本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

VIII. 毒性

＜毒性試験一覧表＞

1. 原体

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD_{50}値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-1 (GLP)	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各10	経口	♂417、500、600、720、864、1037 ♀347、417、500、600、720、864	♂585 ♀550	(1985)	毒8
T-2	急性毒性 (20日間)	ラット	♂♀各10	経口	♂♀2000、3000、4500、6700、10000	♂4700 ♀3900	(1971)	毒9
T-3 (GLP)	急性毒性 (14日間)	マウス	♂♀各10	経口	♂1050、1365、1775、2308、3000、3900 ♀808、1050、1365、1775、2308、3000	♂1491 ♀2724	(1985)	毒10
T-4	急性毒性 (7日間)	マウス	♂♀各10	経口	♂1000、1430、2050、2930、4190、6000 ♀1000、1500、2120、3000、4240、6000	♂＞6000 ♀＞6000	(1972)	毒11
T-5	急性毒性 (7日間)	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀5000	♂＞5000 ♀＞5000	(1978)	毒12
T-6 (GLP)	急性毒性 (22日間)	ラット	♂♀各5	吸入 (ﾀﾞｽﾄ)	♂♀0.94 mg/L	LC_{50} ♂＞0.94 ♀＞0.94 mg/L	(1989)	毒13
T-7	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各5	吸入 (ﾀﾞｽﾄ)	♂♀0、0.13、0.69、0.95、1.21、1.27 mg/L	LC_{50} ♂♀合算 0.82 mg/L	(1975)	毒15
T-8	眼刺激性 (7日間)	ウサギ	非洗眼3 洗眼6 (性別不明)	点眼	41 mg/眼	軽度の刺激性 洗眼効果あり	(1973)	毒17
T-9 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法 (惹起後2日間)	モルモット	検体感作群♂10 検体非感作群♂5 陽性対照感作群♂5	皮内 経皮	感作(皮内)：0.1% 感作(経皮)：20% 惹起(経皮)：0.6、1.3、2.5%	感作性なし	(2004)	毒19
T-10 省略	急性経口神経毒性							毒21
T-11 省略	急性遅発性神経毒性							毒22
T-12	13週間反復経口投与毒性	ラット	♂♀各10	経口	♂♀0、20、100、500、2500	♂100 ♀100	(1973)	毒23
T-13	3ヶ月間反復経口投与毒性	ラット	♂♀各10	飼料混入	♂♀0、100、500、2000 ppm ♂0、6、31、138 ♀0、7、36、148	♂♀2000 ppm ♂138 ♀148	(1972)	毒26
T-14 (GLP)	13週間反復経口投与毒性 (発癌性試験の用量設定試験)	マウス	♂♀各10	飼料混入	♂♀0、300、1000、3000、6000 ppm ♂50、148、438、979 ♀67、200、578、1066	♂♀1000 ppm ♂148 ♀200	(1990)	毒31
T-15	3ヵ月間反復経口投与毒性	マウス	♂♀各10	飼料混入	♂♀0、100、500、2000ppm ♂0、14、71、274 ♀0、18、87、329	♂♀100ppm ♂14 ♀18	(1972)	毒35

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD_{50}値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-16 (GLP)	3ヵ月間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀各4	カプセル	♂♀0、1、5、50	♂1 ♀1	(2007)	毒40
T-17 省略	21日間反復経皮投与毒性							毒46
T-18 省略	90日間反復吸入毒性							毒47
T-19 (GLP)	28日間反復経口投与神経毒性	ラット	♂♀各10	飼料混入	♂♀0、200、1000、5000 ppm	♂1000 ppm ♀1000 ppm	(2004)	毒48
					♂0、17.7、89.2、447.6 ♀0、18.0、89.2、451.1	♂89.2 ♀89.2		
						神経毒性なし		
T-20 省略	90日間反復経口投与神経毒性							毒54
T-21 省略	28日間反復投与遅発性神経毒性							毒55
T-22 (GLP)	12ヵ月間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀各4	カプセル	♂♀0、1、5、25	♂1 ♀1	(1988)	毒56
T-23	24ヵ月間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀各4	飼料混入	♂♀0、10、40、200、1000、3000ppm	♂1000 ppm ♀200ppm	(1976)	毒62
					♂0、0.3、1.4、6、35、96 ♀0、0.3、1.1、7、30、103	♂35 ♀7		
T-24 (GLP)	24ヵ月間反復経口投与発がん性	ラット	♂♀各50	飼料混入	♂♀0、20、200、2000ppm	♂♀200ppm	(1993)	毒70
					♂0、1.0、9.7、96.0 ♀0、1.3、12.5、124.5	♂9.7 ♀12.5		
						発がん性なし		
T-25 (GLP)	78週間反復経口投与毒性/発がん性	マウス	♂♀各70	飼料混入	♂♀0、50、300、1800ppm	♂300ppm、♀50ppm	(1988)	毒86
					♂0、8.13、50.3、300 ♀0、10.2、61.1、361	♂50.3 ♀10.2		
						発がん性なし		
T-26 (GLP)	80週間反復経口投与発がん性	マウス	♂♀各50~60	飼料混入	♂♀0、100、400、1500、6000ppm	♂♀400ppm	(1994)	毒100
					♂0、14.49、57.15、207.7、855.8 ♀0、16.13、66.18、246.2、1051.7	♂57.15 ♀66.18		
						発がん性なし		
T-27 (GLP)	繁殖毒性(2世代)	ラット	♂♀各25	飼料混入	♂♀0、100、400、1600 ppm	親：1600ppm 児：400ppm	(1991)	毒114
					P♂0、7.2、28.1、118.1 ♀0、9.8、40.0、157.8 F_1♂0、7.4、30.0、120.2 ♀0、9.3、38.1、146.4	親： P♂118.1、♀157.8 F_1♂120.2、♀146.4 児： F_1♂28.1、♀40.0 F_2♂30.0、♀38.1		
T-28	繁殖毒性(2世代)	ラット	♂♀各25	飼料混入	♂♀0、20、100、500ppm	親：500ppm 児：500ppm	(1975)	毒121
					P♂0、1.59、6.49、33.18 ♀0、1.54、7.73、38.19 F_1♂0、1.44、6.84、34.36 ♀0、1.62、8.07、39.92	親： P♂33.18、♀38.19 F_1♂34.36、♀39.92 児： F_1♂33.18、♀38.19 F_2♂34.36、♀39.92		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	投与方法	投与量(mg/kg)	LD_{50}値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁
T-29 (GLP)	催奇形性	ラット	♀24	経口	♀0、10、50、150	母体：50 胎児：150 催奇形性なし	(1990)	毒 125
T-28	催奇形性	ラット	(T-28) F_1b F_2b	飼料混入	0、20、100、500ppm P♀0、1.54、7.73、38.19 F_1♀0、1.62、8.07、39.92	母体・胎児：500ppm 母体： P38.19、$F_1$39.92 胎児： $F_1$38.19、$F_2$39.92 催奇形性なし	(1975)	毒 129
T-30 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀18	経口	♀0、2、10、50	母体：2 胎児：50 催奇形性なし	(1989)	毒 131
T-31 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀16	経口	♀0、7、15、30	母体：15 胎児：30 催奇形性なし	(1987)	毒 135
T-32	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌（TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538株） 大腸菌（WP2 hcr株）		*in vitro*	S-9(−、+) 0、0.1、0.5、1、5、10 μg/plate	陰性	(1977)	毒 139
T-33	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌 （TA100株）		*in vitro*	S-9(−、+) 0、1、5、10、20、50、100 μg/plate	S-9(−)：陰性 S-9(+)：ごく弱い陽性	(1978)	毒 141
T-32	変異原性 (復帰変異) 宿主経由	マウス、 サルモネラ菌 （G46株）		経口	0、200（2回）、600（2回）	陰性	(1977)	毒 142
				in vitro	S-9(−) 0、0.1、0.5、1、5、10 μg/plate	陰性		
T-32	変異原性 (DNA修復)	枯草菌 （H-17株、M-45株）		*in vitro*	S-9(−) 0、1、2、5、10、20、50 μg/disk	陰性		毒 143
T-34 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	CHL細胞		*in vitro*	S-9(−)：24時間処理 0、0.017、0.034、0.068、0.136μg/mL S-9(−)：48時間処理 0、0.01、0.02、0.04、0.08μg/mL S-9(+)：6時間処理 0、1.2、2.4、4.8、9.6μg/mL	陰性	(1985)	毒 144
T-35 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	CHO細胞		*in vitro*	S-9(−) 0、0.099、0.249、0.497、0.746、0.994 μg/mL S-9(+) 0、0.150、0.225、0.300、0.750、1.50、2.25、3.00 μg/mL	S-9(−)：弱い陽性 S-9(+)：陰性	(1989)	毒 146
T-36 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	マウス	♂♀各15	経口	0、563、1125、2250	陰性	(1991)	毒 148
T-37	変異原性 (小核)	マウス	♂♀各5	経口	0、2800、5600、11200 （2回に分割投与）	陰性	(1978)	毒 150

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

資料No.	試験の種類・期間		供試動物	供試数/群	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD_{50}値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-38	生体機能影響	中枢神経系 ・脳波	ウサギ	♂3	経口 静注	1000を経口投与し、1時間後に30を静注	1000（経口）	(1989)	毒151
		・体温	ウサギ	♂3	静注	0、1、5	5		
		呼吸・循環器 ・呼吸 ・血圧 ・心電図 ・心拍数	ウサギ	♂3	皮下	100、300、1000の順に1時間間隔で投与。	300		
		自律神経系 ・摘出回腸	モルモット	♂1	*in vitro*	2.5×10^{-4}～10^{-3} g/mL	10^{-3}g/mL アセチルコリン、ヒスタミン収縮に影響なし		
		・摘出子宮	ラット	♀1	*in vitro*	5×10^{-4}、 10^{-3} g/mL	10^{-3}g/mL オキシトシン収縮に影響なし		
		消化器系 ・炭末輸送能	ラット	♂6	皮下	0、10、30、100、300、1000	300		
		運動・知覚神経系 ・前脛骨筋収縮	ウサギ	♂3	経口 静注	1000 mg/kgの用量で経口投与し、1時間後に10及び40 mg/kgの用量を15分間隔で静注。	1000 （影響なし）		
		血液 ・溶血性	ウサギ	♂1	*in vitro*	0、10^{-6}、10^{-5}、5×10^{-5}、10^{-4}、5×10^{-4}、10^{-3} g/mL	10^{-3}g/mL		
T-39 (GLP)	生体機能影響	中枢神経系 ・一般症状	ラット	♂4	経口	0、100、300、1000	300	(1989-90)	毒154
		・麻酔増強作用	マウス	♂♀各5	経口	0、100、300、1000	♂♀とも1000		
		呼吸循環器系 ・血圧 ・心拍数 ・血流量 ・呼吸数 ・呼吸量 ・心電図	イヌ (麻酔)	♀3	十二指腸内	0、100、300、1000	1000		
		自律神経系 ・血圧 ・瞬膜反応性	ネコ (麻酔)	♀3	十二指腸内	0、100、300、1000	1000		
		知覚・運動神経系 ・傾斜板	ラット	♂♀各5	経口	0、100、300、1000	♂♀とも1000		
		・回転棒	マウス	♂10	経口	0、100、300、1000	1000		
		消化管 ・炭末輸送能	マウス	♂10	経口	0、100、300、1000	1000		
		・胃液分泌	ラット (幽門結紮)	♂8	十二指腸内	0、100、300、1000	100 (H^+低下)		
		尿排泄 ・量、成分	ラット	♂10	経口	0、100、300、1000	－ （尿量低下、蛋白排泄増加、電解質排泄量低下）		
		血液 ・凝固	ラット	♂10	経口	0、100、300、1000	1000		
		・溶血	ヒト	－	*in vitro*	0、0.03、0.1、0.3、1.0 mg/mL	－		
T-40		・脳波	ウサギ	♂2	皮下	1000（皮下）、1000（腹腔内）更に1時間後に1500（腹腔内）	－	(1989)	毒160
				♂1	腹腔内				

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

2. 製剤

1) 80%水和剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD_{50}値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
T-41 (GLP)	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀1000、1316、1732、2280、3000	♂2749 ♀1982	(1989)	毒163
T-42 (GLP)	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各10	経口	♂♀3000、5000、6000、7000、9000	♂4100 ♀2000	(1987)	毒164
T-43 (GLP)	急性毒性 (14日間)	マウス	♂♀各5	経口	♂♀1000、1316、1732、2280、3000	♂2558 ♀2214	(1989)	毒165
T-44 (GLP)	急性毒性 (14日間)	マウス	♂♀各10	経口	♂♀3000、5000、6000、7000、9000	♂6000 ♀5800	(1987)	毒166
T-45 (GLP)	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀2000	♂>2000 ♀>2000	(1989)	毒167
T-46 (GLP)	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀2000	♂>2000 ♀>2000	(1987)	毒168
T-47 (GLP)	皮膚刺激性 (5日間)	ウサギ	♂6	貼付	0.5g/6cm^{2}皮膚	ほとんど 刺激性なし	(1985)	毒169
T-48 (GLP)	皮膚刺激性 (7日間)	ウサギ	♀6	貼付	0.5g/6.2cm^{2}皮膚	極めて弱い刺激性	(1986)	毒171
T-49 (GLP)	眼刺激性 (21日間)	ウサギ	非洗眼♂6 洗眼♂3	点眼	0.1g/眼	強い刺激性 洗眼効果あり	(1985)	毒172
T-50 (GLP)	眼刺激性 (7日間)	ウサギ	非洗眼♂3♀3 洗眼♂2♀1	点眼	0.1mL/眼	刺激性あり 洗眼効果あり	(1989)	毒174
T-51 (GLP)	40倍希釈液眼刺激性 (3日間)	ウサギ	非洗眼♂2♀4 洗眼♂1♀2	点眼	0.1mL/眼	ほとんど 刺激性なし	(1989)	毒176
T-52 (GLP)	眼刺激性 (7日間)	ウサギ	非洗眼♀6 洗眼♀3	点眼	0.1g/眼	明らかな 刺激性あり 洗眼効果あり	(1986)	毒178
T-53 (GLP)	皮膚感作性 Buehler法 (惹起後2日間)	モルモット	検体♀20 対照♀10	貼付	感作(3回)：50% 惹起　：50%	感作性なし	(1989)	毒181
T-54 (GLP)	皮膚感作性 Maximization法 (惹起後2日間)	モルモット	検体♀20 対照♀20	皮内塗布	感作(皮内)：25% 感作(塗布)：50% 惹起(塗布)：50%	感作性なし	(1987)	毒183

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

2) 35%フロアブル

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	投与方法	投与量(mg/kg)	LD_{50}値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁
T-55 (GLP)	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各10	経口	♂♀0、1500、2000、2700、3700、5000	♂2793 ♀2392	(1990)	毒185
T-56 (GLP)	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各10	経口	♂♀0、500、650、850、1100、1430、1860	♂1459 ♀1649	(1989)	毒186
T-57 (GLP)	急性毒性 (14日間)	マウス	♂♀各10	経口	♂♀0、2000、2800、3900、5400、7500	♂4297 ♀4588	(1990)	毒187
T-58 (GLP)	急性毒性 (14日間)	マウス	♂♀各10	経口	♂♀0、3330、4000、4800、5760、6910、8290	♂4539 ♀5462	(1989)	毒188
T-59 (GLP)	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀0、2000	♂>2000 ♀>2000	(1990)	毒189
T-60 (GLP)	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀0、2000	♂>2000 ♀>2000	(1989)	毒190
T-61 (GLP)	皮膚刺激性 (5日間)	ウサギ	♀6	貼付	0.5mL/6cm²皮膚	刺激性あり	(1991)	毒191
T-62 (GLP)	皮膚刺激性 (5日間)	ウサギ	♂6	貼付	0.5mL/6cm²皮膚	極めて弱い刺激性	(1990)	毒193
T-63 (GLP)	眼刺激性 (14日間)	ウサギ	非洗眼♀6 洗眼♀3	点眼	0.1mL/眼	刺激性あり 洗眼効果あり	(1991)	毒195
T-64 (GLP)	眼刺激性 (8日間)	ウサギ	非洗眼♂6 洗眼♂3	点眼	0.1mL/眼	刺激性あり 洗眼効果あり	(1989)	毒197
T-65 (GLP)	皮膚感作性 Buehler法 (惹起後2日間)	モルモット	検体♂20 対照♂20	貼付	感作(3回):原液 惹起:25%	感作性なし	(1991)	毒199
T-66 (GLP)	皮膚感作性 Buehler法 (惹起後2日間)	モルモット	検体♀20 対照♀10	貼付	感作(3回):原液 惹起:原液	感作性なし	(1989)	毒200

3) 10%粒剤

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	投与方法	投与量(mg/kg)	LD_{50}値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁
T-67 (GLP)	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各10	経口	♂♀4000、5000、6250、7812、9766	♂8109 ♀7761	(1989)	毒202
T-68 (GLP)	急性毒性 (14日間)	マウス	♂♀各10	経口	♂♀5000	♂>5000 ♀>5000		毒203
T-69 (GLP)	急性毒性 (14日間)	ラット	♂♀各10	経皮	♂♀2000	♂>2000 ♀>2000		毒204
T-70 (GLP)	皮膚刺激性 (5日間)	ウサギ	6	貼付	0.5 g/6 cm²皮膚	軽度の刺激性		毒205
T-71 (GLP)	眼刺激性 (7日間)	ウサギ	非洗眼♂6 洗眼♂3	点眼	0.1mL/眼	軽度～中等度の刺激性あり 洗眼効果あり		毒207
T-72 (GLP)	皮膚感作性 Buehler法 (惹起後2日間)	モルモット	検体 20又は10 (性別不明)	貼付	感作(3回):75% 誘発:75%	感作性なし	(1989)	毒210

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

参考データ

資料No.	試験の種類・期間	供試動物	供試数/群	投与方法	投与量(mg/kg)	LD_{50}値又は無毒性量(mg/kg)	試験機関(報告年)	記載頁
参考1								毒212
参考2								毒213
参考3								毒214
参考4								毒218

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

1. 原体

（1）急性毒性

1）ラットを用いた急性経口毒性試験

（資料 T-1）

試 験 機 関：

［GLP 対応］

報告書作成年：1985 年

検体純度：

供試動物：Wistar 系ラット、6 週齢、体重　雄 116～139 g　雌 90～109 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.25%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、投与前 18 時間絶食させた動物に 10 mL/kg の投与容量で単回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。また、投与直前、投与後 7 及び 14 日に体重を測定した。

結　　果：

投与方法	経　口
投与量（mg/kg）	雄　417、500、600、720、864、1037 雌　347、417、500、600、720、864
LD_{50}（mg/kg） (95%信頼限界)	雄　585（512～677） 雌　500（418～598）
死亡開始時間及び終了時間	（開始）8～24 時間後 （終了）4 日後
症状発現及び消失時期	（発現）1 時間後 （消失）6 日後
死亡例の認められなかった最高投与量（mg/kg）	雄　417 雌　347

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動減少、横臥、腹臥、体温低下、流涙、鼻汁、眼瞼下垂、眼瞼閉鎖、立毛、下痢及び軟便が観察された。体重推移では、検体投与に関連する変化は認められなかった。

剖検所見では、死亡例に腺胃粘膜の局所的及びび漫性の赤色調変化が認められた。

生存例では、主要な組織器官に特記すべき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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

