

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及び発がん性

1) 1年間反復経口投与毒性

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-15)

試験機関: (財)残留農薬研究所

報告書作成年: 2004年[GLP対応]

検体純度 : %

供試動物 : Fischer系ラット、1群雌雄各25匹、開始時5週齢

投与期間 : 12ヶ月(52週)間(雄: 2001年8月2日~2002年8月5日、雌: 2001年8月10日~2002年8月13日)

投与方法 : 検体を0、20、50、2000及び20000ppmの濃度で飼料に混入し、12ヶ月(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4週間に1回調製した。

用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。

雌雄ともいずれの検体投与群においても、投与に関連すると考えられる一般状態の異常はなかった。また、投与期間中、雄の対照群、50ppm群及び雌の2000ppm群で各群1匹ずつ死亡したのみで、各群の死亡率に明かな差はなかった。

詳細な状態の観察 ; 投与開始前と、開始後は週に1回、以下の項目について、全動物の詳細な状態を観察した。

ケージ内: 興奮、沈静、異常姿勢、異常行動

ハンドリング: 取扱い難さ、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、皮膚及び可視粘膜の変化

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。

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  
 検体投与群で対照群と比較して統計学的に有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	20	50	2000	20000	20	50	2000	20000
検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25
症状									
立ち上がり姿勢: 増加	26	11			9、36	1			6、8-10、15、52

統計学的に有意な増加 (Dunnett の多重比較法、 $P < 0.05$ ) を認めた週を示す。

立ち上がり姿勢スコアの増加が、雌の 20000 ppm 群で主に投与 6 週から 15 週に散見されたが、同変化は軽度、かつ、一時的で、他の検査において関連する異常はみられなかったことから毒性学的意味のない変化と判断された。52 週の変化は偶発的であろうと考えられた。また、雌雄の 50 及び 20 ppm 群でも一部の週に同スコアの増加がみられたが、用量相関性がないことから、投与とは無関係と考えられた。

申請者注: 雌の 20000 ppm 群で主に投与 6 週から 15 週に散見された立ち上がり姿勢の増加は、亜急性毒性試験の主群においてもほぼ同時期に観察されており、投与との関連は否定できないと判断したが、他の検査項目の変化を伴わないこの所見単独での軽微かつ一時的な変化について毒性学的意義を認めることは難しいと考えられた。

機能検査 : 投与 49 週時に各群 10 匹について下記項目の機能検査を実施した。また、先に実施した 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9)において、休薬 4 週後に雌の前肢握力が対照群に比較して有意に増加していたため、同時期に相当する投与 17 週時に雌の前肢握力の検査を実施した。

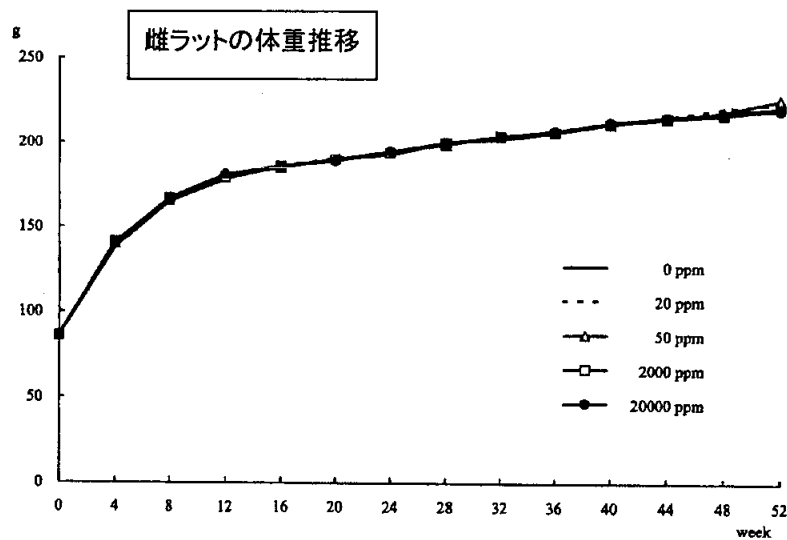
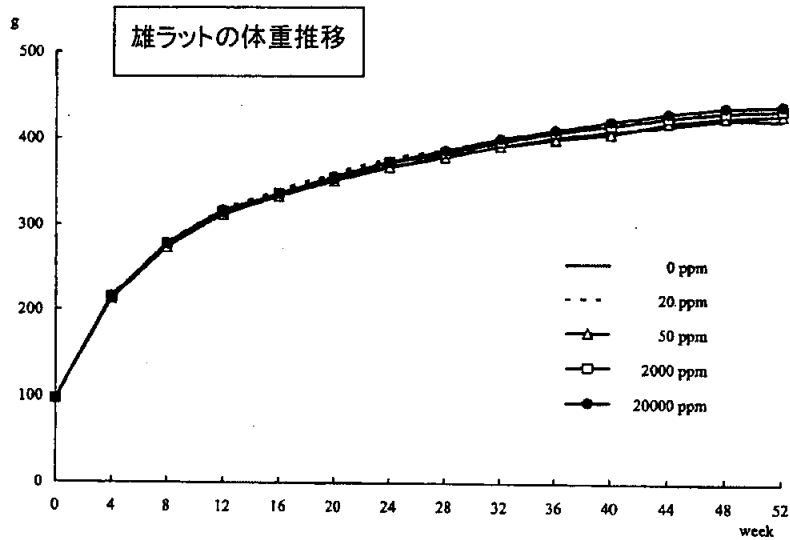
運動量、握力(前肢、後肢)、感覚運動反応(接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中立ち直り反射)

