

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。

11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

(1) ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料 T-16)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

検体純度:

供試動物: Fischer (F344/DuCrIj) 系ラット、開始時 5 週齢、体重: 雄 88~103 g、雌 78~88 g、  
1 群雌雄各 20 匹

投与期間: 52 週間

投与方法: 検体を 0、10、20、120 および 600 ppm の濃度で飼料に混合し、52 週間にわたって随時  
摂食させた。検体を混入した飼料は、原則として 2 週間に 1 回の頻度で調製した。

用量設定根拠:

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。また、触診を含む観察を少なくとも週 1  
回実施した。

試験終了時の死亡率を表 T-16-1 に示す。

表 T-16-1. 死亡率

投与量(ppm)		0	10	20	120	600
死亡率(%)	雄	0	0	5	0	0
	雌	0	0	0	0	0

Fisher 直接確率検定で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

20 ppm 投与群の雄の 1 例で投与 43 週に自然発生性腫瘍（悪性神経鞘腫）による死亡がみられた以外は、いずれの投与群においても雌雄ともに動物の死亡は認められなかった。また、検体投与に関連する一般状態の変化は観察されなかった。

詳細な状態の観察： 投与開始前に 1 回、投与期間中は毎週 1 回、すべての動物を対象に以下の観察項目からなる詳細な状態の観察を実施した。

ケージ内： 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング： 取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚および可視粘膜の変化

オープンフィールド： 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、身づくろい動作、立ち上がり姿勢、呼吸、発声、立毛、排尿、排便、異常姿勢、異常行動

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 T-16-2 に示す。

立ち上がり姿勢の頻度が雄の 10 および 120 ppm 投与群の投与 28 週および 600 ppm 投与群の投与 52 週で減少し、雌の 600 ppm 投与群の投与 10、11、13 および 14 週で増加した。また、排尿の回数が雄の 10、120 および 600 ppm 投与群の投与 23 週で減少した。これらの頻度または回数の変動には持続性がなく、検体投与との関連のない変化と考えられた。その他、毛づくろいの頻度の増加が雄の 120 ppm 投与群の投与 49 週で認められたが、600 ppm 投与群に影響はみられず、偶発的な変化と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-16-2. 詳細な状態の観察結果

項目	検査 時期 (週)	スコア	性別および投与量(ppm)									
			雄					雌				
			0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
立ち上がり 姿勢 <sup>1)</sup>	10	0						20	19	20	18	16
		1						0	1	0	2	4
		2						0	0	0	0	0
		3						0	0	0	0	0
		検定										↑
	11	0						19	20	18	19	13
		1						1	0	2	1	7
		2						0	0	0	0	0
		3						0	0	0	0	0
		検定										↑
	13	0						20	19	19	17	15
		1						0	1	1	3	5
		2						0	0	0	0	0
		3						0	0	0	0	0
		検定										↑
	14	0						19	19	20	18	13
		1						1	1	0	2	7
		2						0	0	0	0	0
		3						0	0	0	0	0
		検定										↑
	28	0	16	20	19	20	19					
		1	4	0	1	0	1					
		2	0	0	0	0	0					
		3	0	0	0	0	0					
	検定		↓		↓							
52	0	16	18	19	19	20						
	1	4	2	0	1	0						
	2	0	0	0	0	0						
	3	0	0	0	0	0						
	検定					↓						
排尿 <sup>2)</sup>	23	0	16	20	19	20	20					
		1	4	0	1	0	0					
		2	0	0	0	0	0					
		3	0	0	0	0	0					
	検定		↓		↓	↓						
毛づくろい <sup>1)</sup>	49	0	20	20	19	17	20					
		1	0	0	0	3	0					
		2	0	0	0	0	0					
		3	0	0	0	0	0					
	検定					↑						

<sup>1)</sup> 0: なし、1: 時々、2: 頻繁、3: 持続的

<sup>2)</sup> 0: なし、1: 1~2回、2: 3~4回、3: 5回以上

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。

ノンパラメトリック Dunnett 型検定  $\uparrow \downarrow : p \leq 0.05$ 、 $\uparrow : p \leq 0.01$

機能検査: 投与 49 週時に、各群各性 10 匹ずつの動物を対象に以下の項目の機能検査を実施した。

自発運動量 (10 分間隔で 60 分測定)、握力 (前肢、後肢)、感覚運動反応 (位置視覚、接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を表 T-16-3 に示す。

表 T-16-3. 機能検査値

性別	雄				雌			
	10	20	120	600	10	20	120	600
自発運動量 (0~10 分)				↓ 55				

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定  $\downarrow : p \leq 0.05$

雄の 600 ppm 投与群で自発運動量が 0~10 分の測定において有意に減少したが、それ以後の測定では変化はみられず、また、各個体の値 (162~336 counts/10 分) はいずれも背景値の範囲内 (133~722 counts/10 分) にあり、検体投与に関連のない偶発的な変化の可能性が高いと考えられた。

体重変化: 投与 1~13 週までは毎週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回の頻度ですべての動物の体重を測定した。

投与期間中の体重を表 T-16-4 に示す。

600 ppm 投与群の雌雄および 120 ppm 投与群の雌では投与期間を通じて、また、120 ppm 投与群の雄では投与 3~20 週まで体重が有意に増加した。

体重の増加は、雌の 20 ppm 投与群では投与期間中に散発的に、10 ppm 投与群では投与後半に継続して観察されたが、本試験と同じ投与量で各群 50 匹の動物を用いて同時に開始した本剤の発がん性試験 (資料 T-18) において雌の 20 および 10 ppm 投与群の体重に有意な増加は認められなかったことから、検体投与による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株式会社にある。

表 T-16-4 体重

性別	雄				雌				
	10	20	120	600	10	20	120	600	
投 与 期 間 (週)	1			↑ 105			↑ 104	↑ 106	
	2			↑ 106			↑ 104	↑ 107	
	3			↑ 104	↑ 106			↑ 105	↑ 108
	4			↑ 104	↑ 107		↑ 103	↑ 107	↑ 109
	5			↑ 105	↑ 108	↑ 104	↑ 104	↑ 108	↑ 111
	6			↑ 105	↑ 108			↑ 107	↑ 109
	7			↑ 105	↑ 108	↑ 104		↑ 107	↑ 109
	8			↑ 105	↑ 108			↑ 108	↑ 109
	9			↑ 105	↑ 108	↑ 104	↑ 104	↑ 109	↑ 111
	10			↑ 104	↑ 107			↑ 108	↑ 109
	11			↑ 104	↑ 107	↑ 105	↑ 104	↑ 110	↑ 110
	12			↑ 104	↑ 107	↑ 104		↑ 109	↑ 110
	13			↑ 104	↑ 106			↑ 108	↑ 109
	16			↑ 104	↑ 106			↑ 108	↑ 108
	20			↑ 104	↑ 106	↑ 104		↑ 108	↑ 108
	24				↑ 106	↑ 105		↑ 108	↑ 107
	28				↑ 105	↑ 105	↑ 104	↑ 108	↑ 106
	32				↑ 105	↑ 106		↑ 109	↑ 107
	36				↑ 105	↑ 106		↑ 108	↑ 107
	40				↑ 105	↑ 106		↑ 108	↑ 108
44				↑ 105	↑ 106		↑ 109	↑ 108	
48				↑ 105	↑ 105		↑ 108	↑ 107	
52				↑ 105	↑ 106		↑ 109	↑ 108	

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ :  $p \leq 0.05$ 、↑ :  $p \leq 0.01$

摂餌量および食餌効率：すべての動物の摂餌量を投与 1～13 週までは毎週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で測定した。また、投与 13 週までの各群の平均体重増加量および平均摂餌量から食餌効率を算出した。

投与期間中の摂餌量を表 T-16-5 に示す。

雌雄の 120 および 600 ppm 投与群で投与期間中高頻度に統計学的に有意な摂餌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日本農薬株式会社にある。

一方、10 および 20 ppm 投与群では、雌の 20 ppm 投与群の投与 2 週および 10 ppm 投与群の投与 1 週に摂餌量の増加が認められたものの、それ以外は概ね対照群と同様であり、検体投与の影響はないと考えられた。

表 T-16-5. 摂餌量

性別	雄				雌			
	10	20	120	600	10	20	120	600
投与期間 (週)	1				↑ 106			
	2			↑ 111		↑ 105	↑ 106	↑ 110
	3			↑ 108	↑ 111			↑ 111
	4			↑ 107	↑ 108		↑ 108	↑ 112
	5			↑ 107	↑ 110		↑ 112	↑ 116
	6			↑ 107	↑ 110		↑ 105	↑ 107
	7			↑ 106	↑ 109			
	8				↑ 110		↑ 109	↑ 110
	9				↑ 109		↑ 109	↑ 110
	10			↑ 107	↑ 108		↑ 110	↑ 109
	11						↑ 104	↑ 105
	12						↑ 109	
	13						↑ 111	↑ 110
	20				↑ 108		↑ 110	↑ 113
	24			↑ 104	↑ 106		↑ 109	↑ 111
	36			↑ 107	↑ 108		↑ 108	↑ 110
	40			↑ 106	↑ 108			↑ 111
	44				↑ 106		↑ 110	↑ 110
48				↑ 107			↑ 112	
52			↑ 106	↑ 109			↑ 110	

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ :  $p \leq 0.05$ , ↑↑ :  $p \leq 0.01$

投与 13 週までの食餌効率は、雄ではいずれの投与群においても対照群との間に顕著な差は認められなかった。一方、雌の 120 および 600 ppm では 13 週までの平均食餌効率が増加傾向にあった(いずれも対照群の 108%)。

体重増加は、検体投与の影響によって摂餌量が増加したことによると考えられた。しかし、雌では投与 13 週までの食餌効率がやや高い値を示しており、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9)で考察したように摂餌量の増加に加え、検体投与が体重増加に何らかの影響を与えた可能性が考えられた。ただし、これらの体重および摂餌量の増加は検体の毒性影響を示す変化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株式会社にある。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は表 T-16-6 のとおりであった。

表 T-16-6. 検体摂取量

投与量(ppm)		10	20	120	600
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.421	0.850	5.12	25.7
	雌	0.531	1.07	6.36	32.4

血液学的検査：各群各性 10 匹を対象として投与 14 および 26 週は頸静脈から、また 52 週は一晩絶食させた動物の後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数 (RBC)、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)、赤血球分布幅 (RDW)、赤血球血色素濃度分布幅 (HDW)、血小板数 (PLT)、網状赤血球数 (Retic)、白血球数 (WBC)、白血球分画 [リンパ球 (Lym)、好中球 (Neu)、単球 (Mono)、好酸球 (Eos)、好塩基球 (Baso)、大型非染色球 (LUC)]

さらに、投与 52 週の検査ではプロトロンビン時間 (PT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の測定も行った。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 T-16-7 に示す。

600 ppm 投与群では、雌雄のすべての検査時期に Hb ならびに雌雄の投与 26 および 52 週と雄の投与 14 週に Ht の有意な減少が認められ、同群の雄の投与 14 週および雌の投与 26 週に RBC の有意な減少もみられた。また、雌雄のすべての検査時期に MCH の減少がみられ、雌雄の投与 26 および 52 週と雄の投与 14 週に MCV の有意な減少が認められた。これらの変化に伴い雄の投与 52 週および雌の投与 14 および 52 週に RDW、雌雄の全ての検査時期に HDW の有意な増加も認められた。さらに、雄の 14 週では Retic の有意な増加がみられた。120 ppm 投与群においても雄の投与 14 週に Hb および MCH の有意な減少が認められ、投与初期に検体投与の影響がもたらされたと判断した。その他、600 ppm 投与群では雄の投与 52 週で PT が有意に延長し、投与 14 週に Neu が有意に減少した。これらの変化は本剤のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-9) でも認められており、検体投与の影響と考えられた。

一方、120 ppm 投与群の雄の投与 26 週の MCV の低値、HDW の高値、雌の投与 52 週の MCV の低値、投与 26 および 52 週の MCH の低値ならびに RDW の高値は、いずれも同時期に赤血球関連項目の有意な変化を伴っていないことから、毒性学的意義のない変化と判断した。その他、120 ppm 以下の投与群で認められた変化は、いずれも投与量との関連が認められず偶発的な変化と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-16-7. 血液学的検査値

項目	検査 時期 (週)	性別および投与量(ppm)							
		雄				雌			
		10	20	120	600	10	20	120	600
RBC	14				↓ 97				
	26	↑ 103							↓ 97
Hb	14			↓ 97	↓ 95				↓ 95
	26	↑ 102			↓ 96				↓ 94
	52				↓ 97				↓ 93
Ht	14				↓ 95	↑ 103			
	26				↓ 96	↑ 103			↓ 94
	52				↓ 96				↓ 93
MCV	14				↓ 98				
	26			↓ 98	↓ 97				↓ 97
	52				↓ 98		↓ 97	↓ 96	
MCH	14			↓ 98	↓ 98				↓ 98
	26				↓ 98		↓ 98	↓ 97	
	52				↓ 98		↓ 97	↓ 96	
MCHC	14					↓ 99			
RDW	14								↑ 103
	26						↑ 102		
	52				↑ 101		↑ 104	↑ 104	
HDW	14				↑ 104				↑ 106
	26			↑ 103	↑ 104				↑ 107
	52				↑ 105				↑ 106
Retic	14				↑ 115				
WBC	26	↑ 118							
Lym	26	↑ 121							
Neu	14				↓ 78				
Eos	14		↓ 60	↓ 60					
LUC	52			↑ 150					
PT	52				↑ 108				

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

骨髄細胞形態検査：剖検時に血液学的検査の対象となった各群各性 10 匹ずつを対象として、大腿骨骨髄を採取し、骨髄有核細胞数の測定を行った。

雌雄ともにいずれの投与群においても骨髄有核細胞数に検体投与による影響は認められなかった。したがって、骨髄細胞形態検査の実施に備えて塗抹標本を作製したが、検査は実施しなかった。



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業株式会社にある。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、クレアチニン (Cre)、尿素窒素 (BUN)、総タンパク (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、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 (T.Chol)、トリグリセリド (TG)、総ビリルビン (T.Bil)、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)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 T-16-8 に示す。

600 ppm 投与群の雌で投与 14 および 26 週に GGT の有意な増加が認められ、検体の肝臓への影響を示すものと判断した。同群の雌雄では投与 14 週に T.Chol の有意な増加ならびに雄の全検査時期および雌の投与 26 および 52 週に TG の有意な減少がみられた。これらの変化は脂質代謝への影響を示すものであり、検体投与による肝臓機能への影響を反映する可能性が高いと考えられた。また、同群の雌の投与 26 週に Glu の有意な増加が認められた。電解質では、雄の 600 ppm 投与群で投与 52 週に Ca の有意な増加ならびに雌の 120 および 600 ppm 投与群で投与 52 週に K の有意な減少が認められた。これらの Glu および電解質の変動は、いずれも 1 検査時期にのみみられた一過性的な変化であったが、ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-9) でも認められた変化であり、検体投与の影響と判断した。

血清タンパク関連項目では、600 ppm 投与群の雄で全検査時期に TP および Alb が有意に増加し、投与 14 および 52 週に Glob が増加した。また、120 ppm 投与群の雄でも投与 26 および 52 週に TP、投与 26 週に Alb が増加した。一方、雌では 600 ppm 投与群で投与 14 週に Glob、120 ppm 投与群で投与 26 週に TP および Alb が増加した。これらの血清タンパク関連項目の変動はラットを用いた 90 日間反復投与毒性試験 (資料 T-9) でも認められており、検体投与の影響と考えられるが、いずれも僅かな増加であり、毒性的意義はないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-16-8. 血液生化学的検査値

項目	検査 時期 (週)	性別および用量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	20	120	600	10	20	120	600
GGT	14								↑ 200
	26		↑ 100						↑ 200
T.Chol	14		↑ 108		↑ 108				↑ 114
TG	14				↓ 50				
	26				↓ 48				↓ 44
	52				↓ 50				↓ 56
Glu	26								↑ 117
Ca	52				↑ 102				
K	14				↓ 90				
	52						↓ 94	↓ 94	
TP	14				↑ 105				
	26			↑ 103	↑ 105			↑ 103	
	52			↑ 103	↑ 104				
Alb	14				↑ 106				
	26			↑ 104	↑ 106			↑ 104	
	52				↑ 103				
Glob	14				↑ 105				↑ 108
	52				↑ 107				
A/G 比	14					↓ 94			
BUN	26								↑ 115
ALP	14						↓ 90		
AST	14						↑ 114		
	52				↓ 73				
ALT	14				↓ 84				
	26				↓ 66				
	52				↓ 59		↓ 68	↓ 72	
T.Bil	26				↓ 57				
	52				↓ 80				↓ 86

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

600 ppm 投与群の雌で投与 26 週に BUN の高値が認められたが、一過性に認められた変化であり、検体投与との関連のない偶発的な変化の可能性が高いと考えられた。同群の雄で投与 14 週に認められた K の低値は、本剤のラットを用いた 90 日間反復経口投

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。

与毒性試験(資料 T-9)においてより高用量(1200 ppm)の投与で同様の変化が雄に認められていないことから、検体投与との関連のない変化と判断した。600 ppm 投与群で AST が雄の投与 52 週、ALT が雄の全検査時期および雌の投与 52 週、T.Bil が雄の投与 26 および 52 週ならびに雌の投与 52 週に減少し、120 ppm 投与群で ALP が雌の投与 14 週、ALT が雌の投与 52 週に減少したが、これらの項目の減少に毒性学的意義はないと判断した。その他の 120 ppm 以下の投与群で認められた変化は、いずれも投与量との関連はみられず、偶発的な変化と判断した。

尿検査: 投与 13、25 および 51 週に各群各性 10 匹を対象として新鮮尿および蓄尿を採取して以下の項目を測定した。新鮮尿は個体別に動物を採尿ケージに入れて自然排泄により採尿し、蓄尿は同ケージに 24 時間入れて採取した。

新鮮尿を用いた測定: 比重、グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、タンパク、ウロビリノーゲン

蓄尿を用いた測定: 色調、尿量、尿沈渣

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 T-16-9 に示す。

表 T-16-9. 尿検査結果

項目	検査 時期 (週)	性別および投与量(ppm)							
		雄				雌			
		10	20	120	600	10	20	120	600
尿量	25			↑ 119					
	51				↑ 128			↑ 140	↑ 158
タンパク*	51				↑				
比重	25				↓ 99				
	51				↓ 99				
pH*	13						↑	↑	↑
ケトン体*	25					↓	↓	↓	↓

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓:  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓:  $p \leq 0.01$

\*定性的検査項目

尿量が投与 51 週に雄では 600 ppm 投与群、雌では 120 ppm 以上の投与群で有意に増加した。さらに雄の 600 ppm 投与群では尿タンパクが投与 51 週に増加し、尿比重が投与 25 および 51 週に減少した。これらの尿性状の変化は、腎臓の重量増加や病理組織学的変化に関連した検体投与の影響と考えられた。

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。

雄の 120 ppm 投与群において投与 25 週に尿量の高値が認められたが、投与量との関連性がみられず、検体投与との関連のない偶発的な変化と考えられた。雌の 20 ppm 以上の投与群において投与 13 週に認められた pH の高値は、投与 25 週以降の検査で同様の変化がみられず、また、本剤のラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 T-9）においてより高用量（1200 ppm）の投与でも変化が観察されなかったことから、検体投与との関連のない偶発的な変化と考えられた。また、すべての投与群の雌において投与 25 週に認められたケトン体の低値は、この項目の低下に毒性学的意義はないと判断した。

**眼科学的検査：**投与開始前にすべての動物、投与 52 週に対照群および 600 ppm 投与群のすべての動物を対象に、ハロゲン検眼鏡を用い以下の部位の眼科学的検査を実施した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体/硝子体、眼底

検体投与に関連する変化は認められなかった。

**臓器重量：**52 週間投与終了後に各群各性 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

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

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 T-16-10 に示す。

120 および 600 ppm 投与群の雌雄で心臓重量（重量および対体重比）の有意な増加が認められた。肉眼および病理組織学的検査によって拡張性の変化が観察されないことから、心臓重量の増加は心筋の肥大による求心性心肥大の発生を反映する変化と考えられた。また、雌の 120 および 600 ppm 投与群で卵巣重量（重量および対体重比）の有意な増加または増加傾向が認められた。さらに 600 ppm 投与群では雌雄で肝臓および脾臓重量（重量および対体重比）の有意な増加または増加傾向が認められた。また、雌雄で甲状腺、腎臓および副腎の重量が有意に増加し、雄では甲状腺の対体重比も増加傾向にあった。いずれの変化も検体投与の影響と考えられた。

肝臓重量の増加は、120 ppm 投与群の雌でも認められたが、対体重比に変化はみられず、血液生化学的検査で肝機能の変化を示すと考えられる項目に変動も認められないことから、検体投与による毒性影響を示すものではないと考えられた。10、120 および 600 ppm 投与群の雌における脳の対体重比の低値は、重量に変化はみられず、最終体重の高値に起因する変化と判断した。その他の 120 ppm 以下の投与群で認められた変化は、投与量との関連がみられず、検体投与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株式会社にある。

表T-16-10. 臓器重量

性別		雄				雌			
		10	20	120	600	10	20	120	600
最終体重						↑109	↑107	↑110	↑108
心臓	重量			↑111	↑134			↑120	↑141
	対体重比			↑108	↑127			↑109	↑130
卵巣	重量							↑124	↑135
	対体重比							(114)	↑125
肝臓	重量				↑123			↑117	↑131
	対体重比				↑117				↑121
脾臓	重量				↑111				↑120
	対体重比				↑106				(114)
甲状腺	重量				↑124				↑116
	対体重比				(117)				
腎臓	重量				↑106				↑109
	対体重比					↓94			
副腎	重量				↑112				↑115
脳	対体重比					↓94		↓91	↓93
下垂体	重量							↑116	

表中の数値は対照群を100としたときの相対値。括弧付きの数値は変動傾向が認められたものを示す。

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

肉眼的病理検査；途中死亡、試験終了後の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差がみられた所見を表T-16-11に示す。

表 T-16-11. 肉眼的病理所見の発生頻度

性別		雄					雌				
		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
臓器	所見\検査動物数	20	20	19	20	20	20	20	20	20	20
肺	斑点	0	0	0	1	↑5	0	1	0	0	0

投与終了時の生存動物における発生頻度を示す。

Fisher 直接確率検定 ↑ :  $p \leq 0.05$

雄の 600 ppm 投与群で肺の斑点の発生頻度が有意に増加した。病理組織学的検査において、これらの 5 例中 4 例に斑点に対応する所見として肺炎が観察された。

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株式会社にある。

病理組織学的検査：次に示す動物の臓器・組織を対象として、病理標本を作製し、鏡検した。

- ① 0 および 600 ppm 投与群の全動物から採取した下記に示す臓器・組織
- ② 20 ppm 投与群の途中死亡動物 (1 匹) から採取した下記に示す臓器・組織
- ③ 10、20 および 120 ppm 投与群の投与終了時の全生存動物の雌雄から採取した肺、肝臓、甲状腺、膀胱および肉眼的異常部位、雄から採取した心臓および腎臓、雌から採取した副腎

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髓(胸骨および大腿骨)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮(角部および頸部)、腫、眼球(網膜および視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を表T-16-12 に示す。

表 T-16-12. 病理組織学的所見の発生頻度

性別		雄					雌				
		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
臓器	所見\検査動物数	20	20	19	20	20	20	20	20	20	20
甲状腺	びまん性ろ胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	↑20	0	0	0	0	↑16
膀胱	粘膜固有層単核細胞集簇	3	5	3	3	↑10	6	8	9	8	↑13
心臓	心筋線維化	6	3	6	5	↑13	0	-	-	0 <sup>1)</sup>	0
肝臓	胆管過形成	20	20	19	20	20*	4	7	4	↑14	↑16
	小肉芽腫	1	↑7	2	0	0	3	4	2	3	6
腎臓	尿円柱	3	2	3	↑9	↑16	1	-	-	-	3
	尿細管好塩基性化	4	5	8	↑10	↑16	3	-	-	-	2
肺	肺炎	0	0	1	0	↑5	0	0	0	0	1
	肺胞内泡沫細胞集簇	1	0	0	1	0	0	1	1	1	↑5

最終生存動物における発生頻度を示す。<sup>1)</sup>肉眼的に異常がみられた1例のみを検査。

-: 検査実施せず。\*程度の重篤化(表 T-16-13 を参照)

Fisher 直接確率検定 ↑:  $p \leq 0.05$ , ↑↑:  $p \leq 0.01$

600 ppm 投与群の雌雄で甲状腺のびまん性ろ胞上皮細胞過形成および膀胱の粘膜固有層単核細胞集簇の発生頻度が有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。同群

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株式会社にある。

の雄では心臓の心筋線維化の発生頻度が有意に増加した。ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9)では、病理組織学的に心臓の器質性的変化が観察されなかったが、本試験の雄では長期投与によって心臓に対する負荷が持続した結果、心筋の変性に因る線維化の発生が促進されたと考えられた。肝臓では 120 および 600 ppm 投与群の雌において胆管過形成の発生頻度が有意に増加した。一方、加齢性に自然発生する胆管過形成の発生頻度が雌よりも高い雄では、すべての動物で胆管過形成が観察され、発生頻度に有意な差は認められなかった。しかし、その病変の程度(グレード)は 600 ppm 投与群で高く(表 T-16-13)、検体投与によって病変の発生の早期化あるいは重篤化がもたらされたと考えられた。腎臓では、雄の 120 および 600 ppm 投与群で尿細管好塩基性化および尿円柱の発生頻度が有意に増加した。尿細管好塩基性化は雄のラットに加齢性に高頻度に自然発生する病変であり、検体投与によって病変発生が早期化ないし重篤化したと考えられた。肺では、600 ppm 投与群の雄で肺炎、雌で肺胞内泡沫細胞集簇の発生頻度が有意に増加した。雄の肺炎を呈した動物 5 例中 4 例では、肺炎の認められる部位の肺胞内に好酸性結晶が観察された。この好酸性結晶は、その形態から、陳旧性出血を反映するヘマトイジン結晶と考えられ、肺炎の発生の背景に出血が関連している可能性が示唆された。

その他、10 ppm 投与群の雄の肝臓で認められた小肉芽腫の発生頻度の有意な増加は、投与量との関連がみられず、検体投与の影響ではないと考えられた。

表 T-16-13. 雄の肝臓の胆管過形成のグレード別発生頻度

投与量(ppm)	0	10	20	120	600
グレード-	0	0	0	0	0
+	15	14	11	8	2
++	5	6	8	12	18
+++	0	0	0	0	0
統計検定					↑

最終生存動物におけるグレード別の発生頻度を示す。

グレード: -; 変化なし、+; 軽度、++; 中等度、+++; 重度

Mann-Whitney の U 検定 ↑:  $p \leq 0.01$

以上の結果から、本剤のラットに対する 1 年間飼料混入投与による影響として、120 ppm 以上の投与群の雌雄で心臓重量の増加、雄で Hb および MCH の減少、腎臓の尿細管好塩基性化および尿円柱、雌で尿量および卵巣重量の増加ならびに肝臓の胆管過形成が認められた。さらに、600 ppm 投与群では、雌雄で Hb、Ht、MCH および MCV の減少、RDW および HDW の増加、T.Chol の増加および TG の減少、肝臓、脾臓、甲状腺、腎臓および副腎重量の増加、甲状腺のびまん性ろ胞上皮細胞過形成および膀胱の粘膜固有層単核細胞集簇が認められた。また、雄では RBC および Neu の減少、Retic の増加、PT の延長、Ca の増加、尿量の増加、尿タンパクの増加、尿比重の減少、肺の斑点、肺炎、心臓の心筋線維化、肝臓の胆管過

