑↓: p<0.05 (Dunnnett の多重比較法)

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

a: 有意差検定を実施していない。

中間屠殺動物では、雄の 7000ppm 群で肝臓の対体重比が増加し、本試験の用量設定試験であるマウスにおける 13 週間亜急性混餌経口投与毒性試験においても同様の変化が認められたことから、検体の影響と考えられた。雌の 7000ppm 群で心臓および肺の絶対重量が低下したが、対体重比に差はなかったことおよび病理組織学的に異常が認められなかったことから、検体の影響とは考えられなかった。

最終屠殺動物では、雄の全投与群で胸腺の絶対重量および対体重比に減少が認められた。雄の 7000ppm 群では脳の対体重比に増加が、腎臓の絶対重量に減少が認められた。雌の 7000ppm 群では肝臓および脾臓の絶対重量ならびに対体重比に増加が認められた。

これらの有意な変化の中で、雌の肝臓重量の変化は検体の影響と考えられた。雄の胸腺の変化については、1000ppm 群雄の肉眼的病理所見において退縮の有意な増加が認められたものの他の群では有意ではなかったこと、病理組織学的に認められた退縮はいずれの投与群においても有意ではなかったことおよび用量相関が認められなかったことから、対照群の値が偶発的に高値であったために有意差が認められたものと考えられた。また、雄の脳および腎臓については体重低下に伴う変化と考えられることあるいは関連する病理組織学的変化が見られなかったことから、雌の脾臓重量の増加については 1 例が腫瘤を伴い高重量であったことならびに関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、いずれも検体の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査: 死亡・切迫屠殺動物、中間屠殺動物および最終屠殺動物の全てについて剖検を行った。

いずれかの検査対象の発生頻度において、統計学的有意差の認められた肉眼病変を次頁の表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
死亡・切迫屠殺動物	検査動物数		5	12	12	10	18	17	16	18
	外見	痂皮	3	↓0	1	2	0	2	0	0
	肝臓	結節	1	0	2	0	0	1	0	0
		腫瘤	0	2	3	3	0	0	1	4
	胸腺	退縮	2	4	8	7	8	6	8	11
	脾臓	肥大	2	6	2	5	7	6	4	10
	腹腔	腹水	1	0	3	0	0	0	↑4	↑7
中間屠殺動物	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	結節	3	0	1	1	0	0	0	0
	胸腺	退縮	0	0	0	0	1	0	0	1
最終屠殺動物	検査動物数		45	38	38	40	32	33	34	32
	肝臓	結節	6	1	3	6	1	1	0	2
		腫瘤	6	8	5	8	1	0	0	4
	胸腺	退縮	1	1	3	2	0	0	0	0
	脾臓	肥大	8	2	5	8	8	14	9	↑18
	腹腔	腹水	0	0	0	0	1	0	0	0
全動物	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
	肝臓	結節	10	↓1	6	7	1	2	0	2
		腫瘤	6	10	8	11	1	0	1	↑8
	胸腺	退縮	3	5	↑11	9	9	6	8	12
	脾臓	肥大	10	8	7	13	15	20	13	↑28
	腹腔	腹水	1	0	3	0	1	0	4	7

↑↓: $p < 0.01$, ↑↓: $p < 0.05$ (Fisher の直接確率計算法)

雄では、死亡・切迫屠殺動物の 150ppm 群において痂皮の有意な減少が、全動物の 150ppm 群において肝臓の結節の有意な減少が、1000ppm 群において胸腺の退縮の有意な増加が見られたが、用量相関が明確でないことから偶発的な所見と考えられた。雌では全動物の 7000ppm 群において肝臓の腫瘤の有意な増加が認められ、病理組織学的検査で肝細胞腺腫の増加が認められていることから検体の影響と考えられた。その他、雌の死亡・切迫屠殺動物において 1000ppm 群以上の投与群で腹水が有意に増加し、7000ppm 群で最終屠殺動物および全動物において脾臓の肥大が有意に増加したが、対応する病理組織学的変化が認められないことあるいは用量相関が明確でないことから検体の影響ではないと考えられた。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器および組織について病理標本を作製し、検鏡した。

脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺(可能な限り上皮小体を含む)、副腎(両側)、脾臓、骨および骨髓(胸骨、大腿骨)、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺(顎下、舌下)、食道、胃、肝臓および胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、ハーダー腺、気管、肺(気管支を含む)、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