2）ラットを用いた急性経口毒性試験

（資料 T-2）

試 験 機 関：
報告書作成年：1971 年

検体純度：

供試動物：SD 系ラット、5 週齢、体重　雄 116±9ｇ　雌 112±7ｇ、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：20 日間

投与方法：検体を 1%トラガントゴム水溶液で懸濁し、動物に単回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 20 日間観察した。死亡動物及び観察終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結　　果：

投与方法	経　　口
投与量（mg/kg）	雌雄共に 2000、3000、4500、6700、10000
LD_{50}値（mg/kg） （95%信頼限界）	雄　4700（3508～6298） 雌　3900（3171～4797）
死亡開始時間及び終了時間	（開始）雌雄共に 4 時間 （終了）雄 3 日、雌 8 日
症状発現及び消失時期	（発現）4 時間 （消失）約 10 日
死亡例の認められなかった最高投与量（mg/kg）	雌雄共に 2000

中毒症状として、自発運動低下、立毛及び下痢が認められた。剖検所見では、死亡例で検体の胃内停滞、腸重積及び胸腺の点状出血が認められた。生存例では、軽度の腸内出血が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

3）マウスを用いた急性経口毒性試験

（資料 T-3）

試 験 機 関：

［GLP 対応］

報告書作成年：1985 年

検体純度：

供試動物：ICR 系マウス、6 週齢、体重　雄 24.0～34.2 g　雌 21.9～27.7 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：14 日間

投与方法：検体を 0.25%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、投与前 18 時間絶食させた動物に 20 mL/kg の投与容量で単回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。又、投与直前、投与後 7 及び 14 日に体重を測定した。

結　　果：

投与方法	経　口
投与量（mg/kg）	雄　1050、1365、1775、2308、3000、3900 雌　808、1050、1365、1775、2308、3000
LD_{50}（mg/kg） （95%信頼限界）	雄　1491（1108～2008） 雌　2724（1947～3813）
死亡開始時間及び終了時間	（開始）2 時間後 （終了）4 日後
症状発現及び消失時期	（発現）1 時間後 （消失）5 日後
死亡例の認められなかった最高投与量（mg/kg）	雄　1050 雌　808

中毒症状としては、雌雄に関係なく自発運動減少、横臥、腹臥、体温低下、鼻汁、眼瞼下垂、眼瞼閉鎖、立毛、下痢及び軟便が観察された。体重について、検体投与に関連する変化は認められなかった。

剖検所見では、死亡例に腺胃粘膜の局所的及びび漫性の赤色調変化が認められた。生存例では、主要な組織器官に特記すべき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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

4）マウスを用いた急性経口毒性試験

（資料 T-4）

試 験 機 関：
報告書作成年：1972 年

検体純度：

供試動物：ICR-SLC 系マウス、体重　雄 27～32 g　雌 20～28 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体の 30、50 及び 70%水懸濁液*を調製し、動物に単回強制経口投与した。

観察・検査項目：生死を 7 日間観察した*。

結　　果：

投与方法	経　　口
投与量（mg/kg）	雄　1000、1430、2050、2930、4190、6000 雌　1000、1500、2120、3000、4240、6000
LD_{50} 値（mg/kg） （95%信頼限界）	雌雄共に＞6000
死亡開始時間及び終了時間	（開始）雄 1 日、雌 2 日 （終了）雄雌共に 3 日
症状発現及び消失時期	観察せず
死亡例の認められなかった最高投与量（mg/kg）	雄　2930 雌　2120

*申請者注：症状観察、体重測定、肉眼的病理検査について、報告書には記載がない。
原報告書の投与方法には「30, 50, 70%水溶液を調製した」との記述があるが、本剤の水溶解度から、それらを調製することはできないと考えられるため、申請者が「水懸濁液」に修正した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

5）ラットを用いた急性経皮毒性試験

（資料 T-5）

試 験 機 関：
報告書作成年：1978 年

検体純度：

供試動物：Wistar 系ラット、7 週齢、体重　雄 200～210 g　雌 150～160 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：7 日間

投与方法：検体を水で懸濁し、刈毛した背部皮膚に 24 時間塗布した。

観察・検査項目：中毒症状及び生死を 7 日間観察した。観察終了時に全生存動物の肉眼的病理検査を行った。

結　　果：

投与方法	経　皮
投与量（mg/kg）	雌雄共　5000
LD_{50}（mg/kg）	雌雄共　＞5000
死亡開始時及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時期	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量（mg/kg）	雌雄共 5000

中毒症状及び剖検所見において特記すべき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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

6）ラットを用いた急性吸入毒性試験

（資料 T-6）

試 験 機 関：

［GLP 対応］

報告書作成年：1989 年

検体純度：

供試動物：SD 系ラット、8～10 週齢、体重　雄 277～292 g　雌 232～236 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：22 日間

暴露方法：検体として原体とクレーを９：１の割合で含有する混合物を用いた。その検体を流体化ベット及び Vortex-Genie ミキサーを用いて粉塵化し、全身暴露により、4 時間にわたってラットに吸入させた。暴露空気をガラスフィルターを用いて捕集し、重量測定法及び原子吸光法による化学分析により実際濃度を求めた。なお、予備試験の結果から、実際濃度 0.94 mg/L（化学分析値）は達成可能な最高濃度と考えられた。

暴露条件；

設定濃度（mg/L）	24 mg/L
実際濃度（mg/L）	重量法：0.95 mg/L、化学分析：0.94 mg/L
粒子径分布*	10 μm 以下の粒子が約 69%
空気力学的質量中央径*	6.1 μm
チャンバー容積	100 L
チャンバー内通気量	40 L/min
暴露条件	ダスト　4 時間　全身暴露

*カスケードインパクターを用いて 1 回/時間の頻度で 4 回測定し、その平均値を示した。（粒子径分布は原報に記載なし）

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 22 日間にわたり、中毒症状及び死亡の有無を観察した。また、体重は、暴露直前（1 日）、2（暴露翌日）、3、5、8、15 及び 22 日に測定した。観察期間内に死亡した動物及び観察終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的に観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

結　　果：

投与方法	吸　　入（全身暴露）
暴露濃度（実際濃度、mg/L）	0.94
LC_{50}（mg/L） （95%信頼限界）	＞0.94
死亡開始及び終了時間	雄　死亡例なし 雌　5 日後（開始及び終了）
症状発現及び消失時期	暴露中に発現 暴露後 22 日においても消失せず
死亡例の認められなかった最高投与量（mg/L）	雄　0.94 雌　なし

雌 1 例が暴露後 5 日に死亡した。
中毒症状として、流涙、あえぎ呼吸、閉眼及び検体の被毛への付着が、暴露期間中全ての動物に観察された。暴露後 1 週には、あえぎ呼吸、ラ氏音、鼻からの分泌物、振戦及び角膜の異常が認められた。これらの異常は暴露後 2 週においても回復しなかったので、観察期間をさらに 1 週間延長したが、これらの症状は、暴露 3 週においても完全には消失しなかった。
体重は、暴露後 1 週に顕著に減少したが、観察終了時には全ての動物が回復した。
剖検時に、検体に関連した肉眼的異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

7）ラットを用いた急性吸入毒性試験

（資料 T-7）

試 験 機 関：
報告書作成年：1975 年

検体純度：

供試動物：SD 系ラット、体重　雄 219～329 g　雌 193～238 g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間：14 日間

暴露方法：Wright ダスト発生装置を用いて検体のエアロゾルを発生させ、4 時間全身暴露した。測定された粒子の 99～100%は呼吸可能なものであり、61～81%は肺胞に沈着するに十分な細かさであった。対照群は空気のみを通気した。実際濃度は、チャンバー内のエアロゾルをろ紙で捕集し、重量法により求めた。粒子径分布は、エアロゾルを目盛り付きスライド上に集め光学顕微鏡で観察することにより求めた。

設定濃度 (mg/L)		0	1.0	5.0	6.0	7.0	10.0
実際濃度 (mg/L)		-	0.13	0.69	0.95	1.21	1.27
粒子径分布 (%)	1～5μm	-	81	80	80	70	61
	5～10μm	-	19	19	20	30	38
	＞10μm	-	0	1	0	0	1
チャンバー容積 (L)		100					80
暴露条件		ダスト　4 時間　全身暴露					

観察・検査項目：暴露中及び暴露後 14 日間、摂餌量、摂水量、体重、中毒症状及び生死を観察した。
死亡動物及び観察終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結　　果：

投与方法	吸　　入（全身暴露）
暴露濃度（実際濃度、mg/L）	0.13、 0.69、 0.95、 1.21、 1.27
LC_{50}（mg/L） (95%信頼限界)	雌雄合算　0.82
死亡開始及び終了時間	雌雄　暴露中～1 日後
症状発現及び消失時期	雌雄　暴露直後（15 分後頃）～6 日後
死亡例の認められなかった最高投与量（mg/L）	雄　0.69 雌　0.13

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

中毒症状としては、眼刺激、呼吸困難、鼻汁の増加及び流涎、尿失禁、歩行困難等が認められた。暴露後の第1週は、体重の減少、摂餌量の減少が認められたが、以後回復した。摂水量は変化なかった。

剖検所見としては、0.13及び0.69 mg/L群で変化は認められなかった。0.95、1.21、1.27 mg/L群では重度の肺のうっ血、1.21 mg/L群の4匹に肺気腫及び胸水が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

（2）皮膚及び眼に対する刺激性

1）ウサギを用いた眼刺激性試験

（資料 T-8）

試 験 機 関：
報告書作成年：1973 年

検体純度：

供試動物：アルビノウサギ、体重 2.8～3.6 kg、非洗眼群 3 匹、洗眼群 6 匹（性別不明）

観察期間：7 日間

投与方法：容積 0.1mL 相当の検体 (41 mg) を左眼に適用し、3 匹は 2 秒及び他の 3 匹は 4 秒後に洗眼した。3 匹については洗眼しなかった。

観察項目：適用後 24、48、72 時間及び 4、7 日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結　　果：観察した刺激性変化の採点を次頁に表示する。
非洗眼群及び洗眼群ともに角膜及び虹彩の変化は認められなかった。非洗眼群において、適用後 4 日に軽度の結膜発赤がみられたが、7 日ではすべての変化が消失した。一方、洗眼群の結果から洗眼により変化の程度がより軽度となり、持続時間も短くなる傾向が認められた。

以上の結果から、有機銅原体はウサギの眼に対して軽度の刺激性があると考えられた。

申請者注：洗眼効果はあると考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

原体の眼刺激性の結果表

項目				最高評点*	適用後時間				
					24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日
非洗眼群	動物番号 1698	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	1	0
			浮腫	4	0	1	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
	動物番号 1699	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	0	0	0
			浮腫	4	2	0	0	0	0
			分泌物	3	2	1	0	0	0
	動物番号 1700	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	2	2	1	0
			浮腫	4	1	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0
Draize 法による評価点の 3 匹合計				330	20	12	6	4	0
合計**				110	6.7	4	2	1.3	0
2 秒後洗眼群 (3 匹平均)		角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1.4	0.4	0.4	0	0
			浮腫	4	0.4	0	0	0	0
			分泌物	3	0.4	0	0	0	0
		合計**		110	4.0	0.7	0.7	0	0
4 秒後洗眼群 (3 匹平均)		角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0
		虹彩		2	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1.7	1.0	0.4	0.4	0
			浮腫	4	0.7	0	0	0	0
			分泌物	3	1.4	0.4	0	0	0
		合計**		110	7.3	2.7	0.7	0.7	0

*：判定基準の最高評点、**：Draize 法による評価点（3 匹の平均）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

（3）皮膚感作性

1）モルモットを用いた皮膚感作性試験

（資料 T-9）

試 験 機 関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体純度：

供試動物：Hartley 系モルモット、雄、5 週齢、体重 326～409g、
検体感作群 10 匹、検体非感作群（陰性対照群）5 匹、陽性対照感作群 5 匹

観察期間：惹起後 2 日間観察

試験操作：Maximization 法

投与量設定根拠；

感作； 動物の肩甲骨部を刈毛及び剃毛し、検体感作群は 0.1%検体・ｵﾘｰﾌﾞ油液、0.1%検体・FCA・ｵﾘｰﾌﾞ油液、FCA 液を皮内注射（0.1mL/site）した。その 7 日後に 10%ラウリル硫酸ナトリウムを塗布し、翌日（8 日後）20%検体・ｵﾘｰﾌﾞ油液 0.2mL を 48 時間閉塞貼付した。なお、検体非感作群には検体感作群と同様にｵﾘｰﾌﾞ油を暴露した。一方、陽性対照感作群には、0.1% DNCB*・ｵﾘｰﾌﾞ油液を皮内注射し、その 8 日後に、0.1%DNCB・ｵﾘｰﾌﾞ油液を 48 時間閉塞貼付した。

惹起； 最終感作の 14 日後に惹起を行った。検体感作群及び検体非感作群においては、刈毛及び剃毛した側腹部に 2.5%、1.3%及び 0.6%の検体・ｴﾀﾉｰﾙ液 0.1mL ならびにｴﾀﾉｰﾙを 24 時間閉塞貼付した。一方、陽性対照感作群には、刈毛した側腹部に 0.1%及び 0.01%DNCB・ｴﾀﾉｰﾙ液ならびにｴﾀﾉｰﾙを 24 時間閉塞貼付した。

* DNCB：2,4-ジニトロクロロベンゼン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

観察項目：惹起のパッチ除去後 24 及び 48 時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等の皮膚反応を次の基準に従って観察した。

0：肉眼的に変化なし
1：散在性又は斑状の紅斑
2：中等度びまん性紅斑
3：強い紅斑と浮腫

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次表に示す。

群			供試動物数	皮膚反応動物数										陽性率(%)	
				24 時間後					48 時間後						
	感作	惹起		皮膚反応評点				計	皮膚反応評点				計	24 時間	48 時間
				0	1	2	3		0	1	2	3			
検体感作群	皮内:0.1%検体液、経皮：20%検体液	2.5%検体液	10	8	2	0	0	0	8	2	0	0	0	0	0
		1.3%検体液		8	2	0	0	0	8	2	0	0	0	0	0
		0.6%検体液		8	2	0	0	0	8	2	0	0	0	0	0
		エタノール		10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
検体非感作群	ｵﾘｰﾌﾞ油	2.5%検体液	5	4	1	0	0	-	3	2	0	0	-	-	-
		1.3%検体液		3	2	0	0	-	3	2	0	0	-	-	-
		0.6%検体液		3	2	0	0	-	3	2	0	0	-	-	-
		エタノール		5	0	0	0	-	5	0	0	0	-	-	-
陽性対照感作群	0.1%DNCB	0.1%DNCB	5	0	0	1	4	5	0	0	1	4	5	100	100
		0.01%DNCB		0	0	5	0	5	0	0	5	0	5	100	100
		エタノール		5	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0

検体感作群において、2.5%、1.3 及び 0.6%検体の惹起で一部の動物に評点 1（散在性又は斑状の紅斑）の皮膚反応が認められたが、検体非感作群の動物にも同様の皮膚反応が認められた。従って、評点 1 を超える皮膚反応を皮膚感作性陽性とした。検体感作群では評点 2 以上の皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照群においては、媒体であるエタノールでは皮膚反応は認められなかったが、0.1%及び 0.01%DNCB では、「中等度びまん性紅斑」あるいは「強い紅斑と浮腫」が認められた。感作性陽性の動物はいずれの観察時間においても 5 例中 5 例で、感作率は 100%であった。従って、本試験系の妥当性が確認された。

以上の結果から、有機銅原体の皮膚感作性は陰性であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

（4）急性神経毒性

（資料 T-10）

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

（5）急性遅発性神経毒性

（資料 T-11）

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

（6）亜急性毒性

1）ラットを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験

（資料 T-12）

試 験 機 関：
報告書作成年：1973年

検体純度：

供試動物：Wistar系ラット、1群雌雄各10匹、5週齢

投与期間：13週間（1972年12月20日～1973年3月18日）

投与方法：検体を0.25%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、胃ゾンデにより13週間（1週間当り6日間投与）にわたり反復強制経口投与した。投与群は、最初に40、200、1000、5000 mg/kg/日の4群を設定し試験を開始したが、数日で5000 mg/kg/日群の全例が死亡するなど著しい毒性発現が認められたことから、20、100、500、2500 mg/kg/日の4用量を新たに設定して試験を行った。対照群には、0.25%カルボキシメチルセルロース水溶液のみを同様に投与した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；　一般状態及び生死を毎日観察した。

上記の通り、最初に開始した試験では5000 mg/kg群で投与開始後数日以内、1000 mg/kg群で4～6週間で雌雄全例が下痢をともない死亡した。続いて開始した試験において、2500 mg/kg群では雄で投与2～6週、雌で同3週時までに激しい下痢をともない全例が死亡した。500 mg/kg群の雄では下痢の頻度も低く、投与過誤による1死亡例を除いて、全例生存した。一方、同群の雌では肺炎による死亡が2例、原因不明の死亡例が3例みられ、計5例が投与終了時まで生存した。20及び100 mg/kg群には下痢が認められなかった。

体重変化；　投与開始前日及び開始後毎週1回体重を測定した。次表に投与期間の体重推移を示す。

体重（群平均値、g）

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg)	0	20	100	500	0	20	100	500
投与開始時	87	81	82	82	92	88	85	85
投与開始後　1週	143	125	134	127	135	129	125	123
〃　4週	286	258	265	246	216	210	211	201
〃　8週	424	372	392	356	262	246	263	202
〃　13週	497	448	469	428	287	280	297	252

2500 mg/kg群は、投与期間の途中で全例死亡したため記載せず。　(統計処理は未実施)

500 mg/kg群の雌雄において体重増加の抑制傾向が認められ、検体投与の影響と思われた。100 mg/kg及び20 mg/kg群では雌雄とも体重増加に差異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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

血液学的検査； 13 週間の投与終了後に、2500 mg/kg 群を除き、各群から雌雄各 7 匹を対象として、前日から絶食させた動物の眼窩静脈より採血し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球百分率について検査した。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量については検体投与の影響と思われる変化は認められなかった。白血球百分率について、500 mg/kg 群の雌に、分節核好中球の僅かな増加が認められた*。

*申請者注：実験値は、500 mg/kg 群で 30.4%、対照群で 18.86%である。しかし、その他に関連性のある変化が認められないことから、偶発的な変動であると申請者は考える。

血液生化学検査； 13 週間の投与終了後に、2500 mg/kg 群を除き、上記の血液学的検査において採取した血清を用いて、ALP、GPT、GOT、血糖、総コレステロールを検査した。

雌雄とも各投与群の全ての検査項目について、検体投与の影響と思われる変化は認められなかった。

尿検査； 13 週間の投与終了後に、2500 mg/kg 群を除き、500 mg/kg 群の雄 7 匹、雌 5 匹及び対照群の雌雄各 7 匹について pH、血糖、タンパク質、ケトン体、ビリルビン、潜血を検査した。

雌雄とも各投与群の全ての検査項目について、検体投与の影響と思われる変化は認められなかった。

臓器重量； 13 週間の投与終了後に、2500 mg/kg 群を除き、雄では各群 8～10 匹、雌では 500 mg/kg 群は 5 匹、その他の群は 10 匹を対象に、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、精巣、卵巣及び副腎の重量を測定し、肝臓は対体重比も算出した。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		20	100	500	20	100	500
最終体重		90	94	86	98	103	88
肝臓	絶対重量	98	108	99	90	105	96
	対体重比	109	115	119	92	102	109
脾臓	絶対重量	121	96	97	92	92	64

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値 (統計処理は未実施)