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。

形成が認められた。一方、雌では、GGT および Glu の増加、K の減少および肺胞内泡沫細胞集簇が認められた。したがって、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄 0.850 mg/kg/day、雌 1.07 mg/kg/day) と判断した。



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1年間反復経口投与毒性試験 (資料 T-17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

検体純度:

供試動物: ビーグル犬、開始時6ヶ月齢、体重:雄 7.6~8.9 kg、雌 7.2~8.6 kg、  
1群雌雄各4頭

投与期間: 52週間

投与方法: 検体を0、40、300および2000 ppmの濃度で飼料に混入して動物当たり300 gを、飛散防止のため300 mLの水道水を加えて1日1回与えた。検体を混入した飼料は週1または2回の頻度で調製した。

用量設定根拠:

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。さらに次の観察項目からなる詳細な状態の観察を投与開始前および投与期間中毎週1回実施した。

- ・ 外観、被毛および各体部の状態
- ・ 行動、発声、睡眠などの活動状況
- ・ 振戦、痙攣などの神経反応
- ・ 体位、四肢などの姿勢の異常
- ・ 嘔吐、排泄物の有無および性状
- ・ 頭部および口腔内の状態
- ・ 肛門および外陰部周囲の汚れ
- ・ 全身の触診(皮膚および被毛の状態、筋肉の緊張度、体温の異常、四肢および爪の状態など)
- ・ 呼吸数、心拍数および脈拍数の計測
- ・ 呼吸、心音、心拍および脈拍の異常(聴診)

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。  
 検体投与の影響と考えられた所見を表 T-17-1 に示す。

表 T-17-1. 一般状態所見の発生頻度

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	0	40	300	2000	0	40	300	2000
所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4
頻脈	0	0	0	3	0	0	0	3	

いずれの群においても死亡は認められなかった。2000 ppm 投与群では頻脈が雌雄各 3 例で投与 4~27 日の間に認められ、心機能に対する影響を示す変化と考えられた。その他、検体投与に関連する変化はなかった。

体重変化: 投与開始 2 週間前から剖検まで週 1 回すべての動物の体重を測定した。  
 投与期間を通じて検体投与群の体重推移は対照群とほぼ同等であり、検体投与による体重への影響は認められなかった。

摂餌量: 投与開始 1 週間前から投与終了まで毎日すべての動物の摂餌量を測定し、1 週間の累積摂餌量からその週の 1 日あたりの摂餌量を算出した。  
 対照群に比べ統計学的有意差が認められた投与週の値を表 T-17-2 に示す。

表 T-17-2. 摂餌量

性別	投与量 (ppm)	雄			雌		
		40	300	2000	40	300	2000
投与期間 (週)	17					↓ 84	
	32					↓ 77	

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値  
 Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↓: p<0.05

雌の 300 ppm 投与群で投与 17 および 32 週に摂餌量の有意な低値が認められたが、投与量との関連はみられず、検体投与による影響ではないと考えられた。

検体摂取量: 投与期間中の検体摂取量は表 T-17-3 のとおりであった。

表 T-17-3. 検体摂取量

投与量(ppm)		40	300	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.09	8.12	53.66
	雌	1.14	7.96	54.14

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。  
 血液学的検査： 投与前（1 および 2 週）ならびに投与 13、26、39 および 52 週にすべての動物を対象として、動物を一晩絶食させた後、機側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数 (RBC)、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)、網状赤血球数 (Retic)、血小板数 (PLT)、白血球数 (WBC)、白血球分画 [好中球 (Neu)、好酸球 (Eos)、好塩基球 (Baso)、リンパ球 (Lym)、単球 (Mono) および大型非染色球 (LUC)]、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)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 T-17-4 に示す。

表 T-17-4. 血液学的検査値

項目	検査 時期 (週)	性別および投与量(ppm)					
		雄			雌		
		40	300	2000	40	300	2000
RBC	13		↓ 90	↓ 86		↓ 87	↓ 83
Hb	13		↓ 86	↓ 81		↓ 86	↓ 81
	26			↓ 85			↓ 87
Ht	13	↓ 89	↓ 87	↓ 82		↓ 86	↓ 82
	26			↓ 86			↓ 86
MCHC	26				↑ 102		
Retic	比率	39		↑ 200			
		52		↑ 200			
	数	39		↑ 179			
PLT	13						(153)
	26						(167)
	39						↑ 172
	52						(148)
Neu	比率	52		↓ 84			
Baso	比率	13		↓ 60	↓ 60		
		13		↓ 50	↓ 33		
	数	26			↓ 50		
		52			↓ 67		

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値。括弧付きの数値は変動傾向が認められたものを示す。

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01

2000 ppm 投与群の雄では投与 39 週に Retic の比率および数に有意な増加がみられ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

た。雌では全期間を通じてPLTの増加あるいは増加傾向がみられた。いずれも同様の変化が本剤のイヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験(資料 T-11)で認められていることから検体投与に関連した影響と考えられた。

また、雄の40 ppm投与群の投与13週にHtの減少、雌雄の300および2000 ppm投与群で投与13週にRBC、HbおよびHtの減少、さらに、雌雄の2000 ppm投与群の投与26週にHbおよびHtの減少、同群の雄の投与52週にReticの比率の増加が認められた。しかし、いずれも投与前値からの変化は小さく(投与前値に対する変動割合: -5~11%<sup>a)</sup>、概ね背景値の範囲内の変動であった(表 T-17-5)ことから、対応する対照群値がやや高めあるいは低めに推移したことによる影響と考えられ、検体投与との関連性はないと判断した。

表 T-17-5. 血液学的検査値と背景値の比較

項目	性別	検査時期(週)	対照群と有意差が認められた投与群のデータ範囲				背景値 <sup>a)</sup>			
			投与量(ppm)				N数	最小値	最大値	平均値±2×標準偏差
			0	40	300	2000				
RBC (×10 <sup>4</sup> /μL)	雄	13	706-818		650-734	634-675	325	546	832	571-771
	雌	13	674-861		641-731	635-701	322	519	832	567-787
Hb (g/dL)	雄	13	15.6-17.2		13.4-16.1	12.5-14.0	325	12.8	18.9	13.1-17.5
		26	15.2-17.1			11.8-15.7	50	13.7	17.8	13.4-17.8
	雌	13	14.6-18.7		13.6-16.2	13.3-15.2	322	11.9	18.6	12.9-18.1
		26	15.4-17.4			13.1-15.2	50	13.1	18.5	13.5-18.3
Ht (%)	雄	13	47.0-51.8	41.4-49.6	41.1-48.5	39.0-42.6	325	35.7	53.9	38.1-50.5
		26	45.6-50.3			35.4-46.8	50	39.0	49.9	39.0-49.8
	雌	13	44.0-56.9		40.6-48.8	41.0-45.2	322	34.5	53.3	37.8-51.8
		26	46.3-52.0			39.2-45.7	50	37.5	51.7	38.9-51.3
Retic 比率(%)	雄	52	0.4-0.5			0.5-1.0	17	0.3	1.0	0.1-0.9
Baso 比率(%)	雄	13	0.4-0.6		0.2-0.4	0.2-0.4	254	0.1	1.9	0.0-1.2
Baso 数 (×10 <sup>2</sup> /μL)	雄	13	0.4-0.7		0.2-0.4	0.2-0.3	241	0.1	1.6	0.0-1.2
		26	0.3-0.5			0.2	42	0.1	1.6	0.0-1.2
		52	0.2-0.4			0.1-0.2	11	0.4	1.6	0.0-1.2

<sup>a)</sup>2006/4/1 から 2011/4/1 に対照群の動物から得られた値。下線は背景値の平均値±2×標準偏差範囲から外れた値を示す。

申請者注) これらの赤血球関連項目の変化の内、300 ppm以上の投与群で認められた変化については、RBC、Hb および Ht のすべてにおいて減少が認められており、また、同様の変化が本剤のイヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験(資料 T-11)でも認められ

<sup>a)</sup> 投与前の2回の測定における群平均値の平均に対する変動割合(%)

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。

ていることから、検体投与の影響は否定できないと考えられた。一方、雄の 40 ppm 投与群の投与 13 週に認められた Ht の低値については、RBC および Hb に有意な変化がみられず、検体投与との関連のない偶発的な変化と考えられた。

また、雄の 300 および 2000 ppm 投与群で投与 13 週に Baso およびその比率、さらに 2000 ppm 投与群で投与 26 および 52 週に Baso の有意な低値が認められたが、いずれも軽微な変動であり、背景データが少ない投与 52 週を除き背景値の範囲内（表 T-17-5）にあることから 検体投与に関連しない偶発的な変化と考えられた。その他、40 および 300 ppm 投与群で認められた変化は、いずれも投与量との関連はみられず、検体投与の影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血清あるいは血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、クレアチニン (Cre)、尿素窒素 (BUN)、総タンパク (TP)、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 (T.Chol)、トリグリセリド (TG)、リン脂質 (PL)、総ビリルビン (T.Bil)、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)

対照群に比べ統計学的有意差が認められた項目を表 T-17-6 に示す。

雌雄の 2000 ppm 投与群で全投与期間を通じて Alb および Ca の減少または減少傾向が認められた。また、T.Chol が雄では全投与期間を通じて有意に増加し、雌でも投与 26 週以降に増加傾向にあった。さらに、雌の投与 52 週に LDH の有意な増加が認められた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

一方、雌における BUN の投与 26 週の 40 および 2000 ppm 投与群ならびに 39 週のすべての投与群での低値、ALT の 2000 ppm 投与群の投与 13 週での低値および LDH の 2000 ppm 投与群の投与 26 週での高値、雄における Na の 300 および 2000 ppm 投与群の投与 26 週での低値は、いずれも投与前値からの変化は小さく（投与前値に対する変動割合：-23~0%<sup>b)</sup>）、背景値の範囲内の変動であった（表 T-17-7）ことから、検体投与の影響ではないと考えられた。その他の 40 ppm 投与群における変化は、いずれも投与量との関連はみられず、検体投与による影響ではないと考えられた。

<sup>b)</sup> 投与前の 2 回の測定における群平均値の平均に対する変動割合(%)

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 T-17-6. 血液生化学的検査値

項目	検査 時期 (週)	性別および投与量(ppm)					
		雄			雌		
		40	300	2000	40	300	2000
Alb	13			↓ 88			↓ 91
	26			↓ 85			↓ 91
	39			↓ 88			↓ 85
	52			↓ 82			(85)
T.Chol	13			↑ 155			
	26			↑ 183			(175)
	39			↑ 177			(147)
	52			↑ 161			(137)
LDH	26						↑ 148
	52						↑ 215
BUN	26				↓ 71		↓ 71
	39				↓ 73	↓ 67	↓ 67
ALT	13						↓ 79
Cre	39				↓ 78		
Ca	13			↓ 96			(94)
	26			↓ 95			↓ 94
	39			(97)			(92)
	52			↓ 95	↓ 92		↓ 93
Na	26		↓ 99	↓ 99			

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値。括弧付きの数値は変動傾向が認められたものを示す。

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01

表 T-17-7. 血液生化学検査値と背景値の比較

項目	性別	検査 時期 (週)	有意差が認められた投与 群のデータ範囲			背景値 <sup>a)</sup>			
			投与量(ppm)			N数	最小値	最大値	平均値± 2×標準偏差
			40	300	2000				
LDH (IU/L)	雌	26			39-55	50	13	63	13-53
BUN (mg/dL)	雌	26	8-11		8-12	60	8	20	9-17
		39	9-11	9-11	9-11	34	9	18	9-17
ALT (IU/L)	雌	13			27-35	353	16	85	16-52
Na (mmol/L)	雄	26		147-148	146-147	61	146	154	145-153

<sup>a)</sup> 2006/4/1 から 2011/4/1 に対照群の動物から得られた値。下線は背景値の平均値±2×標準偏差範囲から外れた値を示す。

尿検査: 投与開始前 1 および 2 週ならびに投与 13、26、39 および 52 週にすべての動物を対象として、新鮮尿および蓄尿を採取して以下の項目の検査を実施した。

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。

新鮮尿を用いた測定： pH、タンパク質、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、色調

蓄尿を用いた測定： 尿量、浸透圧、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群に比べて統計学的有意差が認められた項目を表 T-17-8 に示す。

雌の 2000 ppm 投与群で投与 13 および 26 週に有意な尿量の増加および浸透圧の低下が認められた。浸透圧の有意な低値は同群の雄の投与 13 週でも認められた。これらの変化は検体による腎臓に対する影響を示唆する変化と考えられた。

その他、40 ppm 投与群の雌で投与 26 週にカリウムの低値が認められたが、投与量との関連はみられず、検体投与の影響ではないと考えられた。

表 T-17-8. 尿検査値

項目	検査時期(週)	性別および投与量(ppm)					
		雄			雌		
		40	300	2000	40	300	2000
尿量	13						↑ 231
	26						↑ 217
浸透圧	13			↓ 51			↓ 55
	26						↓ 47
カリウム	26				↓ 50		

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓:  $p < 0.05$ , ↑:  $p < 0.01$

眼科学的検査： 投与開始前、投与 25 および 51 週にすべての動物を対象として、肉眼ならびにスリットランプおよび双眼倒像検眼鏡を用い以下の部位の眼科学的検査を実施した。

眼の外観、瞳孔反射、角膜、結膜、水晶体、虹彩、硝子体、眼底

投与開始前にみられた変化は投与期間中にも観察されたが、検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量： 全ての動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。なお、両側性の臓器は左右別に測定した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓(胆嚢を含む)、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮

対照群に比べ統計学的有意差が認められた項目を表 T-17-9 に示す。

雌雄の 2000 ppm 投与群で肝臓および副腎重量(重量および対体重比)の有意な増

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。

加が認められ、さらに雄では心臓重量の有意な増加が認められた。いずれも検体投与の影響と考えられた。肝臓重量の増加は後述する病理組織学的検査で認められた小葉中心性肝細胞肥大に関連する変化、心臓重量の増加は心機能への影響に関連する変化と考えられた。一方、副腎重量の増加が認められた個体は、後述する病理組織学的変化（皮質球状帯の肥厚、皮質束状帯の脂肪滴減少、肥大/過形成）が観察された個体と必ずしも対応しておらず、その関連性は明確ではなかった。

一方、同群の雄で認められた前立腺重量の有意な高値は、病理組織学的な異常を伴っておらず、毒性学的意義のない変化と考えられた。その他、300 ppm 投与群の雄で腎臓（左）の対体重比の有意な減少が認められたが、投与量との関連のない片側性の変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

表 T-17-9. 臓器重量

性別		雄			雌		
		40	300	2000	40	300	2000
投与量 (ppm)							
最終体重							
肝臓	重量			↑ 154			↑ 125
	対体重比			↑ 142			↑ 129
副腎(右)	重量			↑ 143			↑ 140
	対体重比			↑ 132			↑ 145
副腎(左)	重量			↑ 148			↑ 144
	対体重比			↑ 137			↑ 148
副腎(合計)	重量			↑ 146			↑ 142
	対体重比			↑ 134			↑ 147
心臓	重量			↑ 119			
前立腺	重量			↑ 158			
腎臓(左)	対体重比		↓ 81				

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓ :  $p < 0.05$ , ↑ :  $p < 0.01$

肉眼的病理検査: 52 週投与終了後にすべての動物について剖検を行った。

検体投与の影響と考えられた所見を表 T-17-10 に示す。

2000 ppm 投与群の雌 1 例の心臓で右心耳の暗赤色化および硬化ならびに右心房の硬化巣が認められ、心機能への影響に関連する変化と考えられた。また、同群の雄全例および雌 3 例に肝臓の大型化が重量増加に対応した変化として認められ、後述する病理組織学的検査で認められた小葉中心性肝細胞肥大に関連する変化と考えられた。その他に脾臓、胸腺あるいは精巣の小型化が検体投与群の雄または雌の 1 例で認められた。しかし、脾臓の小型化は関連する病理組織学的変化がみられず、胸腺の小型



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。

化は低用量群のみで認められる変化であった。また、小型化が観察された精巢では精細管の重度の低形成が認められているが、組織障害を伴わない1例のみの単純な低形成変化であり、この軽微な変化は対照群を含む他の検体投与群でも認められる。以上のことから、いずれの変化も検体投与に関連しない変化と判断された。

表 T-17-10. 肉眼的病理所見の発生頻度

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	40	300	2000	0	40	300	2000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
心臓	右心耳:暗赤色化	0	0	0	0	0	0	0	1
	右心耳:硬化	0	0	0	0	0	0	0	1
	右心房:硬化巣	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	大型化	0	0	0	4	0	0	0	3

表中の数値は所見を示した動物数。統計検定実施せず

病理組織学的検査: すべての動物について以下の臓器・組織を対象として、病理標本を作製し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、延髄)、脊髓(頸部、胸部および腰部)、視神経、坐骨神経、眼球、涙腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈(大動脈弓)、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸(パイエル板を含む)、盲腸、結腸、直腸、顎下腺、舌下腺、肝臓、胆のう、膵臓、腎臓、膀胱、精巢、精巢上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、胸骨および大腿骨(骨髓を含む)、大腿部骨格筋、皮膚(腹部)

検体投与の影響と考えられた所見を表 T-17-11 に示す。

肉眼的病理検査で心臓に所見が認められた 2000 ppm 投与群の雌 1 例では、右心房/右心耳の軽度または中等度の水腫、出血、褐色色素、細胞浸潤、血管新生、心外膜および心筋の線維化が認められた。また、2000 ppm 投与群の雌雄各 1 例で軽度な左心室乳頭筋の線維化が認められた。これらは検体投与による心機能に対する影響に関連した変化と考えられた。同様の右心房の病変は、血管拡張性の血圧降下薬であるミノキシジルでも報告されており、心房における冠動脈分布あるいは血液供給量の種差からイヌに特異的に発症することが報告されている<sup>c, d, e)</sup>。本剤はミノキシジルと同

<sup>c)</sup> G. M. Mesfin, R. C. Piper, D. W. DuCharme, R. G. Carlson, S. I. Humphrey, and G. R. Zins: Pathogenesis of cardiovascular alterations in dogs treated with minoxidil.(1989) *Toxicol Pathol* 17, 164-81

<sup>d)</sup> F. A. S. Clemo, W. E. Evering, P. W. Snyder, and M. A. Albassam: Differentiating spontaneous from drug-induced vascular

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。

様に血管拡張作用による血圧低下を示すことが確認されている(資料 T-11、T-30 および T-31)。また、右心房の病変はラット(資料 T-16 および T-18) およびマウス(資料 T-19) への反復経口投与では発症せず、イヌのみに確認されている。したがって、右心房の病変はミノキシジルと同様にイヌ特異的に発症するものと考えられた。

左心室乳頭筋の線維化については、炎症性細胞や線維芽細胞が観察されなかったことから、組織変化としては比較的古いものであると推察され、投与初期にみられた頻脈との関連性が示唆された。

表 T-17-11. 病理組織学的所見の発生頻度

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	40	300	2000	0	40	300	2000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
心臓	右心房/右心耳:水腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	右心房/右心耳:出血	0	0	0	0	0	0	0	1
	右心房/右心耳:褐色色素	0	0	0	0	0	0	0	1
	右心房/右心耳:細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	右心房/右心耳:血管新生	0	0	0	0	0	0	0	1
	右心房/右心耳:心外膜線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
	右心房/右心耳:心筋線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
	左心室乳頭筋線維化	0	0	0	1	0	0	0	1
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	2	0	0	0	3
腎臓	輸入細動脈壁肥厚	0	0	0	0	0	0	0	2
副腎	皮質球状帯肥厚	0	0	1	2	0	0	0	2
	皮質束状帯脂肪滴減少	0	0	1	2	0	0	0	0
	皮質束状帯肥大/過形成	0	0	0	1	0	0	2	4

表中の数値は所見を示した動物数。統計検定実施せず

肝臓では、2000 ppm 投与群の雄 2 例および雌 3 例で軽微な小葉中心性の肝細胞肥大が認められ、肝重量の増加ならびに肉眼的病理検査における肝臓の大型化に対応した変化と考えられた。同群の腎臓では、雌 2 例に軽微な輸入細動脈壁の肥厚が認められ、検体投与の影響と考えられた。副腎では、300 ppm 投与群の雄 1 例および 2000 ppm 投与群の雌雄各 2 例で軽微または軽度な皮質球状帯の肥厚がみられ、これらの雄では軽微な皮質束状帯の脂肪滴減少を伴っていた。また、300 ppm 投与群の雌 2 例および 2000 ppm 投与群の雄 1 例と雌全例で軽微または軽度な皮質束状帯の肥大/過

injury in the dog. (2003) *Toxicol. Pathol* 31, 25-31

<sup>o)</sup> E. H. Herman, V. J. Frerrans, R. S. Young, and T. Balaza: Examination of minoxidil-induced acute cardiotoxicity in miniature swine. (1988) *Toxicology* 48 (1), 41-51

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。  
形成が認められた。いずれも検体投与の影響と考えられた。

その他、検体投与群で観察された所見は、いずれも正常な動物において自然発生性に散見される変化であり、検体投与に関連しない変化と考えられた。

以上の結果から、本剤のイヌに対する飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験における影響として、300 ppm 投与群で副腎に病理組織学的変化として雄では皮質球状帯の肥厚および皮質束状帯の脂肪滴減少、雌では皮質束状帯の肥大/過形成が認められ、2000 ppm 投与群では雌雄で皮質球状帯の肥厚および皮質束状帯の肥大/過形成、雄で皮質束状帯の脂肪滴減少が観察され、加えて、雌雄で副腎重量の増加が認められた。また、300 ppm 以上の投与群の雌雄でRBC、Hb、Htの減少が認められた。さらに、2000 ppm 投与群の雌雄で頻脈、Alb および Ca の減少、T.Chol の増加、尿浸透圧の低下、雄で Retic の増加、雌で PLT の増加、LDH の増加、尿量の増加が認められた。また、心臓では雄で重量の増加がみられ、雌雄で組織学的に左心室乳頭筋の線維化、雌で肉眼的に右心耳の暗赤色化、硬化および右心房の硬化巣、組織学的に右心房/右心耳の水腫、出血、褐色色素、細胞浸潤、血管新生ならびに心外膜および心筋の線維化が認められた。肝臓では雌雄で重量の増加がみられ、肉眼的に大型化、組織学的に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。腎臓では雌で輸入細動脈壁の肥厚が認められた。したがって、本試験における無毒性量は雌雄とも 40 ppm (雄: 1.09 mg/kg/day、雌: 1.14 mg/kg/day) であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(3) ラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 T-18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2012 年

検体純度:

供試動物: Fischer (F344/DuCrI CrIj) 系ラット、開始時 5 週齢、体重: 雄 86~106 g、雌 77~91 g、  
1 群雌雄各 50 匹

投与期間: 104 週間(24 ヶ月)

投与方法: 検体を 0、10、20、120 および 600 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間にわたって随時  
摂食させた。検体を混入した飼料は 2 または 4 週間に 1 回の頻度で調製した。

用量設定根拠:

#### 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。また、腫瘤の触診ならびに下記に示す詳細な状態の観察を週 1 回実施した。

ケージ内: 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング: 取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、瞳孔径の変化、流涎、  
流涙、分泌物、眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚および可視粘膜の変化

ケージ外: 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、呼吸、発声、立毛、異常姿勢、異常行動

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。

試験終了時の死亡率を表 T-18-1 に示す。

雌の 10 ppm 投与群で死亡率の有意な高値が認められたが、20 ppm 以上の投与群の死亡率に変化はみられず、雌雄ともに死亡率に検体投与の影響はないと考えられた。なお、雌の 20 ppm 投与群で 1 例が投与 53 週に事故死したため、この 1 例は評価から除外した。

表 T-18-1. 死亡率

投与量 (ppm)		0	10	20	120	600
死亡率 (%)	雄	24	18	12	20	14
	雌	14	↑40	14	24	24

ログランク検定 ↑:  $p \leq 0.01$

対照群に比較して統計学的有意差が認められた一般状態所見の発生頻度を表 T-18-2 に示す。

表 T-18-2. 一般状態所見の発生頻度

性別	雄					雌				
	0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
投与量 (ppm)	0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
行動: 自発運動の減少	9	9	8	9	5	7	↑17	6	8	8
呼吸: 呼吸緩徐	9	9	8	8	5	7	↑17	7	10	9
皮膚: 腫瘍	25	28	31	31	21	15	22	11	↑25	↑27
被毛: 脱毛	2	4	↑8	6	6	16	8	11	11	↑26
汚れ	5	5	5	5	3	5	↑14	1	3	6
眼球: 混濁	4	7	3	5	↑13	1	↑8	3	3	2
四肢: 胼胝	6	7	↓0	2	↓0	0	0	0	0	0

Fisher 直接確率検定 ↑ ↓:  $p \leq 0.05$

600 ppm 投与群の雌で被毛の脱毛の発生頻度の有意な増加が認められた。病理組織学的検査において脱毛との関連が考えられる毛のう周囲炎が観察されており、検体投与による影響と考えられた。

一方、600 ppm 投与群の雄で眼球の混濁、120 および 600 ppm 投与群の雌で皮膚の腫瘍の発生頻度の増加が認められたが、病理組織学的検査において対応する所見(眼球白濁: 角膜炎や白内障、皮膚腫瘍: 皮膚、皮下、乳腺等の増殖性病変や炎症性病変)の有意な増加はみられなかったことから、特定の組織学的変化の発生の増加を示すものではなく、偶発的な変化と考えられた。その他の所見の発生頻度の増減については、毒性学的意義のない頻度の減少あるいは投与量との関連のない変化であり、検体投与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株式会社にある。

体重変化： 投与 1～13 週までは毎週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回の頻度ですべての動物の体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差がみられた週の体重を表 T-18-3 に示す。

表 T-18-3. 体重

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		10	20	120	600	10	20	120	600
検査 時期 (週)	1				↑ 103			↑ 103	↑ 106
	2				↑ 104			↑ 103	↑ 107
	3				↑ 105			↑ 104	↑ 107
	4				↑ 105			↑ 104	↑ 106
	5				↑ 106			↑ 104	↑ 108
	6			↑ 103	↑ 106			↑ 104	↑ 107
	7			↑ 103	↑ 107			↑ 104	↑ 106
	8			↑ 103	↑ 106			↑ 104	↑ 107
	9			↑ 103	↑ 107			↑ 104	↑ 107
	10			↑ 103	↑ 107			↑ 104	↑ 106
	11			↑ 103	↑ 106			↑ 103	↑ 106
	12			↑ 103	↑ 106			↑ 104	↑ 106
	13				↑ 106			↑ 104	↑ 106
	16			↑ 103	↑ 105			↑ 103	↑ 104
	20			↑ 103	↑ 105			↑ 103	↑ 105
	24			↑ 102	↑ 104				↑ 104
	28				↑ 104			↑ 103	↑ 104
	32				↑ 104			↑ 103	↑ 104
	36				↑ 104				↑ 103
	40				↑ 104			↑ 103	↑ 103
	44				↑ 104			↑ 103	↑ 103
	48				↑ 104			↑ 104	↑ 104
	52				↑ 103			↑ 103	↑ 104
	56				↑ 103			↑ 104	↑ 104
60							↑ 104	↑ 104	
64				↑ 103					
88				↑ 104					
92				↑ 104					
96	↑ 104			↑ 105					
100				↑ 105					
104				↑ 104					