前立腺、精囊・凝固腺、卵巢(両側)、子宮、腔、眼球(視神経を含む)、骨格筋(大腿部)、皮膚、乳腺(雌)およびその他肉眼的に変化が認められた器官および組織

〔非腫瘍性病変〕

発生頻度において統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を表1に示した。

1000ppm 以上の投与群の雄および 7000ppm 群の雌雄で、最終屠殺動物および全動物において肝臓の肉芽組織の発生低下が見られたが、病変の増悪ではないことから毒性学的に意義の乏しい変化と考えられた。また、7000ppm 群雌の全動物において鼻腔の出血が増加を示したが、5 例のみの低頻度の出現であること、ならびにその内 4 例は死亡・切迫屠殺動物であったことから、検体投与との関連はないと考えられた。その他、1000ppm 群雄の死亡・切迫屠殺例で腎臓の嚢胞が減少し、同群の雌で子宮内膜増生例が増加したが、いずれも 7000ppm 群では変動が認められないこと、最終屠殺動物あるいは全動物では変動が認められないことから、検体の影響ではないと考えられた。また、7000ppm 群雌の死亡・切迫屠殺例でハーダー腺の色素沈着の増加が見られたが、最終屠殺動物あるいは全動物では有意差が見られないことから、検体投与による変化とは考えられなかった。

〔腫瘍性病変〕

発生頻度において統計学的有意差の認められた腫瘍性病変を下表に示した。また、認められた全ての腫瘍性病変の発生頻度を表2に示した。

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
最終屠殺動物	検査動物数		45	38	38	40	32	33	34	32
	肝臓/胆嚢	肝細胞腺腫(B)	5	6	4	↑12	0	0	1	↑5
全動物	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
	肝臓/胆嚢	肝細胞腺腫(B)	8	6	6	14	0	0	1	↑6

↓: p<0.01、↑↓: p<0.05(Fisherの直接確率計算法)

(B): 良性腫瘍

最終屠殺動物において、7000ppm 群の雌雄に肝細胞腺腫の増加(雄: 0 ppm 群で 11.1%、7000ppm 群で 30.0%、雌: 0ppm 群で 0%、7000ppm 群で 15.6%)が認められた。中間屠殺動物および切迫屠殺・死亡を含む全動物においても雌の 7000ppm 群で肝細胞腺腫の増加が見られた。株式会社実医研およびチャールス・リバー株式会社の背景データによると、ICR系マウスの肝細胞腺腫の発生頻度は、雄でそれぞれ 8.2%、9.0%、雌でそれぞれ 1.4%、0%であり、これらの数値と比較しても明らかに増加を示していると判断された。しかし、この腫瘍発生頻度はそれ程高いものではなく、発症は最高用量においてのみ認められたこと、また、変化の主体が良性

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

腫瘍であり、その他の腫瘍発生の増加も認められないことから、SV-89601 の腫瘍発生作用は軽度であると考えられた。

また、担腫瘍動物数の増加も認められたが、上記の肝細胞腺腫の増加によるものであると考えられ、肝臓以外の臓器における腫瘍発生に対する影響は認められなかった。1000ppm 以下の投与群では雌雄ともに肝細胞腺腫の発生頻度の有意な増加は見られなかった。その他の腫瘍については検体投与による発生頻度の有意な増加は認められなかった。

肝細胞腺腫の発生頻度増加の作用機序に関しては、本試験の用量設定試験として実施したマウスにおける 13 週間亜急性混餌経口投与毒性試験(投与量: 3000、10000 および 30000ppm)において、10000ppm 以上の投与群の雌雄で肝臓重量の増加を伴う病理組織学的変化(肝細胞の変性/壊死)が認められたことから、肝細胞増殖促進活性の関与が想定された。

以上のように、検体を 0、150、1000 および 7000ppm の用量で ICR 系マウス[Crlj:CD-1(ICR)]に 78 週間混餌経口投与したところ、一般毒性学的影響として 7000ppm 群の雌雄で摂餌量の低下が、同群の雄では体重増加抑制および食餌効率の低下が認められた。病理組織学的検査では、最終屠殺動物において 7000ppm 群の雌雄に、全動物においては同群の雌に肝細胞腺腫の増加が認められた。その他の腫瘍性病変ならびに非腫瘍性病変について、検体の影響は認められなかった。一般状態および血液学的検査には検体の影響は認められなかった。従って、本剤の発がん性および一般毒性学的影響に関する無毒性量(NOEL)は、雌雄ともに 1000ppm(雄 196mg/kg/日、雌 267mg/kg/日)であると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 1. [非腫瘍性病変]

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
死亡	検査動物数		5	12	13	10	19	18	16	19
	腎臓	嚢胞	3	2	↓0	1	2	0	1	3
切迫屠殺動物	検査動物数						19	18	16	19
	子宮	内膜増生					3	4	↑8	6
	検査動物数		5	12	12	10	19	17	16	19
最終屠殺動物	ハート腺	色素沈着	0	1	1	1	1	3	1	↑7
	検査動物数		45	38	38	40	32	33	34	32
全動物	肝臓/胆嚢	肉芽	7	4	↓1	↓0	11	11	5	↓2
	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	肝臓/胆嚢	肉芽	7	5	↓1	↓1	11	12	6	↓3
	検査動物数		60	12	13	60	60	18	16	60
	鼻腔	出血	0	0	0	1	0	0	0	↑5