500 mg/kg 群の雌雄で肝臓の対体重比の軽微な高値がみられた。また、同群の雌で脾臓重量の低値が認められた。その他には、対照群に比べて著しい差が認められなかった。

肉眼的病理検査； 2500 mg/kg 群の途中死亡の雌雄それぞれ 5 匹を対象として肉眼的病理検査を実施した。

死亡動物の剖検の結果、肉眼的な変化は特に認められなかった。

病理組織学的検査； 13 週間の投与終了後に、2500 mg/kg 群の雌雄各 5 匹の死亡例及び 500 mg/kg 以下の各投与群と対照群の生存例 5～6 匹を対象として、大脳、小脳、脳幹、下垂体、睡液腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、気管、胃腸、脾臓、膵臓、腎臓、副腎、肝臓、精巣、卵巣及び大腿骨について病理組織学的検査を実施した。

主要な変化の群別発生状況を次表（次頁）に示す。

生存例について、500 mg/kg 群の雌に、小腸に軽いカタル性炎が散見された。それ以外の投与群の雌雄に変化は認められなかった。2500 mg/kg 群の雌雄の死亡例について、腎臓に尿細管の硝子滴がみられ、同群の雄に肝臓の脂肪変性がみられた。

申請者注：原報に検体投与と関連する病理組織学的変化の記載は無かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

以上、有機銅原体の 13 週間反復強制経口投与によるラットの亜急性経口毒性試験（投与は 6 日間投与/週）における影響として、2500 mg/kg 以上の群で死亡発現、500 mg/kg 群において下痢（雄）、体重増加抑制（雌雄）、肝臓重量の対体重比の高値（雌雄）、脾臓重量の低値（雌）が認められた。従って、無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/日と判断される。

病理組織学的検査の結果表

臓器	性　別	雄				雌			
	投与量（mg/kg）	20	100	500	2500	20	100	500	2500
	検査動物数*	5	6	6	5	6	6	5	5
肝臓	門脈周囲細胞浸潤	0	0	2	0	0	0	1	0
	細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	1
	脂肪変性	0	0	0	4	0	0	1	0
	萎縮	0	0	0	2	0	0	0	1
腎臓	尿細管硝子滴又は水腫性変化	0	0	0	3	0	0	0	2
脾臓	白脾髄の肥大又は萎縮	-	-	0	1	-	-	0	0
	赤脾髄の肥大又は萎縮	-	-	0	2	-	-	0	1
肺	肺炎	-	-	1	0	-	-	0	0
	出血	-	-	1	0	-	-	0	0
腸	細胞浸潤/カタル性炎	2	0	0	1	0	0	1	0
気管	炎症	-	-	1	0	-	-	0	1

*検査対象動物は 2500 mg/kg 群では途中死亡動物、その他の投与群では投与 13 週後の計画屠殺動物である。

-: 検査非実施　（統計処理は未実施）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

2）ラットを用いた飼料混入投与による3ヶ月間反復経口投与毒性試験

（資料 T-13）

試 験 機 関：
報告書作成年：1972 年

検体純度：

供試動物：SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、開始時 5 週齢、開始時体重　雄 116～182 g　雌 118～162 g

投与期間：3 ヵ月（原報に投与期間の年月日が記載されていない）

投与方法：検体を 100、500 及び 2000 ppm の濃度で飼料に混入し、3 ヵ月間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠；同試験機関で同系統のラットを用い、100、400、2000、10000 及び 50000 ppm の投与量で 1 週間混餌投与する予備試験を行った。その結果、50000 ppm 群では全例が死亡し、10000 ppm 群では体重の著しい低下がみられたが、2000 ppm 以下の群では死亡及び体重増加抑制がみられなかった。したがって、本試験における最高投与量を 2000 ppm とした。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；　一般状態及び生死を毎日観察した。

試験期間を通じて、死亡例はなかった。

体重変化；　投与開始後 1 ヵ月間は毎日又は 2 日に 1 回、その後は週 3 回、全動物の体重を測定した。

次表に投与期間の体重推移を示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	100	500	2000	0	100	500	2000
投与開始後　1 週	143.8	145.9	142.5	145.2	138.2	136.1	137.4	133.8
〃　4 週	298.6	305.3	283.5	289.4	225.5	213.7	215.3	208.1
〃　8 週	398.2	402.5	367.8	383.8	288.2	268.2	276.2	255.6
〃　13 週	443.8	453.3	412.2	431.0	317.5	299.4	304.2	287.0

（入荷時の体重を 100 とした場合の体重推移）（分散分析の結果、有意差なし）

投与期間を通じて、各投与群の雌雄で対照群と比べ低値傾向がみられたが、統計学的有意差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；　全動物の摂餌量を週 3 回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量及び食餌効率とも、各群雌雄で異常が認められなかった。

検体摂取量；　摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量は次表のとおりである。

投与量（ppm）		100	500	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6	31	138
	雌	7	36	148

摂水量；　全動物の摂水量を週 3 回測定した。

各投与群の雌雄とも対照群と比べ差がなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

血液学的検査； 投与後3ヵ月時に各群雌雄各5匹を対象として、腹大静脈から採血し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、白血球数及び白血球百分比を測定した。

対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性　別	雄			雌		
投与量（ppm）	100	500	2000	100	500	2000
ヘマトクリット値	↑108	103	↑110	76	97	97
ヘモグロビン量	↑108	101	102	104	105	97
白血球数	149	107	87	130	143	↑154
リンパ球比率	⇩68	97	93	⇩92	99	98
好中球比率	⇧530	80	175	132	103	112
単球比率	167	124	↑195	↑246	129	117

表中の数値は対照群値を100とした時の値
t-検定　↓↑；$p<0.05$　⇩⇧；$p<0.01$

100 ppm及び2000 ppm群の雌雄で統計学的有意差が散見されたが、用量相関性が認められないことから、これらの変化は検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査； 上記の血液学的検査と同一の検査時期、動物を対象として、その血液を用いてGOT、GPT、ALP、ChE、血清蛋白及びA/G比を測定した。

いずれの検査項目にも変化はみられなかった。

尿検査； 投与後3ヵ月時に各群雌雄各5匹を対象にして、尿蛋白、pH及び糖を検査した。

各投与群とも対照群と比較して異常は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時の全生存動物を対象として、解剖の後、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、顎下腺、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臓器を次表に示す。

500 ppm群の雄で腎臓及び顎下腺の重量低下が認められたが、2000 ppm群で同様の変動がみられなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

性　別	雄			雌		
投与群（ppm）	100	500	2000	100	500	2000
最終体重	102	92	95	99	101	93
腎臓（右）絶対重量	84	↓83	91	92	110	106
腎臓（左）絶対重量	96	↓88	97	94	113	108
顎下腺　絶対重量	78	↓77	81	79	107	102

表中の数値は対照群値を100とした時の値
t-検定　↓；$p<0.05$

肉眼的病理検査； 試験終了時の全生存動物を対象として、検査を行った。

対照群を含め各投与群で異常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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査； 上記の肉限的病理検査を実施した動物を対象として、脳（大脳、小脳）、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、胃、大腸、小腸、甲状腺、唾液腺、リンパ節、生殖器（精巣、卵巣、子宮）及び骨髄について、病理標本を作製し、検鏡した。

観察された所見を次頁に表示する。

検査した各臓器、器官で検体投与によると考えられる病変は認められなかった。

以上、有機銅原体の3カ月間飼料混入投与によるラットの亜急性経口毒性試験において、2000 ppmの投与まで明らかな影響は認められなかった。従って、本試験における無毒性量は2000 ppm（雄138 mg/kg/日、雌148 mg/kg日）であると判断する*。

*申請者注：原報に無毒性量に関する記載が無かったので、申請者が判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査の結果表（1/2）

臓器	性別	雄				雌			
	投与量（ppm）	0(対照)	100	500	2000	0(対照)	100	500	2000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	肝葉出血壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
	白血球、リンパ球浸潤	1	1	0	0	0	0	0	0
	小膿瘍点在	9	0	0	0	8	0	0	0
	RES活性化*	8	0	0	0	10	0	0	0
	グリソン鞘細胞浸潤	5	0	0	0	2	0	0	0
腎臓	皮質硝子滴変性	9	9	9	10	6	0	7	1
	ヘモジデリン沈着	0	0	1	5	0	0	0	3
	円柱	10	9	9	6	6	4	8	3
	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	4	1
	髄質上皮核濃縮	7	0	6	0	1	3	2	1
	髄質上皮腫大	6	0	0	0	1	1	3	0
脾臓	ヘモジデリン沈着	10	10	10	10	10	10	10	10
	繊維芽細胞増殖	0	0	0	0	0	1	0	0
心臓	間質細胞増殖	7	6	2	4	2	1	1	1
	心軟骨	0	0	0	0	0	0	2	2
	心筋線維融解	0	0	0	0	1	0	0	2
	心筋線維壊死性膨化	0	0	0	0	0	0	0	1
	出血	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	出血	1	0	0	0	0	0	0	0
	水腫	0	0	0	0	2	0	0	0
	血管壁石灰沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺胞上皮膨化	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺胞中隔肥厚	10	0	0	0	10	0	0	0
	血管中膜肥厚	6	0	0	0	7	0	0	0
	気管上皮空胞変性	9	0	0	0	5	0	0	0
	血管内膜肥厚	2	0	0	0	0	0	0	0
	好酸球浸潤	2	0	0	0	2	0	0	0

（統計処理は未実施）

*申請者注：原報にRES活性化との所見名の記載があるがその説明がない。申請者は、この所見はReticular Endotherial System（細網内皮系）を指し（即ち、肝臓のクッパー細胞）、対照群にみられていることから、明らかな腫大や増加等の組織像では無く、軽微な腫大や濃く染まるなどやや目立つ組織像を指した所見であると推察する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査の結果表 (2/2)

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0(対照)	100	500	2000	0(対照)	100	500	2000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
リンパ節	線維芽細胞増殖	3	4	3	5	3	3	5	2
	吸引性出血	3	1	0	1	0	0	0	2
	水腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ洞拡張	0	0	0	0	1	0	0	1
	ヘモジデリン沈着	1	2	0	0	0	0	1	0
	充血	2	0	0	0	0	0	0	0
生殖器	精細胞変性、消失	0	0	1	0	0	0	0	0
	精子形成不良	0	0	1	0	0	0	0	0
	巨細胞形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	精細管萎縮	2	4	0	0	0	0	0	0
	間質水腫	2	0	0	0	0	0	0	0
副腎	皮質結節性増殖	1	0	0	1	1	1	1	1
	皮質出血	0	0	1	0	0	1	0	0
甲状腺	小胞萎縮	0	3	0	1	0	1	0	2
	小胞上皮変性脱落亢進	0	1	1	1	0	2	1	2
	空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1
	間質増殖	0	0	0	0	0	0	0	1
	化生	0	0	0	0	0	0	0	1
膵臓	実質変性	0	0	0	2	0	0	0	0
	細胞浸潤	0	0	1	1	0	0	0	0
	間質リンパ球性増殖	0	0	0	0	0	0	0	2
	細胞変性	2	1	2	0	1	2	2	0
	実質萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
	間質増殖	0	1	0	0	0	0	0	0

(統計処理は未実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

3）マウスを用いた飼料混入投与による3ヶ月間反復経口投与毒性試験

（資料 T-14）

試 験 機 関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

試験目的：マウスを用いた発がん性試験（資料 T-26）の用量設定試験として実施された。

検体純度：

供試動物：Crl:CD-1 (ICR) BR (VAF Plus)系マウス、 1 群雌雄各 10 匹

投与開始時約 6 週齢、体重　雄 27～33 g　雌 21～28 g

投与期間：13 週間（投与開始 1989 年 6 月 23 日、最終屠殺 1989 年 9 月 26 日）

投与方法：検体を 0、300、1000、3000 及び 6000 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。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び生存率；一般状態は毎日観察し、生死を 1 日 2 回確認した。

検体投与に起因する死亡は観察されなかった。投与 13 週時の臨床検査用採血の後、全群で雄 12 例で死亡が発生したが、過度の麻酔と血圧低下による死亡と判断された。

全身被毛の黄色化の発生状況を次表に示す。6000ppm 群に全身被毛の黄色化が観察され、雄では投与開始から 12 週間、雌では投与開始から 3 週間にわたり観察された。この変化は飼料が黄緑色に着色しているためであると考えられた。

性別	雄					雌				
投与量(ppm)	0	300	1000	3000	6000	0	300	1000	3000	6000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
全身被毛の黄色化	0	0	0	0	120	0	0	0	0	30

表中の数値は、認められた個体と週の累計を示す。（申請者が作成。統計処理は未実施）

体重変化；投与開始日、それ以後は 1 週間に 1 回の頻度で全動物の体重を測定した。

投与初期の体重及び体重増加量を次表に示す。

性別		雄					雌				
投与量（ppm）		0	300	1000	3000	6000	0	300	1000	3000	6000
体重(g)	1 週	30	29	30	30	30	24	24	24	24	24
	2 週	31	32	32	30	29	21	26	25	26	25
	3 週	34	34	34	33	32	27	29	27	27	26
	4 週	35	35	35	35	34	28	28	28	27	27
体重増加量(g) 1～13 週		12	12	12	13	10	7	8	9	8	7

（t 検定の結果、有意差なし）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

投与1週時に6000 ppm群の雌雄及び3000 ppm群の雄で体重増加抑制もしくは体重減少が認められた。投与1週以降、これらの群の動物では体重増加が認められた。その他の検体群においては対照群と同等ないし対照群をやや上回る体重増加を示した。

摂餌量； ケージ毎に摂餌量及び食べこぼした量を毎週測定した。

投与1週時に6000 ppm群及び3000 ppm群の一部で摂餌量の低下と食べこぼした量の増加がみられ、飼料忌避性を示す変化と考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

投与量（ppm）		300	1000	3000	6000
検体摂取量（mg/kg/日）	雄	50	148	438	979
	雌	67	200	578	1066

血液学的検査；投与 13 週時に全動物を対象として、一晩絶食された動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、次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、血小板数、網状赤血球数、白血球百分比

対照群に比べて統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与量（ppm）	300	1000	3000	6000	300	1000	3000	6000
赤血球数	99	97	100	96	↑108	⇧113	↑113	⇧111
ヘモグロビン濃度	98	95	98	95	↑109	⇧113	↑114	↑112
ヘマトクリット値	96	92	98	94	↑109	⇧112	↑112	↑112
血小板数	98	91	102	108	105	102	⇧123	↑122
白血球数	⇩53	↓50	62	↓50	100	112	128	122
好中球 (%)	167	167	129	117	92	79	71	79
リンパ球 (%)	⇩76	⇩78	91	93	103	105	109	107

表中の数字は、対照群を 100 とした場合の値

t検定 ↓↑：P<0.05、 ⇩⇧：P<0.01、 ↑↓：P<0.001

3000及び6000 ppm群の雌で血小板数の増加がみられ、検体投与に関連する変化と考えられた。検体投与群の雌で赤血球系の測定項目（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）が対照群に比べて高かったが、用量相関性に乏しい変化であることから検体投与に関連するとは考えられなかった。

尿検査； 投与 13 週時に全動物を対象として、尿を採取し次の項目を測定した。

比重、pH、糖、蛋白質、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血

対照群に比べて統計学的有意差がみられた項目を次頁に示す。

3000及び6000 ppm群の雌で比重の減少がみられたが用量依存性が明らかではなく、6000 ppm群の各個体値（範囲 1.016～1.034）は対照群の個体値の範囲（1.015～1.050）に収まっていることから、検体投与とは関係のない変動と考えられた。その他、検体投与に関連する変化はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

尿検査の結果表

性別	雄				雌			
投与量（ppm）	300	1000	3000	6000	300	1000	3000	6000
比重	101	100	100	100	⇩99	100	↓99	↓99

表中の数字は、対照群を 100 とした場合の値
t 検定　⇩：P＜0.01、　↓：P＜0.001

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、次の臓器重量（絶対重量）を測定し、対体重比を算出した。

脳、胸腺、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、精巣、卵巣

対照群に比べて統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量（ppm）		300	1000	3000	6000	300	1000	3000	6000
最終体重		100	103	103	97	103	103	103	97
脾臓	絶対重量	106	83	67	67	113	100	96	↓79
腎臓	絶対重量	110	94	97	↓88	105	107	110	100
	対体重比	108	93	95	↓91	103	102	107	104
胸腺	対体重比	↓71	86	114	86	100	111	133	100

表中の数字は、対照群を 100 とした場合の値
t 検定　↓：P＜0.05

投与関連性の変化はみられなかった。

6000 ppm 群の雄で腎臓重量の軽度な低下がみられたが、最終体重の軽度な低下に関連する変化と考えられた。また、脾臓重量に変動がみられたが、明らかな用量相関性はみられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡及び試験終了時の全生存動物を対象として剖検を行った。

主要な変化の発生状況を次表に示す。

性別	雄					雌				
投与量（ppm）	0	300	1000	3000	6000	0	300	1000	3000	6000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
胃粘膜肥厚	0	0	0	2	2	0	0	0	0	4
胃粘膜退色	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4
卵巣のう胞	-	-	-	-	-	0	2	1	0	5

（統計処理は未実施）

検体投与群において、胃粘膜の肥厚や退色及び卵巣のう胞が観察されたが、後述する病理組織学的検査において対応する変化がみられなかったことから、検体投与に関連のある変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織を緩衝ホルマリン溶液（眼は Davidson 液）に固定した。対照群及び 6000 ppm 群の全動物の主要組織器官（*印を付した）、対照群及び 6000 ppm 群の全動物の肉眼的異常部位、全群全動物の胃及び卵巣について、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。

副腎、大動脈、脳*、盲腸、結腸、十二指腸、精巣、眼（視神経を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、胆嚢、心臓*、回腸、空腸、腎臓*、肝臓*、肺*、乳腺、腸間膜リンパ節、食道、卵巣*、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋（大腿）、皮膚、脊髄（3 箇所）、脾臓*、胃、顎下リンパ節、精巣*、胸腺*、甲状腺、気管、膀胱、子宮、肉眼的病変部

胃及び卵巣の病理組織学的検査結果を次表に示す。

性別	雄					雌				
投与量（ppm）	0	300	1000	3000	6000	0	300	1000	3000	6000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腺胃粘膜上皮過形成	7	4	3	2	2	3	4	1	2	4
卵胞のう胞	-	-	-	-	-	0	2	0	1	3

（統計処理は未実施）

腺胃の粘膜上皮過形成が雌雄各群に認められたが、用量依存的な増加や重篤化が認められなかった。また、卵胞のう胞が検体投与群に認められたが、発現頻度は低く、用量依存性も認められなかった。従って、肉眼的変化も含めて胃及び卵巣に認められた病理学的変化は毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。その他、種々の変化が観察されたが、検体投与に関連する変化は認められなかった。

以上、有機銅原体の 3 ヶ月間飼料混入投与によるマウスの反復経口投与毒性試験における影響として、摂餌量の低下等を伴った体重の減少又は増加抑制が雌雄の 6000 ppm 群及び雄の 3000 ppm 群で認められ、血小板数の増加が雌の 3000 及び 6000 ppm で認められた。従って、無毒性量は雌雄とも 1000 ppm（雄 148 mg/kg/日、雌 200 mg/kg/日）と判断する*。

*申請者注：原報に無毒性量の記述が無かったので、申請者が判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

4）マウスを用いた飼料混入投与による3ヶ月間反復経口投与毒性試験

(資料 T-15)