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ :  $p \leq 0.05$ 、↑ :  $p \leq 0.01$

600 ppm 投与群の雄では投与期間を通じて対照群に比べ体重が高値で推移し、投与 60 週および投与 68～84 週を除き統計学的有意差が認められた。一方、雌では投与 60 週

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。

までは雄と同様に体重の有意な高値が認められたが、その後、体重増加量が減少し(投与 60 週から 104 週までの体重増加量: 対照群 53 g、600 ppm 投与群 40 g)、投与終了時(投与 104 週)では対照群とほぼ同程度の値となった。120 ppm 投与群の雄では投与 6~24 週、雌では投与 1~60 週に体重の有意な高値がほぼ持続的に認められた。120 および 600 ppm 投与群における体重への影響と検体投与との関連については、次項「摂餌量および食餌効率」の末尾に記載した。

その他、雄の 10 ppm 投与群で投与 96 週に体重の有意な高値が認められたが、投与量との関連のない一過性の変化であり、偶発的な変化と考えられた。

摂餌量および食餌効率: すべての動物の摂餌量を投与 1~13 週までは毎週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で測定した。また、投与 13 週までの各群の平均体重増加量および平均摂餌量から食餌効率を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差がみられた週の摂餌量を表 T-18-4 に示す。

600 ppm 投与群の雌雄では投与期間中の多くの時期に摂餌量が有意に増加し、また、120 ppm 投与群の雌雄でも摂餌量の有意な増加が散見された。

一方、10 および 20 ppm 投与群の雌雄でも摂餌量の有意な増減が散見されたが、一過性に認められた変化であり、偶発的な変化と考えられた。

食餌効率には、雌雄ともにいずれの投与群でも有意な変化は認められなかった。

雌雄の 120 および 600 ppm 投与群で認められた体重の高値は、検体投与の影響によって摂餌量が増加したことによると考えられたが、体重および摂餌量の高値は検体の毒性影響を示す変化ではないと判断された。一方、雌の 600 ppm 投与群の投与期間後半では、摂餌量の高値が持続しているにも係らず、体重増加は対照群に比べて減少しており、検体投与の影響として体重増加抑制がもたらされた可能性が考えられた。

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 T-18-4. 摂餌量

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	10	20	120	600	10	20	120	600
検査時期 (週)	1	↓ 97							
	2			↑ 104	↑ 107	↑ 103		↑ 105	↑ 108
	3				↑ 106			↑ 105	↑ 108
	4				↑ 107			↑ 105	↑ 108
	5				↑ 109			↑ 105	↑ 109
	6				↑ 108				↑ 107
	7				↑ 108				
	8			↑ 104	↑ 110				↑ 107
	9				↑ 106			↑ 105	↑ 109
	10			↑ 104	↑ 108				↑ 105
	11				↑ 107				
	12			↑ 104	↑ 107			↑ 106	↑ 109
	13				↑ 108			↑ 106	↑ 106
	16				↑ 106				↑ 107
	20				↑ 106			↑ 105	↑ 109
	24				↑ 106				↑ 106
	28			↑ 104	↑ 109				↑ 105
	32				↑ 104				
	36				↑ 107				↑ 103
	40				↑ 107				↑ 104
	44		↑ 104	↑ 104	↑ 109				
	48				↑ 106			↑ 105	↑ 107
	52				↑ 107				↑ 107
	56				↑ 106		↑ 107	↑ 109	↑ 109
	60				↑ 105				↑ 108
	64				↑ 107				↑ 105
	68		↑ 104	↑ 104	↑ 106				↑ 110
	72			↑ 104	↑ 107				↑ 108
76				↑ 105				↑ 109	
80			↑ 106	↑ 110				↑ 110	
84				↑ 106				↑ 109	
88				↑ 107				↑ 112	
92			↑ 108	↑ 108				↑ 112	
96				↑ 109				↑ 112	
100								↑ 116	
104								↑ 114	

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑ :  $p \leq 0.01$



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。

検体摂取量： 投与期間中の検体摂取量は表 T-18-5 のとおりであった。

表 T-18-5. 検体摂取量

投与量(ppm)		10	20	120	600
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.366	0.735	4.45	22.5
	雌	0.470	0.940	5.64	29.3

血液学的検査： 104 週投与終了後のすべての生存動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数 (WBC)、白血球分画 [リンパ球数 (Lym)、好中球数 (Neu)、単球数 (Mono)、好酸球数 (Eos)、好塩基球数 (Baso)、大型非染色球数 (LUC)]

また、メイグリュンワルド・ギムザ染色を施した血液塗抹標本を作製し、LUC が  $0.3 \times 10^3/\mu\text{L}$  以上であった個体について白血病細胞の有無を鏡検した。投与 52 および 78 週後にもすべての生存動物を対象として、尾端切断によって血液を採取して血液塗抹標本を作製したが、104 週投与終了後の検査で検体投与に関連した造血器系腫瘍を疑わせる変化が認められなかったため、この標本は鏡検しなかった。投与期間中の切迫殺動物については、尾端切断によって血液を採取して血液塗抹標本を作製して鏡検によって以下の白血球百分率を求めた。

リンパ球 (Lym)、好中球 (Neu) [桿状核好中球 (Stab)、分葉核好中球 (Seg)]、単球 (Mono)、好酸球 (Eos)、好塩基球 (Baso)、その他

104 週後の検査において対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表 T-18-6 に示す。

表 T-18-6. 血液学的検査値 (104 週後)

性別	雄				雌			
	10	20	120	600	10	20	120	600
WBC				↑ 116				
白血球分画								
Lym				↑ 114				
Neu				↑ 121				↑ 221
Mono				↑ 117				↑ 140
Baso								↓ 10
LUC								↑ 650

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↓ :  $p \leq 0.01$

600 ppm 投与群の雌雄で Neu および Mono の有意な増加がみられ、さらに、雄では WBC および Lym の有意な増加が認められた。検査対象にはこれらの項目に異常値を

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。

示す自然発生性の単核細胞性白血病の動物が含まれていたが、異常値を除いて評価した場合でもこれらの項目に有意差は認められており、検体投与の影響と考えられた。病理組織学的検査において毛のう周囲炎が検体投与の影響として観察されているが、雌のみに認められた変化であり、一部の毛のう周囲への軽度の炎症細胞の浸潤がこれらの細胞の増加を引き起こしたとは考えられなかった。

一方、600 ppm 投与群の雌で認められた LUC の高値は、自然発生性の単核細胞性白血病による異常値を除いて評価した場合でも、順位変換後の有意差検定において有意に高値であった。しかし、600 ppm 投与群の群平均値 ( $0.09 \times 10^3 \mu\text{L}$ ) は対照群の値 ( $0.11 \times 10^3 \mu\text{L}$ ) とほぼ同等であり、後述の病理組織学的な検査結果から検体投与に起因する白血病の誘発は認められなかった。したがって、600 ppm 投与群の雌の LUC の高値に毒性学的意義はないと考えられた。また、同群の雌で認められた Baso の有意な低値は、同様に異常値を除いて評価した場合、対照群との差は非常に小さく (対照群:  $0.02 \times 10^3 \mu\text{L}$ , 600 ppm 投与群:  $0.01 \times 10^3 \mu\text{L}$ )、毒性学的意義のない変化と判断した。

**臓器重量:** 104 週投与終了後のすべての生存動物のうち各群雌雄 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮  
対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を表 T-18-7 に示す。

表 T-18-7. 臓器重量

性別	雄				雌			
	10	20	120	600	10	20	120	600
最終体重			(106)	↑ 108				
心臓	重量		↑ 119	↑ 145			↑ 115	↑ 142
	対体重比		↑ 115	↑ 133			↑ 116	↑ 139
肝臓	重量		↑ 115	↑ 144				↑ 139
	対体重比			↑ 133				↑ 137
甲状腺	重量			↑ 187				
	対体重比			↑ 172	↑ 156			
卵巣	重量							↑ 149
	対体重比							↑ 146
脳	対体重比							↓ 92
腎臓	重量			↑ 114				↑ 110
副腎	重量							↑ 113
精巣上体	重量			↑ 126				
子宮	重量					↓ 61		
	対体重比					↓ 62		

表中の数値は対照群を 100 とした時の相対値。括弧付きの数値は変動傾向が認められたものを示す。

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$  ↑ :  $p \leq 0.01$

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。

120 ppm 以上の投与群の雌雄で心臓重量（重量および対体重比）の有意な増加が認められ、さらに 600 ppm 投与群の雌雄で肝臓、雄で甲状腺、雌で卵巣重量（重量および対体重比）の有意な増加が認められた。いずれも検体投与の影響と考えられた。また、同群の雌で腎臓および副腎重量の増加が認められた。対体重比の有意な増加は伴わなかったものの、最終体重に変化が認められなかったことから、検体投与の影響と判断した。

一方、雄の 120 ppm 投与群での肝臓重量の高値および 600 ppm 投与群での腎臓および精巣上体重量の高値ならびに脳の対体重比の低値は、最終体重の高値または高値傾向によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。その他、雌の 20 ppm 投与群における子宮重量（重量および対体重比）の低値は、投与量との関連がみられず、検体投与による影響ではないと考えられた。

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

対照群と比べ統計学的有意差が認められた所見を表 T-18-8 に示す。

600 ppm 投与群の雄で腎臓の表面粗造（最終屠殺動物）および肝臓の斑点（死亡・切迫殺動物および全動物）ならびに雌で脱毛（最終屠殺動物および全動物）の発生頻度が有意に増加し、いずれも関連が考えられる病理組織学的変化が認められており、検体投与の影響と考えられた。また、同群の雄の最終屠殺動物で赤色眼脂の発生頻度の有意な増加が認められ、高用量群における明らかな頻度の増加であり、検体投与の影響と考えられた。

一方、最終屠殺動物および全動物で認められた雌の 120 および 600 ppm 投与群の皮膚の腫瘍ならびに雄の 600 ppm 投与群の眼球白濁の発生頻度の有意な増加については、病理組織学的検査において対応する特定の病変（皮膚腫瘍：皮膚、皮下、乳腺等の増殖性病変や炎症性病変、眼球白濁：角膜炎や白内障）の発生頻度の増加はみられず、検体投与との関連のない偶発的な変化と考えられた。その他、検体投与群で認められた剖検所見の発生頻度の有意な増減は、発生頻度の減少あるいは用量と関連のない変化であったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

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 T-18-8. 肉眼的病理所見の発生頻度

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
	皮膚	腫瘤	2	5	2	↑6	3	2	10	1	4	8
	肝臓	退色	0	2	↑3	0	0	1	4	0	2	2
		斑点	0	0	0	0	↑3	0	3	1	1	1
	精巣	軟化	6	3	2	4	↓0					
	下垂体	斑点	0	↑4	0	0	0					
		腫瘤	7	↓1	2	3	3	2	4	5	4	5
胸腔	胸水	0	0	0	↑4	0	0	1	1	0	1	
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
	外観	赤色眼脂	3	2	2	3	↑11	8	2	6	8	6
	皮膚	脱毛	0	3	1	2	2	7	4	8	6	↑25
		胼胝	4	7	↓0	2	↓0	0	0	0	0	0
		腫瘤	22	20	27	24	17	12	12	9	↑19	↑19
	腎臓	表面粗造	2	1	0	1	↑9	1	1	0	2	4
	精巣	萎縮	4	4	4	5	↓0					
		実質内白色腫瘤	27	32	↑39	35	25					
	精巣上体	軟化	26	31	35	31	↓17					
眼球	白濁	4	6	3	4	↑12	1					
全動物	臓器	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
	皮膚	脱毛	2	4	2	3	3	7	5	8	9	↑26
		胼胝	5	7	↓0	2	↓0	0	0	0	0	0
		腫瘤	24	25	29	30	20	14	22	10	↑23	↑27
	脾臓	腫大	5	8	6	5	↓0	7	12	4	3	5
	肝臓	斑点	3	1	0	3	↑10	13	9	11	9	15
	精巣	軟化	18	20	12	17	↓9					
		萎縮	7	5	8	9	↓1					
		実質内白色腫瘤	28	35	↑42	36	27					
精巣上体	軟化	30	34	37	32	↓17						
眼球	白濁	4	7	3	5	↑13						1

Fisher 直接確率検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

病理組織学的検査：0 および 600 ppm 群の全動物ならびに 10、20 および 120ppm 群の死亡・切迫殺動物から採取した下記に示す臓器・組織を対象として、病理標本を作製し、鏡検した。また、10、20 および 120 ppm 群の最終屠殺動物については、雌雄の甲状腺、心臓、肝臓、腎臓、副腎、肉眼的異常部位および雌の皮膚（腰背部）を同様に検査した。

脳（大脳、小脳、橋および延髄）、脊髓（頸部、胸部および腰部）、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髓（胸骨および大腿骨）、膝

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。

関節、リンパ節（頸部および腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺（顎下腺および舌下腺）、食道、胃（前胃および腺胃）、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺（気管支を含む）、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮（角部および頸部）、膺、眼球（網膜および視神経を含む）、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）、肉眼的異常部位

#### [非腫瘍性病変]

発生頻度が対照群と比べ統計学的に有意に変動した非腫瘍性病変を表T-18-12に示す。

心臓では、120 および 600 ppm 投与群の雌雄において最終屠殺動物および全動物で心筋線維化の発生頻度の有意な増加が認められ、さらに、雌の 600 ppm 投与群では死亡・切迫殺動物でも発生頻度の有意な増加がみられた。甲状腺では、600 ppm 投与群の雌雄において最終屠殺動物および全動物でびまん性ろ胞上皮細胞過形成の発生頻度の有意な増加が認められ、さらに、雄では死亡・切迫殺動物でも発生頻度の有意な増加がみられた。いずれも本剤のラットを用いた1年間反復投与毒性試験（資料 T-16）でも観察されている所見であり、検体投与の影響と考えられた。

また、雌の最終屠殺動物および全動物においては、肝臓で胆管過形成の発生頻度が120 および 600 ppm 投与群で有意に増加し、腎臓で慢性腎症の発生頻度が 600 ppm 投与群で有意に増加した。一方、雄では、これらの所見がほぼすべての動物で観察され、発生頻度に有意な差は認められなかったが、その病変の程度（グレード）は、胆管過形成では 120 および 600 ppm 投与群、慢性腎症では 600 ppm 投与群で有意に高くなった（表 T-18-9 および T-18-10）。胆管過形成の発生頻度の増加あるいはグレードの重篤化は本剤のラットを用いた1年間反復投与毒性試験（資料 T-16）の 600 ppm 投与群でも観察されており、検体投与の影響と考えられた。慢性腎症は同1年間試験では観察されなかったものの、尿細管好塩基性化が認められており、検体投与の継続および動物の老齢化に伴いより強い続発病変である慢性腎症の発生頻度の増加あるいはグレードの重篤化がもたらされたと考えられた。

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 T-18-9. 雄の肝臓の胆管過形成のグレード別発生頻度

検査時期	投与量(ppm)	0	10	20	120	600
最終層殺	グレード -	0	0	0	0	0
	+	6	2	6	0	0
	++	31	39	38	29	21
	+++	1	0	0	11	22
	統計検定				↑	↑
全動物	グレード -	0	0	1	0	0
	+	13	8	8	1	2
	++	36	42	41	37	25
	+++	1	0	0	12	23
	統計検定				↑	↑

グレード: -, 変化なし, +; 軽度, ++; 中等度, +++; 重度  
Mann-Whitney の U 検定 ↑:  $p \leq 0.01$

表 T-18-10. 雄の腎臓の慢性腎症のグレード別発生頻度

検査時期	投与量(ppm)	0	10	20	120	600
最終層殺	グレード -	1	2	1	0	0
	+	28	27	32	25	10
	++	6	8	7	10	22
	+++	3	4	4	5	11
	統計検定					↑
全動物	グレード -	5	9	4	3	2
	+	31	29	34	28	12
	++	8	8	7	12	23
	+++	6	4	5	7	13
	統計検定					↑

グレード: -, 変化なし, +; 軽度, ++; 中等度, +++; 重度  
Mann-Whitney の U 検定 ↑:  $p \leq 0.01$

副腎では、雄の全動物では 120 および 600 ppm 投与群、最終層殺動物では 600 ppm 投与群で髄質過形成の発生頻度の有意な増加が認められた。一方、雌では 600 ppm 投与群の最終層殺動物で限局性皮質脂肪化の発生頻度が有意に増加し、600 ppm 投与群に認められる明らかな発生頻度の増加であったことから、検体投与の影響と考えられた。皮膚では、600 ppm 投与群の雌において最終層殺動物および全動物で毛のう周囲炎の発生頻度の有意な増加が認められた。毛のう周囲炎は、対照群にも観察される軽度の炎症細胞の浸潤像であるが、その発生頻度が明らかに増加しており、検体投与の

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株式会社にある。

影響と考えられた。また、対照群および検体投与群の動物の脱毛部位の多くで観察されており、脱毛の増加に関連する変化と考えられた。

なお、雌の 600 ppm 投与群の死亡・切迫殺動物で認められた腰部脊髄の神経根神経症の発生頻度の有意な増加は、最終屠殺動物および全動物で発生頻度の増加がみられず、検体投与に関連のない偶発的な変化と考えられた。その他、検体投与群で認められた非腫瘍性病変の発生頻度の有意な増減は、発生頻度の減少あるいは用量と関連のない変化であったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表 T-18-13 に示す。また、対照群に比べ統計学的に有意な発生頻度の変動が認められた腫瘍性病変について表 T-18-11 に示す。

雄において、精巣の間細胞腫が 10 および 20 ppm 投与群の死亡・切迫殺動物、心臓の神経鞘腫が 20 ppm 投与群の最終屠殺動物および全動物で発生頻度の有意な増加が認められたが、いずれの所見も投与量との関連がみられず、偶発的な変化と考えられた。その他、いずれの投与群でも発生頻度が有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

表 T-18-11. 統計学的に有意な発生頻度の変動が認められた腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
死亡・ 切迫殺	精巣	検査動物数	12	9	6	10	7					
		間細胞腫(B)	0	↑ 4	↑ 3	2	1					
最終 屠殺	心臓	検査動物数	38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
		神経鞘腫(B)	0	4	↑ 6	1	1	0	0	0	0	0
全動物	全身性 腫瘍	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
		単核細胞性白血病(M)	4	6	5	4	0	8	8	↓ 2	↓ 2	↓ 2
	皮膚	検査動物数	50	32 <sup>b)</sup>	34 <sup>b)</sup>	34 <sup>b)</sup>	50	50	50	49	50	50
		線維腫(B)	11	11	12	13	↓ 4	0	1	0	1	0
	心臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	49	50
		神経鞘腫(B)	0	4	↑ 6	1	1	0	1	0	0	0

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。<sup>b)</sup> 全ての死亡・切迫殺動物および肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。いずれも統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定 ↑ ↓:  $p \leq 0.05$

以上の結果から、本剤のラットに対する 104 週間飼料混入投与による発がん性試験の結果、いずれの用量群でも検体投与による腫瘍性病変の発生頻度の増加はなく、稀な腫瘍の発生や腫瘍発生の早期化は認められず、検体のラットにおける発がん性は陰性であると結論した。一般毒性としては、120 ppm 以上の投与群の雌雄で心臓重量の増加し、心筋線維化が認められた。また、肝臓で胆管過形成の発生頻度の増加あるいはグレードの重篤化がみられた。雄では副腎の髓質過形成も認められた。さらに、600 ppm 投与群で

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。  
は、雌雄で Neu および Mono の増加、肝臓重量の増加がみられ、病理組織学的には甲状腺のびまん性ろ  
胞上皮細胞過形成および腎臓の慢性腎症の発生頻度の増加ないしはグレードの重篤化が認められた。ま  
た、雄では WBC および Lym の増加、甲状腺重量の増加、腎臓の表面粗造、肝臓の斑点および赤色眼脂  
雌では体重増加抑制、卵巣、腎臓および副腎重量の増加、副腎の限局性皮質脂肪化、脱毛および毛のう  
周囲炎が認められた。したがって、当該試験条件下における無毒性量は雌雄とも 20 ppm (雄 0.735  
mg/kg/day、雌 0.940 mg/kg/day) と判断した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-18-12. 非腫瘍性病変の発生頻度

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
死亡・切迫殺	心臓	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	11	12
		心筋線維化	5	3	3	6	5	0	2	1	3	↑6
	甲状腺	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
		C細胞過形成	3	4	↑5	4	2	3	7	4	5	1
	腎臓 (腰部)	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
		神経根神経症	4	1	3	5	3	0	2	1	3	↑6
最終屠殺	皮膚 (腰背部)	検査動物数	38	2 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	43	43	30	42	38	38
		毛のう周囲炎	0	0	0	1	0	4	5	5	7	↑26
	脾臓	検査動物数	38	6 <sup>a)</sup>	3 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	43	43	2 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	38
		髓外造血亢進	9	1	0	0	↓2	19	0	1	0	19
	心臓	検査動物数	38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
		心筋線維化	30	37	38	↑39	↑43	9	5	14	↑19	↑35
	肝臓	検査動物数	38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
		胆管過形成	38	41	44	40 <sup>*</sup>	43 <sup>*</sup>	21	15	26	↑33	↑34
		変異肝細胞巣(好塩基性細胞)	34	35	33	30	40	26	23	28	↑32	25
	腎臓	検査動物数	38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
		慢性腎症	37	39	43	40	43 <sup>*</sup>	17	10	12	21	↑29
	精巣上体	検査動物数	38	31 <sup>a)</sup>	36 <sup>a)</sup>	31 <sup>a)</sup>	43					
		乏精子症	37	31	36	31	↓31					
	甲状腺	検査動物数	38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
		C細胞過形成	20	22	28	25	↓13	23	18	↑32	17	↓12
		びまん性ろ胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	↑24	0	0	0	0	↑33
	副腎	検査動物数	38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
		限局性皮質脂肪化	8	6	13	10	12	21	12	17	21	↑29
		髓質過形成	13	16	16	22	↑29	7	1	5	6	12
	全動物	皮膚 (腰背部)	検査動物数	50	11 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	50	50	50	49	50
毛のう周囲炎			0	0	0	1	1	4	5	5	8	↑28
脾臓		検査動物数	50	15 <sup>b)</sup>	9 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	50	50	22 <sup>b)</sup>	9 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	50
		髓外造血亢進	12	3	1	4	↓3	21	7	4	6	24
心臓		検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	49	50
		心筋線維化	35	40	41	↑45	↑48	9	7	15	↑22	↑41

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。<sup>b)</sup> 全ての死亡・切迫殺動物および肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。いずれも統計検定は実施せず。<sup>\*</sup> 程度の重篤化(表 T-18-9 および表 T-18-10 を参照)

Fisher 直接確率検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

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 T-18-12. 非腫瘍性病変の発生頻度(続き)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
全 動 物	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
		胆管過形成	50	50	49	50*	50*	25	25	31	↑41	↑42
		非再生性肝細胞過形成	2	2	7	3	1	17	↓8	18	13	12
		変異肝細胞巢(好塩基性細胞)	37	36	33	31	43	27	27	30	↑36	28
	腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
		慢性腎症	45	41	46	47	48*	18	14	16	23	↑35
	精巣上体	検査動物数	50	40 <sup>b)</sup>	42 <sup>b)</sup>	41 <sup>b)</sup>	50					
		乏精子症	46	38	41	39	↓36					
	甲状腺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
		C細胞過形成	23	26	↑33	29	15	26	25	↑36	22	↓13
		びまん性ろ胞上皮細胞過形成	0	0	0	0	↑27	0	0	0	0	↑35
	副腎	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
		髓質過形成	15	18	18	↑25	↑32	7	4	6	6	13

<sup>b)</sup> 全ての死亡・切迫殺動物および肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。統計検定は実施せず。\*程度の重篤化(表 T-18-9 および表 T-18-10 を参照)

Fisher 直接確率検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

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 T-18-13. 腫瘍性病変の発生頻度

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
死亡・ 切迫殺	全身性 腫瘍	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
		悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		単核細胞性白血病(M)	3	4	3	2	0	2	6	1	1	1
	皮膚	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
		乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0
		線維腫(B)	2	0	1	3	0	0	0	0	0	1
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	乳腺	検査動物数	12	9	6	9	7	7	20	7	12	12
		線維腺腫(B)	0	0	1	0	0	1	7	1	3	3
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
	骨髄	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
		線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	11	12
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
		悪性脊索腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		骨肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	前胃	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	11	12
		乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	腺胃	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	11	12
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	11	12
		島細胞腺腫(B)	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0
腺房細胞腺癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
腎臓	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12	
	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher 直接確率検定で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-18-13. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌																																						
	投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600																																		
死亡・ 切迫殺	膀胱	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12																																		
		移行上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1																																		
		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0																																		
	精巢	検査動物数	12	9	6	10	7	/																																						
		セルトリ細胞腫(B)	1	0	0	0	0																																							
		間細胞腫(B)	0	↑ 4	↑ 3	2	1																																							
	前立腺	検査動物数	12	9	6	10	7						/																																	
		腺腫(B)	0	1	0	0	0																																							
	包皮腺	検査動物数	-	1 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	-	1 <sup>a)</sup>											/																												
		癌(M)	-	1	1	-	1																																							
	子宮角	検査動物数	/																				7	20	7	12	12																			
		腺癌(M)																					0	0	0	0	1																			
		平滑筋肉腫(M)																					0	0	0	0	1																			
		子宮内膜間質ポリープ(B)																					1	5	2	3	1																			
	子宮頸部	検査動物数																					/					7	20	7	12	12														
		平滑筋腫(B)																										0	1	0	0	0														
		平滑筋肉腫(M)																										0	0	0	0	1														
		子宮内膜間質ポリープ(B)																										0	1	0	0	1														
		悪性神経鞘腫(M)																										1	1	1	1	0														
	膣	検査動物数																										/					7	20	7	12	12									
		平滑筋肉腫(M)																															0	0	0	0	1									
		悪性神経鞘腫																															0	1	0	0	0									
	陰核腺	検査動物数																															/					-	-	-	1 <sup>a)</sup>	3 <sup>a)</sup>				
		腺腫(B)																																				-	-	-	0	1				
癌(M)		-																																				-	-	1	2					
下垂体	検査動物数	12																																				9	6	10	7	7	20	7	12	12
	前葉腺腫(B)	6																																				2	2	3	3	2	5	5	3	5
	前葉腺癌(M)	0						0	0	0	0	0																										0	0	1	0					
甲状腺	検査動物数	12						9	6	10	7	7																										20	7	12	12					
	C細胞腺腫(B)	1						4	0	1	1	0																										4	0	0	0					
	C細胞癌(M)	1						0	0	0	0	1	0	0	0	0																														
	ろ胞細胞癌(M)	1						0	0	0	0	0	1	0	0	0																														