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2. [腫瘍性病変]

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
死亡・ 切迫屠殺動物		検査動物数	5	12	12	10	18	17	16	18
	リンパ系 造血 組織	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	1	2	5	3	2
		白血病(M)	0	3	0	1	2	0	0	0
		検査動物数	5	12	12	10	18	17	16	18
	皮膚/ 皮下 組織	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		皮脂腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		検査動物数	5	12	12	10	18	17	16	18
	脳	脈絡叢腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		検査動物数	5	12	12	10	16	16	16	18
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		検査動物数	5	12	12	10	18	17	16	18
	肺/ 気管支	肺胞/気管支腺腫(B)	1	1	1	0	1	0	0	0
		肺胞/気管支癌(M)	1	3	1	0	0	0	0	1
		検査動物数	5	12	12	10	18	17	16	18
	肝臓/ 胆嚢	肝細胞腺腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	1
		血管腫(B)	1	1	2	0	0	0	1	0
		肝細胞癌(M)	0	1	1	2	0	0	0	1
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		検査動物数	5	12	12	10	18	17	16	18
	脾臓	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		検査動物数	5	12	12	10				
	精巣 上体	悪性間細胞腫(M)	0	0	1	0				
		検査動物数					18	17	16	18
	子宮	血管腫(B)					0	1	0	0
		内膜間質ポリープ(B)					2	1	1	4
		平滑筋腫(B)					0	1	0	0
		間質肉腫(M)					2	1	2	3
	検査動物数					16	15	16	17	
乳腺	腺癌(M)					0	0	0	2	
	検査動物数	—	—	—	—	—	—	1	—	
骨格筋 (大腿部)	組織球肉腫(M)	—	—	—	—	—	—	1	—	
	検査動物数	—	1	—	—	—	—	—	—	
後肢	血管腫(B)	—	1	—	—	—	—	—	—	

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

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 検査を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2. [腫瘍性病変](続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
中間層殺動物	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	肺/ 気管支	肺胞/気管支腺腫(B)	0	1	1	1	1	1	0	0
		肺胞/気管支癌(M)	0	0	0	0	2	0	0	0
	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓/ 胆嚢	肝細胞腺腫(B)	3	0	1	1	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	検査動物数						10	10	10	10
	子宮	平滑筋腫(B)					0	0	0	1
	検査動物数		—	—	—	—	10	1	0	10
	皮膚/ 皮下 組織	扁平上皮癌(M)		—	—	—	—	1	0	—
検査動物数				—	—	1	—	—	—	—
肋骨	骨肉腫(M)		—	—	1	—	—	—	—	—
			—	—	1	—	—	—	—	—
検査動物数		45	38	38	40	32	33	34	32	
リンパ 造血系 組織	悪性リンパ腫(M)		2	0	0	0	8	7	3	7
			検査動物数		44	38	38	40	32	33
肺/ 気管支	肺胞/気管支腺腫(B)		6	9	2	8	3	1	3	8
			肺胞/気管支癌(M)		5	6	5	3	1	2
検査動物数		45			38	38	40	32	33	34
肝臓/ 胆嚢	肝細胞腺腫(B)		5	6	4	↑12	0	0	1	↑5
	血管腫(B)		1	5	5	3	2	3	2	0
	肝細胞癌(M)		4	3	5	5	0	0	0	2
検査動物数		45	38	38	40	32	33	34	32	
脾臓	血管腫(B)		1	1	1	1	1	1	0	0
	血管肉腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	1
検査動物数		45	1	—	40	32	—	—	32	
副腎	被膜下腺腫(B)		1	0	—	0	0	—	—	0
検査動物数		45	3	4	40					
精巣	ライディツヒ細胞腫(B)		0	1	0					0
検査動物数		45	—	1	40					
精巣 上体	悪性間細胞腫(M)		0	—	1					0
			検査動物数		45					33
精嚢	腺腫(B)		0	0	0					1

↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 検査を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2. [腫瘍性病変](続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
最終屠殺動物		検査動物数					32	30	30	32
	卵巣	卵管腺腫(B)					0	0	0	1
		顆粒膜/莢膜細胞腫(B)					0	0	0	1
		検査動物数					32	32	32	32
	子宮	内膜腺腫(B)					0	0	0	1
		内膜間質ポリープ(B)					6	12	6	5
		平滑筋腫(B)					0	0	0	1
		間質肉腫(M)					0	1	3	0
		検査動物数					29	—	1	28
	乳腺	腺癌(M)					0	—	1	0
		検査動物数	45	1	—	40	32	—	—	32
	回腸	腺腫(B)	0	0	—	1	0	—	—	0
		腺癌(M)	0	1	—	0	0	—	—	0
		検査動物数	45	—	—	10	32	1	—	32
	結腸	腺癌(M)	0	—	—	0	0	0	—	1
	検査動物数	45	—	—	40	32	—	—	31	
ハーダー腺	腺腫(B)	1	—	—	1	0	—	—	0	
全動物		検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
	リンパ系造血組織	悪性リンパ腫(M)	2	0	0	1	10	12	6	9
		白血病(M)	0	3	0	1	2	0	0	0
		検査動物数	60	14	14	60	60	19	17	60
	皮膚/皮下組織	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮脂腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		検査動物数	60	12	13	60	60	18	16	60
	脳	脈絡叢腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		検査動物数	60	12	13	60	58	18	16	60
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
	肺/気管支	肺胞/気管支腺腫(B)	7	11	4	9	5	2	3	8
		肺胞/気管支癌(M)	6	9	6	3	3	2	1	1
		検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
肝臓/胆嚢	肝細胞腺腫(B)	8	6	6	14	0	0	1	↑6	
	血管腫(B)	2	6	7	4	2	3	3	0	
	肝細胞癌(M)	4	4	6	7	0	0	0	3	
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	

↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 検査を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業㈱にある。

表 2. [腫瘍性病変](続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)										
			雄				雌						
			0	150	1000	7000	0	150	1000	7000			
全動物		検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	59
	脾臓	血管腫(B)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		検査動物数	60	13	13	60	60	18	16	60			
	副腎	被膜下腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		検査動物数	60	15	17	60							
	精巣	ライディツヒ細胞腫(B)	0	1	0	0							
		検査動物数	60	12	14	60							
	精巣 上体	悪性間細胞腫(M)	0	0	2	0							
		検査動物数	60	45	45	60							
	精囊	腺腫(B)	0	0	0	1							
		検査動物数					60	55	54	60			
	卵巣	卵管腺腫(B)					0	0	0	1			
		顆粒膜/莢膜細胞腫(B)					0	0	0	1			
		検査動物数					60	58	56	60			
	子宮	血管腫(B)					0	1	0	0			
		内膜腺腫(B)					0	0	0	1			
		内膜間質ポリープ(B)					8	13	7	9			
		平滑筋腫(B)					0	1	0	2			
		間質肉腫(M)					2	2	5	3			
		検査動物数					55	16	17	55			
	乳腺	腺癌(M)					0	0	1	2			
		検査動物数					—	—	—	—	1	—	—
	骨格筋 (大腿部)	組織球肉腫(M)					—	—	—	—	—	—	—
		検査動物数	60	13	12	60	60	18	16	58			
	回腸	腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0			
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0			
		検査動物数	60	13	12	60	60	19	16	58			
	結腸	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1			
		検査動物数	60	12	12	60	60	18	16	59			
ハーダー 腺	腺腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0				
	検査動物数	—	1	—	—	—	—	—	—				
後肢	血管腫(B)	—	1	—	—	—	—	—	—				
	検査動物数	—	—	1	—	—	—	—	—				
肋骨	骨肉腫(M)	—	—	1	—	—	—	—	—				
	検査動物数	—	—	—	—	—	—	—	—				

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

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

—: 検査を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

表 2. [腫瘍性病変](続き)

検査対象	臓器	所見	用量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	150	1000	7000	0	150	1000	7000
合計	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
	腫瘍数	良性	20	26	18	31	16	21	16	29
		悪性	12	17	15	12	18	17	16	23
	腫瘍総数		32	43	33	43	34	38	32	52
	担腫瘍動物数	良性	17	18	16	23	14	20	15	21
		悪性	10	15	13	11	17	16	14	21
担腫瘍動物数		26	27	28	29	28	32	25	↑38	

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

(2) マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖および活性酸素産生能試験 (資料 T-13)

試験機関：(財)残留農薬研究所

報告書作成年：2001年

検体の純度 : 98.3%

試験動物 : ICR系マウス(Crj:CD-1)、

試験期間 :

方 法 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬㈱にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬(株)にある。

以上の結果より、検体はフェノバルビタールに類似した肝薬物代謝酵素誘導剤であり、また、細胞分裂促進作用のある既知の非変異原性肝発癌物質と同様の細胞増殖能を有すると考えられた。従って、本作用がマウスを用いた発がん性試験の最高用量(7000ppm)の雌雄において肝細胞腺腫の発生頻度を増加させたメカニズムの1つと考えられた。活性酸素産生能の亢進を示唆する所見は認められなかった。なお、本試験における無毒性量(NOEL)は雌雄ともに1000ppm(雄118mg/kg/日、雌143mg/kg/日)であると判断され、検体の肝薬物代謝酵素誘導あるいは細胞増殖作用には閾値があることが確認された。