試 験 機 関：
報告書作成年：1972年

検体純度：

供試動物：ICR系マウス　1群雌雄各10匹、開始時5週齢、体重　雄23.8～28.4 g、雌18.6～32.0 g

投与期間：3ヵ月（原報に投与期間の年月日が記載されていない）

投与方法：検体を100、500及び2000 ppmの濃度で飼料に混入し、3ヵ月間にわたって随時摂食させた。

用量設定根拠；同試験機関で同系統の雄マウスに100、400、2000、10000及び50000 ppmの濃度で検体を混入した飼料を1週間自由摂取させたところ、50000 ppm群では死亡がみられ、10000 ppm群では、体重低下ないし体重増加抑制がみられたが、2000 ppm以下の投与群では死亡及び体重増加抑制がみられなかった。したがって、本試験における最高投与量を2000 ppmとした。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及死亡率；　一般状態及び生死を毎日観察した。

試験期間を通じて、死亡例はなかった。

体重変化；　投与開始後1ヵ月間は毎日又は2日に1回、その後は週3回、全動物の体重を測定した。

次表に投与期間の体重推移を示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2000	0	100	500	2000
投与開始後	1週	122	121	122	120	117	119	122	118
〃	4週	149	151	151	145	150	146	151	144*
〃	8週	165	171	165	154	188	177	172	155*
〃	12週	180	190	186	170	206	196	198	171*

表中の数値は入荷時の体重を100とした場合の値
*分散分析の結果、有意である（有意水準不明）。

2000 ppm群の雄では、4週以降体重増加の抑制傾向がみられたが、統計学的に有意差が認められなかった。2000 ppm群の雌では、5週以降に有意な体重増加の抑制傾向が認められた。

摂餌量及び食餌効率；　全動物の摂餌量を週3回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量及び食餌効率とも、各群雌雄で異常が認められなかった。

検体摂取量；　摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は次表のとおりであった。

投与群（ppm）		100	500	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	14	71	274
	雌	18	87	329

摂水量；　全動物の摂水量を週3回測定した。

各群の摂水量を次頁に表示する。

2000 ppm群の雄雌ともに投与期間の後半で対照群と比べ摂水量の増加がみられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

摂水量（mL/匹/日）

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	100	500	2000	0	100	500	2000
投与開始後 1週	7.53	6.65	6.04	7.23	6.58	6.21	6.06	6.34
〃 4週	6.30	5.68	5.60	5.67	5.70	5.35	5.64	5.59
〃 8週	6.02	5.91	6.04	7.71	5.42	6.11	6.45	6.80
〃 12週	5.47	5.75	5.65	6.19	5.33	5.62	5.86	6.54

（統計処理は未実施）

血液学的検査； 投与後3ヵ月時に各群雌雄各5匹の腹大静脈から採血し、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数及び白血球百分比を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を次表に示す。

性 別	雄			雌		
投与量（ppm）	100	500	2000	100	500	2000
ヘマトクリット値	97	↑114	↑111	102	102	100
リンパ球比率	79	129	138	105	↑109	↑112
好中球比率	↑169	60	60	108	74	81
単球比率	117	165	189	↓42	67	↓37

表中の数値は対照群値を100とした時の値

t-検定 ↓↑；$p<0.05$

検査したいくつかの項目で統計学的有意差が散見されたが、いずれも雌雄に共通した変化ではなく、検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査と同一の検査時期、動物を対象にして、血清のGOT、GPT、ALP、ChE、血清蛋白及びA/G比を測定した。

対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を次表に示す。

性 別	雄			雌		
投与群（ppm）	100	500	2000	100	500	2000
ChE	100	100	↓83	100	100	⇩65
A/G比	120	120	110	100	107	⇩73

表中の数値は対照群値を100とした時の値

t-検定 ↓；$p<0.05$ ⇩；$p<0.01$

申請者注：2000 ppm群の雌雄でChEの低下及び雌でA/G比の低下が認められ、検体投与による影響と考える。その他、いずれの検査項目でも、検体投与による影響は認められなかった。

尿検査； 投与後3ヵ月時に各群雌雄各5匹を対象にして、尿蛋白、pH及び糖を検査した。

各投与群とも対照群と比較して異常は認められなかった。

臓器重量； 投与終了時の全生存動物を対象として、解剖の後、脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、顎下腺、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を次表に示す。

数種の臓器で統計学的有意差がみられたが、2000 ppm 群の雌雄でみられた脾臓重量、及び同群の雌の顎下腺重量の増加以外は対照群との差は僅かであり、検体投与による影響とは考えられない。

臓器重量の結果表

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	2000	100	500	2000
最終体重		101	100	94	94	92	84
脾臓	絶対重量	94	105	⇧122	126	126	⇧200
	対体重比	85	104	⇧130	↑126	126	⇧219
精巣（右）	絶対重量	↓85	96	↓90	-	-	-
精巣（左）	絶対重量	⇩83	83	91	-	-	-
卵巣（左）	絶対重量	-	-	-	↑144	111	↑122
	対体重比	-	-	-	↑155	↑125	⇧145
副腎（右）	絶対重量	75	⇩63	⇩50	↑138	100	100
	対体重比	81	63	⇩56	↑147	118	118
副腎（左）	絶対重量	86	71	↓71	↑138	113	100
	対体重比	87	73	80	↑144	117	122
顎下腺	絶対重量	101	107	103	90	99	⇧138
	対体重比	100	107	107	103	106	⇧164
脳	対体重比	103	101	⇧113	108	109	⇧121
腎臓（左）	対体重比	91	101	111	↑114	↑114	↑124
腎臓（右）	対体重比	93	98	105	109	113	⇧119
肝臓	対体重比	103	105	101	104	97	⇧122

表中の数値は対照群値を 100 とした場合の値

t-検定　↓ ↑ ; $p<0.05$　⇩ ⇧ ; $p<0.01$

肉眼的病理検査；　試験終了時の全生存動物を対象として、検査を行った。

対照群を含め各投与群で異常は認められなかった。

病理組織学的検査；　前記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、脳（大脳、小脳）、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、胃、大腸、小腸、甲状腺、唾液腺、リンパ節、精巣、卵巣、子宮及び骨髄について、病理標本を作製し、検鏡した。

観察された所見を次頁に示す。

500 及び 2000 ppm 群の雌雄で、用量依存的な肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着の発生がみられた。

以上の結果から、有機銅原体の 3 ヵ月間飼料混入投与によるマウスの亜急性経口毒性試験における影響として、500 ppm 以上の群において、肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着（雌雄）、2000 ppm 群において体重増加抑制（雌）、摂水量の増加（雌雄）、血清 ChE 低下（雌雄）、血清 A/G 低下（雌）、脾臓（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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

雄）及び顎下腺（雌）の重量増加が認められた。したがって、無毒性量は 100 ppm（雄 14 mg/kg/日、雌 18 mg/kg/日）であると判断する*。

*申請者注：原報に無毒性量に関する記載が無かったので、申請者が判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査の結果表

臓器	性別	雄				雌			
	投与量（ppm）	0(対照)	100	500	2000	0(対照)	100	500	2000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	小葉中心性空胞化	6	8	5	5	0	0	0	1
	小膿瘍点在	9	0	0	0	8	0	0	0
	RES 活性化*	0	0	0	0	8	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	0	0	10	10	0	0	10	10
腎臓	皮質水腫性空胞変性	2	2	1	1	1	3	3	3
	糸球体萎縮	1	0	0	2	0	0	0	0
	髄質上皮核濃縮	0	0	0	0	3	0	0	0
	混濁腫脹	0	4	8	0	0	1	1	0
	腎嚢胞形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	円　　柱	0	0	2	1	0	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	ヘモジデリン沈着	0	0	10	10	0	0	10	10
心臓	心筋線維壊死性膨化	0	0	1	0	0	0	0	0
	心筋線維融解	0	0	1	1	0	0	0	0
肺	肺胞中隔肥厚	4	5	5	8	8	3	3	8
	血管充盈	1	0	0	0	0	0	0	0
	出　　血	0	1	2	2	1	1	1	2
副腎	皮質脂肪変性	0	0	0	0	0	1	0	0
	変性細胞	0	0	0	1	0	1	1	0
	線維芽細胞増殖	0	0	0	1	0	0	1	0
	皮質結節増殖	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺	小胞上皮細胞増殖	0	1	0	0	0	0	0	0
	間質増殖	0	0	0	1	0	0	0	0
唾液線	粘液腺萎縮	2	2	2	7	3	0	0	0
	間質細胞浸潤	2	1	4	0	2	4	5	2
	小葉萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
	間質細胞増殖	3	0	0	1	0	0	0	1
	変性細胞巣	0	0	0	1	0	0	0	0
膵臓	間質細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ節	線維芽細胞増殖	1	0	0	3	0	0	0	1
	脂肪沈着	0	2	0	0	2	0	0	1
	リンパ洞拡張	0	0	0	2	0	1	3	0
	吸引性出血	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ球造生不良	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣/卵巣	巨細胞形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	精子形成不全	0	1	0	0	0	0	0	0
	精細胞数減少	0	0	0	0	0	0	0	0

（統計処理は未実施）

*申請者注：原報に RES 活性化との所見名の記載があるがその説明がない。申請者は、この所見は Reticular Endotherial System（細網内皮系）を指し（即ち、肝臓のクッパー細胞）、対照群にみられていることから、明らかな腫大や増加等の組織像では無く、軽微な腫大や濃く染まるなどやや目立つ組織像を指した所見であると推察する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

5) イヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 T-16)

試 験 機 関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007 年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、6～7 ヵ月齢、体重：雄 7.27～8.55kg、雌 6.44～9.02kg、1 群雄雌各 4 匹

投与期間：90 日間 (2006 年 9 月 14 日～2006 年 12 月 13 日)

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填して、0、1、5 及び 50 mg/kg/日の投与量で 90 日間にわたって毎日、強制経口投与した。検体のカプセルへの充填は 7 日に 1 回以上の頻度で実施した。

用量設定根拠；以前に実施されたビーグル犬を用いた 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験（資料 T-22）の結果に基づき投与量を設定した。検体の 1、5 及び 25 mg/kg/日をビーグル犬に 12 ヵ月間反復経口投与した結果、高用量の 25 mg/kg 群の雌雄に嘔吐及び軟便の多発、雄に総ビリルビンの増加及び総タンパクの減少、雌に体重増加の抑制、アルブミン及びカルシウムの減少、心臓及び肺重量の減少、胸腺の萎縮が認められ、中用量の 5 mg /kg 群の雌雄に嘔吐及び軟便の多発傾向、雌にカルシウムの減少が認められた。したがって、本試験の高用量群は、12 ヵ月間反復経口投与における毒性影響及び本試験の投与期間が 90 日間であることを勘案し、50 、5 及び 1 mg/kg/日を設定した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；動物の生死、外観、行動等を毎日、投与直後を含む 1 日 2 回以上観察した。

一般状態の変化のまとめを次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0	1	5	50	0	1	5	50
嘔吐	投与前	13	2	3	3	0	1	0	2
	投与後	3	5	15	102	3	3	38	98
軟便		19	44	38	150	3	62	42	66
下痢		0	1	0	1	0	1	0	0
淡緑色便		0	0	98	0	0	0	107	0
緑色便		0	0	0	316	0	0	0	320
流涎	投与前	0	0	0	0	0	0	0	86
	投与後	0	0	0	0	0	0	0	2

表中の数値は、各群各性 4 匹について個体毎の症状総発現日数の総和を示す。（統計処理は未実施）

雌雄の対照群を含む全群で死亡例はみられなかった。検体投与に関連した変化として、雌雄の 5 及び 50 mg/kg 群で用量依存的に多発する嘔吐が観察された。また、雌雄の 5 mg/kg 群で検体が混在した淡緑色便が散見され、50 mg/kg 群では継続して検体が混在した緑色便

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

が観察された。これらの便色調の変化には毒性学的意義がないと考えられた。

詳細な状態の観察；投与開始前日及び投与期間を通してほぼ毎週にケージ内及び外で外観、体位、姿勢、運動協調性、環境刺激に対する反応、神経系及び自律神経系機能、探索活動の変化、排泄状態、常同行動、異常行動及び攻撃性等について観察を行った。

対照群及び検体投与群の雌雄のともに、異常な変化はみられなかった。

体重推移；投与開始前日及び投与期間を通して全動物の体重を毎週測定した。また、最終屠殺前にも測定した。

検体投与群の雌雄ともに、投与期間中に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

摂餌量；投与前日及び投与期間を通して全動物の摂餌量を毎週測定した。また、最終屠殺前にも測定した。

検体投与群の雌雄のともに、投与期間中に対照群と比較して有意な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13週に全動物の前眼部、中間透光体及び眼底を肉眼及び検眼鏡で観察した。

対照群及び検体投与群の雌雄のともに、異常な変化はみられなかった。

尿検査；全動物を対象として、投与開始前、投与4週及び13週時に新鮮尿(排尿後3時間以内)及び24時間蓄尿について、以下の項目の検査・測定を行った。

新鮮尿：透明度、沈渣、色調、pH、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、

蓄　尿：比重、ナトリウム、クロライド、カリウム

対照群と比較して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		
投与量 (mg/kg)		1	5	50	1	5	50
ナトリウム	投与開始前	135	78	75	115	97	110
	投与4週	74	52	82	97	99	↓ 65
	投与13週	75	74	89	114	118	101

↓： $p<0.05$ (Dunnettの多重比較)

表中の数値は対照群値を100とした時の値

雌の50 mg/kg群で投与4週にナトリウムの有意な減少がみられたが、投与13週に同様な変化は認められず、他の電解質に変化がみられないこと、日差変動の大きい項目であることから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与4及び13週に、16時間以上絶食した全動物の前腕橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の検査を実施した。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、網赤血球数、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

血液学的検査の結果表

性別		雄			雌		
投与量（mg/kg）		1	5	50	1	5	50
網赤血球数	投与開始前	126	121	107	111	114	119
	投与4週	107	73	79	81	88	78
	投与13週	85	68	85	↓ 60	77	↓ 55

↓： $p<0.05$（Dunnett の多重比較）
表中の数値は対照群値を 100 とした時の値

雌の 1 及び 50 mg/kg 群で投与 13 週に網赤血球数の有意な減少がみられたが、用量依存性に乏しいこと、ならびに赤血球数及び骨髄に変化が認められなかったことから検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与 4 及び 13 週時に、16 時間以上絶食した全動物の前腕橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の検査を実施した。

GOT、GPT、アルカリホスファターゼ、γ-GTP、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、A/G 比、総コレステロール、トリグリセリド、グルコース、無機リン、カルシウム、カリウム、塩素及びナトリウム

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表（次頁）に示す。

雌の 50 mg/kg 群で投与 4 週時のアルブミン及び 13 週時の総蛋白、アルブミンが有意に減少した。その変化は比較的軽度ではあるものの、イヌにおける 12 ヵ月間反復経口投与毒性試験（資料 T-22）でも総蛋白、アルブミンの減少が認められていることから、検体投与による影響と考えられた。

他に、いくつかの項目で有意差が散見されたが、その差はごく軽度であり用量依存性に乏しく、また、臨床的意義が少ない変化であることから、検体投与とは関係ないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

血液生化学的検査の結果表

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		1	5	50	1	5	50
総蛋白	投与開始前	99	101	101	97	101	94
	投与4週	99	97	96	100	101	94
	投与13週	97	95	93	101	101	↓ 92
ｱﾙﾌﾞﾐﾝ	投与開始前	101	102	100	97	99	91
	投与4週	104	104	99	98	100	↓ 88
	投与13週	102	98	96	97	97	↓ 88
γ-GTP	投与開始前	90	90	88	106	98	83
	投与4週	110	109	101	103	86	67
	投与13週	94	101	102	88	87	⇩ 71
総ﾋﾞﾘﾙﾋﾞﾝ	投与開始前	84	100	71	77	80	73
	投与4週	117	133	110	▽ 73	82	▽ 51
	投与13週	106	96	86	93	79	69
ﾅﾄﾘｳﾑ	投与開始前	100	101	101	100	99	100
	投与4週	100	⇧101	⇧101	100	99	101
	投与13週	100	100	100	101	100	101
ｶﾘｳﾑ	投与開始前	100	100	105	102	100	104
	投与4週	100	99	103	↓ 93	101	103
	投与13週	98	94	100	97	101	102

↓ : $p<0.05$、 ⇩⇧ : $p<0.01$ (Dunnett の多重比較)
▽ : $p<0.05$ (Mann-Whitney の U 検定の多重比較)
表中の数値は対照群値を 100 とした時の値

肉眼的病理学検査；投与期間終了日の翌日に全生存動物について剖検を実施した。

検体投与に関連する変化を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0	1	5	50	0	1	5	50
	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
胃	粘膜に局所性赤色斑点	0	0	0	2	0	0	1	2
十二指腸	粘膜に局所性赤色斑点	0	0	0	2	0	0	0	0

(統計処理は未実施)

その他、偶発性所見として下垂体の嚢胞が雄の 1 mg/kg 群の 1 例でみられた。

臓器重量；全ての剖検例に対し、以下の臓器を摘出し重量を測定した。また、剖検日の体重に対する対体重比を算出した。左右のある臓器については、左右合わせて測定した。

脳(大脳、小脳及び脳幹部)、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣、子宮

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器重量の結果表

性別		雄			雌		
投与量（mg/kg/日）		1	5	50	1	5	50
最終体重		99	102	107	102	104	102
肝臓	絶対重量	89	94	102	⇧ 130	116	119
	対体重比	91	92	96	⇧ 127	112	116
腎臓	絶対重量	85	87	93	112	107	102
	対体重比	↓ 87	↓ 86	↓ 87	108	103	99
精巣	絶対重量	76	77	85	-	-	-
	対体重比	77	▽ 76	▽ 80	-	-	-

↓： $p<0.05$、⇧： $p<0.01$（Dunnett の多重比較）
▽： $p<0.05$（Mann-Whitney の U 検定の多重比較）
表中の数値は対照群値を 100 とした時の値

雄の 1、5 及び 50 mg/kg 群で腎臓の対体重比の有意な減少、ならびに 5 及び 50 mg/kg 群で精巣の対体重比の有意な減少がみられ、雌の 1 mg/kg 群で肝臓の重量及び対体重比の有意な増加がみられたが、いずれも用量依存性がみられず、また、後述する病理組織学的検査で関連する変化がみられなかったことから検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査；全動物に対して、以下の病理組織標本を作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳及び脳幹部)、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、心臓、気管、肺及び気管支、肝臓及び胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、顎下腺、舌下腺、耳下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、精巣、精巣上体、前立腺、子宮、卵巣、乳腺、膀胱、膣、皮膚、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、胸骨、大腿骨、脊髄(頚部、胸部及び腰部)、骨格筋、坐骨神経、眼球及び視神経、瞬膜、大動脈、舌

検体投与に関連すると考えられる変化を次表に示す。

性別			雄				雌			
投与量（mg/kg）			0	1	5	50	0	1	5	50
臓器	所見/検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
胃	粘膜下織の	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2
	出血	中等度	0	0	0	2	0	0	0	0
十二指腸	粘膜下織の充血	軽度	0	0	0	2	0	0	0	0

（統計処理は未実施）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

上記の変化がみられた個体では、いずれも剖検時に粘膜に赤色斑点が認められた。これらの所見は、検体の主成分が銅であり、銅は嘔吐を誘発すると報告*されていること、また、ビーグル犬の12ヵ月間反復経口投与毒性試験（資料T-22）でも嘔吐が主な症状として報告されていることから、検体による嘔吐に関連する変化と考えられた。
その他、剖検時に観察された雄の1 mg/kg群1例に下垂体嚢胞及び種々の臓器・組織の変化が対照群と検体投与群で散発的に観察されたが、いずも偶発的あるいは自然発生的な変化と考えられた。