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定 ↑:  $p \leq 0.05$

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 T-18-13. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
死亡・切迫殺	副腎	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
		褐色細胞腫(B)	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0
		悪性褐色細胞腫・複合型(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	大脳	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
		稀突起膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性髄膜腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	橋	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
		稀突起膠細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脊髓	検査動物数	12	9	6	10	7	7	20	7	12	12
		稀突起膠細胞腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腔	検査動物数	-	-	-	-	-	-	-	1 <sup>a)</sup>	-	1 <sup>a)</sup>
		脂肪肉腫(M)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	0
	腹腔	検査動物数	-	-	2 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-
		悪性中皮腫(M)	-	-	2	0	1	-	-	-	-	-
最終層殺	全身性腫瘍	検査動物数	38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
		単核細胞性白血病(M)	1	2	2	2	0	6	2	1	1	1
	皮膚	検査動物数	38	23 <sup>a)</sup>	28 <sup>a)</sup>	24 <sup>a)</sup>	43	43	30	42	38	38
		乳頭腫(B)	1	0	2	0	2	1	0	0	1	1
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	5	1	2	5	5	0	0	1	0	1
		基底細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		基底細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫(B)	0	0	3	1	0	0	0	0	1	0
		皮脂腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	9	11	11	10	4	0	1	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	1	3	1	0	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	38	5 <sup>a)</sup>	3 <sup>a)</sup>	6 <sup>a)</sup>	43	43	11 <sup>a)</sup>	6 <sup>a)</sup>	17 <sup>a)</sup>	38
		線維腺腫(B)	3	2	2	3	0	11	11	6	15	14
	脾臓	検査動物数	38	6 <sup>a)</sup>	3 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	43	43	2 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	38
		組織球形肉腫(M)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-18-13. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
最終 屠殺	胸腺	検査動物数	38	-	-	-	43	43	-	-	-	38
		胸腺腫(B)	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	骨	検査動物数	38	-	-	-	43	43	1 <sup>a)</sup>	-	1 <sup>a)</sup>	38
		悪性脊索腫(M)	0	-	-	-	0	0	0	-	0	1
	肺	検査動物数	38	1 <sup>a)</sup>	-	1 <sup>a)</sup>	43	43	1 <sup>a)</sup>	-	-	38
		腺腫(B)	0	0	-	1	1	0	1	-	-	0
	心臓	検査動物数	38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
		神経鞘腫(B)	0	4	↑ 6	1	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	口腔	検査動物数	-	-	-	-	1 <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-
		乳頭腫(B)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	舌	検査動物数	-	-	1 <sup>a)</sup>	-	1 <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-
		乳頭腫(B)	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-
	前胃	検査動物数	38	-	-	-	43	43	-	-	-	38
		扁平上皮癌(M)	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	小腸	検査動物数	38	1 <sup>a)</sup>	-	-	43	43	-	-	-	38
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	-	-	0	0	-	-	-	0
	大腸	検査動物数	38	-	-	-	43	43	-	-	-	38
		平滑筋肉腫(M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	肝臓	検査動物数	38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
		肝細胞腺腫(B)	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	検査動物数	38	-	-	-	43	43	-	-	-	38
		島細胞腺腫(B)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
		島細胞癌(M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
		腺房島細胞混合腺腫(B)	0	-	-	-	0	0	-	-	-	1
	腎臓	検査動物数	38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
移行上皮乳頭腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
移行上皮癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
腺腫(B)		0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	
脂肪腫(B)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
膀胱	検査動物数	38	-	-	-	43	43	-	-	1 <sup>a)</sup>	38	
	移行上皮乳頭腫(B)	0	-	-	-	0	1	-	-	1	0	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定 ↑:  $p \leq 0.05$

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 T-18-13. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌																																							
	投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600																																			
最終層殺	精巣	検査動物数	38	37 <sup>a)</sup>	43 <sup>a)</sup>	38 <sup>a)</sup>	43	/																																							
		間細胞腫(B)	28	32	42	35	31																																								
	前立腺	検査動物数	38	-	-	-	43						/																																		
		腺腫(B)	3	-	-	-	3																																								
	包皮腺	検査動物数	1 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	5 <sup>a)</sup>											/																													
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	1																																								
		腺腫(B)	0	1	1	0	2																																								
		癌(M)	1	0	1	1	0																																								
	卵巢	検査動物数	/																				43	-	4 <sup>a)</sup>	3 <sup>a)</sup>	38																				
		顆粒膜細胞腫(B)																					0	-	0	1	0																				
	子宮角	検査動物数																					/					43	10 <sup>a)</sup>	12 <sup>a)</sup>	8 <sup>a)</sup>	38															
		腺癌(M)																										0	1	0	2	1															
		子宮内膜間質ポリープ(B)																										10	7	6	3	13															
	子宮頸部	検査動物数																										/					43	-	-	-	38										
		子宮内膜間質ポリープ(B)																															1	-	-	-	0										
	陰核腺	検査動物数																															/					-	-	2 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	6 <sup>a)</sup>					
		腺腫(B)																																				-	-	0	2	2					
		癌(M)																																				-	-	1	0	1					
	下垂体	検査動物数																																				38	18 <sup>a)</sup>	19 <sup>a)</sup>	14 <sup>a)</sup>	43	43	19 <sup>a)</sup>	30 <sup>a)</sup>	31 <sup>a)</sup>	38
		前葉腺腫(B)																																				7	9	11	8	6	13	6	13	11	10
	甲状腺	検査動物数																																				38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
		C細胞腺腫(B)																																				13	16	22	13	13	7	4	12	6	5
		C細胞癌(M)																																				8	8	7	4	5	4	7	4	3	2
		ろ胞細胞腺腫(B)																																				0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		ろ胞細胞癌(M)																																				0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	検査動物数																																				38	41	44	40	43	43	30	42	38	38
皮質腺腫(B)		0						0	1	1	0	1																										0	0	1	0						
褐色細胞腫(B)		3						4	6	4	8	0																										0	0	1	1						
悪性褐色細胞腫(M)		0						2	2	0	1	0	0	1	0	0																															
大脳	検査動物数	38						1 <sup>a)</sup>	-	-	43	43	-	-	-	38																															
	悪性細網症(M)	0						0	-	-	0	0	-	-	-	1																															

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-18-13. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
最終層殺	外耳道	検査動物数	-	-	1 <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-	-	-
		扁平上皮癌(M)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
	腹腔	検査動物数	1 <sup>a)</sup>	2 <sup>b)</sup>	-	-	1 <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-
		悪性中皮腫(M)	1	1	-	-	1	-	-	-	-	-
全動物	全身性腫瘍	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
		悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		単核細胞性白血病(M)	4	6	5	4	0	8	8	↓ 2	↓ 2	↓ 2
	皮膚	検査動物数	50	32 <sup>b)</sup>	34 <sup>b)</sup>	34 <sup>b)</sup>	50	50	50	49	50	50
		乳頭腫(B)	1	0	2	1	2	1	0	0	1	1
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	5	2	2	6	5	1	0	1	0	1
		基底細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		基底細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		毛囊上皮腫(B)	0	0	3	1	0	0	0	0	1	0
		皮脂腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	11	11	12	13	↓ 4	0	1	0	1	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		脂肪腫(B)	1	2	2	2	1	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	1	3	2	0	1	0	0	0
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	50	14 <sup>b)</sup>	9 <sup>b)</sup>	15 <sup>b)</sup>	50	50	31 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	29 <sup>b)</sup>	50
		線維腺腫(B)	3	2	3	3	0	12	18	7	18	17
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
	骨髄	検査動物数	50	9 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	50
		線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	50	15 <sup>b)</sup>	9 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	50	50	22 <sup>b)</sup>	9 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	50
		組織球性肉腫(M)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺	検査動物数	50	9 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	11 <sup>b)</sup>	50
		胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。<sup>b)</sup> 全ての死亡・切迫殺動物および肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。いずれも統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定 ↓:  $p \leq 0.05$



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 T-18-13. 腫瘍性病変の発生頻度(続き)

検査 時期	性別	雄					雌					
		投与量(ppm)					投与量(ppm)					
		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600	
全動物	骨	検査動物数	50	9 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	21 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	50
		悪性脊索腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		骨肉腫(M)	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	検査動物数	50	10 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	11 <sup>b)</sup>	50	50	21 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	50
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫(B)	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
	心臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	49	50
		神経鞘腫(B)	0	4	↑ 6	1	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	口腔	検査動物数	-	-	-	-	1 <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-
		乳頭腫(B)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	舌	検査動物数	-	-	1 <sup>a)</sup>	-	1 <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-
		乳頭腫(B)	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-
	前胃	検査動物数	50	9 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	11 <sup>b)</sup>	50
		乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺胃	検査動物数	50	9 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	11 <sup>b)</sup>	50
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	小腸	検査動物数	50	10 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	11 <sup>b)</sup>	50
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	大腸	検査動物数	50	9 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	20 <sup>b)</sup>	8 <sup>b)</sup>	11 <sup>b)</sup>	50
		平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
		肝細胞腺腫(B)	0	1	1	0	1	1	0	0	0	1
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
膵臓	検査動物数	50	9 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	11 <sup>b)</sup>	50	
	島細胞腺腫(B)	3	1	1	0	1	0	0	0	0	0	
	島細胞癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腺房細胞腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腺房膵島細胞混合腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。<sup>b)</sup> 全ての死亡・切迫殺動物および肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。いずれも統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定 ↑:  $p \leq 0.05$

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 T-18-13. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600
全 動 物	腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
		移行上皮乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		移行上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺腫(B)	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	50	9 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	50
		移行上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
	精巣	検査動物数	50	46 <sup>b)</sup>	49 <sup>b)</sup>	48 <sup>b)</sup>	50	/				
		セルトリ細胞腫(B)	1	0	0	0	0					
		間細胞腫(B)	28	36	45	37	32					
	前立腺	検査動物数	50	9 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	/				
		腺腫(B)	3	1	0	0	3					
	包皮腺	検査動物数	1 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	3 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	6 <sup>a)</sup>	/				
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	1					
		腺腫(B)	0	1	1	0	2					
		癌(M)	1	1	2	1	1					
	卵巢	検査動物数	/					50	20 <sup>b)</sup>	11 <sup>b)</sup>	15 <sup>b)</sup>	50
		顆粒膜細胞腫(B)						0	0	0	1	0
	子宮角	検査動物数	/					50	30 <sup>b)</sup>	19 <sup>b)</sup>	20 <sup>b)</sup>	50
		腺癌(M)						0	1	0	2	2
		平滑筋肉腫(M)						0	0	0	0	1
		子宮内膜間質ポリープ(B)						11	12	8	6	14
	子宮頸部	検査動物数	/					50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	50
		平滑筋腫(B)						0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫(M)						0	0	0	0	1
		子宮内膜間質ポリープ(B)						1	1	0	0	1
悪性神経鞘腫(M)		1						1	1	1	0	
膣	検査動物数	/					50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	50	
	平滑筋肉腫(M)						0	0	0	0	1	
	悪性神経鞘腫(M)						0	1	0	0	0	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。<sup>b)</sup> 全ての死亡・切迫殺動物および肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。いずれも統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-18-13. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査 時期	性別	雄					雌					
		投与量(ppm)					投与量(ppm)					
		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600	
全動物	陰核腺	検査動物数	/					-	-	2 <sup>a)</sup>	3 <sup>a)</sup>	9 <sup>a)</sup>
		腺腫(B)						-	-	0	2	3
		癌(M)						-	-	1	1	3
	下垂体	検査動物数	50	27 <sup>b)</sup>	25 <sup>b)</sup>	24 <sup>b)</sup>	50	50	39 <sup>b)</sup>	37 <sup>b)</sup>	43 <sup>b)</sup>	50
		前葉腺腫(B)	13	11	13	11	9	15	11	18	14	15
		前葉腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
		C細胞腺腫(B)	14	20	22	14	14	7	8	12	6	5
		C細胞癌(M)	9	8	7	4	5	5	7	4	3	2
		ろ胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		ろ胞細胞癌(M)	1	3	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50
		皮質腺腫(B)	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0
		褐色細胞腫(B)	4	4	7	5	9	0	1	0	1	1
		悪性褐色細胞腫(M)	0	2	2	0	1	0	0	1	0	0
		悪性褐色細胞腫・複合型(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	大脳	検査動物数	50	10 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	50
		稀突起膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性髄膜腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性細網症(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	橋	検査動物数	50	9 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	50
		稀突起膠細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脊髄	検査動物数	50	9 <sup>b)</sup>	6 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	50	50	20 <sup>b)</sup>	7 <sup>b)</sup>	12 <sup>b)</sup>	50
稀突起膠細胞腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
外耳道 皮脂腺	検査動物数	-	-	1 <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
	扁平上皮癌(M)	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	
胸腔	検査動物数	-	-	-	-	-	-	-	1 <sup>a)</sup>	-	1 <sup>a)</sup>	
	脂肪肉腫(M)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	0	
腹腔	検査動物数	1 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	-	-	-	-	-	
	悪性中皮腫(M)	1	1	2	0	2	-	-	-	-	-	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。<sup>b)</sup> 全ての死亡・切迫殺動物および肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。いずれも統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-18-13. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

性別		雄					雌					
		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600	
投与量(ppm)		0	10	20	120	600	0	10	20	120	600	
合計	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	50	50	
	腫瘍数	良性	88	97	124	97	92	53	54	47	53	63
		悪性	18	31	25	19	16	16	28	10	11	19
	腫瘍総数		106	128	149	116	108	69	82	57	64	82
	担腫瘍動物数	良性	45	49	50	47	44	33	30	35	33	36
		悪性	18	24	19	16	15	14	24	10	10	17
	担腫瘍動物数		50	50	50	49	45	41	41	38	36	43

Fisher 直接確率検定で有意差なし

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発がん性試験

(資料 T-19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

検体純度:

供試動物: ICR (Crj:CD1) 系マウス、開始時 5 週齢、体重: 雄 27.4~33.4 g、雌 22.7~28.6 g、  
1 群雌雄各 52 匹

投与期間: 78 週間 (18 ヶ月)

投与方法: 検体を 0、40、400 および 1600 ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって随時摂食させた。検体を混合した飼料は 4 週間に 1 回の頻度で調製した。

用量設定根拠:

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。また、腫瘤の触診ならびに下記に示す詳細な状態の観察を週 1 回実施した。

ケージ内: 興奮、鎮静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング: 取り扱い難さ、筋緊張の変化、振戦、眼瞼閉鎖、流涎、流涙、分泌物、  
眼球突出、体温の変化、呼吸異常音、被毛の変化、皮膚および可視  
粘膜の変化

ケージ外: 跳躍、旋回、痙攣、歩様異常、自発運動、呼吸、発声、立毛、異常姿勢、異常行動

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。

試験終了時の死亡率を表 T-19-1 に示す。

表T-19-1. 死亡率

投与量 (ppm)		0	40	400	1600
死亡率(%)	雄	37	37	29	35
	雌	19	33	25	23

ログランク検定で有意差なし

雌雄ともにいずれの投与量においても対照群と比較して有意な死亡率の変化はみられなかった。

一般状態観察において対照群と比較して発生頻度に統計学的有意差が認められた所見について表 T-19-2 に示す。

表 T-19-2. 一般状態所見の発生頻度

性別	雄				雌			
	0	40	400	1600	0	40	400	1600
投与量 (ppm)								
検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
皮膚：腫脹	8	6	4	5	8	6	3	↓ 2

Fisher 直接確率検定 ↓ :  $p \leq 0.05$

雌雄ともにいずれの投与群においても検体投与の影響と考えられる一般状態の変化は観察されなかった。なお、1600 ppm 投与群の雌で皮膚の腫脹の発生頻度に有意な低値が認められたが、発生頻度の低下であることから毒性影響ではないと判断した。

体重変化： 投与 1～13 週は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回の頻度ですべての生存動物の体重を測定した。

対照群と比較して統計学的有意差がみられた週の体重を表 T-19-3 に示す。

1600 ppm 投与群の雌で投与 32～78 週まで、投与 72 週を除き、体重は対照群と比較して有意に減少し、検体投与の影響と考えられた。

同群の雄で投与 68 週に体重の有意な増加が認められたが、1 時点のみに認められた一過性の変化であることから、検体投与との関連のない偶発的な変化と考えられた。

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T-19-3. 体重

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		40	400	1600	40	400	1600
検査 時期 (週)	32						↓ 92
	36						↓ 90
	40						↓ 90
	44						↓ 90
	48						↓ 89
	52						↓ 90
	56						↓ 91
	60						↓ 89
	64						↓ 90
	68			↑ 106			↓ 90
	76						↓ 91
	78						↓ 92

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↓ :  $p \leq 0.01$

摂餌量および食餌効率: すべての動物の摂餌量を投与 1~13 週間までは毎週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で測定した。また、投与 13 週までについて各群の平均体重増加量および平均摂餌量から食餌効率を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差がみられた週の摂餌量を表 T-19-4 に示す。

表 T-19-4. 摂餌量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		40	400	1600	40	400	1600
検査 時期 (週)	52					↑ 112	
	72						↑ 115

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ :  $p \leq 0.05$

雌の 1600 ppm 投与群で投与 72 週に、また 400 ppm 投与群で投与 52 週に摂餌量の有意な高値が認められたが、いずれも一過性の増加であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

また、投与 13 週間の食餌効率はいずれの投与群においても対照群と比較して明らかな差はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

検体摂取量： 投与期間中の平均検体摂取量は表 T-19-5 のとおりであった。

表 T-19-5. 検体摂取量

投与量(ppm)		40	400	1600
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	4.39	45.2	176
	雌	4.00	42.9	178

血液学的検査： 78 週投与終了後のすべての生存動物を対象として、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数 (WBC)、白血球分画 [リンパ球数 (Lym)、好中球数 (Neu)、単球数 (Mono)、好酸球数 (Eos)、好塩基球数 (Baso)、大型非染色球数 (LUC)]

また、メイグリュンワルド・ギムザ染色を施した血液塗抹標本を作製した。投与 52 週後にもすべての生存動物を対象として、尾端切断によって血液を採取して血液塗抹標本を作製したが、78 週投与終了後の検査で検体投与に関連した造血器系腫瘍を疑わせる変化が認められなかったため、これらの標本は鏡検しなかった。

また、投与期間中の切迫殺動物については、尾端切断によって血液を採取して血液塗抹標本を作製して鏡検によって以下の白血球百分率を求めた。

リンパ球 (Lym)、好中球 (Neu) [桿状核好中球 (Stab)、分葉核好中球 (Seg)]、単球 (Mono)、好酸球 (Eos)、好塩基球 (Baso)、その他

78 週後の検査において対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表 T-19-6 に示す。

表 T-19-6. 血液学的検査値

性別	雄			雌		
	40	400	1600	40	400	1600
白血球分画						
Neu			↑ 153			
Mono			↑ 153			
Eos						↓ 60

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ :  $p \leq 0.05$ 、↓ :  $p \leq 0.01$

雄の 1600 ppm 投与群で Neu および Mono の有意な増加が認められた。後述する病理組織学的検査において著しい Neu および Mono の動員を促すような炎症性の変化は観察されなかったが、高用量群に認められる明らかな変化であることから検体投与に関連する変化であると判断した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

一方、雌の 1600 ppm 投与群で Eos の有意な低値が認められたが、血液中の Eos は正常動物においても非常に少なく、また、対照群との差も僅かであった（対照群： $0.05 \times 10^3/\mu\text{L}$ 、1600 ppm 投与群： $0.03 \times 10^3/\mu\text{L}$ ）ことからこの変化に毒性学的意義はないと判断した。

臓器重量： 78 週投与終了後のすべての生存動物のうち各群雌雄 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差がみられた項目を表 T-19-7 に示す。

表 T-19-7. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		40	400	1600	40	400	1600
最終体重							(85)
肝臓	重量			↑ 171			↑ 159
	対体重比			↑ 161			↑ 189
脾臓	重量					↑ 158	↑ 163
	対体重比					(175)	(186)
心臓	対体重比						↑ 124
腎臓	対体重比						↑ 123

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値。括弧付きの数値は変動傾向が認められたものを示す。

Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ :  $p \leq 0.05$ 、↑ :  $p \leq 0.01$

雌雄の 1600 ppm 投与群で肝臓重量（重量および対体重比）の有意な増加がみられた。後述する肝臓の肉眼的病理所見および病理組織学的所見と対応した変化であり、検体の肝臓に対する影響を示す変化と考えられた。また、雌の 400 ppm 以上の投与群で脾臓重量の有意な増加がみられ、対体重比も増加傾向であった。後述のように雌の脾臓に検体投与による病理組織学的変化は認められなかったが、本剤のマウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 T-10）において雌の 400 ppm 以上の投与群で同様に重量増加が認められていることから、この脾臓重量の増加は検体投与の影響であると判断した。

その他の 1600 ppm 投与群の雌で認められた心臓および腎臓の対体重比の有意な高値は、最終体重の低値によるものであり、毒性学的意義はないと判断した。

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

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表 T-19-8 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日本農薬株式会社にある。

表 T-19-8. 肉眼的病理所見の発生頻度

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	40	400	1600	0	40	400	1600
死亡・切迫殺	臓器	所見\検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
	外観	外陰部被毛の汚れ	4	↑10	5	4	3	4	3	4
	皮膚	痂皮	0	↑6	3	1	0	0	0	0
		創傷	0	↑6	2	2	0	0	0	0
	脾臓	腫大	1	2	2	2	3	↑12	6	2
最終屠殺	臓器	所見\検査動物数	33	33	37	34	42	35	39	40
	皮膚	脱毛	7	6	7	6	9	14	↑18	↑21
		腫脹	4	2	2	1	7	5	2	↓0
	肝臓	斑点	1	3	2	↑10	2	1	1	4
		表面粗造	0	0	0	↑5	0	0	0	1
		腫瘤	10	12	15	↑25	6	3	3	9
	腺胃	壁肥厚	0	1	2	↑6	0	1	1	2
	脾臓	腫大	0	1	↑5	3	2	2	5	7
	肺	腫瘤	5	7	10	7	2	5	↑9	5
精のう	肥大	12	13	↓6	7					
全動物	臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	皮膚	脱毛	11	10	8	9	14	20	↑25	23
		腫脹	5	3	2	1	7	5	3	↓0
		創傷	2	↑8	3	2	0	0	0	0
	肝臓	斑点	1	4	4	↑10	3	3	2	5
		表面粗造	0	0	0	↑6	1	0	0	1
		腫瘤	19	19	21	↑33	7	4	3	10
	腺胃	壁肥厚	0	1	4	↑6	0	1	1	2
	脾臓	腫大	1	3	↑7	5	5	↑14	11	9
精のう	肥大	19	17	↓8	↓9					
凝固腺	肥大	18	17	↓9	↓9					

Fisher 直接確率検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

雄の 1600 ppm 投与群の最終屠殺動物および全動物で肝臓の斑点、表面粗造および腫瘤の発生頻度が対照群に比較して有意に増加した。後述する病理組織学的検査において同群の雄で認められた肝細胞腺腫、変異肝細胞巣ならびに肝炎を反映する変化と考えられた。また、雌では 1600 ppm 投与群の最終屠殺動物および 400 ppm 投与群の最終屠殺動物と全動物で皮膚の脱毛の発生頻度が対照群に比較して有意に増加した。一般状態の観察では皮膚の脱毛の発生頻度の有意な増加は認められず、また、脱毛の発

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。

生部位に特徴的な偏りはなく、病理組織学的検査においても脱毛部に特定の変化は観察されなかった。さらに、マウスおよびラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9 および T-10) およびラットを用いた1年間反復経口投与毒性試験(資料 T-16)において脱毛の発生頻度の増加は認められなかった。しかしながら、ラットを用いた発がん性試験(資料 T-18)において、雌の高用量(600 ppm)群で脱毛の発生頻度の増加が認められていることから、検体の長期投与と脱毛の発生の関連性を完全に否定することはできなかった。

一方、1600 ppm 投与群の雄の最終屠殺動物および全動物で腺胃の壁肥厚の発生頻度の有意な増加が認められたが、この所見に対応する病理組織学的所見である腺胃の粘膜上皮過形成の発生頻度に増加はみられず、また、その他の変化も認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と結論した。その他、投与群で認められた剖検所見の発生頻度の有意な変化は、発生頻度の減少あるいは用量と関連のない変化であったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

病理組織学的検査; 0 および 1600ppm 群の全動物ならびに 40 および 400ppm 群の死亡・切迫殺動物から採取した下記に示す臓器・組織を対象として、病理標本を作製し、鏡検した。また、40 および 400ppm 群の最終屠殺動物については、雌雄の肝臓および肉眼的異常部位、雄の脾臓、雌の甲状腺および副腎を同様に検査した。

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髓(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髓(胸骨および大腿骨)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺(気管支を含む)、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、凝固腺、卵巣、子宮(角部および頸部)、膈、眼球(網膜および視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部、雌のみ)、肉眼的異常部位

#### [非腫瘍性病変]

発生頻度が対照群と比べ統計学的に有意に変動した非腫瘍性病変を表T-19-10に示す。

肝臓においては、雌雄の1600 ppm 投与群の最終屠殺動物および全動物で変異肝細胞巢(好酸性細胞)、肝炎および脂肪化(雄は小葉周辺性、雌はびまん性。なお、雄は全動物のみで有意に増加)の発生頻度が有意に増加した。本剤のマウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験(資料 T-10)では4000 ppm 投与群の雄で肝細胞の脂肪化および単細胞壊死が観察されており、検体投与の影響が持続したことにより、脂肪化の拡大や、

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株式会社にある。

肝細胞の壊死と再生が繰り返された結果と考えられる肝炎の発生が促されたと考えられた。脾臓においては、雄で最終屠殺動物の 400 および 1600 ppm 投与群ならびに全動物の 1600 ppm 投与群で髄外造血亢進の発生頻度の増加が認められた。マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-10) において本剤が貧血様変化を誘発することが確認されており、脾臓の髄外造血亢進は検体によりもたらされた貧血様変化への反応であると考えられた。他の臓器については、雌の 1600 ppm 投与群の最終屠殺動物および全動物で甲状腺のろ胞上皮細胞肥大、最終屠殺動物、死亡・切迫殺動物および全動物で副腎の皮質束状帯細胞好酸性化の発生頻度が増加した。これらの所見は、マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-10) においても観察されており、高い用量群で明らかに発生頻度が増加していることから検体投与の影響と考えられた。その他に認められた非腫瘍性病変の発生頻度の有意な変化は、発生頻度の減少あるいは用量と関連のない変化であったことから、毒性的意義のない変化と考えられた。

#### [腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表 T-19-11 に示す。また、対照群に比べ統計学的に有意な発生頻度の増加が認められた腫瘍性病変について表 T-19-9 に示す。

雄の 1600 ppm 投与群の最終屠殺動物および全動物で肝臓の肝細胞腺腫の発生頻度が有意に増加した。本剤の変異原性試験はいずれも陰性であることから (資料 T-23、24 および 25)、この腫瘍の発生頻度の増加は遺伝毒性に起因した変化ではないと考えられた。一方、マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-10) において 4000 ppm 投与群の雌雄で肝臓に肝細胞の脂肪化および肥大とともに単細胞壊死の発生頻度の増加が認められている。加えて、本試験の 1600 ppm 投与群では最終屠殺動物の雌雄で肝炎が観察されている。肝細胞癌の発生頻度が対照群と比較して増加しなかったことおよび雌において肝細胞腺腫の発生増加が認められなかったことから、検体による肝の傷害からの肝細胞の再生が繰り返され、その結果、細胞増殖の亢進を介して肝臓腫瘍の自然発生の多い雄でのみ肝細胞腺腫の発生頻度の増加がもたらされたものと考えられた。なお、1600 ppm 投与群の雄の死亡・切迫殺動物において当該腫瘍の発生頻度の増加はなかったことから、腫瘍発生の早期化はなく、また当該腫瘍は投与期間途中の死亡原因にもならなかったと判断した。