雌雄ともいずれの検体投与群にも対照群に比べ有意な変化はみられなかった。投与 17 週時の雌の前肢握力にも異常はなかった。

体重変化 : 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、全生存動物の体重を測定した。

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。

次頁の図に4週ごとの平均体重の推移を示した。投与2週時に雌の20000及び2000 ppm群が、対照群に比して有意に高い値を示したが、これ以外に雌雄ともいずれの検体投与群にも対照群に比して差はみられず、体重に対する検体投与の影響はないと考えられた。



摂餌量及び食餌効率 ; 投与開始から13週までは週1回、その後は4週に1回摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

20000 ppm群における摂餌量が、雄では投与期間を通じて、雌では主として投与13週まで、しばしば対照群に比べ有意な増加を示し、全投与期間を通じた総平均摂餌量は雄で対照群の107%、雌で104%であった。また雄の2000 ppm群で投

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。

与期間中 2 回、有意な増加が認められた。しかし体重及び食餌効率には影響がみられなかったことから、これら摂餌量の変化は毒性学的に意義はないと考えられた。

検体摂取量： 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		20	50	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.781	1.95	79.3	822
	雌	0.960	2.40	97.5	998

血液学的検査： 投与 13、26 週時及び 52 週間投与終了後、動物番号順に選んだ各群各性 10 匹ずつを対象として、血液学的検査を実施した。動物は 1 晩絶食させた後、頸静脈 (13、26 週)あるいは後大動脈(52 週)より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。また、投与 52 週後には大腿骨骨髓の塗抹検査を行い、骨髓細胞の構成比を求めた。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、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)、網赤血球数(Retics)、血小板数(PLT)、白血球(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント、プロトロンビン時間(PT)\* 及び活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)\*

\*: 52 週のみ測定

検体投与群で対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次頁の表に示す。

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。

性別 用量(ppm)		雄				雌				
		20	50	2000	20000	20	50	2000	20000	
項目及び検査週										
ヘマトクリット値(Ht)	13	98	99	97	↓94	100	97	↓94	↓91	
	26	99	99	96	↓93	98	98	↓95	↓91	
	52	100	100	99	↓98	98	↓97	↓93	↓91	
血色素量(Hb)	13	98	99	↓97	↓95	99	97	↓97	↓93	
	26	99	100	98	↓95	97	98	↓96	↓93	
	52	99	101	99	↓97	98	96	↓93	↓91	
赤血球数(RBC)	13	98	98	97	↓96	101	98	98	97	
	26	99	99	98	↓96	97	99	98	97	
	52	99	101	100	99	99	98	↓97	↓97	
平均赤血球容積 (MCV)	13	100	101	100	↓98	99	↓99	↓96	↓94	
	26	100	101	99	↓97	100	99	↓97	↓94	
	52	100	100	100	↓98	100	↓98	↓96	↓94	
平均赤血球血色素量 (MCH)	13	100	101	99	98	99	100	99	↓96	
	26	100	101	100	99	100	99	↓98	↓96	
	52	100	100	99	↓98	99	↓98	↓96	↓93	
平均赤血球血色素 濃度(MCHC)	13	100	100	100	101	99	101	↑103	↑102	
	26	100	101	101	↑103	99	100	101	↑102	
網赤血球数(Retics)	13	123	115	131	138	100	136	↑164	↑164	
	52	104	103	↑108	↑115	93	102	93	87	
血小板数(PLT)	13	104	106	↑106	↑108	102	104	100	98	
	26	105	102	106	↑110	100	106	↑108	↑110	
	52	112	101	104	↑110	97	98	104	107	
白血球数(WBC)		52	97	101	95	93	↑115	107	104	95
白血球の ディファレンシャル カウント	分葉核好 中球数 (Seg)	13	123	100	77	↓69	100	113	75	↓50
		26	91	82	91	73	100	83	67	↓67
	好酸球数 (E)	52	92	100	83	↓75	100	83	100	83
	好塩基球 数(B)	52	50	↓50	↓50	50	100	100	↓0	↓0

Dunnettの多重比較法。↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

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。

(血液学的検査結果つき)

項目及び検査週		性別 用量(ppm)	雄				雌			
			20	50	2000	20000	20	50	2000	20000
骨髄塗抹検査 <sup>a</sup>	赤芽球(Erb) <sup>b</sup>	52	-	-	-	96	-	-	105	91
	後骨髄球(Meta)	52	-	-	-	107	-	-	↓80	83
	好酸球(Eosi)	52	-	-	-	97	-	-	112	↑132
	単球(Mono)	52	-	-	-	118	-	-	100	↑220
プロトロン時間 <sup>a</sup> (PT)		52	99	99	↑108	↑111	↓95	98	↓95	↓95
活性化部分トロンボプラスチン時間 <sup>a</sup> (APTT)		52	101	100	↑105	↑105	94	109	98	105

Dunnettの多重比較法。ただし、雄の骨髄塗抹検査は Mann-Whitney の U 検定。

↓: P<0.05、↑: P<0.01。-: 検査実施せず。 a: 52 週後のみ測定。 b: 参考(統計学的有意差なし)。表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

雄の 20000 ppm 群及び雌の 2000 ppm 以上の群で、ほぼ投与期間を通じてヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の減少あるいは減少傾向が認められた。平均赤血球血色素濃度が検査時期によっては増加したことも合わせ、検体投与による赤血球の小型化が考えられた。また、網赤血球数の増加も雌雄ともに一部の検査時期で認められ、反応性の造血が起きていたと考えられた。雄の 2000 ppm 群及び雌の 50 ppm 群でも一部の検査項目に統計学的な有意差を認めたが、高用量群とは異なり、変化の程度が軽度かつ散発的であったことから、毒性学的に意味のある変化とは考えなかった。