以上、有機銅原体を90日間反復経口投与するイヌの反復経口毒性試験における影響として、5及び50 mg/kg群で嘔吐（雌雄）、50 mg/kg群で総蛋白（雌）とアルブミン（雌）の減少が認められた。肉眼的病理変化として胃粘膜の局所性赤色斑点が50 mg/kg群の雌雄及び5 mg/kg群の雌、十二指腸の局所性赤色斑点が50 mg/kg群の雄に認められ、これらの変化は病理組織学的には胃の粘膜下織の出血、十二指腸の粘膜下織充血であった。従って、無毒性量は雌雄ともに1 mg/kg/日と判断された。

* Fernando pizarro et al., Gastrointestinal effects associated with soluble and insoluble copper in drinking water, Environmental Health Perspectives, Vol.109, No.9, Sep.2001, pp.949-952

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

（7）21 日間反復経皮投与毒性

（資料 T-17）

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

（8）90 日間反復吸入毒性

（資料 T-18）

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

（9）反復経口投与神経毒性

1）ラットを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与神経毒性試験

（資料T-19）

試 験 機 関：

[GLP対応]

報告書作成年：2004年

検体純度：

供試動物：Crj:CD（SD）IGS系ラット、1群雌雄各10匹、開始時5週齢

体重　雄125～142g　雌115～129g

投与期間：4週間　（雄：2003年10月22日～2003年11月19日、

雌：2003年10月23日～2003年11月20日）

投与方法：検体を0、200、1000及び5000 ppmの濃度で飼料に混入し、4週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は約1週間に1回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察し、死亡例は認められなかった。

一般状態；個々の動物の外観、行動等を毎日観察した。

観察された変化を次表にまとめて示す

性別	雄				雌			
投与量（ppm）	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
黒緑便の排泄	0	0	0	10	0	0	0	10
軟便	0	0	0	0	0	0	0	1
下痢	0	0	0	1	0	0	0	2
背弯姿勢	0	0	0	1	0	0	0	0

表中の数値は検査期間中に症状を示した動物数である。同一症状が同一個体に複数回観察されても「1」と記述される

5000 ppm群の雌雄で投与5あるいは6日以降に黒緑便の排泄が連日認められたが、他には軟便や下痢あるいは背弯姿勢が散見されたのみであった。黒緑便は摂取された検体が糞便中に排泄されていることによるものと考えられ、この呈色自体に毒性学的意義はないと考えられた。一方、雌雄に散見された軟便や下痢あるいは背弯姿勢は、黒緑便の排泄との関連性も考えられ、検体投与による変化と考えられた。

体重変化；体重を投与1（投与開始前）、4、7、10、14、21及び29日に測定した。

対照群に比べて統計学的有意差がみられた時期の体重を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

体重変化

性別	雄			雌		
投与量（ppm）	200	1000	5000	200	1000	5000
検査動物数	10	10	10	10	10	10
投与 4 日	100	100	⇩84	99	96	⇩92
投与 7 日	100	100	⇩84	98	95	95
投与 10 日	99	100	⇩86	97	95	96
投与 14 日	99	99	⇩89	97	94	95
投与 21 日	100	99	⇩92	97	94	96
投与 29 日	101	99	↓93	95	94	94

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値
Dunnett の検定又は Mann-Whitney の U-検定　↓ P＜0.05、⇩ P＜0.01

5000 ppm 群の雄では投与 4 日以降継続的に有意な体重の低値が認められ、雌では投与 4 日にのみ有意な低値が認められた。

摂餌量；　摂餌量を投与 1、7、14、21 及び 29 日に測定した。
対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量（ppm）	200	1000	5000	200	1000	5000
検査動物数	10	10	10	10	10	10
投与 7 日	101	101	⇩68	95	↓90	⇩84

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値
Dunnett の検定又は Mann-Whitney の U-検定　↓ P＜0.05、⇩ P＜0.01

1000 ppm 群の雌及び 5000 ppm 群の雌雄で投与 7 日に有意な摂餌量の低値が認められた。5000 ppm 群の低値は、同群の体重増加抑制と関連していた。
申請者注：1000 ppm 群の雌の摂餌量の低値は体重増加抑制を伴っていないことから毒性学的意義はないと判断する。

検体摂取量；　投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量（ppm）		200	1000	5000
検体摂取量（mg/kg/日）	雄	17.7	89.2	447.6
	雌	18.0	89.2	451.1

詳細な状態観察；全動物について、投与開始前、投与 7、14、21 及び 28 日に次項目の観察検査を行った。

ホームケージ：姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦・痙攣、常同行動、異常行動（自傷）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

ケージから取り出す時：取り出し易さ、扱い易さ、筋緊張、立毛、被毛の状態、皮膚、眼球突出、瞳孔径、可視粘膜、流涙、流涎、体温

オープンフィールド：痙攣、歩行、覚醒状態、排尿、排糞、常同行動、異常行動、呼吸

対照群と比較して統計学的有意差が認められる項目はなかった。

機能検査；全動物について、投与開始前及び投与4週（投与25日）に、以下の機能検査及び測定を行った。

視覚（接近反応）、触覚（接触反応）、聴覚（音に対する反応）、痛覚（尾根部を挟む）、固有受容反応（強制姿勢からの復帰）、空中正向反射、握力、後肢の開脚幅、自発運動量

投与4週時検査において、対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。また、同週の雄の測定値と背景値も示す。

性別	雄			雌		
投与量（ppm）	200	1000	5000	200	1000	5000
後肢の握力	103	↓90	↓89	101	95	92
自発運動量　0-10分	95	↓68	75	84	77	81
10-20分	72	⇩52	⇩53	94	72	87
20-30分	66	⇩48	⇩41	99	62	82
50-60分	42	67	↓36	147	67	76
総運動量　0-60分	72	⇩60	⇩56	95	68	80

表中の数値は対照群値を100とした時の値
Dunnettの検定法　↓ P<0.05、⇩ P<0.01

本試験の測定値と背景値の比較

		本試験の投与4週時の測定値		背景値	
		雄、1000ppm	雄、5000ppm	【27群の集計】	
後肢の握力（g）		平均：708.87 SD　：55.11	平均：703.24 S.D.：95.43	平均：595.605 SD　：123.781	-2SD：348.043 +2SD：843.166
自発運動量（カウント）	0-10分	平均：406.6 SD　：153.8		平均：411.17 SD　：142.16	-2SD：126.85 +2SD：695.49
	10-20分	平均：219.2 SD　：100.3	平均：223.5 SD　：130.1	平均：279.09 SD　：92.38	-2SD：94.32 +2SD：463.86
	20-30分	平均：149.3 SD　：78.0	平均：129.4 SD　：78.4	平均：196.34 SD　：84.39	-2SD：27.57 +2SD：365.12
	50-60分		平均：55.6 SD　：79.8	平均：73.25 SD　：50.14	-2SD：-27.03 +2SD：173.52
	0-60分	平均：1132.8 SD　：523.8	平均：1042.6 SD　：490.6	平均：1197.65 SD　：424.48	-2SD：348.68 +2SD：2046.62

1000及び5000 ppm群の雄に後肢握力及び自発運動量の低値が認められたが、同様の変化は雌には観察されず、また、いずれの変化も背景データの範囲内の変動であった。さらに、神

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

経系の病理組織学的検査においても、後肢握力や自発運動の低値との関連性を示唆する変化は認められなかった。したがって、雄でみられた後肢握力及び自発運動量の低値は毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

眼科学的検査；投与開始前は全例、投与4週は対照群及び高用量群の全例を対象として、散瞳後に個々の動物の両眼の前眼部及び中間透光体をスリットランプを使用して観察し、同様に、眼底カメラを使用して両眼底を観察した。

5000 ppm 群の雌雄ともに両眼の前眼部、中間透光体及び眼底のいずれにも異常は認められなかった。

血液学的検査；投与 29 日に、非絶食条件下でラットをエーテル麻酔し、各群の雌雄各 5 例について腹部大動脈より採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、網赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分比

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量（ppm）	200	1000	5000	200	1000	5000
赤血球数	99	101	101	107	106	↑110
ヘモグロビン量	99	98	102	↑105	104	↑106
白血球数	118	119	↑135	103	105	118
網赤血球数	120	96	128	↓64	↓62	↓64

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値
Dunnett の検定法　↑↓　$P<0.05$

5000 ppm 群の雄で白血球数の高値がみられており、検体投与に関連する変化と考えられた。その他、200 及び 1000 ppm 群の雌で、赤血球数及びヘモグロビン量の高値、ならびに網赤血球数の低値がみられているが、これらの変化には用量依存性がなく、また関連する変化が認められないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

肉眼的病理検査；投与 29 日に各群 5 例について、ペントバルビタールナトリウムによる深麻酔下にて心臓全身灌流固定を行った。各群の残りの 5 例について、エーテル麻酔下で放血により安楽死させ、全身の器官・組織を肉眼的に観察した。これらの全動物を対象に検査を行った。剖検時の肉眼所見を次頁に表示する。

1000 ppm 以上の群の雌雄において盲腸、結腸及び直腸等に灰緑色ないし暗緑色の内容物が認められた。また、5000 ppm 群の雌で回腸の拡張がみられた。これらの変化は一般状態でみられている黒緑便の排泄との関連が考えられ、消化管内に滞留している検体が原因であると推察されることから、毒性学的意義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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

剖検所見

性別	雄				雌			
投与量（ppm）	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
回腸　拡張	0	0	0	0	0	0	0	5
盲腸　灰緑色内容物	0	0	10	0	0	0	10	0
暗緑色内容物	0	0	0	10	0	0	0	10
内容増加	0	0	0	4	0	0	0	6
結腸　灰緑色内容物	0	0	8	0	0	0	5	0
暗緑色内容物	0	0	0	8	0	0	0	10
直腸　灰緑色内容物	0	0	9	0	0	0	7	0
暗緑色内容物	0	0	0	5	0	0	0	8

（統計処理は未実施）

臓器重量；投与 29 日に各群の雌雄各 5 例について、以下の臓器の重量を測定した（絶対重量）。また、対体重比（相対重量）も算出した。

脳、肺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、下垂体、胸腺、甲状腺、精巣、精巣上体、卵巣

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量（ppm）	200	1000	5000	200	1000	5000
最終体重	103	99	97	93	93	93
腎臓　絶対重量	101	102	108	90	93	96
相対重量	98	103	↑112	97	100	104
心臓　絶対重量	104	103	102	94	92	↓84
相対重量	101	104	105	100	99	↓90
脳　絶対重量	98	95	↓92	102	93	98
相対重量	95	96	96	110	100	106
卵巣　絶対重量	-	-	-	90	84	⇩73
相対重量	-	-	-	96	89	77

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値
Dunnett の検定法　↑ ↓ $P<0.05$、⇩　$P<0.01$

5000 ppm 群において、心臓、脳及び卵巣の絶対重量及び相対重量に低値ないし低値傾向がみられているが、これらの変化は体重の低値に起因する変化であり、毒性学的意義はないと考えられた。

申請者注：5000 ppm 群の雄で腎臓重量の対体重比の増加がみられたが、原報では検体投与との関連に関する記載が不明確である。申請者は有機銅原体のラットを用いた反復経口投与毒

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

性試験（資料 T-12、T-13、T-24）において腎臓への検体影響は認められていないことから、本試験でみられた変化も偶発的なものであると考える。

病理組織学的検査；灌流固定を行った各群雌雄各 5 例を対象として、以下の全器官・組織をパラフィン包埋後薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、対照群及び高用量群について鏡検した。高用量群に異常が認められなかったため、低中用量群の検査は実施しなかった。

前脳及び海馬を含む大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、視神経及び網膜を含む眼球、脊髄の頚膨大及び腰膨大、脊髄神経節、神経線維の前根及び後根、近位の坐骨神経、近位の脛骨神経（膝部）及び脛骨神経の腓腹筋分岐部、骨格筋（腓腹筋）

5000 ppm 群の雌雄ともに中枢神経系及び末梢神経系いずれにおいても、病理組織学的な異常は認められなかった。

以上、有機銅原体の 28 日間飼料混入投与によるラットの神経毒性試験における影響として、5000 ppm 群で軟便（雌）、下痢（雌雄）あるいは背弯姿勢（雄）がみられ、雌雄で軽度な体重増加抑制と摂餌量の減少、雄で白血球数の増加が認められた。一方、5000 ppm 群においても、雌雄ともに検体投与による神経系に対する毒性変化は認められなかった。したがって、本試験の無毒性量は、雄雌とも 1000 ppm（雄 89.2 mg/kg/日、雌 89.2 mg/kg/日）と考えられた。神経毒性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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

2) ラットを用いた９０日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 T-20)

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 T-21)

試験省略

試験省略理由：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

(11) 慢性毒性及び発がん性

1) イヌを用いたカプセル投与による 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験

(資料 T-22)

試 験 機 関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時　6 ヶ月齢

投与期間：12 ヶ月（1985 年 8 月 2 日～1986 年 8 月 3 日）

投与方法：検体をゼラチンカプセルに封入し、1、5、25 mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回、12 ヶ月間反復強制経口投与した。対照群には検体を含まないカプセルのみを同様に投与した。カプセル封入は 1 週間分を同日に行い、冷暗所（4℃）に保管した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；　一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡は、観察期間を通じてすべての群で雌雄いずれにも認められなかった。下痢、軟便、嘔吐の発生状況を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg)	0	1	5	25	0	1	5	25
下痢	9	1	8	28	9	7	13	35
軟便	62	45	87	126	40	35	87	112
嘔吐	9	33	↑63	↑225	18	23	↑90	↑128

表中の数値は 52 週間の累積発生頻度を示す（申請者集計）

↑：$p<0.05$（嘔吐の頻度のみ統計解析を行った。Weltch の t 検定を用い、その p 値を Step-down Bonferroni で多重調整した。両側検定）

対照群を含む全群に嘔吐、軟便、下痢がみられた。5 mg/kg 以上の群の雌雄において嘔吐及び軟便、また、25 mg/kg 群の雌雄において下痢の発生頻度が高く、検体投与による影響と思われた。流涎が 25 mg/kg 群の雌雄に投与期間の中期から終了時まで検体投与毎に観察された。これらの流涎は条件反射的に検体投与直後から発現し、約 10 分間持続した後消失するというパターンを繰り返した。従って、流涎の発現は検体投与に関係する変化とは考えられなかった。

体重変化；　投与 1 週間前及び投与開始前日、その後毎週 1 回すべての動物の体重を測定した。

投与期間を通じた群別平均体重の推移を次表（次頁）に示す。

25 mg/kg 群の雌の 13 週以降に、検体投与の影響と思われる低体重が認められた。その他の群には検体投与に伴う有意な変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

体重推移

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0	1	5	25	0	1	5	25
体重(kg)	投与 4 週	8.7	8.7	8.7	8.9	8.6	8.4	8.5	8.2
	投与 13 週	9.2	9.1	8.5	9.2	9.2	9.1	9.4	8.2*
	投与 26 週	9.8	10.2	9.0	10.1	10.3	10.1	10.2	8.9*
	投与 52 週	9.6	10.1	8.8	9.7	10.3	10.3	10.3	8.5
増加量 0～52 週(kg)		1.3	1.8	0.5	1.3	2.3	2.4	2.1	0.5*

*: $p<0.05$ (Student-t 検定)

摂餌量及び飲水量； 摂餌量は投与開始 1 週間前から解剖日まで毎日測定した。飲水量は投与開始 1 週前及び投与開始以降は 4 週間毎に測定した。

対照群及び 5 mg/kg 群の雄、5 mg/kg 及び 1 mg/kg 群の雌に一時的な残餌がみられたが、量的にわずかであった。飲水量に関して、検体投与による変化は認められなかった。

血液学的検査； 投与 1 週間前、投与 26 週及び 52 週時にすべての動物を対象として、橈側皮静脈から採取し、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(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数及び白血球百分率を測定した。

対照群と比較し、統計学的に有意差のみられた項目を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0	1	5	25	0	1	5	25
赤血球数	52 週	100	108	109	↑115	100	95	99	94
MCV	26 週	100	99	96	97	100	↑105	101	104
単球(%)	26 週	2	2	3	2	2	2	1	↑4
好中球(%)	52 週	64	61	63	59	59	69	58	↑69
リンパ球(%)	52 週	31	29	34	36	37	26	37	↓28

表中の赤血球数及び MCV の数値は対照群値を 100 とした時の値
表中の単球、好中球及びリンパ球の数値は白血球百分率(%)の実数値
↓↑ $P<0.05$ (Student-t 検定)
[試験機関の背景データ]
赤血球数（雄、52 週時）：$7.23\pm2.04\times10^6/mm^3$
好中球（雌、52 週）：65±7%、リンパ球（雌、52 週）：31±7%

52 週の 25 mg/kg 群の雄で赤血球数の高値($7.86\times10^6/mm^3$)が、52 週の 25 mg/kg 群の雌で好中球の高値及びリンパ球の低値がみられたが、いずれも用量相関性は認められず、又、当試験機関における背景データの正常な範囲内であることから、検体投与による影響はないものと考えられた。26 週の 25 mg/kg 群の雌で単球の高値がみられたが、一過性の変化であるため検体投与とは関連がないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

血液生化学的検査； 上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて GOT、GPT、ALP、血糖、尿素窒素、クレアチニン、総コレステロール、総タンパク、総ビリルビン、アルブミン、カルシウム、ナトリウム、カリウム及び塩素を測定した。
対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		1	5	25	1	5	25
GOT	26 週	88	96	↓73	105	120	110
GPT	26 週	85	100	92	↓74	↓74	↓69
血糖	52 週	105	↑114	109	99	106	101
総タンパク	26 週	96	95	⇩81	99	94	91
	52 週	100	93	↓84	101	98	89
総ビリルビン	26 週	107	102	111	100	92	↓75
	52 週	133	152	↑188	105	73	⇩60
アルブミン	26 週	100	89	84	100	93	↓80
	52 週	99	↓89	85	98	97	⇩77
カルシウム	26 週	101	98	↓96	101	100	97
	52 週	104	97	↓92	98	↓88	⇩79
ナトリウム	26 週	97	↓97	⇩96	99	99	98
カリウム	26 週	96	99	97	99	93	↓90

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値
↓↑ $P<0.05$、 ⇩⇧ $P<0.01$ (Student-t 検定)

25 mg/kg 群の雄に総タンパクの低値、総ビリルビンの高値、雌にアルブミン、カルシウムの低値、また、5 mg/kg 群の雌にカルシウムの低値がめられた。これら以外の変化はいずれも試験機関の正常な範囲内又は用量相関性のない変動であり、検体投与の影響はないものと考えられた。

実験値と背景値の比較

	実験値(平均値)	背景データ	単位
GOT、25mg/kg 群、雄、26 週	19	29±14	U/L
GPT、25mg/kg 群、雌、26 週	27	25±7	U/L
総ビリルビン、25mg/kg 群、雌、26 週	0.39	0.38±0.08	mg/dL
カルシウム、25mg/kg 群、雄、26 週	11.48	11.5±0.8	mg/dL
カルシウム、25mg/kg 群、雄、52 週	11.90	11.3±1.1	mg/dL
ナトリウム、25mg/kg 群、雄、26 週	146	144±1	m.mol/L
カリウム、25mg/kg 群、雌、26 週	4.73	4.8±0.3	m.mol/L