その他、いずれの投与群にも発生頻度が有意に増加した腫瘍性病変はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表T-19-9. 統計学的に有意な発生頻度の変化が認められた腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	40	400	1600	0	40	400	1600
死亡 ・切 迫殺	臓器	所見\検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	3	7	6	6	0	0	1	0
		肝細胞癌(M)	5	↓ 0	1	1	0	0	0	0
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	33	33	37	34	42	35	39	40
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	7	8	10	↑ 21	2	2	2	4
		肝細胞癌(M)	4	1	3	6	0	0	0	0
全 動物	臓器	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	10	15	16	↑ 27	2	2	3	4
		肝細胞癌(M)	9	↓ 1	4	7	0	0	0	0

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher 直接確率検定 ↓:  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓:  $p \leq 0.01$ 。

以上の結果から、本剤のマウスに対する78週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、1600 ppm 投与群の肝臓において、雌雄で重量が増加し、雄では肉眼的に斑点、表面粗造および腫瘤が観察され、病理組織学的検査で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。また、非腫瘍性病変として雌雄で変異肝細胞巢(好酸性細胞)、肝炎および脂肪化が認められた。その他、400 ppm 以上の投与群の脾臓で雄は髄外造血亢進、雌は脾臓重量の増加が認められた。また、雌では肉眼的病理検査において皮膚の脱毛の発生頻度の増加がみられた。さらに、1600 ppm 投与群では、雄で Neu および Mono の増加、雌で体重の減少がみられ、病理組織学的検査で雌に副腎の皮質束状帯細胞好酸性化および甲状腺のろ胞上皮細胞肥大が認められた。したがって、当該試験条件下における無毒性量は雌雄とも40 ppm (雄 4.39 mg/kg/day、雌 4.00 mg/kg/day) と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-19-10. 非腫瘍性病変の発生頻度

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	40	400	1600	0	40	400	1600
死亡・切迫殺	骨髄 (胸骨)	検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
		造血亢進	3	5	3	4	5	5	2	↓ 1
	骨髄 (大腿骨)	検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
		造血亢進	3	6	3	4	5	5	2	↓ 1
	副腎	検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
		皮質束状帯細胞好酸性化	4	4	2	5	2	4	6	↑ 8
		皮髓境界部褐色色素沈着	5	2	5	7	7	7	7	↓ 3
		被膜下細胞過形成	6	5	7	7	7	11	↓ 2	6
最終層殺	肝臓	検査動物数	33	33	37	34	42	35	39	40
		変異肝細胞巢(好酸性細胞)	2	5	5	↑ 15	0	0	0	↑ 9
		肝炎	6	7	5	↑ 25	0	0	0	↑ 18
		小葉中心性肝細胞脂肪化	7	6	5	↓ 0	2	0	0	0
		びまん性肝細胞脂肪化	0	0	0	1	2	2	3	↑ 32
	脾臓	検査動物数	33	33	37	34	42	2 <sup>a)</sup>	5 <sup>a)</sup>	40
		髓外造血亢進	6	9	↑ 15	↑ 18	9	1	3	15
	甲状腺	検査動物数	33	0 <sup>a)</sup>	0 <sup>a)</sup>	34	42	35	39	40
		ろ胞上皮細胞肥大	4	-	-	7	6	2	5	↑ 32
	副腎	検査動物数	33	0 <sup>a)</sup>	0 <sup>a)</sup>	34	42	35	39	40
		皮質束状帯細胞好酸性化	0	-	-	2	0	0	1	↑ 6
		被膜下細胞過形成	16	-	-	10	32	31	↑ 37	26
	骨髄 (胸骨)	検査動物数	33	0 <sup>a)</sup>	0 <sup>a)</sup>	34	42	0 <sup>a)</sup>	0 <sup>a)</sup>	40
		造血亢進	5	-	-	↓ 0	2	-	-	4
	骨髄 (大腿骨)	検査動物数	33	0 <sup>a)</sup>	0 <sup>a)</sup>	34	42	0 <sup>a)</sup>	0 <sup>a)</sup>	40
		造血亢進	5	-	-	↓ 0	2	-	-	4
	腎臓	検査動物数	33	7 <sup>a)</sup>	12 <sup>a)</sup>	34	42	1 <sup>a)</sup>	4 <sup>a)</sup>	40
		腎盂拡張	14	2	2	↓ 4	2	0	0	0
	精のう	検査動物数	33	14 <sup>a)</sup>	7 <sup>a)</sup>	34				
		分泌物うっ滞	22	13	7	↓ 13				

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

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 T-19-10. 非腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	40	400	1600	0	40	400	1600
全 動 物	肝臓	検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		変異肝細胞巢(好酸性細胞)	4	6	6	↑19	0	0	0	↑10
		肝炎	7	9	6	↑30	1	0	0	↑18
		小葉中心性肝細胞脂肪化	9	10	6	↓0	2	0	0	0
		小葉周辺性肝細胞脂肪化	0	1	0	↑5	0	0	2	1
		びまん性肝細胞脂肪化	0	0	0	2	2	2	3	↑35
	脾臓	検査動物数	52	52	52	52	52	19 <sup>b)</sup>	18 <sup>b)</sup>	52
		髓外造血亢進	14	16	22	↑28	14	9	8	17
	甲状腺	検査動物数	52	19 <sup>b)</sup>	15 <sup>b)</sup>	52	52	52	52	52
		ろ胞上皮細胞肥大	4	0	1	10	6	4	8	↑34
	副腎	検査動物数	52	19 <sup>b)</sup>	15 <sup>b)</sup>	52	52	52	52	52
		皮質束状帯細胞好酸性化	4	4	2	7	2	4	7	↑14
		皮髓境界部褐色色素沈着	16	2	5	18	34	↓24	29	↓22
	肺	検査動物数	52	27 <sup>b)</sup>	26 <sup>b)</sup>	52	52	25 <sup>b)</sup>	24 <sup>b)</sup>	52
		肺胞上皮過形成	3	3	1	5	5	1	3	↓0
	腎臓	検査動物数	52	26 <sup>b)</sup>	27 <sup>b)</sup>	52	52	18 <sup>b)</sup>	17 <sup>b)</sup>	52
		腎盂拡張	20	10	8	↓10	2	0	1	0
	精のう	検査動物数	52	33 <sup>b)</sup>	22 <sup>b)</sup>	52				
		分泌物うっ滞	30	20	13	↓20				

<sup>b)</sup> 全ての死亡・切迫殺動物および肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。統計検定実施せず。

Fisher 直接確率検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

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 T-19-11. 腫瘍性病変の発生頻度

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	40	400	1600	0	40	400	1600
死亡・ 切迫殺	全身性 腫瘍	検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	2	5	3	3
		骨髄性白血病(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	皮膚	検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
		基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	1	1	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	2	0
		悪性血管周皮腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	乳腺	検査動物数	-	-	-	-	10	17	13	12
		腺扁平上皮癌(M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		腺癌(M)	-	-	-	-	1	2	1	0
	脾臓	検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	2	1	0	0	1	2	0
	リンパ節	検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	鼻腔	検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
		腺腫(B)	2	1	2	3	1	1	1	0
		腺癌(M)	0	4	0	1	3	2	0	1
		原発不明骨肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	大腸	検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
		腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	19	19	15	18	10	17	13	12
		胆管線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞腺腫(B)	3	7	6	6	0	0	1	0
		肝細胞癌(M)	5	↓ 0	1	1	0	0	0	0
血管腫(B)		0	0	0	0	0	2	0	0	
血管肉腫(M)		0	1	1	1	1	0	0	0	
膀胱	検査動物数	19	19	15	18	9	17	13	12	
	間葉細胞腫(B)	1	0	2	2	0	0	0	0	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher 直接確率検定 ↓:  $p \leq 0.05$



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 T-19-11. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査時期	性別		雄				雌																			
	投与量(ppm)		0	40	400	1600	0	40	400	1600																
死亡・切迫殺	精巣	検査動物数	19	19	15	18	/																			
		間細胞腫(B)	0	0	0	1																				
		悪性間細胞腫(M)	0	0	0	1																				
		悪性セルトリ細胞腫(M)	0	1	0	0																				
	卵巣	検査動物数	/								10	17	13	12												
		平滑筋肉腫(M)									0	1	0	0												
	子宮角	検査動物数									/				10	17	13	12								
		子宮内膜間質ポリープ(B)													0	1	0	0								
		子宮内膜間質肉腫(M)													1	0	0	0								
	子宮頸部	検査動物数													/				10	17	13	12				
		悪性神経鞘腫(M)																	1	0	0	0				
	甲状腺	検査動物数																	19	19	15	18	10	17	13	12
		ろ胞細胞腺腫(B)																	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	検査動物数																	19	19	15	18	10	17	13	12
		被膜下細胞腺腫(B)																	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダ腺	検査動物数																	19	19	15	18	10	17	13	12
腺腫(B)		1					0	1	0	2									0	0	0					
胸腔	検査動物数	-					-	-	-	1 <sup>a)</sup>									1 <sup>a)</sup>	-	1 <sup>a)</sup>					
	悪性血管周皮腫(M)	-					-	-	-	0									0	-	1					
最終屠殺	全身性腫瘍	検査動物数					33	33	37	34									42	35	39	40				
		悪性リンパ腫(M)	1	1	1	0	5	2	3	2																
	皮膚	検査動物数	33	10 <sup>a)</sup>	11 <sup>a)</sup>	34	42	18 <sup>a)</sup>	21 <sup>a)</sup>	40																
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0																
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0																
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0																
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0																
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	2	0	0																
	乳腺	検査動物数	/				42	1 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	40																
		腺癌(M)					0	1	1	0																
	脾臓	検査動物数					33	33	37	34	42	2 <sup>a)</sup>	5 <sup>a)</sup>	40												
		血管肉腫(M)					1	0	1	2	0	0	0	3												
		組織球性肉腫(M)					0	0	0	0	1	0	0	0												
	リンパ節	検査動物数					33	-	1 <sup>a)</sup>	34	42	1 <sup>a)</sup>	-	40												
		血管腫(B)					1	-	0	0	0	0	-	0												
		血管肉腫(M)					0	-	0	3	0	0	-	3												

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について検査を実施。統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定で有意差なし

表 T-19-11. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌				
		投与量(ppm)				投与量(ppm)				
		0	40	400	1600	0	40	400	1600	
最終 屠殺	肺	検査動物数	33	8 <sup>a)</sup>	11 <sup>a)</sup>	34	42	8 <sup>a)</sup>	11 <sup>a)</sup>	40
		腺腫(B)	5	2	4	4	5	2	1	7
		腺癌(M)	2	5	7	3	1	5	6	1
	小腸	検査動物数	33	-	2 <sup>a)</sup>	34	42	-	-	40
		腺癌(M)	0	-	1	0	0	-	-	0
	大腸	検査動物数	33	-	1 <sup>a)</sup>	34	42	-	-	40
		腺癌(M)	1	-	0	0	0	-	-	0
	肝臓	検査動物数	33	33	37	34	42	35	39	40
		肝細胞腺腫(B)	7	8	10	↑21	2	2	2	4
		肝細胞癌(M)	4	1	3	6	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	2	1	0	1	0	0	0
	膵臓	検査動物数	33	-	-	34	42	-	-	40
		血管肉腫(M)	0	-	-	1	0	-	-	0
	膀胱	検査動物数	33	4 <sup>a)</sup>	2 <sup>a)</sup>	34	42	-	-	40
		移行上皮乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	-	-	0
		間葉細胞腫(B)	2	0	0	1	0	-	-	0
	精巣	検査動物数	33	5 <sup>a)</sup>	5 <sup>a)</sup>	34				
		間細胞腫(B)	1	1	0	1				
	卵巢	検査動物数					42	18 <sup>a)</sup>	24 <sup>a)</sup>	40
		囊腺腫(B)					0	1	3	0
		黄体腫(B)					0	1	0	0
	子宮角	検査動物数					42	9 <sup>a)</sup>	8 <sup>a)</sup>	40
		子宮内膜間質ポリープ(B)					2	0	0	2
		血管肉腫(M)					0	0	1	0
		組織球性肉腫(M)					0	1	0	0
	子宮 頸部	検査動物数					42	1 <sup>a)</sup>	-	40
		平滑筋腫(B)					2	0	-	0
子宮内膜間質ポリープ(B)		0					0	-	1	
膣	検査動物数					42	-	-	40	
	平滑筋肉腫(M)					0	-	-	1	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について検査を実施。統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定 ↑:  $p \leq 0.01$

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 T-19-11. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	40	400	1600	0	40	400	1600
最終 屠殺	陰核腺	検査動物数					-	-	-	1 <sup>a)</sup>
		扁平上皮癌(M)					-	-	-	1
	下垂体	検査動物数	33	-	-	34	42	1 <sup>a)</sup>	3 <sup>a)</sup>	40
		前葉腺腫(B)	0	-	-	1	1	1	2	0
		中間葉腺腫(B)	0	-	-	0	0	0	1	0
	副腎	検査動物数	33	-	-	34	42	35	39	40
		被膜下細胞腺腫(B)	1	-	-	0	0	0	0	0
	ハーダ ー腺	検査動物数	33	-	-	34	42	-	1 <sup>a)</sup>	40
腺腫(B)		3	-	-	3	0	-	1	1	
全動 物	全身性 腫瘍	検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性リンパ腫(M)	1	2	1	0	7	7	6	5
		骨髄性白血病(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	皮膚	検査動物数	52	29 <sup>b)</sup>	26 <sup>b)</sup>	52	52	35 <sup>b)</sup>	34 <sup>b)</sup>	52
		乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		横紋筋肉腫(M)	0	0	0	1	2	1	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	2	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性血管周皮腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
	悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	2	0	0	
	乳腺	検査動物数					52	18 <sup>b)</sup>	14 <sup>b)</sup>	52
		腺扁平上皮癌(M)					0	1	0	0
		腺癌(M)					1	3	2	0
	脾臓	検査動物数	52	52	52	52	52	19 <sup>b)</sup>	18 <sup>b)</sup>	52
		血管腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫(M)	1	2	2	2	0	1	2	3
		組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ節	検査動物数	52	19 <sup>b)</sup>	16 <sup>b)</sup>	52	52	18 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	52
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	3	0	1	0	3

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について検査を実施。<sup>b)</sup> 全ての死亡・切迫殺動物および肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。いずれも統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 T-19-11. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	40	400	1600	0	40	400	1600
全 動 物	鼻腔	検査動物数	52	19 <sup>b)</sup>	15 <sup>b)</sup>	52	52	17 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	52
		腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	52	27 <sup>b)</sup>	26 <sup>b)</sup>	52	52	25 <sup>b)</sup>	24 <sup>b)</sup>	52
		腺腫(B)	7	3	6	7	6	3	2	7
		腺癌(M)	2	9	7	4	4	7	6	2
		原発不明骨肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	検査動物数	52	19 <sup>b)</sup>	17 <sup>b)</sup>	52	52	17 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	52
		腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	大腸	検査動物数	52	19 <sup>b)</sup>	16 <sup>b)</sup>	52	52	17 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	52
		腺癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52
		胆管線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞腺腫(B)	10	15	16	↑27	2	2	3	4
		肝細胞癌(M)	9	↓1	4	7	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	0	0	0	1	2	0	0
		血管肉腫(M)	0	3	2	1	2	0	0	0
	膵臓	検査動物数	52	19 <sup>b)</sup>	15 <sup>b)</sup>	52	52	18 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	52
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	52	23 <sup>b)</sup>	17 <sup>b)</sup>	52	51	17 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	52
		移行上皮乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		間葉細胞腫(B)	3	0	2	3	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	52	24 <sup>b)</sup>	20 <sup>b)</sup>	52	/			
		間細胞腫(B)	1	1	0	2				
		悪性間細胞腫(M)	0	0	0	1				
		悪性セルトリ細胞腫(M)	0	1	0	0				
	卵巣	検査動物数	/				52	35 <sup>b)</sup>	37 <sup>b)</sup>	52
		嚢腺腫(B)					0	1	3	0
		黄体腫(B)					0	1	0	0
平滑筋肉腫(M)		0					1	0	0	
子宮角	検査動物数	/				52	26 <sup>b)</sup>	21 <sup>b)</sup>	52	
	子宮内膜間質ポリープ(B)					2	1	0	2	
	子宮内膜間質肉腫(M)					1	0	0	0	
	血管肉腫(M)					0	0	1	0	
	組織球性肉腫(M)					0	1	0	0	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>b)</sup> 全ての死亡・切迫殺動物および肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定 ↑ ↓:  $p \leq 0.01$

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 T-19-11. 腫瘍性病変の発生頻度 (続き)

検査 時期	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	40	400	1600	0	40	400	1600
全 動 物	子宮 頸部	検査動物数	/				52	18 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	52
		平滑筋腫(B)					2	0	0	0
		子宮内膜間質ポリープ (B)					0	0	0	1
		悪性神経鞘腫(M)					1	0	0	0
	腫	検査動物数	/				52	17 <sup>b)</sup>	13 <sup>b)</sup>	52
		平滑筋肉腫(M)					0	0	0	1
	陰核腺	検査動物数	/				-	-	-	1 <sup>a)</sup>
		扁平上皮癌(M)					-	-	-	1
	下垂体	検査動物数	52	19 <sup>b)</sup>	15 <sup>b)</sup>	51	52	18 <sup>b)</sup>	16 <sup>b)</sup>	52
		前葉腺腫(B)	0	0	0	1	1	1	2	0
		中間葉腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	検査動物数	52	19 <sup>b)</sup>	15 <sup>b)</sup>	52	52	52	52	52
		ろ胞細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	検査動物数	52	19 <sup>b)</sup>	15 <sup>b)</sup>	52	52	52	52	52
		被膜下細胞腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	ハート 一腺	検査動物数	52	19 <sup>b)</sup>	15 <sup>b)</sup>	52	52	17 <sup>b)</sup>	14 <sup>b)</sup>	52
		腺腫(B)	4	0	1	3	2	0	1	1
	胸腔	検査動物数	-	-	-	-	1 <sup>a)</sup>	1 <sup>a)</sup>	-	1 <sup>a)</sup>
悪性血管周皮腫(M)		-	-	-	-	0	0	-	1	
合 計	検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	
	腫瘍数	良性	27	21	25	44	16	12	13	16
		悪性	16	19	19	22	20	28	20	17
	腫瘍総数		43	40	44	66	36	40	33	33
	担腫瘍動物数	良性	22	18	22	32	15	9	12	15
		悪性	16	17	17	19	17	23	17	16
担腫瘍動物総数		32	30	28	40	25	26	26	26	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

<sup>a)</sup> 肉眼的異常を示した動物について検査を実施。<sup>b)</sup> 全ての死亡・切迫殺動物および肉眼的異常を示した動物について組織検査を実施。いずれも統計検定は実施せず。

Fisher 直接確率検定で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

## 12) 繁殖毒性および催奇形性

### (1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 T-20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2012 年

検体純度:

供試動物:

Sprague Dawley (CrI:CD(SD)) 系ラット、開始時 5 週齢、

体重: 雄 172~203 g、雌 132~160 g、1群雌雄各 24 匹

投与期間:

P 世代: 育成期間の投与開始から F1 児の離乳後安楽死までの 18~19 週間

F1 世代: 継代用として選抜されてから F2 児の離乳後安楽死までの 18~19 週間

投与方法:

検体を 0、7.5、15、100 および 500 ppm の濃度で飼料に混入し、各世代にわたって  
随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 から 6 週間に 1 回の頻度で調製した。

用量設定根拠:

交配・調整・選抜および観察・検査項目: 概要を表 T-20-1 にまとめた。

一般状態および死亡率: 投与期間中、全動物の一般状態および生死を毎日観察した。体重測定時には動物を手に取り、詳細に観察した。繁殖期の雌については、妊娠および分娩状態も観察した。

体重:

すべての雄親動物の体重を毎週測定した。雌親動物では、育成期間中は毎週、繁殖期間中は妊娠 0、7、14、20 日、哺育 0、4、7、14、21 日に測定した。児動物の体重は、哺育 0 日は雌雄別に 1 腹分まとめて、哺育 4、7、14 および 21 日は個体

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。

別に測定し、腹ごとに各性の平均体重を求めた。また、雄親動物では投与開始日、雌親動物では投与開始日、妊娠0日および哺育0日の体重値を基準に体重増加量を算出した。

摂餌量； 交配期間中を除き、育成および繁殖期間中を通じて摂餌量を測定した。

交配および妊娠の確認； 交配は、雌の発情を膣垢像の観察により確認し、発情前期にある雌と雄を1対1で同居させることにより行った。翌朝、膣栓および膣垢中の精子の有無により交尾を確認し、妊娠0日とした。妊娠の有無は、分娩または肉眼的病理検査時における子宮の着床痕の有無を調べることにより確認した。交配開始から2週間経過しても交尾が確認されなかった雌については、雄を同群の交尾経験済み動物と取り替えて交配し、妊性を確認した。

繁殖性に関する指標； 育成、交配、妊娠および哺育の各期間に以下の指標について調べた。

性成熟完了日齢および完了日体重： 雄は包皮分離、雌は膣開口の完了日と完了日の体重（F1世代について検査）

正常発情周期を示す雌の頻度 = 繰り返し発情期を示す雌数 / 検査雌数  
（7日間以上連続非発情あるいは連続発情にある動物を異常と判定）

発情周期長（日）： 発情期から次の発情期の前日までの平均期間

交尾率（%） = 交尾を認めた動物数 / 交配に用いた動物数 × 100

交尾所要日数（日）： 同居開始から交尾までに要した日数

受胎率（%） = 妊娠雌数 / 交尾を認めた雌数 × 100

正常出産率（%） = 正常出産雌数 / 妊娠雌数 × 100

妊娠期間（日）： 交尾成立日から分娩完了日までの期間

着床数： 子宮内の着床痕の数

精子数・精子頭数： 精巢上体尾部および精巢の1g当りの数および総数

精子運動率（%）： 自動性を示す精子の百分率

正常形態精子出現率（%）： 精子200個当りの正常形態精子の百分率

産児数および性比； 哺育0日に腹ごとに生存産児数と死産児数を数え、その合計を産児数とした。

性比は雄産児数 / 産児数として示した。

児動物の生存率； 哺育0、4、7、14および21日における腹ごとの生存児数から生存率（%）を求めた。

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。

生存率 (哺育 0 日) = 生存産児数 / 産児数 × 100

生存率 (哺育 4 日) = 哺育 4 日の生存児数 / 生存産児数 × 100

生存率 (哺育 7、14、21 日) =

哺育 7、14、21 日の生存児数 / 哺育 4 日の調整後の児動物数 × 100

**肉眼的病理検査:** 哺育児の離乳後、すべての親動物について肉眼的病理検査を実施した。また、哺育 4 日の間引き児、F1 親動物として選抜されなかった F1 離乳児およびすべての F2 離乳児ならびに死亡児についても肉眼的病理検査を実施した。

**臓器重量:** すべての生存親動物について次の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、甲状腺、下垂体、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮 (頸部と卵管を含む)、精巣、精巣上体、精のう (凝固腺とともに分泌物を含む) および前立腺 (腹側葉)

児動物については、離乳児のうち、各腹で雌雄それぞれ 1 匹 (片方の性がない場合は、他方の性のみ 1 匹) を対象に以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、脾臓、胸腺、心臓、肝臓および子宮

**病理組織学的検査:** 次に示す親動物の臓器・組織を対象として、病理標本を作製し、鏡検した。

- ① 0 および 500 ppm 投与群の P および F1 親動物から採取した下記に示す臓器・組織。F1 親動物の卵巣については、原始卵胞数も数えた。

卵巣、卵管、子宮 (角部および頸部)、膈、精巣、精巣上体、精のう、凝固腺、前立腺、下垂体、副腎、甲状腺、心臓、肺、肉眼的異常部位

- ② 0 および 500 ppm 投与群の雌の P および F1 親動物から採取した肝臓
- ③ 100 ppm 投与群の雌の P および F1 親動物から採取した卵巣
- ④ 100 ppm 投与群の雌の P および F1 親動物から採取した甲状腺
- ⑤ 7.5、15 および 100 ppm 投与群の雌雄の P および F1 親動物から採取した肺および肉眼的異常部位
- ⑥ 各群の交尾または妊娠の証拠が得られなかった雌雄の組および異常出産を認めた雌の生殖器官と下垂体および副腎

児動物については、臓器重量測定を実施した離乳児の以下の臓器・組織を対象として、病理標本を作製し、鏡検した。



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。

- ① 0 および 500 ppm 投与群の雌雄の F1 および F2 離乳児から採取した甲状腺、胸腺、心臓、肝臓および肺
- ② 7.5、15 および 100 ppm 投与群の雌雄の F1 および F2 離乳児から採取した肺

また、すべての離乳児の肉眼的異常部位についても鏡検した。さらに、15 ppm 投与群の雌の F2 離乳児の同腹児 4 例について、自然発生性の甲状腺機能低下症であると推察されたため甲状腺の病理組織学的検査を実施した。

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 T-20-1. 交配・調整・選抜および観察・検査の概要

世代	期間 (週)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成(10週)		一般状態、死亡を毎日観察 体重、摂餌量を週1回測定 7週時より発情周期を検査
	交配 (2~3週)	雌雄1対1で交配。 交配は腔栓/腔垢中の精子 で確認 (妊娠0日)	交配状況の観察(交尾率)
	妊娠(3週)		妊娠0、7、14、20日に体重、摂餌量を測定
	出産		出産状況の観察(哺育0日) 生存産児数、死産児数、性別、同腹生存児体重 測定
	哺育(3週)	出産後4日、各同腹児数を雄 4匹、雌4匹に調整(不可能 な場合、雌雄計8匹)	出産後0、7、14、21日に母動物の体重、摂餌量 測定 哺育0、4、7、14、21日に生存児数、児体重測 定 途中死亡および4日屠殺新生児の異常の検査
	離乳	出産後21日。継代用の各群 雌雄24匹を無作為に選抜 (各腹から雌雄1または2匹)	親動物の臓器重量測定、精子検査および病理 学的検査(肉眼+組織) 継代用以外の児動物を屠殺し、各腹雌雄1匹 ずつを臓器重量測定および病理学的検査
F1	育成(10週)		性成熟の観察
	交配 (2~3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	出産		(P世代に準ずる)
	哺育(3週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
F2	離乳	(F1世代に準ずる)	(F1世代に準ずる)
			離乳後に屠殺し、各腹雌雄1匹ずつを病理学的 検査

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。

結果： 概要を表 T-20-2 に示した。

親動物：

生死および一般状態； P および F1 世代ともに検体投与に関連する動物の死亡および一般状態の変化は観察されなかった。

体重変化：

500 ppm 投与群において P 世代の雌および F1 世代の雌雄で体重および体重増加量の有意な高値が認められた。また、P 世代の雄でも投与 1 週間後の体重増加量が有意に増加した。これらの変化は検体投与の影響と判断されるが、体重の増加に毒性学的意義はないと考えられた。