なお、雌 50 ppm 群の 52 週後には、ヘマトクリット値、平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の 3 項目が揃って 2~3% 減少したが、1 動物を除き、各個体値は全て対照群の [平均 ± 3 × 標準偏差] 以内であり、かつ同群の網赤血球数に有意な変動を認めなかった。また、上記の例外的 1 動物に関しては、血色素量や赤血球数も低い傾向にあったが、同時に病理学的検査において、90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9)や本試験の高用量群で観察されていない脾臓の髄外造血亢進が認められたため、その血液性状の変化は検体投与以外の原因による可能性が高いと推察された。

雌雄とも 2000 ppm 以上の群で血小板数が増加した。同変化は雄の 20000 ppm 群で投与期間を通じて認められ、他群は 1 検査時期のみの変化であったが、90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-9)でも認められていたことから、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。

白血球数(総数)には用量との関連性があると考えられる変化はなかったが、ディファレンシャルカウントでは雌雄の 20000 ppm 群で分葉核好中球数が投与前半時期(13 あるいは 26 週後)に減少し、投与との関連が考えられた。52 週後には雄の 20000 ppm 群で好酸球数が、雌の 2000 ppm 以上の群で好塩基球数が減少したが、もともと絶対数の少ない細胞種であり、生物学的な意味のない変化と考えられた。

52 週後の骨髓塗沫検査では、雌の 20000 ppm 群で赤芽球の減少傾向が認められた。この変化は同時期に末梢血でみられた網赤血球数の増加を伴わない赤血球数の減少と対応しており、統計学的有意差はないものの、検体投与の影響と考えられた。同群においては、好酸球と単球の増加もみられたが、これら細胞種の構成比が小さく計数値が変動しやすいこと、今回の変化の程度が小さいこと、末梢血で異常がないことから、毒性学的意義はないと考えられた。

52 週後の血液凝固検査では、雄の 2000 ppm 以上の群でプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間が延長し、投与との関連が考えられた。雌では 2000 ppm 以上の群でプロトロンビン時間が、雄とは逆に短縮したが、用量相関性がなく、偶発的な変化と考えられた。

上記以外の項目においても有意差が散見されたが、いずれも用量との関連性があるとは考えられず、検体投与によるものとは考えられなかった。

**血液生化学検査** :血液学的検査に供した動物について採取した血液試料をヘパリン処理して得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、総胆汁酸(TBA)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総蛋白(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 ratio)、血糖(Gluc)、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(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)及びコリンエステラーゼ(ChE、Plasma)

また、投与 52 週後には赤血球膜上に存在する真性コリンエステラーゼ活性(ChE、Erythrocyte)を測定した。

検体投与群で対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を以下に示す。

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。

項目及び検査週	性別 用量(ppm)	雄				雌			
		20	50	2000	20000	20	50	2000	20000
アルカリホスファターゼ (ALP)	13	100	↓91	100	99	100	110	↓86	89
	52	↑117	115	↑113	112	108	103	106	101
グルタミン酸オキサロ酢酸 トランスアミナーゼ(GOT)	13	95	83	97	↓72	101	97	101	86
	26	77	89	82	↓57	125	135	96	88
	52	104	108	88	↓62	108	100	↓63	↓54
グルタミン酸ピルビン酸ト ランスアミナーゼ(GPT)	13	88	88	84	↓66	109	97	106	↓79
	26	71	74	58	↓46	116	138	97	↓78
	52	92	97	↓77	↓54	102	82	↓52	↓42
γ-グルタミルトランスペプ チダーゼ(GGTP)	13	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	0 <sup>a</sup>	↑1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	↑2 <sup>a</sup>	↑2 <sup>a</sup>
	26	100	0	100	0	100	200	↑200	↑300
	52	150	↑200	↑150	↑150	150	150	↑200	↑200
総胆汁酸(TBA)	52	128	↑141	125	91	88	115	↓60	↓47
クレアチニン(Creat)	26	98	98	106	98	108	↑110	96	96
	52	↑111	105	103	100	100	103	93	↓93
尿素窒素(BUN)	52	107	↑113	104	99	94	99	93	↓89
総蛋白(TP)	13	100	99	100	↑103	103	102	↑105	↑107
	26	100	101	102	104	99	102	102	↑106
アルブミン(Alb)	13	98	99	100	103	103	100	↑106	↑109
	26	101	101	101	105	97	99	103	↑107
	52	104	↑106	↑106	↑106	98	102	100	101
グロブリン(Glob)	26	100	100	103	101	103	↑107	101	103
血糖(Gluc)	26	94	97	95	90	103	101	108	↑118
総コレステロール (T.Chol)	13	100	102	104	↑111	104	100	91	↓78
	26	105	104	107	111	98	102	↓86	↓77
	52	113	↑122	↑117	↑120	109	↑116	96	↓80
トリグリセリド(TG)	13	78	93	83	77	87	↓60	↓60	↓47
	26	78	70	77	76	77	72	64	↓49
	52	99	128	108	128	95	93	↓54	↓37
総ビリルビン(T.Bil)	13	83	83	83	67	86	86	↓71	↓57
	26	86	114	100	86	100	100	↓71	↓57
	52	↑120	120	100	120	100	129	71	71

Dunnettの多重比較法。↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの(13週時のGGTPを除く)。

a: 実測値(U/l)、同週の対照群の値は雌雄ともに0 U/l。



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。

(血液生化学検査結果つづき)