尿検査； 投与 1 週間前、投与 26 週及び 52 週時すべての動物を対象として、検体投与前午前 9 時から 11 時に採取し、色調、pH、潜血、ケトン体、糖、タンパク、ビリルビン、ウロビリノー

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

ゲン及び沈渣を検査した。また、午後3時から翌日9時までの蓄尿を用いて尿量及び比重を測定した。

各検査時期を通して雌雄各投与群とも、すべての検査項目について対照群との間に差がなく、検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査； 投与1週間前、投与24週及び50週時にすべての動物を検査した。

各検査時期を通して雌雄各群ともに眼球及び眼底像の変化は認められず、検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量； 投与期間終了時のすべての動物を対象として、解剖ののち脳、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量（mg/kg）		1	5	25	1	5	25
最終体重		105	92	102	101	99	↓82
脳	絶対重量	94	95	96	106	106	99
	対体重比	90	102	94	106	108	↑121
心臓	絶対重量	99	92	108	91	96	↓83
	対体重比	95	100	↑106	90	96	101
肺	絶対重量	102	95	100	87	85	↓79
	対体重比	97	103	99	86	85	95
肝臓	絶対重量	97	94	97	101	99	105
	対体重比	92	101	95	101	101	↑129
副腎（右側）	絶対重量	85	110	107	90	106	101
	対体重比	71	114	100	100	117	↑133

表中の数値は対照群値を100とした時の値
↓↑ P<0.05（Student-t検定）

25 mg/kg群の52週の雌で心臓及び肺重量の減少が認められ、検体投与に関連する変化と考えられた。一方、25 mg/kg群でみられた雄の心臓及び雌の脳、肝臓及び副腎（右側）の対体重比の増加は体重減少に伴なう相対的な変化であり検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査； 投与期間終了時の全生存動物を対象として、検査を行った。主要な変化を次表(次頁)に示す。

雌雄とも対照群を含む全ての投与群において胸腺の萎縮が認められた。また、25 mg/kg群の雌で子宮及び膣の肥大が認められたが、これは発情期における生理的変化と考えられた。他のいずれの所見も用量相関性は認められず検体投与による影響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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

主要な肉眼的病変

性別	雄				雌			
投与量（mg/kg）	0	1	5	25	0	1	5	25
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
胸腺：萎縮	4	3	4	4	2	2	1	4
子宮：肥大	-	-	-	-	0	1	0	2
膣　：肥大	-	-	-	-	0	1	0	2

（統計処理は未実施）

病理組織学的検査；　上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含め、延髄、下垂体、眼及び視神経、顎下腺、耳下腺、頸部リンパ節、甲状腺、舌、胸腺、気管、大動脈、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、膵臓、精巣上体、胆嚢、膀胱、前立腺、子宮、膣、骨格筋、脊髄、骨、骨髄、坐骨神経、皮膚及び肉眼的病変部について病理標本を作製し、検鏡した。

各群の病理組織学的変化を次頁に示す。

病理組織学的変化として、雄では主に胸腺の萎縮、腎臓の胎仔性糸球体遺残及び甲状腺の傍濾胞細胞の増生がみられ、又、雌では主に胸腺の萎縮、腎臓の胎仔性糸球体遺残及び近位尿細管上皮細胞の脂肪沈着及び甲状腺の傍濾胞細胞の増生が認められた。これらの変化のうち、雌の 25 mg/kg 群の胸腺萎縮は他の群に比べてわずかにその程度が強く認められたことから、検体投与に関連する変化と判断された。その他の変化はいずれも用量相関性が認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上、有機銅原体の 52 週間カプセル投与によるイヌの慢性毒性試験における影響として、25 mg/kg 群の雌雄に嘔吐、下痢、軟便の多発、雌に低体重、雄に総ビリルビンの増加、総タンパクの減少、雌にアルブミン及びカルシウムの減少、心臓及び肺重量の減少、胸腺萎縮、また、5 mg/kg 群で雌雄に嘔吐、軟便の多発傾向、雌にカルシウムの減少が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 1 mg/kg/日であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

病理組織学的変化の発生頻度（52 週計画屠殺動物）

臓　器	性　別	雄				雌			
	投与量（mg/kg/日）	0	1	5	25	0	1	5	25
	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肺	肉芽	0	0	2	0	0	0	0	0
	泡沫細胞集簇	0	1	0	0	0	0	1	0
	細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨化	0	0	0	0	0	1	0	0
甲状腺	C-細胞の増生	3	3	3	2	4	4	4	4
肝臓	肉芽	0	0	0	1	0	1	2	1
腎臓	蛋白円柱	0	1	0	0	1	0	0	0
	胎仔性糸球体遺残	2	3	2	2	3	2	2	2
	拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	脂肪沈着	0	0	0	0	4	4	4	4
	細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣上体	動脈炎	0	1	0	0	0	0	0	0
前立腺	萎縮	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	萎縮	0	1	0	1	1	0	1	0
	色素沈着	1	0	0	0	0	0	1	0
	線維化	1	0	1	0	0	0	0	1
	巨細胞出現	1	0	0	0	0	0	0	0
	脈管拡張	0	0	0	0	0	1	0	1
	塞栓	0	0	0	0	0	1	0	0
	拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	増生	0	0	0	0	0	0	1	0
胸腺	萎縮	4	3	4	4	2	2	2	4
リンパ節	脈管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	形質細胞増加	0	1	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
筋肉	浮腫	1	1	1	0	2	0	0	0
	壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉芽	0	0	1	0	0	0	0	0
	石灰沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	脈管拡張	0	1	0	0	0	0	1	0
	嚢胞	0	1	0	0	0	1	0	1

（Fisher 及び X^2 検定で有意差なし）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

2) イヌを用いた飼料混入投与による24カ月間反復経口投与毒性試験

(資料 T-23)

試験機関：
報告書作成年：1976年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬1群雌雄各4匹、体重6.5～12.4 kg、
投与後52週時に各群雌雄各1匹を中間屠殺した。

投与期間：24ヵ月（1973年9月6日～1975年9月9日）

投与方法：検体を10、40、200、1000及び4000 ppmの濃度で飼料に混入し、24ヵ月にわたって随時摂食させた。ただし、4000 ppmに設定した最高投与群では、摂食忌避が認められたので、投与開始2週間後に1000 ppmに減じ、以降徐々に増加させた。この群の投与量と投与期間は以下のとおりであり、以後抄録中では3000 ppmと記載する。検体を混入した飼料は、1週間に1回調製した。

投与量（ppm）	4000	1000	2000	3000	4000	3000
投与期間（週）	1～2	3	4	5～7	8～9	10～104

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；　一般状態及び生死を毎日観察した。

対照群を含め全群で、軟便及び非特異的な皮膚炎が認められたが、いずれも対照群で一般的に認められる所見であり、発生頻度も少なく、対照群と比べて差が認められなかったので、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。1000及び3000 ppm群の全動物で、投与期間を通じて、検体の色調に起因する暗緑色の糞が認められた。

最高投与群の3000 ppm群では、雌雄ともに試験の後半で削痩、歯肉の蒼白化、嗜眠、食欲不振などが認められ、雄2例が85週及び96週に切迫屠殺された。また、66週時点で同群の雌1例の死亡が発見され、さらに同群の雌1例が切迫屠殺された。投与52週時には各群雌雄1例が中間屠殺されたことから、3000 ppm群において投与終了時点の生存動物数は雌雄各1例のみであった。

体重変化；　投与開始から26週間は週1回、その後52週までは2週間に1回、その後1年間は4週間に1回の頻度で全生存動物の体重を測定した。各試験群の体重増加量を次頁に表示する。投与期間を通じて、3000 ppm群の雌雄で体重の低下がみられた以外に、検体投与に起因する変化はなかった。

累積体重増加量(kg)

性別	雄						雌					
投与量（ppm）	0	10	40	200	1000	3000	0	10	40	200	1000	3000
投与 0～52 週	+3.4	+0.8	+2.2	+2.6	+1.4	-1.2	+2.5	+1.6	+1.5	+1.9	+2.0	-0.5
投与 52～104 週	+0.1	+0.6	+0.5	+1.0	+0.2	-0.2*	+1.0	+0.4	+0.8	+0.9	+0.3	-0.3*

*1 生存例の値　　(統計処理は未実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

摂餌量； 投与開始後 26 週間は週 1 回、その後 52 週までは 2 週間に 1 回、その後の 1 年間は 4 週間に 1 回の頻度で全生存動物の摂餌量を測定した。

投与期間を通じて、3000 ppm 群の雌雄で摂餌量の減少がみられた以外に、検体投与に起因する変化は認められなかった。

検体摂取量； 摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日当りの平均検体摂取量を次表に示す。

投与量（ppm）		10	40	200	1000	3000
検体摂取量（mg/kg/日）	雄	0.3	1.4	6	35	96
	雌	0.3	1.1	7	30	103

（原報に掲載された個体毎、体重・摂餌量測定週毎の検体摂取量に基づき、申請者がその総平均を算出した。）

血液学的検査； 投与前、投与 4、13、26、52、78 及び 104 週時に全生存動物を対象として、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分比及び血小板数を測定した。また、切迫屠殺動物についても、屠殺時に検査した。

対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を次表に示す。

3000 ppm 群の雌雄で、投与期間を通じて、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値及び赤血球数の減少がみられたものの、それらの変化は摂餌量の低下による二次的影響と判断され、毒性学的意義は低いと考えられた。

性別		雄					雌				
投与量（ppm）		10	40	200	1000	3000	10	40	200	1000	3000
ヘマトクリット値	4 週	105	↑113	104	100	101	100	105	96	100	91
	52 週	100	105	98	91	↓84	↓90	96	96	97	89
	78 週	↓93	96	↓93	88	73	96	101	107	98	91
ヘモグロビン量	4 週	104	⇧113	101	99	100	100	106	96	97	90
	52 週	100	101	96	91	↓82	⇩88	94	95	96	84
赤血球数	52 週	97	99	97	93	88	⇩85	95	95	97	97
血小板	13 週	97	114	111	↑132	104	118	114	100	100	130
白血球数	78 週	110	104	84	92	84	131	111	100	↑142	120
	104 週	↑142	127	129	102	120	91	112	104	109	131

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値

↓ ↑ ; $p<0.05$ ⇩ ⇧ ; $p<0.01$ (t-検定)

血液生化学的検査； 上記の血液学的検査と同一の検査時期及び動物を対象として、その血清を用いて、血糖、尿素窒素、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、ナトリウム、カリウム、血清鉄、鉄結合能（血清中のトランスフェリンとして）、塩素、二酸化炭素、カルシウム、GPT、GOT、蛋白分画、ALP、遊離コレステロール及び BSP 排泄能を測定した。

対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を次頁以降に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

血液生化学的検査の結果表（1/2）

性別		雄					雌				
投与量（ppm）		10	40	200	1000	3000	10	40	200	1000	3000
血　糖	4 週	92	97	101	90	98	107	100	99	⇩ 83	↓ 84
	26 週	99	113	101	99	100	⇧ 116	⇧ 113	95	99	↓ 88
	52 週	102	104	113	102	109	111	109	103	⇧ 130	96
	78 週	95	102	116	106	99	⇧ 124	↑ 113	110	↑ 124	130
	104 週	94	94	110	98	92*	112	101	↑ 113	114	110*
尿素窒素	78 週	117	↓ 83	↑ 120	↑ 149	94	110	↑ 140	106	136	106
	104 週	115	↓ 79	130	118	145*	138	138	127	112	150*
GPT	4 週	100	110	109	121	↑ 134	108	99	⇧ 125	101	126
	26 週	91	102	116	103	128	92	102	↑ 135	97	135
	78 週	↓ 83	88	106	298	161	91	90	323	81	70
	104 週	110	86	121	112	407*	88	97	↑ 117	97	150*
GOT	4 週	⇧ 127	↑ 129	⇧ 129	↑ 138	178	100	99	109	109	↑ 181
	13 週	110	109	115	126	⇧ 157	110	113	111	122	⇧ 179
	26 週	102	95	107	108	133	94	88	96	106	⇧ 147
	52 週	134	↑ 128	119	122	260	108	100	107	120	297
	78 週	124	82	93	115	↑ 151	108	↓ 72	↓ 82	87	85
	104 週	⇧ 128	118	⇧ 130	120	384*	129	108	108	102	190*
総ビリルビン	13 週	93	87	83	70	↓ 56	81	90	82	119	63
	26 週	117	106	105	100	↓ 41	76	103	116	78	49
BSP 排泄能	4 週	77	69	77	85	102	105	105	⇧ 123	113	113
	13 週	139	106	150	394	306	227	145	⇧ 273	↑ 455	⇧ 491
	26 週	103	95	113	115	↑ 145	95	105	107	109	114
ナトリウム	13 週	100	100	⇩ 98	100	99	100	100	99	100	99
	26 週	100	100	98	⇩ 97	100	99	99	⇩ 97	101	96
	52 週	101	⇧ 103	101	⇩ 98	99	⇧ 102	↑ 102	99	100	99
	104 週	99	99	100	↓ 98	100*	100	100	100	100	100*
カリウム	4 週	93	102	108	109	104	94	99	102	104	↑ 111
	26 週	103	99	104	107	↑ 112	95	94	92	103	112
	52 週	108	105	109	104	105	99	101	95	⇩ 92	106
	78 週	93	⇩ 87	95	98	97	96	102	98	101	99
	104 週	103	⇩ 92	103	101	103*	94	99	97	94	89*

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値

*：1 生存例の値

↓ ↑ ；$p<0.05$　⇩ ⇧ ；$p<0.01$（t-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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

血液生化学的検査の結果表 (2/2)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		10	40	200	1000	3000	10	40	200	1000	3000
塩素	4 週	⇩ 98	⇩ 97	⇩ 98	98	100	101	99	100	↓ 98	100
	13 週	101	102	⇧ 102	101	101	102	⇧ 103	⇧ 102	101	100
	26 週	100	⇧ 102	103	100	102	101	101	100	101	100
	52 週	101	102	⇧ 104	101	↑ 103	↑ 103	104	102	103	103
	104 週	↓ 98	99	100	100	100*	100	100	101	99	101*
カルシウム	4 週	103	100	⇧ 103	100	⇩ 93	98	97	99	98	92
	13 週	97	⇩ 94	96	99	⇩ 90	98	98	102	98	95
	52 週	99	99	100	95	↓ 85	102	101	100	101	90
	104 週	99	↓ 94	100	↓ 94	92*	97	98	102	97	94*
二酸化炭素	4 週	101	103	100	103	100	97	102	99	↑ 105	98
	78 週	101	102	98	98	94	99	97	97	⇧ 109	99
鉄	78 週	97	88	↓ 81	84	62	106	104	99	99	90
遊離コレステロール	4 週	117	105	99	125	103	105	106	118	93	74
	26 週	77	99	83	74	57	88	↓ 59	90	72	↓ 72
鉄結合能	104 週	119	101	121	106	102*	92	100	⇩ 88	91	89*
総蛋白	4 週	103	↑ 107	↑ 106	105	91	100	103	101	98	↓ 87
	13 週	97	97	98	100	⇩ 77	95	97	95	91	81
	26 週	99	98	101	95	⇩77	98	98	96	93	80
	52 週	94	93	98	95	⇩ 71	91	93	92	↓ 88	⇩ 71
	78 週	97	95	100	98	↓ 60	95	97	90	89	76
アルブミン	78 週	104	97	112	82	↓ 48	109	112	121	110	109
血清蛋白分画											
アルブミン	4 週	107	109	↑ 117	108	106	96	99	107	111	105
	13 週	101	94	⇩ 88	⇩ 82	90	94	93	89	94	85
α1-グロブリン	26 週	↑ 150	⇧ 142	⇧ 175	↑ 142	177	34	38	32	28	38
	104 週	115	85	92	⇧ 154	139*	108	113	158	183	200*
α2-グロブリン	4 週	↓ 77	↓ 73	⇩ 59	⇩ 72	77	90	92	96	94	106
	52 週	↓ 65	70	70	77	98	131	113	97	118	154
	78 週	74	79	79	62	91	↓ 79	95	82	79	79
β-グロブリン	26 週	104	118	108	141	⇧ 137	106	102	95	106	96
	52 週	95	115	137	⇧ 148	104	83	108	113	90	90

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値

*：1 生存例の値

↓ ↑ ; $p<0.05$　⇩ ⇧ ; $p<0.01$ (t-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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

3000 ppm 群の雌雄において、投与期間を通じて GOT 及び GPT の増加と総蛋白の減少がみられ、それらの変化は切迫屠殺動物にも認められた。一方、1000 ppm 以下の群の雌雄において、各検査時期で統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも用量相関性がなく、検体投与による変化とは考えられなかった。

尿検査； 上記の血液学的検査と同一の検査時期及び動物を対象として、その尿を用いて、比重、pH、グルコース、ケトン体、総蛋白、ビリルビン及び沈渣を検査した。

各検査時期また各投与群とも、検体投与によると思われる変化は認められなかった。

臓器重量； 投与 52 週時の中間屠殺動物（1 匹/性/群）と投与期間終了時の全生存動物を対象として、解剖の後、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

試験終了時の全生存動物について、対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別		雄					雌				
投与量（ppm）		10	40	200	1000	3000*	10	40	200	1000	3000*
最終体重		87	96	121	91	71	84	87	93	88	76
副腎	絶対重量	83	97	89	92	106	124	142	126	143	117
	対体重比	97	101	⇩ 74	99	149	⇧ 146	165	136	163	152
甲状腺	絶対重量	94	149	125	129	54	93	115	124	142	89
	対体重比	109	↑ 155	102	138	75	109	128	130	161	114

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値
*：1 生存例の値
↓ ↑ ；$p<0.05$　⇩⇧ ；$p<0.01$（t-検定）

52 週時では、3000 ppm 群の雌雄で、検査した全ての臓器重量の減少がみられたが、104 週時では、10 ppm 群の雌及び 200 ppm 群の雄で副腎の対体重比の増減、及び 40 ppm 群の雄で甲状腺の対体重比の増加がみられたが、いずれも用量相関性がみられなかったので、偶発的な変化であり、検体投与に起因する変化ではなかった。

組織中の銅含有量； 投与 52 週時の中間屠殺動物及び 2 年間の投与終了時の全生存動物を対象として、肝臓、脾臓、腎臓及び脳中の銅含有量を測定した。

各群の銅含有濃度を臓器ごとに次頁に示す。

3000 ppm 群において 52 週時の雌雄、及び 104 週時の雄で脳、脾臓、腎臓及び肝臓に高い銅の分布が認められた。また、1000 ppm 群の雌雄で 104 週時に肝臓に高い銅の分布が認められたが、他の投与群の各臓器中の銅の分布は対照群とほぼ同等であった。

申請者注：原報には記載がないが、104 週時の雌で肝臓及び脾臓にも高い銅濃度が認められ検体投与による影響と考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

臓器中の銅含量濃度（湿重量ベース）

検査時期	性別	雄					雌				
	投与量（ppm）	10	40	200	1000	3000	10	40	200	1000	3000
52 週	脳	24	32	64	121	242	25	39	24	63	157
	脾臓	108	106	134	121	3615	79	73	87	170	687
	腎臓	77	73	157	91	2580	41	94	122	215	3311
	肝臓	114	176	418	152	6111	172	103	290	205	10153
104 週	脳	118	80	84	161	257	132	181	188	210	87
	脾臓	112	123	96	171	987	71	66	199	71	280
	腎臓	139	184	214	303	3791	65	140	226	193	51
	肝臓	156	247	238	671	8601	161	478	287	898	7443