その他の投与群における体重および体重増加量の変動は、一過性の変動であり、世代間で再現性が認められないため、検体投与との関連のない偶発的な変化と考えられた。

摂餌量：

500 ppm 投与群において P 世代の雌および F1 世代の雌雄で摂餌量の有意な高値が認められた。また、100 ppm 投与群の雌でも P 世代では哺育期間中、F1 世代では妊娠および哺育期間中に摂餌量の有意な増加が認められた。これらの変化は体重の高値にも関連のある検体投与の影響と判断されるが、摂餌量の増加に毒性学的意義はないと考えられた。

その他の投与群における摂餌量の変動は、一過性の変動であり、世代間で再現性が認められないため、検体投与との関連のない変化と考えられた。

性成熟：

雄では、500 ppm 投与群で包皮分離完了時の体重が有意に増加したが、包皮分離完了日に有意な変化はみられず、毒性学的意義はないと考えられた。雌では、15 ppm 投与群で膈開口の完了日が有意に遅延し、完了時体重が有意に増加したが、投与量との関連性はみられず、検体投与の影響ではないと考えられた。

発情周期：

正常な発情周期を示す雌の頻度に有意な変化は認められなかったが、P 世代の 500 ppm 投与群および F1 世代の 100 ppm 投与群で発情周期長の僅かな延長を認めた。しかし、いずれも背景値の範囲内（2 試験における各世代の平均値の範囲：4.0～4.3 日）に含まれる極めて軽微な変化であり、さらに、正常な発情周期を示す雌の頻度に明らかな低下が認められなかったことから、検体投与との関連のない偶発的な変化と考えられた。

交尾：

P および F1 世代ともに雌雄の交尾率および交尾所要日数に検体投与の影響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株式会社にある。

受胎率： P および F1 世代ともに受胎率に対照群と比較して統計学的に有意な変化は認められなかった。

正常出産率： P および F1 世代ともに正常出産率に検体投与の影響は認められなかった。

妊娠期間： P 世代の 500 ppm 投与群で妊娠期間が僅かに延長し、統計学的有意差が認められた。分娩発来が遅れは、最長でも 1 日と正常なラットでもしばしば観察される僅かな変化であり、分娩の発来がない、あるいは児の娩出に数日を要するような重篤な症状とは明らかに異なる比較的軽度な影響と考えられた。一方、F1 世代では有意な変化は認められなかった。

着床数： P および F1 世代ともに着床数に検体投与の影響は認められなかった。

精子検査： P および F1 世代ともに精巢の精子頭部数、精巢上体の精子数、運動率および正常形態精子の出現率に検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量： 生殖器官では、卵巣の重量および対体重比の増加または増加傾向が、P および F1 世代ともに 100 ppm 以上の投与量で認められた。ラットを用いた反復投与毒性試験（資料 T-9、および T-16）および発がん性試験（資料 T-18）においてもみられる変化であり、検体投与の影響と考えられた。また、500 ppm 投与群では、P および F1 世代ともに子宮重量が有意に増加し、F1 世代では対体重比も有意に増加した。いずれも後述するように検体投与による病理組織学的な影響は観察されなかったが、両世代に共通して認められる変化であり、検体投与の影響と考えられた。

他の臓器では、P および F1 世代ともに 100 ppm 以上の投与量で雌雄の心臓、雌の肝臓の重量および対体重比の増加または増加傾向が認められた。さらに、500 ppm 投与群では、甲状腺重量が P 世代の雌および F1 世代の雌雄で有意に増加した。これらの臓器重量の変動は検体投与の影響と考えられた。

その他の 500 ppm 投与群の雌雄で認められた臓器重量の増減については、いずれも体重の高値に伴う変動であり、毒性学的意義はないと考えられた。また、F1 世代の雄の 15 ppm 投与群での精巢および 7.5 ppm 投与群での精巢上体重量の高値については、投与量との関連性がみられず、検体投与との関連のない変化と考えられた。

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。

**肉眼的病理検査：** P 世代では検体投与の影響と考えられる変化は観察されなかった。一方、F1 世代では、肺に斑点が 100 および 500 ppm 投与群の雌雄において観察され、その発生頻度が 100 ppm 投与群の雄および 500 ppm 投与群の雌雄で有意に増加した。この斑点は、後述する肺の病理組織学的変化で観察された出血とその修復に関連する変化と考えられた。また、500 ppm 投与群の雌雄で心臓重量の増加に対応した変化として心肥大の発生頻度の有意な増加が認められた。いずれも検体投与の影響と考えられた。

**病理組織学的検査：** P および F1 世代ともに生殖器官、下垂体、副腎、心臓、肝臓に検体投与の影響は観察されなかった。さらに、F1 世代の卵巣の原始卵胞数にも影響は認められなかった。

一方、肺では、F1 世代の 500 ppm 投与群の雌雄で出血、肺胞内/間質における褐色色素貪食細胞集簇、肺胞壁肥厚および肺胞拡張の発生頻度の有意な増加が認められた。また、これらの所見は 100 ppm 投与群でも観察され、雄では肺胞壁肥厚の発生頻度が有意に高かった。出血は屠殺時の非特異的変化として生じる場合もあるが、新しく生じた出血とともに、出血の修復像である褐色色素貪食細胞集簇および肺胞壁肥厚が観察されたことから、検体投与に起因した変化であると考えられた。また、肺胞拡張等は若齢成獣から投与を開始した P 世代で発生は認められておらず、検体投与で F1 世代に発生する影響と考えられた。

甲状腺では、P および F1 世代ともに 500 ppm 投与群の雌でコロイド減少の発生頻度が有意に増加した。これは軽度な血中甲状腺ホルモン濃度の低下を示唆する変化と考えられた。

#### 児動物：

**産児数：** F1 および F2 世代ともに産児数に有意な変化は認められなかったが、F1 世代の 500 ppm 投与群で死産児数が僅かに増加した(腹毎の死亡発生率で有意に高値)。世代間で再現性は認められないものの、検体投与によって軽微な影響が及ぼされたと考えられた。

**性比：** F2 世代の 500 ppm 投与群で性比の有意な低値が認められたが、F1 世代では同様な有意な低値が認められなかったことから、F2 世代の 500 ppm 投与群の性比の低値は検体投与の影響とは考えられなかった。

**一般状態：** F1 および F2 世代ともに出生日(哺育 0 日)を含む哺育期間中の一般状態に検体投与の影響と考えられる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日本農薬株式会社にある。

**生存率:** F1 世代の 500 ppm 投与群で哺育 0 日の生存率に有意な低下が認められた。死産児数の僅かな増加を反映したものであり、世代間で再現性は認められないものの、検体投与によって軽微な影響が及ぼされたと考えられた。哺育 4 日以降の生存率については、F1 および F2 世代ともに検体投与の影響は認められなかった。

**体重変化:** 体重の高値または高値傾向が、100 ppm 投与群の雌雄で F1 および F2 世代ともに哺育 14 日に認められ、さらに、500 ppm 投与群の雌雄では F1 世代は哺育期間を通じて、F2 世代は哺育 0~7 日に体重の高値または高値傾向が認められた。これらの変化は検体投与の影響と判断されたが、体重の増加に毒性学的意義はないと考えられた。一方、F2 世代の 15 ppm 投与群の雄で哺育 4 日に体重の高値が認められたが、世代間で再現性の認められない一過性の変化であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

**臓器重量:** F1 および F2 世代ともに 100 ppm 以上の投与群の雌雄で心臓の重量および対体重比が増加した。さらに、500 ppm 投与群では、雌雄で肝臓の重量 (F2 世代の雌を除く) および対体重比が増加した。また、胸腺については、F1 および F2 世代ともに 500 ppm 投与群の雌雄で重量および対体重比が減少し、さらに F2 世代では 100 ppm 投与群の雌で重量および雌雄で対体重比が低下した。これらの臓器重量の変動は検体投与の影響と考えられた。

その他の臓器重量の増減については、投与量との関連または世代間での再現性のない変化であるか、あるいは体重の高値に伴う変動であり、毒性学的意義はないと考えられた。

**肉眼的病理検査:** 哺育 4 日までの死亡児を含む非選抜児の剖検において、F1 世代の 500 ppm 投与群で部分的食失の発生頻度が有意に増加し、検体投与による生存率の軽度な低下を反映した結果と考えられた。また、離乳児の剖検において、F2 世代の 500 ppm 投与群で肺の斑点の発生頻度の有意な増加が認められ、親動物と同様に出血によるものと考えられた。

なお、哺育 4 日までの死亡児を含む非選抜児の剖検において F2 世代の 500 ppm 投与群で自己融解の発生頻度の有意な高値が認められたが、F2 世代に生存率の低下はみられず、偶発的な変化と考えられた。

**病理組織学的検査:** 肺において、F1 および F2 世代ともに 100 ppm 以上の投与群の雌雄で肺胞拡張の発生頻度に有意な増加が認められた。さらに、500 ppm 投与群では、F2 世代の雌で出血の発生頻度に有意な増加がみられ、また、雄ないしは雌の少数例

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。

に肺胞内/間質の褐色色素貪食細胞集簇および肺胞壁肥厚が観察された。これらの肺における変化は検体投与の影響であると考えられた。

一方、臓器重量の変動が認められた心臓、肝臓および胸腺ならびに親動物で重量および病理組織学的変化が認められた甲状腺については、F1 および F2 世代ともに検体投与の影響と考えられる異常は認められなかった。

以上のように検体投与によって児世代 (F1 および F2 世代) の肺に肺胞拡張ならびに出血および出血に関連した変化が誘発された。これらの変化は、P 世代の親動物では観察されておらず、生後の肺の発達段階で受けた暴露による影響と考えられた(詳細は資料 T-32 および T-33 に記載)。なお、児動物に呼吸異常などの肺病変との関連が示唆される一般状態変化はみられず、動物の健康状態を著しく悪化させる影響ではないと考えられた。

以上の結果から、2 世代にわたって検体を飼料に混入してラットに投与した場合、親動物では 100 ppm 以上の投与量で P および F1 親の雌雄の心臓、雌の肝臓および卵巣の重量増加が認められた。また、F1 親では肉眼的に肺に斑点が認められ、病理組織学的検査において肺胞内/間質の褐色色素貪食細胞集簇、肺胞壁肥厚および肺胞拡張が観察された。さらに、500 ppm 投与群では、P 親の雌および F1 親の雌雄で甲状腺重量が増加し、雌では病理組織学的に甲状腺のコロイド減少の発生頻度が増加した。また、P および F1 親の雌で子宮重量の増加、F1 親の雌雄で心肥大ならびに肺で出血の発生頻度の増加が認められた。繁殖性の指標については、500 ppm 投与群で P 親に比較的軽度な妊娠期間の延長および F1 児で死産児数の僅かな増加による哺育 0 日の生存率の低下がみられた。児動物については、100 ppm 以上の投与量で F1 および F2 児の雌雄の心臓重量の増加がみられ、病理組織学的検査では肺の肺胞拡張の発生頻度の増加が認められた。また、F2 児の雌雄で胸腺重量(対体重比のみ)が減少した。さらに、500 ppm 投与群では、F1 および F2 児の雌雄で肝臓重量の増加および胸腺重量の減少がみられた。肺では F2 児で肉眼的に肺に斑点が認められ、出血の発生頻度が増加した。さらに、少数例の F1 および F2 児の雄ないしは雌で肺胞内/間質褐色色素貪食細胞集簇および肺胞壁肥厚が観察された。これらのことから親動物および児動物に対する無毒性量はいずれも 15 ppm (P: 雄 0.781 mg/kg/day、雌 1.28 mg/kg/day、F1: 雄 0.919 mg/kg/day、雌 1.36 mg/kg/day)、繁殖性に対する無毒性量は 100 ppm (P: 雄 5.27 mg/kg/day、雌 8.59 mg/kg/day、F1: 雄 6.22 mg/kg/day、雌 9.23 mg/kg/day) と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-20-2. 結果の概要

世代		親:P 児:F1					親:F1 児:F2						
投与量 (ppm)		0	7.5	15	100	500	0	7.5	15	100	500		
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24		
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24		
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	0	0	0	4	8	4		
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
一般状態 <sup>a)</sup>		検体投与に関連する変化なし					検体投与に関連する変化なし						
親動物	雄	投与 6 週										↑ 105	
		投与 8 週										↑ 106	
		投与 9 ~17 週										↑ 108 ~109	
		投与 18 週										↑ 109	
		育成 2 週					↑ 106						
	雌	育成 3 週					↑ 107					↑ 104	
		育成 4 ~10 週					↑ 107 ~111					↑ 106 ~109	
		妊娠 0 日			↑ 105		↑ 112					↑ 108	
		妊娠 7 日					↑ 111					↑ 109	
		妊娠 14 日					↑ 110					↑ 110	
		妊娠 20 日					↑ 108			↑ 106		↑ 110	
		哺育 0 日					↑ 108					↑ 107	
		哺育 4 日										↑ 106	
		哺育 7 ~21 日					↑ 109 ~112					↑ 108 ~111	
		雄	投与 1 週					↑ 110					
			投与 6 週										↑ 106
			投与 8 週										↑ 108
			投与 9 ~17 週										↑ 109 ~110
			投与 18 週										↑ 110
雌	育成 1 ~3 週						↑ 121 ~122						
	育成 4 週						↑ 119					↑ 107	
	育成 5 ~9 週						↑ 118 ~121					↑ 109 ~112	
	育成 10 週				↑ 109		↑ 122					↑ 111	
	妊娠 7 ~20 日											↑ 116 ~128	
	哺育 21 日										↑ 176		

<sup>1)</sup> 対照群を 100 とした時の相対値

<sup>a)</sup> Fisher 直接確率検定、<sup>b)</sup> Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定

↑:  $p \leq 0.05$ 、↑↑:  $p \leq 0.01$



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 T-20-2. 結果の概要 (続き)

世代		親:P 児:F1					親:F1 児:F2							
投与量 (ppm)		0	7.5	15	100	500	0	7.5	15	100	500			
親動物	摂餌量 <sup>1)</sup>	雄	投与 1 週						↓ 95					
		雄	投与 2 週								↑ 104			
		雄	投与 9 週								↑ 109			
		雌	育成 2 週				↑ 107							
		雌	育成 4 週				↑ 106							
		雌	育成 5 週				↑ 109							
		雌	育成 6 週				↑ 106				↑ 109			
		雌	育成 7 週								↑ 108			
		雌	育成 8 週			↑ 106	↑ 108							
		雌	育成 9 週			↑ 108	↑ 110				↑ 108			
		雌	育成 10 週			↑ 108	↑ 111							
		雌	妊娠 7 日				↑ 109					↑ 112		
		雌	妊娠 14 日				↑ 108					↑ 113		
		雌	妊娠 20 日				↑ 110				↑ 109	↑ 114		
		雌	哺育 14 日				↑ 108	↑ 108			↑ 110			
	雌	哺育 21 日				↑ 106								
	親動物	検体摂取量 (mg/kg/day)		雄	-	0.405	0.781	5.27	26.0	-	0.461	0.919	6.22	31.0
				雌	-	0.651	1.28	8.59	42.1	-	0.677	1.36	9.23	44.8
性成熟	雄	包皮分離日 <sup>b)</sup>						40.0	40.0	40.0	40.5	40.9		
		同体重 <sup>1) b)</sup>									↑ 106			
	雌	膈開口日 <sup>b)</sup>						30.4	31.5	↑ 32.0	31.4	31.1		
		同体重 <sup>1) b)</sup>								↑ 111				
発情周期長(日) <sup>b)</sup>		4.0	4.0	4.0	4.0	↑ 4.2	4.0	4.0	4.1	↑ 4.2	4.2			
正常発情周期の雌 <sup>a)</sup>		100.0	100.0	95.8	100.0	95.8	95.8	95.8	100.0	95.8	91.7			
交尾率 <sup>a)</sup>	雄	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	95.8	100.0	95.7			
交尾率 <sup>a)</sup>	雌	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	95.8	100.0	91.7			
交尾所要日数 <sup>b)</sup>		1.0	1.0	1.1	1.0	1.1	1.0	1.0	1.3	1.0	1.3			
受胎率 <sup>a)</sup>		100.0	100.0	95.8	100.0	91.7	100.0	91.7	95.7	87.5	86.4			
正常出産率 <sup>a)</sup>		100.0	95.8	100.0	100.0	100.0	95.8	100.0	100.0	100.0	89.5			
妊娠期間(日) <sup>b)</sup>		22.1	22.2	22.1	22.3	↑ 22.7	22.1	22.3	22.2	22.1	22.4			
着床数 <sup>b)</sup>		14.7	13.4	15.6	14.9	14.5	14.1	14.3	14.6	15.3	15.0			

<sup>1)</sup> 対照群を 100 とした時の相対値

<sup>a)</sup> Fisher 直接確率検定、<sup>b)</sup> Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑:  $p \leq 0.05$ 、↑:  $p \leq 0.01$

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 T-20-2. 結果の概要 (続き)

世代		親:P 児:F1					親:F1 児:F2				
投与量 (ppm)		0	7.5	15	100	500	0	7.5	15	100	500
精子検査											
精子頭部数 <sup>b)</sup>	x10 <sup>6</sup> /精巢	243	248	236	229	233	245	251	256	245	250
	x10 <sup>6</sup> /g	142	138	135	133	137	144	143	143	144	148
精子数 <sup>b)</sup>	x10 <sup>6</sup> /精巢上体	188	199	180	191	192	205	228	212	210	209
	x10 <sup>6</sup> /g	646	647	624	655	656	664	698	660	662	661
精子運動率 (%) <sup>b)</sup>		91.0	89.0	92.7	92.4	91.6	94.5	95.5	94.9	95.4	95.2
正常形態精子出現率 (%) <sup>b)</sup>		98.5	96.3	98.9	99.0	99.0	98.3	98.8	98.8	98.5	98.8
臓器重量 <sup>1) b)</sup>											
親動物	雄	最終体重				(104)					↑ 109
		脳 対体重比									↓ 90
		精巢 重量								↑ 106	
		精巢 対体重比									↓ 90
		精巢上体 重量							↑ 105		
		精巢上体 対体重比									↓ 92
	前立腺 重量					↑ 125					
	甲状腺 重量										↑ 117
	心臓 重量				↑ 110	↑ 122				↑ 109	↑ 130
	心臓 対体重比				↑ 109	↑ 116				(105)	↑ 119
	心臓 対体重比										
	雌	最終体重					↑ 111				
脳 対体重比						↓ 90					↓ 92
下垂体 重量											↑ 116
肝臓 重量					↑ 110	↑ 131				(110)	↑ 127
肝臓 対体重比					↑ 109	↑ 117				(107)	↑ 116
副腎 重量											↑ 110
腎臓 重量											↑ 108
腎臓 対体重比						↓ 94					
卵巣 重量					↑ 113	↑ 126				(111)	↑ 126
卵巣 対体重比					↑ 112	↑ 114				(108)	↑ 114
子宮 重量						↑ 117					↑ 126
子宮 対体重比											↑ 114
甲状腺 重量						↑ 115				↑ 118	
心臓 重量				↑ 109	↑ 127				(107)	↑ 132	
心臓 対体重比				↑ 108	↑ 114				(105)	↑ 120	

1) 対照群を 100 とした時の相対値

b) Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定 ↑ ↓ : p ≤ 0.05、↑ ↓ : p ≤ 0.01

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 T-20-2. 結果の概要 (続き)

世代		親:P 児:F1					親:F1 児:F2					
		0	7.5	15	100	500	0	7.5	15	100	500	
肉眼的病理検査 <sup>2) a)</sup>												
雄	肺:斑点	0/24	0/23	0/23	0/24	0/22	0/23	0/22	0/21	↑ 4/19	↑ 10/18	
	心:肥大	0/24	0/23	0/23	0/24	0/22	0/23	0/22	0/21	0/19	↑ 10/18	
雌	肺:斑点	0/24	0/23	0/23	1/24	0/22	0/23	0/22	0/22	2/21	↑ 9/18	
	心:肥大	0/24	0/23	0/23	0/24	0/22	0/23	0/22	0/22	0/21	↑ 5/18	
病理組織学的検査 <sup>2) a)</sup>												
親動物	雄	肺:出血	0/24	ND	ND	ND	0/22	3/23	5/22	1/21	2/19	↑ 14/18
		肺:肺胞内/間質 褐色色素貪食 細胞集簇	0/24	ND	ND	ND	0/22	0/23	0/22	0/21	2/19	↑ 11/18
		肺:肺胞壁肥厚	0/24	ND	ND	ND	0/22	0/23	0/22	0/21	↑ 5/19	↑ 10/18
		肺:肺胞拡張	0/24	ND	ND	ND	0/22	0/23	0/22	0/21	2/19	↑ 8/18
		甲状腺:コロイド 減少	2/24	ND	ND	4/24	↑ 9/22	2/23	ND	ND	1/21	↑ 9/18
	雌	肺:出血	0/24	ND	ND	1/1	2/22	4/23	1/22	0/22	3/21	↑ 11/18
		肺:肺胞内/間質 褐色色素貪食 細胞集簇	0/24	ND	ND	0/1	0/22	0/23	0/22	0/22	1/21	↑ 8/18
		肺:肺胞壁肥厚	0/24	ND	ND	0/1	0/22	0/23	0/22	0/22	3/21	↑ 10/18
		肺:肺胞拡張	0/24	ND	ND	0/1	0/22	0/23	0/22	0/22	1/21	↑ 6/18

ND: 検査実施せず、<sup>2)</sup>発生数/検査数

<sup>a)</sup>Fisher 直接確率検定 ↑:  $p \leq 0.05$ 、↑↑:  $p \leq 0.01$

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 T-20-2. 結果の概要 (続き)

世代		親:P 児:F1					親:F1 児:F2					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	7.5	15	100	500	0	7.5	15	100	500	
児動物	産児数 <sup>b)</sup>	13.4	13.0	14.0	14.3	11.9	13.5	12.8	13.1	14.4	13.4	
	死産児数	0.1	0.1	0.3	0.8	0.8	0.1	0.2	0.2	0.1	0.3	
	[腹毎の発生率 (%)] <sup>a)</sup>	[0.9]	[0.9]	[2.4]	[5.1]	[↑6.5]	[0.6]	[2.1]	[2.0]	[0.7]	[2.2]	
	性比 <sup>a)</sup>	0.503	0.530	0.516	0.519	0.481	0.518	0.448	0.510	0.485	↓0.433	
	一般状態 <sup>a)</sup>	検体投与に関連する変化なし					検体投与に関連する変化なし					
	生存率 (%) <sup>b)</sup>	哺育0日	99.1	99.1	97.6	94.9	↓93.5	99.4	97.9	98.0	99.3	97.8
		哺育4日	99.7	99.4	99.1	97.8	98.7	99.4	99.0	99.6	99.7	97.1
		哺育7日	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	98.7	98.9	99.4	99.3
		哺育14日	100.0	100.0	99.5	100.0	100.0	99.5	95.1	98.3	98.2	99.3
		哺育21日	100.0	100.0	99.5	100.0	100.0	99.5	94.5	98.3	98.2	99.3
	体重 <sup>1)</sup>	雄	哺育0日				↑116					↑116
哺育4日						↑118			↑109		↑116	
哺育7日						↑114					(108)	
哺育14日						↑106	↑109			(105)		
哺育21日							↑107					
雌		哺育0日					↑115				↑114	
		哺育4日					↑122				↑115	
		哺育7日					↑115				↑111	
		哺育14日				↑106	↑110			↑106		
		哺育21日					↑107					
臓器重量 <sup>1) b)</sup>												
雄	脳	対体重比				↓93						
		重量				↑114						
	脾臓	重量					↓85				↓75	
		対体重比					↓81			↓91	↓76	
	胸腺	重量				↑114	↑142			↑116	↑139	
		対体重比				↑112	↑136			↑116	↑140	
	心臓	重量					↑117				↑110	
		対体重比					↑111				↑111	
	肝臓	重量										
		対体重比										
雌	脾臓	対体重比		↓92		↓90						
		重量					↓85			↓87	↓69	
	胸腺	重量					↓80			↓87	↓71	
		対体重比										
	心臓	重量				↑114	↑140			↑114	↑134	
		対体重比				↑112	↑133			↑114	↑139	
	肝臓	重量					↑118					
		対体重比			↑105		↑111				↑110	
	子宮	対体重比							↓87			

<sup>1)</sup> 対照群を100とした時の相対値

<sup>a)</sup> Fisher 直接確率検定、<sup>b)</sup> Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定

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株式会社にある。

↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

表 T-20-2. 結果の概要 (続き)

世代		親:P 児:F1					親:F1 児:F2					
投与量 (ppm)		0	7.5	15	100	500	0	7.5	15	100	500	
肉眼的病理所見 <sup>3) a)</sup>												
非選抜 児 <sup>4)</sup>	自己融解	2.5	2.1	1.8	4.6	13.5	0.0	6.1	4.1	1.2	↑ 5.7	
	部分的食失	0.0	0.0	1.4	0.0	↑ 12.6	0.0	0.0	5.3	0.0	2.1	
	離乳児 肺:斑点	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.7	↑ 8.6	
病理組織学的所見 <sup>2) a)</sup>												
児動物	雄	肺:肺胞内/間質 褐色色素貪食 細胞集簇	0/24	0/22	0/23	0/24	0/21	0/22	0/21	0/22	0/21	1/18
		肺:肺胞壁肥厚	0/24	0/22	0/23	0/24	0/21	0/22	0/21	0/22	0/21	3/18
		肺:肺胞拡張	3/24	4/22	6/23	↑ 13/24	↑ 17/21	2/22	2/21	5/22	↑ 12/21	↑ 14/18
	雌	肺:出血	1/24	1/23	0/23	3/24	2/21	0/23	1/21	2/21	2/21	↑ 4/18
		肺:肺胞内/間質 褐色色素貪食 細胞集簇	0/24	0/23	0/23	0/24	1/21	0/23	0/21	0/21	0/21	0/18
		肺:肺胞壁肥厚	0/24	0/23	0/23	0/24	1/21	0/23	0/21	0/21	0/21	1/18
	肺:肺胞拡張	3/24	5/23	6/23	↑ 11/24	↑ 20/21	1/23	2/21	4/21	↑ 14/21	↑ 16/18	

<sup>2)</sup> 発生数/検査数、<sup>3)</sup> 各腹の発生率 (%)の平均、<sup>4)</sup> 哺育 4 日までの死亡児を含む

<sup>a)</sup> Fisher 直接確率検定 ↑ :  $p \leq 0.05$ 、↑ :  $p \leq 0.01$

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。

(2) ラットにおける催奇形性試験

(資料 T-21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体純度:

供試動物: Sprague Dawley (CrI:CD(SD)) 系妊娠雌ラット、交配時 13 週齢、  
投与開始時体重 256~322g、1 群 24 匹

投与期間: 妊娠期間 14 日間 (妊娠 6 日から 19 日)

投与方法: 検体を 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液に懸濁し、5、30 および 200 mg/kg/day の投与量で妊娠 6 日から 19 日までの 14 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 1%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。膈栓または膈垢中に精子が認められた日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、6、9、12、15、18 および 20 日に体重を測定した。妊娠 9 日以降の各測定時点の体重から妊娠 6 日の体重を減じて、それぞれの期間の体重増加量を求めた。また、妊娠 20 日の体重から妊娠子宮重量を減じ補正体重を求めた。体重測定時に摂餌量を測定し、それぞれの期間の平均 1 日摂餌量を計算した。妊娠 20 日に帝王切開し、妊娠子宮を摘出して重量 (妊娠子宮重量) を測定