項目及び検査週	性別 用量(ppm)	雄				雌			
		20	50	2000	20000	20	50	2000	20000
無機リン(P)	26	108	104	102	98	98	110	↑127	↑129
	52	93	98	102	96	102	107	↑131	120
ナトリウム(Na)	52	102	↑105	103	100	99	99	99	98
カリウム(K)	26	99	95	103	99	100	107	113	↑111
塩素(Cl)	13	100	100	100	100	100	100	↓99	↓99
	52	102	↑105	102	99	99	99	98	98
血漿コリンエステラーゼ (ChE, Plasma)	13	98	104	98	101	108	100	↓80	↓67
	26	104	109	98	109	103	102	↓82	↓71
	52	105	113	104	107	100	98	↓76	↓66
赤血球コリンエステラーゼ (ChE, Erythrocyte) <sup>b</sup>	52	98	95	100	105	98	100	↑116	↑114

Dunnett の多重比較法。↑↓:P<0.05、↑↓:P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

b: 52 週間後のみ測定。

雌の 2000 ppm 以上の群でγ-グルタミルトランスペプチダーゼが投与期間を通じて増加した。同項目は雄でも 13 週間には 20000 ppm 群で、52 週間には 50 ppm 以上の群で増加した。ただし、52 週間における雄の 50 ppm 群では 1 個体が異常高値(16 U/l)を示し、この例を除いた統計検定では同群に有意差がないことから(下表)、その有意差は偶発的なものと考えられた。

52 週間後のγ-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)の再検定結果

項目及び検査週	性別 用量(ppm)	雄			
		20	50	2000	20000
GGTP	52	150	150	↑150	↑150

Dunnett の多重比較法。↑:P<0.05。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼが雌雄の 2000 ppm 以上の群で、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼが雄の 20000 ppm 群及び雌の 2000 ppm 以上の群で、総胆汁酸が雌の 2000 ppm 以上の群で、尿素窒素及びクレアチニンが雌の 20000 ppm 群で、ビリルビンが雌の 2000 ppm 以上の群で、それぞれ投与

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。

期間の大部分あるいは 52 週後に減少したが、これら項目の減少には診断的意義が乏しく、また関連する病理変化も認められなかったことから、検体の毒性とは考えられなかった。

蛋白関連項目では、雌の 20000 ppm 群で総蛋白及びアルブミンが投与前半に増加した。このうち 13 週後には 2000 ppm 群でも同様の変化が観察された。雄では 13 週後に 20000 ppm 群で総蛋白が増加した。これら蛋白関連項目の変化は検体投与の影響と考えられた。また、52 週後には雄の 50 ppm から 20000 ppm までのすべての群で、対照群に対して同じ割合(6%)でアルブミンが増加し、用量との関係がはっきりしなかったが、後述の肝臓重量の増加や剖検において肝臓の所見が認められた 2000 ppm 以上の群については検体の肝に対する影響を示すと考えられた。

脂質関連項目では、雌の 20000 ppm 群で投与期間を通じて総コレステロール及びトリグリセリドが減少し、2000 ppm でも一部の検査時期で同様の変化が認められ、検体投与の影響と考えられた。また、一部の検査時期に雌の 50 ppm 群ではトリグリセリドの減少あるいはコレステロールの増加がみられたが、より高い用量群も含めて見ると用量に応じた反応が明確とは考えられず、持続性がないことから偶発的な変化と考えられた。また、雄でも一時的な総コレステロールの増加が 50 から 20000 ppm 群で認められたが、用量相関性がないこと、雌とは反対の動きであることからいずれも偶発的な変化と考えられた。

雌の 2000 ppm 以上の群で、26 週以降に無機リンの増加あるいは増加傾向が認められた。雌の 20000 ppm 群のカリウムは 26 週後に有意な増加が認められ、13 週後にも有意差はないものの増加傾向(対照群の 108%)が認められ、90 日反復経口投与毒性試験(資料 T-9)でも増加していたことから検体投与の影響と考えられた。一方、雌の 2000 ppm 以上の群では塩素の減少が一時的に 13 週後にのみ認められたが、対照群との差はわずか 1%の軽微な変動であり、同時期に他の尿中無機成分に変動がないことから毒性学的意義は考えられなかった。

血漿のコリンエステラーゼは雌の 2000 ppm 以上の群で投与期間を通じて減少した。52 週後に測定した赤血球のコリンエステラーゼはこれらの群で逆に増加した。この結果は後述の脳中コリンエステラーゼには変化がなかったことも合わせ、神経系に影響を及ぼすおそれのある真性コリンエステラーゼに対する阻害作用がないことを示していると考えられる。また、赤血球コリンエステラーゼの増加は、その測定に一定体積あたりの赤血球を用いることから、検体投与で赤血球が小型化し(血液学的検査結果参照)、測定に用いられる膜表面積が増加したことによる見かけ上の変化の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。

以上のほかにも統計学的有意差を示した項目が散見されたが、用量との関連性がないと考えられたこと、あるいは一時期だけの差で一貫性がないことから、偶発的変動と考えられた。

尿検査： 投与 13、26 及び 51 週時に、動物番号順に選んだ各群各性 10 匹ずつを対象として、下記の項目について尿検査を実施した。

比重、ブドウ糖、ビリルビン、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、色調、尿量、尿沈査

投与期間を通じ、雌雄ともいずれの検体投与群においても対照群に比して有意な変化はみられなかった。

眼科学的検査： 投与開始前に全動物、投与 52 週時に 0 及び 20000 ppm 群の全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行った。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底  
投与 52 週時の検査では、20000 ppm 群の動物に検体投与に関連のある異常が認められなかった。従って、他投与群の動物は検査しなかった。

臓器重量： 52 週投与終了後に動物番号順に選んだ各群各性 10 匹ずつについて、剖検後以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、副腎、甲状腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮  
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