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値

肉眼的病理検査； 投与 52 週時の中間屠殺動物、2 年間の投与終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査した。

3000 ppm 群では対照群や他の検体投与群より多くの変化が観察された。

申請者注：具体的な肉眼的病理変化が原報本文に掲載されていない。

病理組織学的検査； 投与 52 週時の中間屠殺動物、途中死亡動物、2 年間の投与終了時の対照群、1000 ppm 群及び 3000 ppm 群の動物を対象として、脳、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、小腸、大腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣、卵巣、骨髄、視神経及び坐骨神経について病理標本を作製し、検鏡した。また、2 年間の投与終了時の 10、40 及び 200 ppm 群の動物については、肝臓及び腎臓を検査した。

認められた主要病変を次頁以降に表示する。

52 週時に中間屠殺した 3000 ppm 群の雌雄で、肝硬変、腎臓の尿細管上皮変性、また、腸間膜リンパ節、肝臓及び脾臓（雄のみ）、腎臓に色素沈着が認められ、検体投与による変化と考えられた。

その他、脾臓に鉄血症性小結節及び肝臓に単核球性炎症性浸潤が対照群を含む全群の雌雄に散発的に認められ、検体投与による変化とは考えられなかった。

104 週時に屠殺した動物及び途中死亡した動物では、1000 ppm 群の雌に肺の胸膜下浸潤、肝臓のクッパー細胞色素沈着が認められ、3000 ppm 群の雌雄では、肝臓に色素沈着、門脈線維増多、胆管増生、類洞拡張、肺に胸膜下浸潤、リンパ節に浮腫及び色素沈着（雌のみ）、胃、小腸、大腸、膵臓に浮腫が認められ、検体投与による変化と判断された。

その他、対照群を含む全群で脾臓に鉄血症性小結節、肝臓に単核性炎症細胞浸潤、腎臓に間質性腎炎等が散発的に認められたが、いずれも自然発生性病変であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変は認められなかった。

以上、有機銅原体の 24 ヵ月間飼料混入投与によるイヌの慢性毒性試験における影響として、3000 ppm 群では雌雄とも、摂餌量と体重の低下、削痩や歯肉蒼白等の症状を伴う死亡・切迫屠殺動物が認められ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

た。また、肝障害を示唆する血液生化学的変化（GOT 及び GPT の増加、総蛋白の低下）が認められた。1000 ppm 群の雌に肺の胸膜下浸潤、肝臓のクッパー細胞色素沈着が認められ、3000 ppm 群の雌雄では、肝臓に肝硬変、色素沈着、門脈線維増多、胆管増生、類洞拡張、腎臓の尿細管上皮変性及び色素沈着、肺に胸膜下浸潤、脾臓に色素沈着、リンパ節に浮腫及び色素沈着、胃、小腸、大腸、膵臓に浮腫が認められた。従って、無毒性量は雄で 1000 ppm（雄 35 mg/kg/日）*、雌で 200 ppm（雌 7 mg/kg/日）であると判断される。

*申請者注：雄の無毒性量は申請者による判断である。

病理組織学的変化の発生頻度（52 週計画屠殺動物）

	性別	雄						雌					
臓器	投与量（ppm）	0	10	40	200	1000	3000	0	10	40	200	1000	3000
	検査動物数	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
脾臓	褐色顆粒状色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	鉄血症性小結節	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0
肝臓	肝硬変	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	単核性炎症細胞浸潤	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1
	胆管増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	胆管褐色色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	クッパー細胞色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓	尿細管上皮変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	尿細管上皮色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
腸間膜リンパ節	緑褐色顆粒状色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	局所リンパ球壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1

（統計処理は未実施）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

病理組織学的変化の発生頻度（途中死亡・最終計画屠殺動物）

臓器	性別	雄						雌					
	投与量（ppm）	0	10	40	200	1000	3000	0	10	40	200	1000	3000
甲状腺	ろ胞萎縮	0/3	-	-	-	0/3	1/3	0/3	-	-	-	0/2	1/3
副腎	皮質細胞内顆粒減少	0/3	-	-	-	0/3	0/3	0/3	-	-	-	0/3	1/3
	細胞質空胞減少	0/3	-	-	-	0/3	0/3	0/3	-	-	-	1/3	1/3
心臓	動脈炎	0/3	-	-	-	0/3	0/3	0/3	-	-	-	0/3	1/3
	血栓症	0/3	-	-	-	0/3	0/3	0/3	-	-	-	0/3	1/3
	心膜炎	0/3	-	-	-	0/3	0/3	0/3	-	-	-	0/3	1/3
	炎症性浸潤	0/3	-	-	-	0/3	2/3	0/3	-	-	0/1	1/3	1/3
肺	肺胞間泡沫状マクロファージ	0/3	-	-	-	0/3	0/3	0/3	-	-	-	0/3	2/3
	胸膜下炎症	0/3	-	-	-	0/3	2/3	0/3	-	-	-	1/3	1/3
脾臓	鉄血症性小結節	2/3	1/1	1/1	1/2	2/3	3/3	2/3	2/3	2/3	3/3	1/3	0/3
	マクロファージ色素沈着	0/3	0/1	0/1	0/2	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3
肝臓	単核性炎症細胞浸潤	2/3	3/3	3/3	2/3	3/3	3/3	3/3	0/3	0/3	0/3	2/3	3/3
	肝細胞壊死	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3
	クッパー細胞色素沈着	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	2/3
	肝細胞色素沈着	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3
	胆管増生	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	3/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	1/3
	門脈周囲の線維化	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	1/3	2/3	1/3	0/3	2/3
	類洞拡張	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	2/3
腎臓	間質性腎炎	1/3	2/3	2/3	2/3	2/3	2/3	1/3	-	-	-	0/3	2/3
	尿細管上皮変性	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	1/3	0/3	-	-	-	0/3	1/3
胃	粘膜下浮腫	0/3	-	-	-	0/3	2/3	0/3	-	-	-	0/3	2/3
小腸	粘膜下浮腫	0/3	-	-	-	0/3	1/3	0/3	-	-	-	0/3	1/3
大腸	粘膜下浮腫	0/3	-	-	-	0/3	1/3	0/3	-	-	-	0/3	1/3
膵臓	浮腫	0/3	-	-	-	0/3	2/3	0/3	-	-	-	0/3	1/3
リンパ節	浮腫	0/3	-	-	-	0/3	2/3	0/3	-	-	-	0/3	2/3
	髄洞拡張	0/3	-	-	-	0/3	2/3	0/3	-	-	-	0/3	2/3
	マクロファージ色素沈着	0/3	-	-	-	0/3	0/3	0/3	-	-	-	0/3	2/3

-：検査せず。表中の分母は検査動物数。（統計処理は未実施）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

3) ラットを用いた 24 ヵ月間飼料混入投与による発がん性試験

(資料 T-24)

試 験 機 関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体純度：

供試動物：Crl:CD（SD）BR 系ラット、投与開始時約 5 週齢、体重　雄 138～213 g　雌 114～181 g、雌雄各 50 匹／群

投与期間：104 週間（投与開始 1990 年 3 月 20 日、最終屠殺 1992 年 3 月 31 日）

投与方法：検体を 0、20、200 及び 2000 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。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び試験結果：

一般状態及び生存率；　一般状態は毎日観察し、生死を 1 日 2 回確認した。詳細な身体検査は週 1 回行った。また、投与 27 週以後は毎週、全動物を触診し、腫瘤の存在を調べた。
認められた全ての所見は、実験用ラットで加齢に伴い認められるものであり、毒性学的意義はないと考えられた。また、表在性の腫瘤の発生頻度や発生時期にも投与の影響は認められなかった。
生存率を次表に示す。死亡の発生頻度や時期に投与の影響はないと考えられた。

投与量（ppm）		0 (対照)	20	200	2000
生存率（%）	雄	58	56	68	66
	雌	72	68	72	74

(Peto の方法による統計処理で有意差なし)

体重変化；　投与開始日、投与開始後 16 週間は週 1 回、それ以後は 4 週間に 1 回、並びに投与期間終了時に全動物の体重を測定した。
投与期間の累積体重増加量を次頁に示す。
2000 ppm 群の雌雄の平均体重は投与期間を通じて対照群よりも低く、雌雄とも全期間の累積体重増加量に有意な減少が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

累積体重増加量

性別	雄			雌		
投与量（ppm）	20	200	2000	20	200	2000
投与 1～104 週の体重増加量	107	102	↓83	92	104	↓66

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値
↓：P＜0.001（t-検定）

摂餌量；　各ケージの摂餌量を投与開始後 16 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回測定した。
投与期間の摂餌量を次表に示す。

性別	雄			雌		
投与量（ppm）	20	200	2000	20	200	2000
投与 1～16 週の摂餌量	104	99	91	101	101	94
投与 1～104 週の摂餌量	104	100	91	100	100	90

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値（統計処理未実施）

2000 ppm 群の雌雄の平均摂餌量は、投与の開始週では対照群に対して顕著に減少し（雄 30%、雌 19%）、その後の期間を通じて対照群よりも低い値を示し、全期間の累積摂餌量は対照群に対してわずかに減少した（9～10%）。これらの変化は検体投与に関連すると考えられた。

検体摂取量；　投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量（ppm）		20	200	2000
検体摂取量（mg/kg/日）	雄	1.0	9.7	96.0
	雌	1.3	12.5	124.5

血液学的検査；　投与 53、78 及び 104 週時に 1 群雌雄各 10 匹の動物から血液を採取し、塗抹標本を作製した。対照群及び 2000 ppm 群について白血球百分率を検査した。
対照群に比べて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	
投与量（ppm）	0	2000	0	2000
検査時期（週）	104		104	
リンパ球（%）	71 (54～81)	↓64 (55～72)	72	72
単　　球（%）	2 (1～6)	⇧5 (2～8)	3 (1～4)	↑4 (2～6)

↓ ↑ ：P＜0.05、⇧：P＜0.01（t-検定）

投与に関連のある変化は認められなかった。2000 ppm 群で有意差が認められたが、いずれの値も背景データの範囲内にあったことから、毒性学的意義はないと考えられた。*
*申請者注：原報に背景データは掲載されていない。有意差のあった項目は概ね対照群の変動範囲内であること、血液学的検査の他項目や病理組織学的に関連する変化が見られないことから、申請者はこれら軽微な変動は検体投与に関連する変化とは考えない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

臓器重量； 投与 104 週の最終屠殺時に各群雌雄各 10 匹を対象として、脳、肝臓、腎臓及び精巣の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。
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		
投与量（ppm）		20	200	2000	20	200	2000
最終体重		100	102	90	83	90	↓↓72
脳	対体重比	103	103	113	↑120	110	↑↑138
肝臓	絶対重量	96	99	101	94	92	↓67
腎臓	絶対重量	108	102	92	100	96	⇩80

表中の数値は対照群値を 100 とした時の値
↓↑：P＜0.05、 ⇩：P＜0.01、↑↑↓↓：P＜0.001（t-検定または Wilcoxon 順位和検定）

投与関連性の変化は認められなかった。2000 ppm 群の雌で脳、肝臓及び腎臓重量に有意差が認められたが、これは最終体重の低値に関連する変動であり、毒性学的意義はないと考えられた。

肉眼的病理検査； 投与 104 週間後に全ての生存動物を二酸化炭素で窒息死させ解剖し、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。死亡または切迫屠殺した動物も同様に観察を行った。
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； 全ての動物について、以下の組織を緩衝ホルマリン溶液（眼は Davidson 液）に固定し、全群の途中死亡または切迫屠殺例並びに対照群及び 2000 ppm 群の全例について常法に従い病理標本を作製し、鏡検した。また、最終屠殺時の 20 及び 200 ppm 群については腫瘤、肉眼的異常部位、肺、肝臓及び腎臓を同様に検査に供した。

腫瘤、肉眼的病変部、皮膚、脳（3 カ所）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺、気管、心臓、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（関節面を含む）、唾液腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、膣、前立腺、精嚢、乳腺（雌のみ）、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（頸部及び腸間膜）、坐骨神経、脊髄、眼（視神経を含む）、大動脈

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

病理組織学的検査の結果は以下の通りである。

非腫瘍性病変　　主な臓器・組織における非腫瘍性病変を後ろの頁に表示する。

発生頻度について、統計学的に有意な変動がみられた病変を次表に示す。

臓器	所　見	性＼投与量	0	20 ppm	200 ppm	2000 ppm	V	DR
肝内リンパ節	嚢胞状拡張	雄 b)	0	0	0	3	(*)	△
		雄	1	0	1	4		(△)
尾	潰瘍	雄	9	0 ▼	0 ▼	0 ▼	(***)	↓
		雌雄合計	9	1 ▽	0 ▼	0 ▼	(***)	↓
	慢性炎症	雄	7	0 ▽	0 ▼	1 ▽	(***)	
		雌雄合計	7	1 (▽)	0 ▼	1 ▽	(***)	
	痂皮	雄	7	14	13	3	(*)	▼
		雌	16	14	9	1 ↓	(***)	↓
		雌雄合計	23	28	22	4 ↓	(***)	↓
肝臓	慢性炎症	雄 a)	2	1	1	6	(*)	△
		雌 a)	0	0	0	5 (△)	(**)	▲
		雌雄合計 a)	2	1	1	11 △	(***)	↑
	明細胞	雄 b)	2	2	2	7		△
		雌 b)	0	0	1	3		△
		雌雄合計 b)	2	2	3	10 △	(*)	▲
腸間膜リンパ節	鬱血	雄 a)	0	1	0	5 (△)		△
		雌雄合計 a)	0	1	2	5 (△)		△

表中の数字は、所見を持つ動物数を示す。統計処理上の検査動物数は雌雄各 50 匹である。

解析対象とした病変の程度を性別の欄に次の通りに示す：

無印；全ての変化、a)；軽度以上の変化、b)；中等度以上の変化

統計処理法：IARC 方式（Peto の方法；1980 年）による χ^2 検定で、度数が少ない場合は確率検定を併用（△▽*；$P<0.05$、▲▼**；$P<0.01$、↑↓***；$P<0.001$、表中の括弧は χ^2 検定の結果）。V；群間の有意差検定、DR；用量反応性の検定

認められた全ての病変は、実験用ラットで加齢に伴い自然発生することが知られている変化であったが、投与との関連を示唆する所見として、2000 ppm 群の雌雄で肝臓の慢性炎症の発生頻度の増加及び尾の痂皮の発生頻度の減少が認められた。また、雄の投与群で尾の慢性炎症及び潰瘍の発生頻度が減少した。

申請者注：上記の非腫瘍性病変のうち、2000 ppm 群の尾の潰瘍（雄）、慢性炎症（雄）及び痂皮（雌雄）は、発生頻度の低下であることから、毒性学的意義に乏しい変化であると考える。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

腫瘍性病変　　腫瘍性病変を後ろの頁に表示する。

95%信頼限界で有意な用量反応性の認められた所見を次表に示す。

臓器	所　見	性＼投与量	0	20 ppm	200 ppm	2000 ppm	V	DR
甲状腺	C 細胞の腫瘍／過形成	雄	8	1	0	8		
		雌	4	1	0	0		▽
		雄＋雌	12	2	0	8		
皮膚／皮下	悪性の上皮性腫瘍	雄	0	0	0	3	*	△
		雌	0	0	2	0		
		雄＋雌	0	0	2	3		
多臓器性	組織球肉腫	雄	0	1	0	4		△
		雌	1	3	1	1		
		雄＋雌	1	4	1	5		

表中の数字は、所見を持つ動物数を示す。統計処理上の検査動物数は雌雄各 50 匹である。

統計処理法：IARC 方式（Peto の方法；1980 年）による χ^2 検定で、度数が少ない場合は確率検定を併用（△▽*；$P<0.05$）。V；群間の有意差検定、DR；用量反応性の検定

これらの有意な所見は、いずれも有意水準が小さく、片性のみに見られたことから、投与とは無関係な偶発的な病変と考えられた。

その他にも、投与に関連のある腫瘍数の増加や稀な腫瘍型の発生は認められなかった。認められた腫瘍型は、いずれも実験用ラットで加齢に伴い自然発生することが知られており、毒性学的意義はないと考えられた。

以上、有機銅原体の飼料混入投与によるラットの 2 年間発がん性試験の影響として、2000 ppm 群の雌雄で体重増加量及び摂餌量の減少、並びに病理組織学的に肝臓の慢性炎症の増加が認められた。従って、本試験における無毒性量は雌雄とも 200 ppm（雄 9.7 mg/kg/日、雌 12.5 mg/kg/日）と判断された。発がん性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アグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

非腫瘍性病変 (1/6)

性別		雄				雌			
投与量（ppm）		0(対照)	20	200	2000	0(対照)	20	200	2000
臓　器	所見＼検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
皮膚腫瘤		(2)			(2)				
	角質嚢胞	1	-	-	0	-	-	-	-
	皮膚嚢胞	0	-	-	1	-	-	-	-
皮下腫瘤		(2)			(1)	(1)			
	表皮嚢胞	1	-	-	0	0	-	-	-
腹部腫瘤			(1)	(1)	(2)	(1)	(2)	(1)	
	慢性炎症	-	0	0	1	0	0	0	-
病変部皮膚				(1)	(1)	(1)			
	皮膚嚢胞	-	-	0	1	0	-	-	-
皮膚(剖検時の異常部位)		(33)	(37)	(31)	(29)	(27)	(30)	(30)	(34)
	表皮過形成	2	0	0	0	1	0	0	0
	角化亢進	2	0	0	0	1	0	0	0
	毛包減少	1	0	0	0	0	0	0	0
	潰瘍	1	0	0	1	1	0	0	0
	慢性炎症	1	0	0	1	2	0	0	0
	痂皮	1	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	1
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
皮下組織		(19)	(16)	(26)	(20)	(24)	(33)	(26)	(23)
	角質嚢胞	5	0	0	2	0	0	0	0
	慢性炎症	1	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚嚢胞	0	5	5	2	0	1	1	0
	脂肪壊死	0	0	1	0	0	1	1	0
	石灰化	0	0	1	0	0	0	0	0
	ポリープ	0	0	0	1	0	0	0	0
	潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
	痂皮	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維症	0	0	0	0	0	0	1	0
耳介			(1)				(1)		(2)
	痂皮	-	0	-	-	-	1	-	0
	慢性炎症	-	0	-	-	-	0	-	1
頸部						(9)	(4)	(7)	(11)
	ポリープ	-	-	-	-	0	0	2	0
腹腔		(2)		(1)	(1)				
	膿瘍	1	-	0	1	-	-	-	-
腹部脂肪		(1)	(2)	(2)	(1)		(5)	(6)	(2)
	脂肪壊死	1	2	2	1	-	4	6	2
涙腺									(1)
	鬱血	-	-	-	-	-	-	-	1
腋窩リンパ節		(18)	(7)	(14)	(11)	(16)	(18)	(15)	(16)
	反応性過形成	8	0	1	2	6	3	0	4
	鬱血	1	1	1	3	2	0	1	0
	組織球増殖	0	0	0	0	0	0	0	1

（ ）：検査動物数を示す。　　－：検査を実施していない。

統計処理法：3例以上認められた病変について、IARC方式（Petoの方法；1980年）によるχ^2検定を用い、度数が少ない場合は確率検定を併用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

非腫瘍性病変(2/6)