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株式会社にある。

するとともに、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数を調べた。また、胎盤重量を測定した。

生存胎児： 全生存胎児について、腹毎に胎児に子宮内の位置に従い番号を付した後、性別確認、体重測定および外表の観察を行った。奇数番号の胎児については骨格標本を作製し、骨格の異常の有無を検査した。偶数番号の胎児については、腹部および胸部内臓は Struckhardt と Poppe の未固定内臓検査法、頭部は Wilson 法によって内臓異常の有無を検査した。

結果： 概要を表T-21-1に示した。

親動物： 検体投与に起因する親動物の死亡は認められなかった。また、検体投与に関連した一般状態の異常も観察されなかった。200 mg/kg投与群では、妊娠6日～12日の摂餌量が有意に低く、特に妊娠6～9日の摂餌量は対照群の64%まで低下した。また、同期間では体重が減少する個体が散見され、平均体重増加量が対照群の69%に低下した。これらの変化は検体投与の影響によると考えられた。30 mg/kg投与群では、妊娠6～9日の摂餌量が有意に低下したが、一過性に観察された僅かな低下（対照群の91%）であったこと、さらにその間の体重増加量が対照群よりも高かった（対照群の123%）ことから、毒性的に意義のない変動と判断した。5 mg/kg投与群では、いずれの指標においても投与による影響は認められなかった。なお、いずれの投与群においても、妊娠子宮重量、黄体数、着床数および着床前胚死亡率に、検体投与による影響は認められなかった。胎盤重量が、200 mg/kg投与群で対照群に比して有意に高かった。同様の変化はウサギにおける催奇形性試験（資料T-22）においても認められており、検体投与の影響と考えられたが、その毒性的意義は不明であった。

胎児動物： 200 mg/kg投与群では、雌雄の胎児体重が有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。生存胎児数、胚・胎児死亡率および性比には、検体投与による影響は認められなかった。5 および 30 mg/kg投与群では、胎児体重を含むいずれの指標にも検体投与による影響は認められなかった。外表、内臓および骨格検査において、検体投与に関連する奇形の発生はみられなかった。変異については、200 mg/kg投与群で内臓変異を有した胎児の腹毎の出現頻度が僅かに高く、対照群との間で統計学的有意差がみられた。内臓変異としては胸腺頸部残留、腎盂拡張および左側臍動脈が観察されており、所見ごとに出現頻度を集計した場合では、いずれも対照群の頻度をやや上回ったが、統計学的な有意差はみられなかった。よって、内臓変異を有した胎児の出現頻度の有意な高値については、偶発的な変動とも

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。

考えられるが、検体投与によって各変異の出現頻度がそれぞれ僅かに増加した結果であることは否定できないと考えられた。一方、外表および骨格変異に関して検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの影響として、親動物では200mg/kg投与群で体重増加量および摂餌量の低下が認められた。胎児動物では、200mg/kg投与群で体重の増加および内臓変異を有した胎児の腹毎の出現頻度の僅かな増加が認められた。したがって、親動物および胎児動物における無毒性量は、いずれも30 mg/kg/dayと判断した。また、最高投与量の200 mg/kg/dayでもラット胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農業株式会社にある。

表 T-21-1. 結果の概要

投与量 (mg/kg/day)		0	5	30	200	
1 群当り動物数		24	24	24	24	
親動物	一般状態 <sup>a)</sup>	検体投与に起因する異常所見なし				
	死亡数	0	0	0	0	
	交尾成立雌動物数	24	24	24	23	
	妊娠数	24	23	23	22 <sup>3)</sup>	
	生存胎児の得られた雌数	24	23	23	22	
	体重 <sup>b)</sup>	検体投与に起因する影響なし				
	体重増加量 <sup>1), b)</sup>	妊娠 6~9 日				(69)
		妊娠 6~12 日			↑ 124	
	妊娠子宮重量 <sup>1), b)</sup>	検体投与に起因する影響なし				
	補正体重 <sup>1), b)</sup>	検体投与に起因する影響なし				
	摂餌量 <sup>1), b)</sup>	妊娠 6~9 日			↓ 91	↓ 64
		妊娠 9~12 日				↓ 88
	肉眼的病理所見 <sup>a)</sup>	検体投与に起因する異常所見なし				
	着床所見	検査親動物数	24	23	23	22
黄体数 <sup>b)</sup>		16.8	17.4	16.7	16.4	
着床数 <sup>b)</sup>		15.2	15.5	15.5	14.7	
着床前胚死亡率(% <sup>b)</sup> )		9.0	8.0	5.5	9.8	
生存胎児数 <sup>b)</sup>		14.1	14.7	15.0	14.1	
胚・胎児死亡率(% <sup>b)</sup> )		7.1	5.4	2.9	4.0	
胎盤重量 <sup>1), b)</sup>				↑ 111		
胎児	胎児体重 <sup>1), b)</sup>	雄			↑ 107	
		雌			↑ 105	
	性比(生存雄胎児数/全生存胎児数) <sup>a)</sup>	0.518	0.512	0.509	0.511	
	外表異常 <sup>2), b)</sup>	検査胎児(腹)数	338 (24)	338 (23)	346 (23)	311 (22)
		奇形を有した胎児	0	2 (0.6)	1 (0.2)	0
		髄膜瘤	0	1 (0.3)	0	0
		合指	0	1 (0.3)	0	0
異常回転足	0	0	1 (0.2)	0		

<sup>1)</sup> 対照群を 100 とした時の相対値。括弧付きの数値は変動傾向が認められたものを示す。<sup>2)</sup> 奇形学的検査の数値は所見を認めた胎児数。カッコ内は腹毎の発生頻度の平均(%).<sup>3)</sup> 投与過誤による食道損傷等が認められた 1 例は評価から除外した。

<sup>a)</sup>  $\chi^2$  検定または Fisher 直接確率検定、<sup>b)</sup> Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定

↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑ ↓ ↓ :  $p \leq 0.01$

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 T-21-1. 結果の概要 (続き)

投与量 (mg/kg/day)		0	5	30	200	
胎児	骨格異常 <sup>2), b)</sup>	検査胎児(腹)数	175 (24)	177 (23)	178 (23)	159 (22)
		変異を有した胎児	51 (28.5)	34 (19.5)	50 (28.3)	41 (25.3)
		胸骨分節配列異常	0	1 (0.6)	0	0
		胸椎体ダンベル状骨化	7 (4.1)	6 (3.8)	2 (1.0)	4 (2.7)
		胸椎体二分骨化	0	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)
		過剰肋骨	21 (11.4)	6 (3.4)	17 (9.7)	14 (8.3)
		不連続肋軟骨	30 (16.8)	25 (14.0)	36 (20.1)	28 (17.1)
		肋軟骨分岐	1 (0.5)	0	0	2 (1.4)
		ノブ状肋骨	2 (1.0)	0	0	1 (0.5)
		肋間肋軟骨	0	0	0	1 (0.7)
		仙椎前椎骨 25	0	0	3 (1.6)	0
	仙椎前椎骨 27	1 (0.5)	0	0	0	
	腰仙移行椎	2 (1.2)	0	0	0	
	奇形	奇形を有した胎児	3 (1.8)	7 (4.0)	10 (5.9)	7 (4.6)
		頸椎体軟骨の癒合	0	1 (0.5)	0	0
		頸椎体軟骨分離	0	1 (0.6)	0	0
		胸椎体軟骨分離	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.6)
		尾椎体の癒合	0	0	1 (0.5)	0
		第2中手骨と小菱形骨の癒合	2 (1.2)	4 (2.3)	9 (5.4)	6 (4.1)
	内臓異常 <sup>2), b)</sup>	検査胎児(腹)数	163 (24)	161 (23)	168 (23)	152 (22)
変異を有した胎児		6 (3.5)	10 (5.9)	18 (10.2)	20 (↑12.8)	
胸腺頸部残留		6 (3.5)	8 (4.7)	17 (9.6)	15 (9.2)	
腎盂拡張		0	0	0	2 (1.1)	
左臍動脈		0	3 (1.7)	2 (1.2)	3 (2.4)	
奇形を有した胎児		1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	
小眼球		0	0	0	1 (0.8)	
右側大動脈弓		0	1 (0.6)	0	0	
内臓逆位	1 (0.6)	0	0	0		
検査腹数		24	23	23	22	
奇形胎児の認められた親動物数(%) <sup>a)</sup>		4 (16.7)	7 (30.4)	6 (26.1)	5 (22.7)	
変異胎児の認められた親動物数(%) <sup>a)</sup>		22 (91.7)	20 (87.0)	20 (87.0)	18 (81.8)	

<sup>2)</sup>奇形学的検査の数値は所見を認めた胎児数。カッコ内は腹毎の発生頻度の平均(%)。

<sup>a)</sup>  $\chi^2$  検定または Fisher 直接確率検定、<sup>b)</sup> Dunnett 検定またはノンパラメトリック Dunnett 型検定

↑ :  $p \leq 0.05$

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。

(3) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 T-22)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体純度:

供試動物: 日本白色種 (Kbl:JW) 妊娠雌ウサギ、交配時 18~19 週齢、  
投与開始時体重 3130~4161g、1 群 25 匹

投与期間: 妊娠期間 22 日間 (妊娠 6 日から 27 日)

投与方法: 検体を 1%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) 水溶液に懸濁し、5、20  
および 80 mg/kg/day の投与量で妊娠 6 日から 27 日までの 22 日間、毎日 1 回強制経  
口投与した。なお、対照群には 1%CMC-Na 水溶液を同様に投与した。人工授精日を妊  
娠 0 日とした。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

親動物: 一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、6、9、12、15、18、21、24、27 およ  
び 28 日に体重を測定した。妊娠 9 日以降の各測定時点の体重から妊娠 6 日の体重を  
減じて、それぞれの期間の体重増加量を求めた。また、妊娠 28 日の体重から妊娠子宮  
重量を減じ補正体重を求めた。体重測定時に摂餌量を測定し、それぞれの期間の平均 1  
日摂餌量を計算した。妊娠 28 日に帝王切開し、妊娠子宮を摘出して重量 (妊娠子宮重  
量) を測定するとともに、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胚・胎児数を調べた。また、  
胎盤重量を測定した。

生存胎児: 全生存胎児について、腹毎に胎児に子宮内の位置に従い番号を付した後、性別確認、  
体重測定ならびに外表および胸部と腹部臓器の観察を行った。偶数番号の胎児は眼球  
を観察した後、頭部の冠状縫合に沿って割を入れ、脳を観察した。奇数番号の胎児は頭  
部をブアン固定した後、Wilson 法に準じて粗大切片を作製し、眼球、脳、鼻腔および舌を

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。

観察した。また、全胎児の骨格部分（奇数番号の胎児の頭部を除く）は骨格標本を作製し、骨格の異常の有無を検査した。

結果： 概要を次頁の表 T-22-1 に示した。

親動物： 親動物の死亡は認められなかった。80 mg/kg投与群では、投与期間中に3匹が流産し、投与終了後の妊娠28日に4匹が早産した。早産の出現頻度は対照群と比較して有意に高く、また、生存胎児が得られた親動物数が有意に低下した。同群では妊娠9日以降の摂餌量が対照群に比較して有意に低下あるいは低下傾向を示し、体重および体重増加量も妊娠24日および27日に統計学的な有意差は認められないものの低値を示した。特に流産および早産した親動物では摂餌量の減少を伴った体重減少が認められた。剖検では流産した動物の2匹に胃内毛球が認められ、その1匹は盲腸内水溶性内容物を伴っていた。いずれの変化も検体投与の影響と考えられた。妊娠子宮重量、黄体数、着床数および着床前胚死亡率についてはいずれの投与群においても対照群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。一方、20 および5 mg/kg投与群においてはいずれの検査項目にも検体投与の影響は認められなかった。

胎盤重量は、80 mg/kg投与群で対照群に比して有意に高かった。同様の変化はラットにおける催奇形性試験（資料T-21）においても認められており、検体投与の影響と考えられたが、その毒性学的意義は不明であった。

胎児動物： 生存胎児数、胚・胎児死亡率、生存胎児の性比および胎児体重はいずれの投与群も対照群と同等であり、検体投与の影響は認められなかった。生存胎児の外表面、骨格および内臓検査では、対照群を含む各群で種々の奇形および変異が観察されたが、各投与群におけるその出現率に対照群と比べ有意な増加は認められなかった。また、奇形あるいは変異が認められる胎児を有する親動物数についても、対照群と各投与群の間で統計学的に有意な差は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与したときの影響として、親動物では80 mg/kg投与群で摂餌量の低下、体重および体重増加量の減少が認められ、流産および早産が発生し、早産の発生頻度が有意に増加した。一方、胎児動物には検体投与の影響は認められなかった。したがって、親動物および胎児動物における無毒性量は、それぞれ20 および80 mg/kg/dayと判断した。また、最高投与量の80 mg/kg/dayでもウサギ胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-22-1. 結果の概要

投与量(mg/kg/day)		0	5	20	80	
1 群当たり動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態	検体投与に起因する影響なし				
	死亡数 <sup>1), a)</sup>	0	0	0	0	
	妊娠数 <sup>1), a)</sup>	23	25	25	22	
	流産数 <sup>1), a)</sup>	0	0	0	3	
	早産数 <sup>1), a)</sup>	0	0	0	↑ 4	
	全胚吸収 <sup>1), a)</sup>	1	0	1	1	
	生存胎児の得られた雌数 <sup>1), a)</sup>	22	25	24	↓ 14	
	体重 <sup>2), b)</sup>	妊娠 24 日				(98)
		妊娠 27 日				(98)
	体重増加量 <sup>2), b)</sup>	妊娠 6-24 日				(57)
		妊娠 6-27 日				(60)
	妊娠子宮重量 <sup>2), b)</sup>	検体投与に起因する影響なし				
	補正体重 <sup>2), b)</sup>	検体投与に起因する影響なし				
	摂餌量 <sup>2), b)</sup>	妊娠 9-12 日				↓ 85
		妊娠 12-15 日				(81)
		妊娠 15-18 日				(80)
		妊娠 18-21 日				(81)
		妊娠 21-24 日				↓ 65
		妊娠 24-27 日				↓ 70
	肉眼的病理所見 <sup>a)</sup>	胃内毛球	0	0	0	2
盲腸内水溶性内容物		0	0	0	1	
着床所見	検査親動物数	23	25	24	14	
	黄体数 <sup>b)</sup>	10.9	11.2	10.9	11.6	
	着床数 <sup>b)</sup>	8.5	8.9	9.5	8.9	
	着床前胚死亡率(% <sup>b)</sup> )	22.4	19.6	13.6	21.4	
	生存胎児数 <sup>b)</sup>	7.7	8.2	8.7	7.9	
	胚・胎児死亡率(% <sup>b)</sup> )	13.0	8.0	8.2	10.3	
胎盤重量 <sup>2), b)</sup>				↑ 113		

<sup>1)</sup> 申請者が統計検定を実施。<sup>2)</sup> 対照群を 100 とした時の相対値。括弧付きの数値は変動傾向が認められたものを示す。

<sup>a)</sup>  $\chi^2$  検定または Fisher 直接確率検定、<sup>b)</sup> Dunnett 検定または Dunnett 型ノンパラメトリック検定  
 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↓ :  $p \leq 0.01$

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 T-22-1. 結果の概要 (続き)

投与量 (mg/kg/day)			0	5	20	80		
胎児	胎児体重 <sup>2), b)</sup>	雄	検体投与に起因する影響なし					
		雌	検体投与に起因する影響なし					
	性比(生存雄胎児数/全生存胎児数) <sup>a)</sup>		0.531	0.495	0.495	0.459		
	外表異常 <sup>3), b)</sup>	検査胎児(腹)数	177 (22)	206 (25)	208 (24)	111 (14)		
		奇形を有した胎児	0	0	0	0		
	骨格異常 <sup>3), b)</sup>	変異	頭部	検査胎児(腹)数	82 (22)	95 (25)	98 (24)	52 (14)
			変異を有した胎児	0	0	0	0	
		体幹部	検査胎児(腹)数	177 (22)	206 (25)	208 (24)	111 (14)	
			変異を有した胎児	61 (33.6)	50 (23.7)	55 (28.8)	33 (30.3)	
			頸椎過剰	0	2 (1.1)	0	0	
			頸椎体二分骨化	0	0	1 (0.4)	0	
			第2、第3頸椎弓間の過剰骨化点	0	1 (0.6)	0	0	
			腰仙移行椎	5 (2.5)	5 (2.3)	2 (1.1)	6 (5.2)	
			仙椎前椎骨 25	0	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.7)	
			仙椎前椎骨 27	13 (6.0)	8 (3.6)	10 (4.8)	7 (5.7)	
頸肋			0	4 (1.8)	2 (1.0)	1 (0.7)		
過剰肋骨			55 (31.1)	43 (20.7)	49 (26.2)	24 (22.8)		
ノブ状肋骨			0	0	1 (0.4)	0		
胸骨分節配列異常	0	0	0	1 (0.8)				
胸骨分節二分骨化	1 (0.6)	0	0	0				
奇形	頭部	検査胎児(腹)数	82 (22)	95 (25)	98 (24)	52 (14)		
		奇形を有した胎児	0	0	1 (1.0)	0		
		前頭骨癒合	0	0	1 (1.0)	0		
	体幹部	検査胎児(腹)数	177 (22)	206 (25)	208 (24)	111 (14)		
		奇形を有した胎児	3 (1.8)	4 (2.0)	5 (2.4)	2 (1.5)		
		腰椎体欠損	0	0	1 (0.4)	0		
		尾椎体癒合	0	0	1 (0.5)	0		
		肋骨癒合	0	2 (1.1)	0	0		
		胸骨分節癒合	3 (1.8)	1 (0.4)	4 (1.9)	1 (0.8)		
		肋軟骨の接合異常を伴う胸骨分節非対称	0	1 (0.4)	0	1 (0.7)		

<sup>2)</sup> 対照群を 100 とした時の相対値。<sup>3)</sup> 奇形学的検査の数値は所見を認めた胎児数。カッコ内は腹毎の発生頻度の平均(%)。

<sup>a)</sup>  $\chi^2$  検定または Fisher 直接確率検定、<sup>b)</sup> Dunnett 検定または Dunnett 型ノンパラメトリック検定

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株式会社にある。

表 T-22-1. 結果の概要 (続き)

		投与量 (mg/kg/day)		0	5	20	80	
胎児	変異	固定	検査胎児(腹)数	95 (22)	111 (25)	110 (24)	59 (14)	
			変異を有した胎児	0	0	0	0	
		未固定	検査胎児(腹)数	82 (22)	95 (25)	98 (24)	52 (14)	
			変異を有した胎児	0	0	0	0	
		体幹部	検査胎児(腹)数	177 (22)	206 (25)	208 (24)	111 (14)	
			変異を有した胎児	15 (9.2)	7 (2.7)	7 (4.7)	↓0 (0.0)	
			胸腺頸部残留	15 (9.2)	7 (2.7)	6 (4.3)	↓0 (0.0)	
			腎盂拡張	0	0	1 (0.4)	0	
			尿管拡張	0	0	1 (0.4)	0	
		奇形	固定	検査胎児(腹)数	95 (22)	111 (25)	110 (24)	59 (14)
				奇形を有した胎児	1 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.8)	0
				脳室拡張	1 (1.1)	0	1 (0.8)	0
				脳内のう胞	0	1 (0.7)	0	0
			未固定	検査胎児(腹)数	82 (22)	95 (25)	98 (24)	52 (14)
	奇形を有した胎児			0	0	1 (1.0)	0	
			虹彩欠損	0	0	1 (1.0)	0	
	体幹部		検査胎児(腹)数	177 (22)	206 (25)	208 (24)	111 (14)	
			奇形を有した胎児	2 (1.3)	1 (0.6)	3 (1.4)	2 (1.7)	
			心室中隔欠損	0	0	1 (0.4)	0	
			肺葉の欠損	0	0	1 (0.5)	0	
			肺葉の低形成	0	0	0	1 (0.8)	
			肺葉の癒合	0	0	0	1 (0.9)	
			横隔膜ヘルニア	0	1 (0.6)	0	0	
		腎臓位置異常	0	0	1 (0.4)	0		
	尿管狭窄	0	0	1 (0.5)	0			
		精巣位置異常	2 (1.3)	0	0	0		
			検査腹数	22	25	24	14	
			奇形胎児を有する親動物数(%) <sup>a)</sup>	5 (22.7)	4 (16.0)	5 (20.8)	4 (28.6)	
		変異胎児を有する親動物数(%) <sup>a)</sup>	20 (90.9)	20 (80.0)	22 (91.7)	10 (71.4)		

<sup>3)</sup> 奇形学的検査の数値は所見を認めた胎児数。カッコ内は腹毎の発生頻度の平均(%)。

<sup>a)</sup>  $\chi^2$  検定または Fisher 直接確率検定、<sup>b)</sup> Dunnett 型ノンパラメトリック検定 ↓:  $p \leq 0.05$

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。

### 13) 変異原性

#### (1) 細菌を用いる復帰突然変異試験

(資料T-23)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体純度:

試験方法:

ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* 株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下および非存在下で、プレインキュベーション法によって変異原性を検定した。

試験は 3 連制とし、2 回行った。検体は DMSO に溶解し、試験 I では 61.7~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の範囲の 5 濃度、試験 II では 313~5000  $\mu\text{g}/\text{プレート}$  の範囲の 5 濃度で実施した。

用量設定根拠:

結果:

結果を表T-23-1 およびT-23-2 に示した。

試験 I および II のいずれにおいても、検体は S9 Mix の有無にかかわらず、全ての菌株で溶媒対照群と比較して復帰変異コロニー数を 2 倍以上に増加させなかった。また、生育阻害は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド (AF-2)、アジ化ナトリウム ( $\text{NaN}_3$ )、9-アミノアクリジン (9-AA) および 2-アミノアントラセン (2-AA) は、各々が処理された菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で突然変異誘発性を有しないものと判断した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-23-1. 試験 I の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト 型		
			WP2 $uvrA$	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	21	171	9	18	5	
検体	61.7	-	20	167	7	14	6	
	185	-	24	173	10	18	5	
	556	-	19	160	6	13	7	
	1667	-	22	165	9	15	7	
	5000 #	-	21	147	13	26	6	
対照 (DMSO)		+	28	156	12	26	15	
検体	61.7	+	29	166	6	18	17	
	185	+	21	173	5	19	11	
	556	+	21	167	5	23	16	
	1667	+	32	162	8	24	18	
	5000 #	+	19	163	6	19	14	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	165	622	-	-	-
		0.1	-	-	-	-	462	-
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	-	-	491	-	-
	9-AA	80	-	-	-	-	-	598
	2-AA	0.5	+	-	-	-	244	-
		1	+	-	717	-	-	-
		2	+	-	-	147	-	101
10		+	169	-	-	-	-	

表中の数値は3連の平均値、-: 試験を実施せず、\*: 結晶析出

注) DMSO: ジメチルスルホキシド

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

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-23-2. 試験 II の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト 型		
			WP2 <sub>uvrA</sub>	TA100	TA1535	TA98	TA1537	
対照 (DMSO)		-	22	179	7	17	4	
検体	313	-	26	179	11	16	7	
	625	-	16	172	11	18	4	
	1250	-	21	162	9	18	6	
	2500 *	-	25	157	10	15	5	
	5000 *	-	19	139	10	17	4	
対照 (DMSO)		+	27	166	8	21	12	
検体	313	+	25	173	8	20	12	
	625	+	20	176	9	17	12	
	1250	+	22	161	9	19	12	
	2500	+	26	153	11	19	13	
	5000 *	+	22	173	9	22	12	
陽性 対照	AF-2	0.01	-	182	661	-	-	-
		0.1	-	-	-	-	434	-
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	-	-	530	-	-
	9-AA	80	-	-	-	-	-	510
	2-AA	0.5	+	-	-	-	202	-
		1	+	-	696	-	-	-
		2	+	-	-	136	-	74
10		+	241	-	-	-	-	

表中の数値は3連の平均値、-: 試験を実施せず、\*: 結晶析出

注) DMSO: ジメチルスルホキシド

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

NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム

9-AA: 9-アミノアクリジン

2-AA: 2-アミノアントラセン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) チャイニーズハムスターの CHL/IU 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 T-24)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2011 年

検体純度:

試験方法: チャイニーズハムスター肺細胞の継代培養系である CHL/IU 細胞を用い、ラット肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在 (検体処理時間:6 時間) および非存在下 (検体処理時間:6、23 (1.5 細胞周期) および 45 時間 (3.0 細胞周期)) で、染色体異常誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し、表 T-24-1 に示す濃度範囲で処理した。染色体異常の観察は本試験で細胞生存率が 50% 以下となった最高濃度を含む 3 濃度について実施した。実験は 2 連制とし、1 濃度あたり 200 個の分裂中期像を観察した。

表 T-24-1. 検体の処理および観察濃度

処理時間	S9 Mix	処理濃度範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	観察濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		
6	-	3.1~50	6.3	13	25
6	+	10~45	10	20	40
23	-	1.5~15	3.0	6.0	12
45	-	1.5~15	3.0	6.0	10

濃度設定根拠:

結果: 結果を表 T-24-2 および T-24-3 に示した。

検体は処理時間、S9 Mix の有無に関わらず、すべての処理群で染色体の構造異常および数的異常(倍数性)を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたシクロホスファミド(CP) およびマイトマイシン C(MMC) は各処理条件において染色体の構造異常を示す分裂中期細胞数の明らかな増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下において染色体異常誘発性を有さないものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

表 T-24-2. 6 時間処理による染色体異常試験の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	処理 時間	標本 作製 時間	観察 細胞 数	S9 Mix の 有無	細胞生 存率 (%)	染色体異常の出現数 (個)					構造異常細胞の出 現頻度(%)		判定	倍数体細 胞の出現 頻度(%) <sup>2)</sup>	判定	
							Gap	染色分体型		染色体型		その 他 <sup>1)</sup>	Gapを含 む				Gapを含 まず <sup>2)</sup>
								切断	交換	切断	交換						
溶媒対照 (DMSO)	-	6	23	200	-	100.0	2	0	0	0	0	0	1.0	0.0	/	0.5	/
検体	6.3	6	23	200	-	83.7	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.5	-
	13	6	23	200	-	76.5	0	0	2	0	0	0	0.5	0.5	-	0.0	-
	25	6	23	200	-	40.3	3	0	0	0	0	0	1.0	0.0	-	1.0	-
陽性対照 (MMC)	0.10	6	23	200	-	93.1	9	25	76	2	0	1	38.5	↑35.5	+	0.5	-
溶媒対照 (DMSO)	-	6	23	200	+	100.0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	/	0.5	/
検体	10	6	23	200	+	98.2	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.5	-
	20	6	23	200	+	83.4	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.0	-
	40	6	23	200	+	42.6	1	1	2	0	0	0	1.0	0.5	-	0.5	-
陽性対照 (CP)	10	6	23	200	+	92.7	2	8	31	0	1	0	19.0	↑18.0	+	0.0	-

<sup>1)</sup> 断片化および複数の異常を有する場合を含む。<sup>2)</sup> これらの項目のみ統計学的検定を実施した。

Fisher 直接確率検定 ↑:  $p < 0.01$ 。判定は -: 陰性、+: 陽性

注) DMSO: ジメチルスルホキシド、MMC: マイトマイシン C、CP: シクロホスファミド

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 T-24-3. 23 および 45 時間処理による染色体異常試験の結果