雌雄とも 2000 ppm 以上の群で肝臓の重量及び対体重比が増加あるいは増加傾向を示した。これらの増加は雌においてより顕著であった。また、雌の 2000 ppm 以上の群で腎臓及び副腎の重量・対体重比、ならびに心臓の対体重比が増加あるいは増加傾向を示し、脾臓の重量・対体重比が減少した。加えて、雄の 20000 ppm 群では甲状腺の、雌の 20000 ppm 群では卵巣の重量・対体重比が増加した。これらは検体投与に関連した変化と考えられた。

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。

項目		性別 用量 (ppm)		雄				雌			
		20	50	2000	20000	20	50	2000	20000		
剖検時体重		103	99	100	103	100	100	98	99		
肝臓	重量	103	99	106	↑118	100	107	↑123	↑140		
	対体重比	100	100	↑106	↑116	101	107	↑126	↑141		
腎臓	重量	103	101	102	105	101	103	↑108	↑112		
	対体重比	100	102	102	104	100	102	↑110	↑113		
脾臓	重量	101	102	100	103	96	97	↓88	↓89		
	対体重比	100	100	100	100	95	95	↓90	↓90		
心臓	対体重比	100	100	108	104	103	103	↑110	↑110		
副腎	重量	90	95	89	96	101	98	106	↑111		
	対体重比	91	100	91	91	100	100	↑110	↑114		
甲状腺	重量	105	109	111	↑126	99	95	110	115		
	対体重比	102	109	111	↑123	100	95	114	117		
卵巢	重量					100	98	110	↑115		
	対体重比					100	100	113	↑117		

Dunnett の多重比較法。↑↓:P<0.05、↑:P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

脳中コリンエステラーゼ ; 投与 52 週後の剖検時、血液学的・血液生化学的検査に供さなかった動物から動物番号順に選んだ各群各性 10 匹ずつを対象に、右半球脳を用いてコリンエステラーゼ活性の測定を行った。

雌雄とも対照群と検体投与群との間に差はみられなかった。

肉眼的病理検査 ; 投与期間中の死亡動物も含めた全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の認められた項目を下表に示す。

項目		性別 用量 (ppm)		雄					雌				
		0	20	50	2000	20000	0	20	50	2000	20000		
(検査動物数: 全動物)		(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	
肝臓	暗調化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑19	↑24	
	腫大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	↑13	↑24	

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.01。

表中の数値は所見が認められた動物数。

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。

雌の 2000 ppm 以上において肝臓の暗調化及び腫大の発生頻度が増加した。

病理組織学的検査 ;次に示す動物の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

- (1) 0 及び 20000 ppm 群の全動物から採取した下記に示す臓器・組織
- (2) (1)以外の群の死亡動物から採取した下記に示す臓器・組織
- (3) (1)以外の群の計画殺動物から採取した肝臓、腎臓、甲状腺及び肉眼的異常部位

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓(胸骨、片側大腿骨及び椎骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、食道、胃(前胃及び腺胃)、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、精巢、精巢上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮(角部及び頸部)、膈、眼球(網膜及び視神経を含む)、ハーダー腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)及び肉眼的異常部位

非腫瘍性病変に関して、対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

項目	性別 用量 (ppm)	雄					雌				
		0	20	50	2000	20000	0	20	50	2000	20000
甲状腺: (検査動物数)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)
小胞上皮細胞肥大	0	0	0	↑16	↑25	0	0	0	↑24	↑25	
肝臓: (検査動物数)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	
小葉周辺性肝細胞脂肪化	0	0	0	0	0	0	0	0	↑23	↑23	
びまん性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	↑23	↑25	
肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	2	2	1	1	4	8	8	7	↑15	8	

Fisher の直接確率計算法。↑:P<0.05、↑↑:P<0.01。

表中の数値は所見が認められた動物数。

雌雄とも 2000 ppm 以上の群で甲状腺の小胞上皮細胞肥大の発生頻度が増加したが、病変の程度はいずれも軽度であった。

雌の 2000 ppm 以上の群の肝臓では、ほぼ全例に軽度もしくは中等度の小葉周辺性肝細胞脂肪化及びびまん性肝細胞肥大がみられ、発生頻度が増加した。さらに、雌の 2000 ppm 群で肝細胞小増殖巣(好塩基性細胞)の発生頻度が高値を

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。

示したが、より用量の高い群で同変化は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

発生が認められた全ての腫瘍性病変の頻度を以下に示す。

認められた腫瘍の発生は散発的であり、雌雄とも対照群と検体投与群との間にはみられなかった。

項目		性別 用量 (ppm)	雄					雌				
			0	20	50	2000	20000	0	20	50	2000	20000
全 動 物	皮膚	検査動物数	25	0	1	0	25	25	1	0	1	25
		乳頭腫(B)	1	-	0	-	0	0	0	-	0	0
		皮脂腺癌(M)	0	-	1	-	0	0	0	-	0	0
	肺	検査動物数	25	0	3	1	25	25	0	0	2	25
		腺癌(M)	0	-	1	0	0	0	-	-	0	0
	腎	検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
		腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	25	0	1	0	25	25	4	4	3	25
		前葉腺腫(B)	1	-	0	-	1	1	1	3	0	0
	甲状腺	検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
		C細胞腺腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	腹腔内	検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		中皮腫(M)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	乳腺	検査動物数	25	0	1	0	25	25	0	1	1	25
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	-	0	1	0
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	-	1	0	0
	肝	検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
		胆管癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	検査動物数	25	3	1	4	25					
		間細胞腫(B)	0	0	0	0	1					
子宮	検査動物数						25	1	1	2	25	
	内膜間質ポリープ(B)						1	1	0	1	0	

Fisherの直接確率計算法にて対照群と20000 ppm群間に有意差なし。(B)良性腫瘍、(M)悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