性別		雄				雌			
投与量（ppm）		0(対照)	20	200	2000	0(対照)	20	200	2000
臓　器	所見＼検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝内リンパ節		(7)	(4)	(2)	(9)	(1)	(3)	(1)	(3)
	嚢胞状拡張 *	1	0	1	4	0	0	0	0
	反応性過形成	0	0	0	3	1	1	1	0
	組織球増殖	0	0	0	1	0	0	0	1
	色素沈着したマクロファージ	0	0	0	0	0	0	0	1
縦隔リンパ節		(4)	(5)	(4)	(6)	(2)	(1)	(2)	(2)
	嚢胞状拡張	1	2	1	1	0	0	0	0
	反応性過形成	0	0	1	1	1	0	0	0
	鬱血	1	1	0	1	1	0	2	1
膵リンパ節		(2)	(3)	(2)	(3)	(2)	(1)		
	鬱血	0	0	1	0	1	1	-	-
	アミロイド	0	0	0	1	0	0	-	-
	組織球増殖	0	0	0	1	0	0	-	-
	反応性過形成	0	0	0	1	0	0	-	-
	嚢胞状拡張	0	0	0	0	1	0	-	-
鼠径リンパ節		(12)	(13)	(12)	(5)	(8)	(11)	(10)	(5)
	反応性過形成	2	0	0	1	2	0	0	0
	嚢胞状拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	鬱血	0	0	0	0	0	1	0	0
旁大動脈リンパ節		(11)	(14)	(10)	(7)	(6)	(11)	(8)	(4)
	嚢胞状拡張	7	10	8	4	2	6	2	0
	反応性過形成	0	0	0	1	1	1	0	1
	鬱血	0	0	0	1	0	0	0	0
腎リンパ節		(4)	(2)	(2)		(1)			(1)
	嚢胞状拡張	2	0	0	-	1	-	-	0
胸腺リンパ節		(1)	(1)		(2)		(2)	(1)	(1)
	鬱血	0	0	-	1	-	0	1	0
	嚢胞状拡張	0	0	-	1	-	0	0	0
膝窩リンパ節		(7)	(2)	(6)	(3)	(3)	(3)	(2)	
	反応性過形成	2	0	0	1	0	0	0	-
	嚢胞状拡張	2	1	3	0	0	2	2	-
	鬱血	0	0	0	1	0	0	0	-
頭蓋骨		(1)							
	潰瘍	1	-	-	-	-	-	-	-
肢端				(1)	(1)				
	骨関節炎	-	-	1	1	-	-	-	-
手根関節			(2)				(1)	(1)	
	骨関節炎	-	2	-	-	-	1	1	-
前肢		(2)		(1)	(1)	(1)			
	痂皮	0	-	0	1	0	-	-	-
	角化亢進	0	-	0	0	1	-	-	-

（　）：検査動物数を示す。　　－：検査を実施していない。

統計処理法：3例以上認められた病変について、IARC方式（Petoの方法；1980年）によるχ^2検定を用い、度数が少ない場合は確率検定を併用した。

*雄の肝内リンパ節/嚢胞状拡張頻度の統計処理結果は、病理組織学的検査の本文に表記してある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

非腫瘍性病変(3/6)

性別		雄				雌			
投与量（ppm）		0(対照)	20	200	2000	0(対照)	20	200	2000
臓　器	所見＼検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
後肢		(8)	(3)	(2)	(1)	(1)	(1)		
	表皮過形成	1	0	0	0	0	0	-	-
	慢性炎症	5	0	0	0	0	0	-	-
	潰瘍	3	1	0	0	0	0	-	-
	角化亢進	1	0	0	0	0	0	-	-
	骨関節炎	0	1	2	1	1	1	-	-
	痂皮	0	2	0	0	0	0	-	-
膝関節							(1)		
	骨関節炎	-	-	-	-	-	1	-	-
足根関節		(5)	(9)	(8)	(2)	(1)	(3)	(4)	
	骨関節炎	1	8	7	2	1	3	4	-
	慢性炎症	3	1	0	0	0	0	0	-
	潰瘍	2	0	1	0	0	0	0	-
	痂皮	0	0	1	0	0	0	0	-
切歯		(7)	(6)	(8)	(8)	(3)	(4)	(1)	(2)
	慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
尾		(20)	(14)	(13)	(4)	(17)	(16)	(10)	(1)
	潰瘍 *	9	0	0	0	0	1	0	0
	慢性炎症 *	7	0	0	1	0	1	0	0
	痂皮 *	7	14	13	3	16	14	9	1
	角化亢進	2	0	0	0	0	0	0	0
	表皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨関節炎	0	0	0	0	0	0	1	0
包皮腺		(3)		(2)					
	膿瘍	1	-	0	-	-	-	-	-
	慢性炎症	1	-	1	-	-	-	-	-
	角化亢進	0	-	1	-	-	-	-	-
脳			(25)	(24)			(28)	(27)	
	腹面圧迫	10	10	11	7	29	22	21	17
	脳室拡張	2	0	0	0	0	0	0	0
下垂体		(49)	(26)	(32)		(49)	(40)	(39)	
	過形成	2	1	1	0	1	1	1	2
	嚢胞	4	0	4	5	3	0	2	3
	鬱血	0	0	1	0	0	0	0	0
胸腺		(49)	(22)	(17)			(18)	(14)	(49)
	退縮	42	19	16	46	50	18	14	48
	鬱血	0	2	0	0	0	0	0	0
	膿瘍	0	0	0	2	0	0	0	1

（　）：検査動物数を示す。　　－：検査を実施していない。

統計処理法：3例以上認められた病変について、IARC方式（Petoの方法；1980年）によるχ^2検定を用い、度数が少ない場合は確率検定を併用した。

*尾/潰瘍、慢性炎症及び痂皮頻度の統計処理結果は、病理組織学的検査の本文に表記してある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

非腫瘍性病変(4/6)

性別		雄				雌			
投与量（ppm）		0(対照)	20	200	2000	0(対照)	20	200	2000
臓　器	所見＼検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
甲状腺			(25)	(22)			(18)	(14)	
	扁平上皮嚢胞	1	1	0	6	5	0	0	0
	C細胞過形成	2	0	0	1	1	1	0	0
肺								(49)	
	肺胞マクロファージ集簇	5	0	0	1	4	0	0	3
	肺胞炎	0	0	0	4	10	0	0	1
	鬱血	0	22	22	11	11	9	10	8
	慢性炎症	1	0	0	3	1	0	0	2
	肺胞異形成	0	0	0	2	0	1	0	1
	急性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉芽腫性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
心臓			(23)	(22)			(16)	(15)	
	心筋炎	29	9	13	24	27	7	6	29
	拡張	1	0	1	2	0	0	1	0
	鬱血	0	1	1	0	0	0	0	0
	石灰化	0	0	2	0	0	0	0	0
肝臓								(49)	
	空胞化細胞巣	9	6	6	13	6	3	8	7
	梗塞	1	0	0	0	0	0	2	0
	壊死	2	0	1	2	3	0	2	4
	胆管増生	10	13	11	13	8	7	5	7
	海綿状肝	15	7	10	14	0	0	1	0
	好塩基性変異肝細胞	0	0	2	0	1	0	2	2
	明細胞 *	6	2	5	8	6	3	4	6
	肝細胞腫大	1	0	0	0	0	0	0	0
	鬱血	1	3	0	0	1	0	0	0
	慢性炎症 *	2	1	1	6	0	0	0	5
	単核細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
	癒着	1	0	0	0	0	0	0	0
	好塩基性肝細胞	0	0	0	0	1	0	0	2
	混合性変異肝細胞	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓			(32)	(24)			(22)	(16)	
	萎縮	1	0	2	0	1	0	2	3
	髄外造血	1	0	1	2	3	1	1	3
	ヘモジデリン沈着	2	0	0	0	0	0	0	2
	過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	反応性過形成	0	0	0	2	0	1	1	0
	鬱血	0	1	0	0	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0

（　）：検査動物数を示す。

統計処理法：3例以上認められた病変について、IARC方式（Petoの方法；1980年）によるχ^2検定を用い、度数が少ない場合は確率検定を併用した。

*雌雄の肝臓/慢性炎症及び明細胞頻度の統計処理結果は、病理組織学的検査の本文に表記してある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

非腫瘍性病変(5/6)

性別		雄				雌			
投与量（ppm）		0(対照)	20	200	2000	0(対照)	20	200	2000
臓　器	所見＼検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腎臓								(49)	
	皮質瘢痕	3	0	0	3	0	0	0	1
	尿路結石	0	0	1	0	15	14	15	10
	糸球体腎症	0	0	0	1	2	0	0	0
	石灰化	1	1	0	1	0	0	0	1
	尿細管拡張	1	0	1	2	3	0	0	0
	水腎症	7	4	1	3	14	6	10	5
	好塩基性尿細管	9	3	8	7	3	2	1	4
	腎症	9	7	12	7	4	7	5	3
	嚢胞	1	0	1	0	0	3	0	0
	腎盂炎	1	0	0	0	0	0	2	0
	慢性炎症	3	3	0	2	0	2	1	1
	嚢胞状尿細管	1	0	2	2	0	0	0	0
	鬱血	0	3	0	2	2	0	1	0
	好酸性沈着物	1	0	0	0	1	0	0	2
	壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
	拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
副腎			(29)	(28)	(48)		(33)	(31)	
	出血性変性	15	6	6	11	45	30	28	42
	皮質肥大	3	0	0	2	1	0	0	1
	皮質過形成	12	0	0	4	1	0	0	0
	髄質過形成	4	0	0	0	0	0	0	0
	空胞化細胞巣	4	1	0	1	0	1	0	0
	セロイド変性	0	1	0	0	0	0	0	0
	鬱血	0	2	1	0	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
	萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
膵臓			(26)	(23)	(49)		(19)	(17)	
	腺房萎縮	3	0	0	0	1	0	0	1
	慢性炎症	12	12	5	15	10	3	3	12
	動脈炎	1	0	0	4	5	0	0	1
	脂肪壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣			(37)	(30)	(49)				
	精細管萎縮	17	14	13	19				
	石灰化	7	2	0	3				
	動脈炎	2	0	0	0				
精巣上体			(27)	(22)	(49)				
	無精子	12	4	7	17				
	慢性炎症	1	0	0	1				
	萎縮	2	0	0	0				
	精子減少	1	2	2	2				
	脂肪壊死	0	1	0	0				
	精液瘤	0	0	1	0				

（　）：検査動物数を示す。

統計処理法：3例以上認められた病変について、IARC方式（Petoの方法；1980年）によるχ^2検定を用い、度数が少ない場合は確率検定を併用した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

非腫瘍性病変(6/6)

性別		雄				雌			
投与量（ppm）		0(対照)	20	200	2000	0(対照)	20	200	2000
臓　器	所見＼検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
卵巣							(32)	(30)	
	卵巣嚢拡張					4	1	0	3
	卵胞嚢胞					5	3	5	5
	鬱血					11	16	8	10
子宮							(21)	(25)	
	子宮内膜ポリープ					7	2	11	4
	拡張					5	0	0	3
	脂肪壊死					2	0	0	0
	子宮内膜嚢胞					1	0	0	0
	子宮腺拡張					1	0	0	1
	鬱血					1	0	0	1
	表皮嚢胞					0	1	0	0
膣						(49)	(16)	(14)	
	拡張					1	1	0	0
	膣ポリープ					0	0	0	1
	ポリープ					0	0	0	1
精嚢			(25)	(24)					
	コロイド膨脹	6	6	10	7				
	萎縮	2	0	0	0				
	コロイド減少	2	1	2	4				
	慢性炎症	0	1	0	0				
胃			(36)	(35)			(24)	(19)	
	潰瘍	0	1	2	0	2	0	0	1
	慢性炎症	3	1	2	0	2	0	0	1
	胃腺拡張	14	6	3	11	30	7	6	26
	扁平上皮過形成	3	1	1	0	0	2	1	3
	角化亢進	3	1	1	4	1	3	1	3
	浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
	石灰化	0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱			(26)	(22)			(19)	(17)	
	拡張	5	5	6	5	1	4	2	0
	好酸性物質充満	4	6	5	8	0	0	0	0
腸間膜リンパ節		(49)	(23)	(19)			(17)	(15)	
	赤血球喰食	0	1	0	0	0	1	0	0
	壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
	鬱血*	0	1	1	5	0	0	3	0
	反応性過形成	0	0	0	0	2	1	1	1

（　）：検査動物数を示す。

統計処理法：3例以上認められた病変について、IARC方式（Petoの方法；1980年）によるχ^2検定を用い、度数が少ない場合は確率検定を併用した。

*雄の腸間膜リンパ節/鬱血頻度の統計処理結果は、病理組織学的検査の本文に表記してある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

腫瘍性病変(1/5)

性別			雄				雌			
投与量（ppm）			0(対照)	20	200	2000	0(対照)	20	200	2000
死亡時期	臓器	腫瘍名	腫瘍発生数							
途中死亡	腹部腫瘤	脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腹腔	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	顎	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮下組織	線維性組織球腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腫 (B)	2	2	3	0	0	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	1	0	0	2	0	1	0	0
		基底細胞腫瘍 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	造血系	組織球肉腫 (M)	0	0	0	4	1	2	0	1
		顆粒球性白血病 (M)	1	2	0	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	1	2	0	0	0
	脳	神経線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		星状細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性細網症 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		下垂体癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	下垂体腺腫 (B)	9	12	8	11	11	15	10	8
		下垂体癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	2
	甲状腺	旁濾胞細胞腺腫 (B)	1	1	0	1	1	0	0	0
		濾胞腺腫 (B)	1	1	2	0	1	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	褐色細胞腫 (B)	0	1	0	2	0	0	0	0
	膵臓	ラ氏島細胞腺腫 (B)	2	1	1	0	2	0	1	1
		外分泌部腺腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腺腫 (B)	0	0	1	0				
	子宮	線維性組織球腫 (B)					1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)					0	1	0	0
		腺癌 (M)					0	0	0	1
	乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	4	8	4	2
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	0
	盲腸	平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	直腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脊髄	上衣細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	検査動物数		21	22	17	18	14	16	14	13

統計処理法：JARC 方式（Peto の方法；1980 年）によるχ^2検定で、度数が少ない場合は確率検定を併用した。
(B) ：良性腫瘍、 (M) ：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

腫瘍性病変(2/5)

性別			雄				雌			
投与量（ppm）			0(対照)	20	200	2000	0(対照)	20	200	2000
死亡時期	臓器	腫瘍名	腫瘍発生数							
最終屠殺	皮膚腫瘤	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下腫瘤	脂肪腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	病変部皮膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	前肢	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	陰核/包皮腺	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮下組織	線維腫 (B)	2	0	4	2	1	3	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	2	6	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	2	2	6	2	1	1	0	0
		線維腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞腫瘍 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
		皮脂腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	造血系	組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	1	0
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		形質細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳	星状細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	下垂体腺腫 (B)	14	5	12	22	30	22	23	26
	甲状腺	旁濾胞細胞腺腫 (B)	5	0	1	6	1	2	0	0
		濾胞腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
		上皮小体腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		旁濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		上皮小体癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	大腿骨	線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	5	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	1	0	0	2	0	0
	腎臓	脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	褐色細胞腫 (B)	2	0	5	2	2	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓	ラ氏島細胞腺腫 (B)	6	0	5	6	3	0	0	0
		外分泌部腺腫 (B)	0	2	0	1	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0

統計処理法：IARC 方式（Peto の方法；1980 年）による χ^2 検定で、度数が少ない場合は確率検定を併用した。
（B）：良性腫瘍、（M）：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

腫瘍性病変(3/5)

性別				雄				雌			
投与量（ppm）				0(対照)	20	200	2000	0(対照)	20	200	2000
死亡時期	臓器	腫瘍名		腫瘍発生数							
最終屠殺	精巣	セルトリ細胞腫瘍	(B)	1	0	0	0				
		間細胞腺腫	(B)	1	0	2	2				
	子宮	腺癌	(M)					0	0	0	1
	乳腺	線維腺腫	(B)	0	0	0	0	18	18	18	12
		脂肪腫	(B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		腺腫	(B)	0	0	0	0	0	0	1	2
		腺癌	(M)	0	0	0	0	1	1	1	2
	十二指腸	平滑筋腫	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	平滑筋腫	(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	血管腫	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	検査動物数			29	28	33	32	36	34	36	37
全動物	皮膚腫瘤	線維腫	(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫	(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下腫瘤	脂肪腫	(B)	1	0	0	1	1	0	0	0
		線維腫	(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫	(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	病変部皮膚	角化棘細胞腫	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫	(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌	(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腹腔	脂肪腫	(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	顎	扁平上皮癌	(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	前肢	角化棘細胞腫	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	陰核/包皮腺	線維腺腫	(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮下組織	線維性組織球腫（B）	(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腫	(B)	4	2	7	2	1	4	0	0
		角化棘細胞腫	(B)	1	2	7	0	0	0	0	0
		脂肪腫	(B)	3	2	6	4	1	2	0	0
		線維腺腫	(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞腫瘍	(B)	0	1	1	1	0	0	0	0
		皮脂腺腫	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌	(M)	0	0	0	2	0	0	1	0
		線維肉腫	(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	造血系	組織球肉腫	(M)	0	1	0	4	1	3	1	1
		悪性リンパ腫	(M)	1	0	1	0	0	0	0	0
		形質細胞腫	(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫	(M)	0	0	1	1	2	0	0	0
		顆粒球性白血病	(M)	1	2	0	0	0	0	0	0

統計処理法：IARC 方式（Peto の方法；1980 年）による χ^2 検定で、度数が少ない場合は確率検定を併用した。
（B）：良性腫瘍、（M）：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

腫瘍性病変(4/5)

性別			雄				雌			
投与量（ppm）			0(対照)	20	200	2000	0(対照)	20	200	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	0	0	0	1	0	0	0
	脳	神経線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		星状細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0
		悪性細網症 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	下垂体腺腫 (B)	23	17	20	33	41	37	33	34
		下垂体癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	2
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	6	1	1	7	2	2	0	0
		濾胞腺腫 (B)	1	2	3	0	1	0	0	0
		上皮小体腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		C細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		上皮小体癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	大腿骨	線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	2	1	1	6	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	1	0	0	2	0	0
	脾臓	血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	褐色細胞腫 (B)	2	1	5	4	2	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓	ラ氏島細胞腺腫 (B)	8	1	6	6	5	0	1	1
		外分泌部腺腫 (B)	0	2	2	1	0	0	0	0
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	セルトリ細胞腫瘍 (B)	1	0	0	0				
		間質細胞腺腫 (B)	1	0	3	2				
	子宮	線維性組織球腫 (B)					1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)					0	1	0	0
		腺癌 (M)					0	0	0	2
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	22	26	22	14
		脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	2
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	3	2	2
	十二指腸	平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	盲腸	平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	直腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脊髄	上衣細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0

統計処理法：IARC方式（Petoの方法；1980年）によるχ^2検定で、度数が少ない場合は確率検定を併用した。
（B）：良性腫瘍、（M）：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社、サンケイ化学株式会社及び日本農薬株式会社にある。

腫瘍性病変(5/5)

性別		雄				雌			
投与量（ppm）		0(対照)	20	200	2000	0(対照)	20	200	2000
腫瘍数	良　性	61	34	69	72	81	73	60	51
	悪　性	3	4	4	10	6	9	8	7
腫瘍総数		64	38	73	82	87	82	68	58
腫瘍保有動物数		40	26	40	45	48	47	41	40
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50