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	処理 時間	標本 作製 時間	観察 細胞 数	S9 Mix の 有無	細胞生 存率 (%)	染色体異常の出現数 (個)					構造異常細胞の出 現頻度(%)		判定	倍数体細 胞の出現 頻度(%) <sup>2)</sup>	判定	
							Gap	染色分体型		染色体型		その 他 <sup>1)</sup>	Gapを含 む				Gapを含 まず <sup>2)</sup>
								切断	交換	切断	交換						
溶媒対照 (DMSO)	-	23	23	200	-	100.0	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	/	0.5	/
検体	3.0	23	23	200	-	114.0	2	1	0	0	0	0	1.0	0.5	-	0.0	-
	6.0	23	23	200	-	103.1	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	-	1.0	-
	12	23	23	200	-	40.2	1	2	0	0	0	0	1.5	1.0	-	0.5	-
陽性対照 (MMC)	0.070	23	23	200	-	76.5	10	35	98	2	0	0	47.0	↑45.5	+	0.0	-
溶媒対照 (DMSO)	-	45	45	200	-	100.0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	/	0.0	/
検体	3.0	45	45	200	-	66.3	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.5	-
	6.0	45	45	200	-	68.3	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	-	0.5	-
	10	45	45	200	-	32.0	1	0	0	0	0	0	0.5	0.0	-	2.0	-
陽性対照 (MMC)	0.070	45	45	200	-	55.4	6	16	82	5	0	1	36.0	↑33.0	+	1.0	-

<sup>1)</sup>断片化および複数の異常を有する場合を含む。 <sup>2)</sup>これらの項目のみ統計学的検定を実施した。

Fisher 直接確率検定 ↑:  $p < 0.01$ 。判定は -: 陰性、+: 陽性

注) DMSO: ジメチルスルホキシド、MMC: マイトマイシン C

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。

(3) マウスを用いた小核試験

(資料 T-25)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

検体純度:

供試動物: ICR 系 (Slc/ICR) マウス、投与開始時 8 週齢、体重: 雄 35.33~38.77 g、1 群雄 5 匹

試験方法: 検体を 0.2% Tween 80 含有 0.5% カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁し、500、1000 および 2000 mg/kg の投与量で、24 時間間隔で 2 回強制経口投与した。陰性対照群には上記溶媒を同様に投与した。陽性対照群には蒸留水に溶解したマイトマイシン C (MMC) を 3 mg/kg の投与量で単回腹腔内投与した。投与容量は 10 mL/kg とした。動物の生死および毒性症状を毎日観察するとともに体重を測定した。2 回目投与の 24 時間後にすべての動物を屠殺し、各動物から大腿骨の骨髓細胞を採取してスライドグラス上に塗抹してメタノール固定後、0.1% アクリジンオレンジ溶液で染色し骨髓標本作製した。

各標本について、骨髓毒性を調べるために 200 個の赤血球を観察し、全赤血球数に対する幼若赤血球数の割合を算出した後、引き続き 2000 個の幼若赤血球を観察し、小核を有する幼若赤血球数を計数した。

用量設定根拠:

結果: 骨髓標本の観察結果を表 T-25-1 に示した。

いずれの動物にも死亡はなく、毒性症状も観察されなかった。また、体重に検体および陽性対照の投与による影響は認められなかった。検体投与群ではいずれの投与量においても溶媒対照群と比べ小核を有する幼若赤血球数の出現頻度に有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照群では、小核を有する幼若赤血球数の出現頻度が有意に増加した。全赤血球に対する幼若赤血球数の割合については、検体および陽性対照投与群ともに有意な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日本農薬株式会社にある。

表T-25-1. 骨髓標本の観察結果

薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNIE % (平均値±標準偏差)	IE/TE % (平均値±標準偏差)
陰性対照 (0.2% Tween 80 含有 0.5% CMC)	-	雄	5	0.07±0.07	46.6±14.0
検体	500		5	0.13±0.09	47.9±11.4
	1000		5	0.10±0.08	57.1±5.5
	2000		5	0.15±0.11	56.8±12.3
陽性対照 (MMC)	3		5	↑ 6.08±1.45	43.6±9.9

Kastenbaum-Bowman 法 ↑:  $p < 0.01$

注) MNIE: 小核を有する幼弱赤血球、IE: 幼若赤血球数、TE: 全赤血球数、MMC: マイトマイシン C

以上の結果より、検体は本試験条件においてマウスの骨髓赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断した。

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。

#### 14) 生体機能影響

(1) ピフルブミドを用いた生体機能への影響に関する試験

(資料T-26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

検体純度:

##### ①中枢神経系に対する作用

###### a. ラットにおける一般状態

供試動物: Fischer (F344/DuCrIcrIj) 系ラット、投与時 7 週齢、体重 雌 96.1~107.4g、  
1 群雌 5 匹

投与方法: 検体を 0.2% Tween 80 含有 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液  
(以下、0.2% Tween 80/0.5% CMC-Na 水溶液)に懸濁して 0、200、600 および  
2000 mg/kg の投与量で強制経口投与した。投与前ならびに投与 1、2、4、6 およ  
び 24 時間後に一般状態を機能観察総合評価法 (FOB) に準じた方法で観察し、  
併せて体温および瞳孔径も測定した。投与前一晚は絶食させ、さらに投与時から  
投与 6 時間後まで絶食および絶水とした。

結果: 対照群および検体投与群のすべての動物において体温および瞳孔径も含め一  
般状態および行動に異常は認められなかった。

###### b. ラットにおける自発運動量に対する作用

供試動物: Fischer (F344/DuCrIcrIj) 系ラット、投与時 7 週齢、体重 雌 94.8~114.8g、  
1 群雌 5 匹

投与方法: 検体を 0.2% Tween 80/0.5% CMC-Na 水溶液に懸濁して 0、200、600 および  
2000 mg/kg の投与量で強制経口投与し、投与前ならびに投与 1、2、4、6 およ  
び 24 時間後に自発運動量を測定した。投与前一晚は絶食させ、さらに投与時から  
投与 6 時間後まで絶食および絶水とした。



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。

結果： すべての測定時期において検体投与群の自発運動量に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

c. マウスにおける電撃痙攣に対する作用

供試動物： ICR (Crj:CD-1) 系マウス、投与時 7 週齢、体重 雌 25.3~30.1g、1 群雌 8 匹

投与方法： 検体を 0.2% Tween 80/0.5% CMC-Na 水溶液に懸濁して 0、200、600 および 2000 mg/kg の投与量で投与 4 時間前から絶食させたマウスに強制経口投与し、投与 2 時間後に両眼瞼に電極を当て、電流量を段階的に上昇させながら電気ショックを与え、間代性痙攣および強直性伸展痙攣が発現する時の電流値を読みとった。

結果： 検体投与群の間代性痙攣および強直性伸展痙攣が発現する電流閾値に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

②ラットの循環器系に対する作用

供試動物： Fischer (F344/DuCrI) 系ラット、投与時 7 週齢、体重 雌 92.9~108.1g、1 群雌 5 匹

投与方法： 検体を 0.2% Tween 80/0.5% CMC-Na 水溶液に懸濁して 0、80、400 および 2000 mg/kg の投与量で強制経口投与し、投与前ならびに投与後 1、3、6 および 24 時間後に無麻酔で無加温型非観血式血圧計を用いて収縮期血圧および心拍数を測定した。投与前一晚は絶食させ、さらに投与時から投与 6 時間後まで絶食および絶水とした。

結果： 統計学的有意差が認められた項目について表 T-26-1 に示す。

表 T-26-1. ラットの循環器系に対する作用

項目	投与後時間	投与量 (mg/kg)			
		0	80	400	2000
心拍数 (回/分)	投与前	518	527	529	509
	1	533	541	564	527
	3	522	↑ 574	↑ 553	540
	6	523	↑ 560	542	527
	24	534	558	569	558

表中の数値は群毎の平均値

Dunnett 検定 ↑ : p < 0.05、↑↑ : p < 0.01

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。

検体投与群の収縮期血圧に対照群と比較して有意な変化は認められなかった。心拍数は、80 mg/kg 投与群の投与 3 および 6 時間後ならびに 400 mg/kg 群の投与 3 時間後において有意な高値が認められた。しかし、2000 mg/kg 投与群の心拍数に変化はなく、検体投与との関連のない偶発的な変化と考えられた。

### ③ラットの腎機能に対する作用

供試動物: Fischer (F344/DuCrIj) 系ラット、投与時 7 週齢、体重 雄 123.7~138.0 g、  
1 群雄 5 匹

投与方法: 検体を 0.2% Tween 80/0.5% CMC-Na 水溶液に懸濁して 0、200、600 および 2000 mg/kg の投与量で強制経口投与した。その直後に生理食塩水を 25 mL/kg で強制経口投与し、投与後 6 時間ならびに投与 6~24 時間までの間隔で採尿して尿量を測定するとともに、尿中 Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>および Cl<sup>-</sup>排泄量ならびに浸透圧を測定した。投与前一晩は絶食させ、さらに投与時から投与 6 時間後まで絶食および絶水とした。

結果: 統計学的有意差が認められた項目について表 T-26-2 に示す。

表 T-26-2. ラットの腎機能に対する作用

項目	採尿期間 (時間)	投与量 (mg/kg)			
		0	200	600	2000
尿量 (mL/100g 体重)	0-24 合計	5.7	↓ 3.7	↓ 3.0	↓ 2.9
	0-6	2.2	↓ 1.2	↓ 0.9	↓ 0.8
	6-24	3.5	2.5	↓ 2.1	↓ 2.1
Na <sup>+</sup> 排泄量 (μEq/100g 体重)	0-24 合計	715	↓ 381	↓ 274	↓ 230
	0-6	104	↓ 13	↓ 8	↓ 7
	6-24	611	↓ 367	↓ 266	↓ 223
K <sup>+</sup> 排泄量 (μEq/100g 体重)	0-24 合計	952	↓ 707	↓ 589	↓ 602
	0-6	93	↓ 40	↓ 23	↓ 20
	6-24	858	↓ 668	↓ 565	↓ 582
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比	0-24 合計	0.76	↓ 0.54	↓ 0.47	↓ 0.38
	0-6	1.09	↓ 0.38	↓ 0.34	↓ 0.37
	6-24	0.72	0.55	↓ 0.47	↓ 0.38
Cl <sup>-</sup> 排泄量 (μEq/100g 体重)	0-24 合計	791	↓ 353	↓ 257	↓ 224
	0-6	186	↓ 54	↓ 39	↓ 38
	6-24	605	↓ 298	↓ 218	↓ 185

表中の数値は群毎の平均値

Dunnett 検定 ↓: p < 0.01

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。

投与 24 時間後までの合計の尿では、すべての投与群において対照群と比較して尿量、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ および  $\text{Cl}^-$ 排泄量の有意な減少および  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 比の有意な低下が認められた。浸透圧に有意な変化は認められなかった。これらの変化は、投与 6 時間後までの尿で顕著であり、6 時間後以降の尿では影響は減弱する傾向にあった。

#### ④ラットの血液学的検査

供試動物： Fischer(F344/DuCrIj)系ラット、投与時 7 週齢、体重 雄 123.4～136.2g、  
1 群雄 5 匹

投与方法： 検体を 0.2% Tween 80/0.5% CMC-Na 水溶液に懸濁して 0、200、600 および 2000 mg/kg の投与量で経口投与した。その 2 時間後に後大静脈から採血し、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、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度および白血球分画（好塩基球、好酸球、好中球、リンパ球、単球、その他）を測定した。また、血漿を用いてプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラステン時間を測定した。投与前一晩は絶食させた。

結果： 検体投与群のいずれの測定項目においても対照群と比較して有意な変化は認められなかった。

以上の結果、本剤のラットまたはマウスへの単回経口投与において、中枢神経系、循環器系および血液学的検査には 2000 mg/kg の投与量でも影響は認められなかったが、腎機能検査では最低投与量の 200mg/kg でも尿量、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ および  $\text{Cl}^-$ 排泄量の減少ならびに  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 比の低下が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

(2) ピフルブミドを用いた生体機能への影響に関する試験（腎機能の低用量試験）（資料 T-27）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012年

- 試験目的：** ピフルブミドを用いた生体機能への影響に関する試験（資料 T-26）の腎機能検査において、最低投与量の 200 mg/kg でも尿量、尿中  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  および  $\text{Cl}^-$  排泄量の減少ならびに  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  比の低下が認められたため、より低用量での影響を確認するとともに、血清中の電解質濃度への影響の有無を検索した。
- 検体純度：**
- 供試動物：** Fischer (F344/DuCrIj) 系ラット、投与時 7 週齢、体重 雄 119.6～139.3 g  
投与 24 時間後までの尿について評価する群（主群）に加えて投与 6 時間後に採尿を終了して採血する群（衛星群）を設定し、いずれも 1 群雄 5 匹とした。
- 実験方法：** 検体を 0.2% Tween 80 含有 0.5% カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して 0、6、20、60 および 200 mg/kg の投与量で単回強制経口投与した。その直後に生理食塩水を 25 mL/kg で強制経口投与し、投与後 6 時間までならびに投与 6～24 時間までの間隔で採尿して尿量を測定するとともに、尿中への  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  および  $\text{Cl}^-$  排泄量ならびに浸透圧を測定した。投与前一晚は絶食させ、さらに投与時から投与 6 時間後まで絶食および絶水とした。主群は投与 24.5 時間後、衛星群は投与 6.5 時間後に後大静脈から採血し、血清中の電解質（ $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  および  $\text{Cl}^-$ ）濃度を測定した。
- 結果：** 統計学的有意差が認められた尿検査の項目について表 T-27-1 に示す。  
投与 24 時間後までの合計の尿では、尿量および  $\text{Cl}^-$  排泄量が 60 mg/kg 以上で、 $\text{Na}^+$  排泄量および  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  比が 200mg/kg 群で対照群に比較して有意に減少した。 $\text{K}^+$  排泄量に変化は認められなかった。投与 6 時間後までの尿とそれ以降の尿に区別して評価した場合、投与 6 時間後までの尿において尿量が 60 および 200 mg/kg、 $\text{Na}^+$  排泄量および  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  比が 20 mg/kg 以上、 $\text{Cl}^-$  排泄量が 6 mg/kg 以上で有意に減少したことに加えて、 $\text{K}^+$  排泄量の有意な減少が 60 mg/kg 以上で認められた。一方、6 時間以降の尿では有意な変化は認められなかった。なお、投与 6 時間後までの尿の 6mg/kg 群で認められた尿量の低値は、投与量との関連がみられず、偶発的な変化と判断した。浸透圧については、投与 6 時間以降の尿において 6 mg/kg 群の値が有意に高値であったが、投与量との関連はみられず、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日本農薬株式会社にある。

表 T-27-1. ラットの尿検査値に対する作用

項目	採尿期間 (時間)	投与量 (mg/kg)				
		0	6	20	60	200
尿量 (mL/100g 体重)	0-24 合計	6.2	5.1	5.5	↓ 4.6	↓ 4.7
	0-6	2.8	↓ 2.1	2.2	↓ 1.3	↓ 1.5
	6-24	3.4	3.0	3.2	3.2	3.2
Na <sup>+</sup> 排泄量 (μEq/100g 体重)	0-24 合計	770	712	740	605	↓ 526
	0-6	159	76	↓ 55	↓ 21	↓ 15
	6-24	611	636	685	584	511
K <sup>+</sup> 排泄量 (μEq/100g 体重)	0-24 合計	992	967	1058	906	876
	0-6	121	84	90	↓ 39	↓ 43
	6-24	871	883	968	867	833
Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比	0-24 合計	0.78	0.74	0.71	0.66	↓ 0.59
	0-6	1.36	0.96	↓ 0.63	↓ 0.50	↓ 0.34
	6-24	0.70	0.72	0.71	0.67	0.61
Cl <sup>-</sup> 排泄量 (μEq/100g 体重)	0-24 合計	856	737	783	↓ 586	↓ 491
	0-6	223	↓ 129	↓ 128	↓ 53	↓ 52
	6-24	633	608	654	533	439
浸透圧 (mOsm/kg・H <sub>2</sub> O)	0-6	504	517	509	430	500
	6-24	1927	↑ 2270	2186	1939	1933

表中の数値は群毎の平均値

Dunnett 検定 ↓ ↑: P<0.05、↓: P<0.01

血清中電解質濃度について統計学的有意差が認められた項目を表 T-27-2 に示す。

表 T-27-2. ラットの血清中電解質濃度に対する作用

項目	採血期間 (時間)	投与量 (mg/kg)				
		0	6	20	60	200
K <sup>+</sup> 濃度 (mEq/L)	6.5	3.94	4.10	4.04	4.15	↑ 4.17
	24.5	4.23	4.09	4.25	4.27	↑ 4.59

表中の数値は群毎の平均値

Dunnett 検定 ↑: P<0.05

血清中の電解質濃度において、200 mg/kg 群の K<sup>+</sup>濃度が投与 6.5 (衛星群) および 24.5 時間 (主群) 後ともに僅かではあるものの、対照群と比較して有意に増加した。一方、Na<sup>+</sup>および Cl<sup>-</sup>濃度については、最高用量の 200 mg/kg でも影響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株式会社にある。  
以上の結果から、本剤をラットへ単回経口投与した際の 24 時間尿における影響として、60 mg/kg 以上で尿量および尿中 Cl<sup>-</sup>排泄量の減少、200 mg/kg で尿中 Na<sup>+</sup>排泄量の減少および Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>比の低下が認められ、無作用量は 20mg/kg と考えられた。これらの尿量および尿中電解質の変動は投与後短時間に一過性に生じるものの速やかに回復した。一方、血清中の電解質濃度については、200 mg/kg で K<sup>+</sup>濃度の僅かな上昇のみがみられ、尿中電解質排泄量の低下に連動した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株式会社にある。

ピフルブミドの「生体の機能への影響に関する試験」の総括表

試験項目	動物種	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系	一般状態 [FOB]	ラット	0 200 600 2000	雌 5	(作用 なし)	2000	検体投与による 影響は認められ なかった。
	自発運動量	ラット	0 200 600 2000	雌 5	(作用 なし)	2000	検体投与による 影響は認められ なかった。
	電撃けいれん	マウス	0 200 600 2000	雌 8	(作用 なし)	2000	検体投与による 影響は認められ なかった。
循環器系	血圧、心拍数	ラット	0 80 400 2000	雌 5	(作用 なし)	2000	検体投与による 影響は認められ なかった。
腎機能	尿量、尿中電解 質排泄量、浸透 圧	ラット	0 200 600 2000	雄 5	≥200	<200	尿量、Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> およ び Cl <sup>-</sup> 排泄量の減 少、Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比の低 下
	尿量、尿中電解 質排泄量、浸透 圧、血清中電解 質濃度	ラット	0 6 20 60 200	雄 5	≥60	20	尿量、尿中 Na <sup>+</sup> お よび Cl <sup>-</sup> 排泄量の 減少、Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> 比の 低下、血中 K <sup>+</sup> 濃 度の軽微な上昇
血液系	赤血球、白血 球、血小板、凝 固能	ラット	0 200 600 2000	雄 5	(作用 なし)	2000	検体投与による 影響は認められ なかった。

\* 0.2% Tween 80 含有 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液

ピフルブミドは、ラットおよびマウスを用いた単回経口投与によって 2000 mg/kg の投与量でも中枢神経系、循環器系および血液系に対して何ら影響を示さなかった。一方、ラットを用いた腎機能検査では、60 mg/kg 以上の投与量で 24 時間尿の尿量および尿中電解質排泄量 (Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>) を減少させた。しかし、これらは一過性の可逆的な変化であり、かつ、これらの電解質の血中濃度に明らかな変化はみられなかったことから、生体の恒常性は維持されていることが示唆された。

以上のことから、ピフルブミドは大量暴露においても急性中毒発症の可能性は低いと考えられた。

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株式会社にある。

15) その他

(1) ラットを用いた甲状腺ホルモン合成に対するピフルブミド投与の影響

(資料 T-28)

試験目的: ラット、マウスおよびイヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-9、T-10 および T-11) において甲状腺濾胞上皮細胞肥大あるいは過形成が認められている。この原因を解明するため、ラットを用いて血中甲状腺ホルモンおよび甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度ならびに甲状腺ホルモン合成に係わる甲状腺パーオキシダーゼ (TPO) 活性に対する影響を検討した。



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。

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株式会社にある。

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式会社にある。

以上の結果から、ピフルブミドをラット、マウスおよびイヌに反復経口投与した際に認められる甲状腺の濾胞上皮細胞肥大/過形成は、TPO 活性の低下によって甲状腺ホルモン合成が抑制され、その結果、血中甲状腺ホルモン濃度が低下することに対応したフィードバック機構を介して、下垂体からの TSH 産生が亢進し、甲状腺の濾胞上皮細胞が持続的な刺激を受けたことによる影響と考えられた。

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。

(2) ピフルブミドおよび代謝物のラット甲状腺パーオキシダーゼに対する *in vitro* 阻害活性

(資料 T-29)

試験目的: ピフルブミドのラットへの反復経口投与によって認められた甲状腺パーオキシダーゼ (TPO) 活性の低下 (資料 T-28) が、TPO 阻害によるものか否かを確認するためピフルブミドおよびラットにおける主たる代謝物のラット TPO 阻害活性を検討した。

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。



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。

(3) 麻酔ラットを用いたピフルブミドの心拍数および血圧に対する作用

(資料 T-30)

試験目的: ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-9) において心臓重量の増加が認められており、イヌを用いた 90 日間反復投与毒性試験 (資料 T-11) では心臓重量の増加に加えて心拍数の増加、拡張期および平均血圧の低下、心臓の病理組織学的変化が認められている。循環器系に対するこのような作用を解明する目的で麻酔ラットの心拍数および血圧に及ぼすピフルブミドの影響を検討した。

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。

以上の結果から、麻酔したラットの心拍数および血圧を観血的方法によって測定することで、ピフルブミドの 5 mg/kg 静脈内投与が心拍数の増加傾向および血圧の低下という循環器系の反応を誘起することを確認した。ピフルブミドのこのような作用が心臓の負荷増大となって結果的に心臓重量の増加（心肥大）をもたらしているものと推測された。



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株式会社にある。

(4) ラットの摘出右心房および血管を用いた薬理的試験

(資料 T-31)

試験目的: ピフルブミド (5mg/kg) を麻酔したラットの静脈内へ投与したところ、心拍数の増加傾向、血圧の低下が認められ、これら循環器系への影響が心臓重量の増加の一因であると考えられた (資料 T-30)。このような循環器系への作用の機序を解明する目的でピフルブミドおよびラットにおける主たる代謝物が右心房の自律拍動および血管の張力へ与える作用を検索した。

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。

以上、ピフルブミドおよびその代謝物への暴露により右心房の自律拍動の頻度は増加しなかったことから、ピフルブミド投与によってラット（資料 T-30）およびイヌ（資料 T-11）で認められた心拍数の増加は、これら検体の心臓への直接的な作用によるものではないことが示された。一方、胸部大動脈の弛緩が認められたことから、これら検体には血管拡張作用があるものと考えられた。したがって、ラット（資料 T-30）およびイヌ（資料 T-11）で認められた血圧低下はピフルブミドならびに代謝物の血管拡張作用によってもたらされたと考えられ、それを代償するための2次的な反応として心拍数が増加した（反射性頻脈）ものと推察された。このように、血管拡張作用に起因する血圧低下、反射性頻脈といった反応があいまって心臓負荷を増大させたことが心臓重量の増加（心肥大）をもたらしたと考えられた。

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。

(5) 肺病変を発生する暴露時期の特定に関する検討

(資料 T-32)

試験目的:       ラットを用いた2世代繁殖毒性試験(資料 T-20)において児世代に認められた肺病変(肺胞拡張、出血など)に関して、胎生期あるいは生後のいずれの暴露の影響によるものを明らかにするため、ピフルブミドの暴露時期と肺病変発生との関連について検討した。

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。

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。

以上の結果から、ピフルブミドのラットを用いた2世代繁殖毒性試験（資料 T-20）において児世代に認められた肺病変（肺胞拡張、出血等）は、胎生期の暴露によって引き起こされたものではなく、生後の暴露による影響であると考えられた。一般にラットの肺の発達には生後も継続し、乳児期に二次肺胞中壁の形成による肺胞分割が進行することが知られている<sup>a)</sup>。さらに、この時期の哺育環境の変化（薬剤投与<sup>b),c)</sup>、栄養<sup>d)</sup>、酸素量<sup>e),f)</sup>等）によって肺胞中壁形成が阻害され、肺胞拡張が発症することが報告されている。事実、そのような影響を示すと報告されている DEX<sup>g)</sup>および PTU<sup>h)</sup>の投与で肺胞拡張の誘発が確認された。よって、ピフルブミドも同様に肺胞中壁形成を阻害することによって肺胞拡張を誘発したと考えられた。また、肺胞拡張に出血が併発すると報告されており<sup>f),g),h)</sup>、今回の結果においても陽性対照とした DEX および PTU の投与により出血の発生頻度に増加がみられたことから、ピフルブミドによる出血の発生と肺胞拡張は関連している可能性があると考えられた。

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。

(6) ピフルブミドおよび代謝物のラット乳児への反復経口投与による肺病変発生に関する検討

(資料 T-33)

試験目的: ピフルブミド投与により児世代のラットに発生する肺病変について暴露時期と肺病変発生との関連を検討した結果、生後の暴露による影響であることが確認された(資料 T-32)。また、ラットを用いた乳汁移行性試験(資料 M-5)において、乳汁中にピフルブミドおよび極性化が進んでいない初期代謝物が主として検出された。そこで、肺病変の発生が乳汁を介したピフルブミドあるいは代謝物の暴露に因ることを確認するために、ピフルブミドならびにラットにおける主な初期代謝物である

をラット乳児に反復経口投与して肺病変発生の有無を調べた。

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。



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。

以上の結果から、ピフルブミドならびに主な初期代謝物である

のラット乳児への生後投与で肺胞拡張が発生することが明らかとなった。ピフルブミドおよびこれらの代謝物は、ピフルブミドを投与したラットの乳汁中に主に検出される代謝物であることから、本剤のラットを用いた2世代繁殖毒性試験（資料 T-20）において児世代の肺に認められた肺胞拡張は、生後の乳汁を介したピフルブミドならびに代謝物の暴露による影響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。  
ピフルブミドのラット乳児への短期反復経口投与による肺胞拡張誘発性への影響

(資料 T-46)

試験目的: ピフルブミド、並びにラットの乳汁中に検出される極性化が進んでいない初期代謝物を肺胞形成期である生後 4～13 日に反復経口投与した結果、肺胞拡張が観察され、その影響は代謝物よりも親化合物であるピフルブミドの方が強かった(資料 T-33)。そこで、肺胞拡張発生が短期暴露で生じるか確認するために、ピフルブミドを生後 4～13 日の期間内で特定の 2 日間ラット乳児に反復経口投与して肺病変発生の有無を調べた。

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。

以上の結果から、ピフルブミドのラット乳児への2日間の反復強制経口投与において、50 mg/kg/dayの投与で肺胞拡張の発生頻度が増加したことから、短期暴露でも肺胞拡張が発生することが明らかとなった。なお、10 mg/kg/dayの投与で発生頻度の増加は認められなかったことから、無毒性量は10 mg/kg/dayであった。