以上の結果より、本剤のラットに対する 52 週間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、雌雄とも 2000 ppm 以上の群において、血液学的・血液生化学的検査及び臓器重量を含む病理学的検査で検体による毒性と考えられる変化が認められた。20 及び 50 ppm 群では、雌雄ともいずれの検査項目においても検体による毒性と考えられる変化は認められなかった。したがって、無毒性量は、雌雄とも 50 ppm (雄:1.95 mg/kg/日; 雌:2.40 mg/kg/日)であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

② イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 T-16)

試験機関: (財)残留農薬研究所

報告書作成年: 2004 年[GLP 対応]

検体の純度 :            %

供試動物 :            ビーグル犬、1 群雌雄各 4 頭、開始時雌雄 6~7 ヶ月齢

投与期間 :            52 週間 (雄; 2002 年 5 月 22 日~2003 年 5 月 21 日、雌; 2002 年 5 月 30 日~  
2003 年 5 月 29 日)

投与方法 :            検体を 0、100、1500 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間 (1 年間)  
にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を毎日観察した。さらに、以下の項目について、詳細な症状観察を投与開始前と投与期間中毎週 1 回実施した。

ケージ内: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣

ケージから取り出すとき: 社交性

オープンフィールド: 活動性、体位・姿勢、異常行動・常同行動、振戦、痙攣、  
歩行状態、呼吸状態、皮膚・被毛の状態、眼球の状態、眼瞼の状態、瞳孔の  
状態、流涙、流涎、分泌物、眼球結膜・口腔粘膜の状態、異常発声、排便、排  
尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応

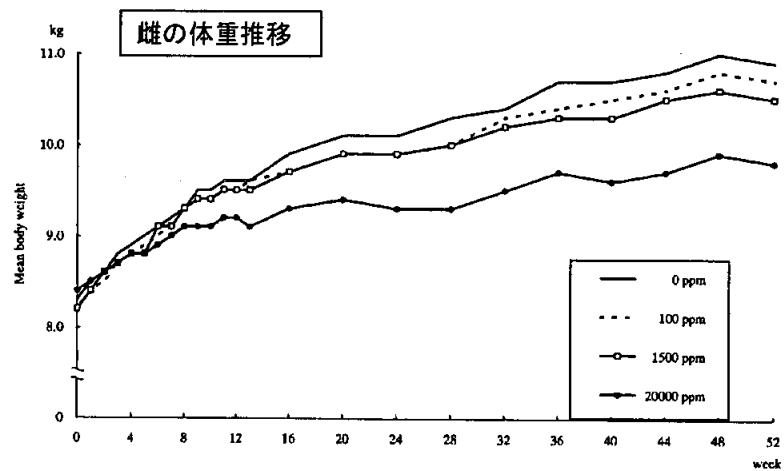
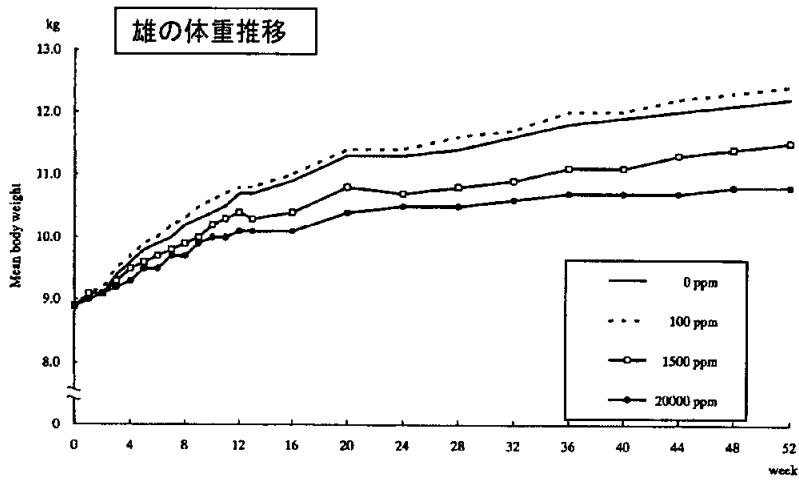
触診: 外皮、筋肉



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。

いずれの群の雌雄にも死亡はなかった。また、一般状態の観察及び詳細な状態の観察において、いずれの投与群の雌雄にも検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を投与 13 週までは毎週 1 回、16 週以後は 4 週に 1 回測定した。投与期間中の体重推移を下図及び次頁の表に示す。



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。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	1500	20000	0	100	1500	20000
体重 (kg)	投与開始時	8.9	8.9	8.9	8.9	8.3	8.3	8.2	8.4
	投与 52 週時	12.2	12.4	11.5	10.8	10.9	10.7	10.5	9.8
	体重増加量	3.3	3.5	2.6	1.9	2.6	2.4	2.3	1.4

体重: Dunnett の多重比較法により有意差なし。

体重増加量は、52 週後の群平均値から投与開始時の群平均値を引いた値。

統計学的な有意差はみられないものの、20000 ppm 群の雌雄及び 1500 ppm 群の雄において、平均体重が対照群に比較して低い値で推移した。投与期間を通じた群平均体重増加量は、雄では対照群の 3.3 kg に対し 20000 ppm 群で 1.9 kg、1500 ppm 群で 2.6 kg であり、雌では対照群の 2.6 kg に対し 20000 ppm 群で 1.4 kg であった。これらの体重増加抑制は、検体投与の影響と考えられた。その他の投与群動物の体重は投与期間を通じ対照群とほぼ同様に推移した。

摂餌量： 全動物の摂餌量を投与 13 週までは毎週 1 回、投与 16 週以後は 4 週に 1 回測定した。

対照群と投与群間に摂餌量の変化はなかった。

検体摂取量： 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		100	1500	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.21	35.2	484
	雌	2.51	37.9	533

血液学的検査： 投与開始前ならびに投与 13、26、39 及び 52 週時に、全動物について血液学的検査を実施した。動物を一晚絶食させた後、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目について測定を行った。

ヘマトクリット値(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント、網赤血球数(Retics)、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次頁の表に示す。

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。

性別 投与量(ppm)	検査 時期 (週)	雄			雌		
		100	1500	20000	100	1500	20000
血色素量(Hb)	26	↓91	92	↓91	99	102	107
血小板数(PLT)	0	94	91	110	99	↑127	109
	39	85	111	109	128	↑140	↑151
	52	91	107	115	119	↑138	↑138
プロトロンビン時間(PT)	26	↓92	99	101	100	105	104
活性化部分トロンボプラ スチン時間(APTT)	13	105	94	↓87	↓90	↓83	↓79
	26	102	91	↓82	91	↓87	↓82
	39	104	92	↓84	93	↓86	↓81
	52	104	↓90	↓82	91	↓85	↓80
白血球ディファレンシャル カウント・好酸球	0	174	174	152	110	107	90
	13	132	150	179	129	157	129
	26	132	150	↑179	127	124	82
	39	↑181	↑193	↑200	100	116	124
	52	↑171	150	↑204	124	124	124

Dunnett の多重比較法。↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものを。

活性化部分トロンボプラスチン時間が、雌の 1500 ppm 以上の群、及び雄の 20000 ppm 群において、全検査時期に短縮した。また、雄の 1500 ppm 群でも、投与 52 週時に短縮が認められた。これら変化は、検体投与の影響と考えた。統計学的に有意な短縮は、雌 100 ppm 群の投与 13 週時にもみられたが、一時点のみの変化であること、及び先に実施された 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 T-10)の同用量の動物では、13 週時も含め投与期間を通じて同項目に著変がみられなかったことから、本用量 100 ppm 群における短縮が、検体投与に関連する変化である可能性は低いと判断した。

血小板数が、雌の 1500 ppm 以上の群において 39 及び 52 週時に増加した。20000 ppm 群における変化は、検体投与と関連すると考えられたが、1500 ppm 群における変化は、投与開始前(0 週時)の値が対照群に比較して高く、また投与開始前値に比べ投与後の値には増加を認めなかったことから、検体投与との関連性は低いと考えられた。

白血球ディファレンシャルカウントにおいて好酸球が、雄の各投与群で、投与 26、39 あるいは 52 週時に増加した。しかし、投与開始前(0 週時)における各投与群の値が対照群に比べて高く、さらには 1500 ppm 群で増加が見られたのが投与 39

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。

週時の 1 検査時期のみであったことから、100 及び 1500 ppm 群での変化は検体投与と関連しないと判断した。一方、20000 ppm 群では増加が 3 回の検査時期にわたってみられ、投与開始前に比較しても増加傾向にあるため、検体の影響である可能性を否定できなかったが、ディファレンシャルカウントにおける好酸球数は少なく、実測値における差は非常にわずかであることから毒性学的意義は疑問であった。

他に血色素量の減少及びプロトロンビン時間の短縮が雄の投与群で見られたが、用量との関連が明らかでなく、かつ 1 検査時期のみの変化であることから、偶発性の変化と判断した。

**血液生化学検査** : 投与開始前ならびに投与 13、26、39 及び 52 週時に、全動物について血液生化学検査を実施した。前項に述べた採取血液の一部をヘパリン処理することによって得た血漿を試料として、以下の項目を測定した。ただし、総胆汁酸は投与 26 週時以降測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGTP)、総胆汁酸 (TBA)、クレアチニン (Creat)、尿素窒素 (BUN)、総蛋白 (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 ratio)、血糖 (Gluc)、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 (P)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)、コリンエステラーゼ (ChE)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

性別 投与量(ppm)	検査 時期 (週)	雄			雌		
		100	1500	20000	100	1500	20000
アルカリホスファターゼ (ALP)	13	100	585	↑770	136	647	↑1435
	26	121	927	↑1258	171	↑1004	↑2537
	39	102	1103	↑1614	161	↑933	↑2353
	52	129	1113	↑1512	168	↑899	↑2748
グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)	39	68	150	↑237	96	120	↑340
	52	86	139	↑222	97	110	↑290
γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGTP)	13	100	100	125	133	100	↑133
	26	125	100	150	↑133	133	↑133
	39	100	100	150	100	133	↑167
コリンエステラーゼ (ChE)	39	121	↑131	↑133	115	97	146
アルブミン (Alb)	26	94	↓91	↓88	104	104	104
	39	99	93	↓91	100	103	101
	52	99	99	↓93	102	104	102
アルブミン/グロブリン比 (A/G ratio)	26	97	87	↓81	104	97	94
	39	95	↓85	↓84	103	104	94
	52	91	89	↓81	109	102	98
血糖 (Gluc)	26	99	97	95	94	96	↓86
	39	96	93	95	98	↓89	↓89
トリグリセリド (TG)	13	100	↑200	↑180	95	152	210
	39	96	↑211	148	113	139	↑217
	52	85	↑181	126	100	156	↑217
総ビリルビン (T.Bil)	39	100	↑143	114	113	113	113
	52	114	↑171	129	157	129	143
カルシウム (Ca)	26	99	↓95	96	100	103	99
無機リン (P)	39	109	109	↑120	94	100	109
ナトリウム (Na)	13	99	↓99	↓99	100	100	100
	26	100	↓99	↓99	99	100	99

Dunnett の多重比較法。↑↓ : P<0.05、↑↓: P.<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

アルカリホスファターゼが、20000 ppm 群の雌雄で全検査時期に増加し、1500ppm 群でも増加あるいは増加傾向を示した。この他、雌雄両性で見られた変化はグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼの増加で、20000 ppm 群の投与 39 及び 52

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。

週時に認められた。これら変化は検体投与の影響と考えられた。他に、複数検査時期に有意な変動が見られ、検体投与の影響と考えられた項目は以下のとおりである。

雄では、20000 ppm 群において、アルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少が投与 26、39 及び 52 週時に認められ、ナトリウムが 13 及び 26 週時に減少した。ナトリウムの減少は 1500ppm 群の雄でも認められた。なお、雄の 1500 ppm 群におけるアルブミン及びアルブミン/グロブリン比の減少は一時的な変動であったため、影響とは考えられなかった。

雌では、20000 ppm 群において、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼの増加が投与 13、26 及び 39 週時に、トリグリセリドの増加が投与 39 及び 52 週時に、血糖の減少が投与 26 及び 39 週時に認められた。なお、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼは 100 ppm 群の投与 26 週時の 1 検査時期にも増加が見られたが、同時期の 1500 ppm 群の値には有意差が見られず、用量と関連しないと考えられ、偶発性の変化と判断した。また血糖の 1500 ppm における変動は、1 検査時期にのみ認められたことから、検体投与に関連する影響とは考えられなかった。

その他に、雄でコリンエステラーゼ、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム及び無機リンの変動がみられたが、いずれも 1 検査時期のみにみられているか 20000 ppm 群におけるこれらの検査項目で変動がみられず用量と関連しないと考えられたため、偶発性のものと判断した。

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に、全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、  
外観、尿量、尿沈渣

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与 52 週時に全動物について、以下の部位の眼科学的検査を行った。

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、全動物を対象として次に示す臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本農薬株式会社にある。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、心臓、胸腺、肝臓(胆汁除去後の胆のうを含む)、腎臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮  
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	1500	20000	100	1500	20000
肝臓	重量	103	107	112	101	110	↑123
	対体重比	101	↑114	↑126	106	114	137
卵巣	対体重比				146	127	↑179

Dunnett の多重比較法。↑ :P<0.05、↑↑ :P<0.01。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

肝臓の対体重比が雄の 1500 ppm 以上の群で、肝臓の重量が雌の 20000 ppm で増加し、検体投与の影響と考えられた。卵巣の対体重比が雌の 20000 ppm で増加したが、これは 1 動物の卵巣重量が極端に重かった(対照群の群平均値の 240%)ことによるものであった。本動物では子宮重量の増加傾向も認められ、後述のように病理組織学的検査で卵巣には性周期に伴う生理的な所見が認められたが、異常な所見は認められないことから、重量変動は性周期にともなったもので、検体投与との関連はないと判断した。

肉眼的病理検査 :52 週投与終了後に全動物について剖検を実施した。

20000 ppm 群の雌において、肝臓の腫大及び暗調化を示す動物が 1 頭認められた。後述するように、病理組織学的検査においてこの動物の肝臓にはクッパー細胞褐色色素沈着が観察されたため、この肉眼所見は検体投与の影響と判断した。他に検体投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査 :全動物について、以下の臓器・組織を対象にして病理組織学的検査を実施した。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髓(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓(中央部及び尾部)、骨及び骨髄(胸骨、片側大腿骨及び肋骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓(左室壁、右室壁及び弁膜部を含む心室中隔)、大動脈、咽頭、唾液腺(下顎腺及び耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部及び幽門部)、肝臓(外側左葉、外側右葉及び肝門部)、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸(パイエル氏板を含む)、盲

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。

腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺（主要気管支を含む右葉起始部、左後葉及び右後葉）、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮（角部、体部及び頸管部）、膈、眼球（網膜及び視神経を含む）、涙腺、大腿直筋、皮膚（腰背部）、乳腺、肉眼的異常部位

認められた病変を下表に示した。

性 別		雄				雌			
		0	100	1500	20000	0	100	1500	20000
投与量(ppm)		0	100	1500	20000	0	100	1500	20000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	クッパー細胞褐色色素沈着	0	0	0	2	0	0	0	1

統計学的検定は実施せず。

20000 ppm 群の雄の 2 頭の肝臓で、クッパー細胞に褐色色素沈着が観察された。この所見は、肉眼的に肝臓の暗調化及び腫大を呈した同群の雌の 1 頭にもみられた。沈着した褐色色素はシュモール反応陽性、ベルリン青染色及びホール染色陰性であったことから、リポフスチンを含むことが確認された。

20000 ppm 群の雌で卵巣及び子宮重量の大きかった動物では、性周期による生理的变化として卵巣に黄体形成が、子宮に内膜の肥厚が観察された。他の動物でも卵巣及び子宮に、さまざまな段階の性周期に伴う変化が観察されたが、上記動物を含めいずれの雌にも病理組織学的な異常はなかった。したがって、同動物で認められたこれら臓器重量の変動は性周期に伴う生理的所見と考えられた。その他、観察された病理組織学的所見は、1 頭のみに認められたかあるいはその発生に明らかな用量との関連性のみられない偶発性のものであった。

以上の結果より、本剤のイヌに対する 52 週間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、雌雄共に 1500 ppm 以上の群において、体重増加、血液学的及び血液生化学的検査に影響が認められたほか、雄では 1500 ppm 以上の群、雌では 20000 ppm 投与群において臓器重量を含む病理学的検査で肝臓に検体によると考えられる毒性変化が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 100 ppm (雄 2.21 mg/kg/日、雌 2.51 mg/kg/日) であると判断した。