

(2) イヌを用いた経口投与による90日間反復経口毒性試験

(資料No. T-10)

試験機関： Central Toxicology Laboratory
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1993年 (CTL/P/3890)

検体の純度： %

試験動物： ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時22～26週齢

投与開始時体重： 雄10.3～13.1kg、雌9.7～11.9kg

試験期間： 90日間 (1992年6月～1992年9月)

投与方法： 検体をゼラチンカプセルに充填し、0、10、50および250mg/kg/dayの投与量で90日間にわたって毎日1回給餌直前に経口投与した。飼料は1匹あたり1日雄400g、雌350gの定量を与えた。

投与量設定根拠；

試験項目および結果：

死亡率； 毎日観察した。

投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態の観察； 全動物について一般状態、行動の異常および糞の状態を毎日観察した。

また、獣医師による詳細な観察を週1回実施した。心および肺の聴診を試験開始前と終了時に全動物を対象に実施した。

投与に関連した臨床症状を表1に示した。

250mg/kg/day投与群雌雄および50mg/kg/day投与群雄で流涎の発現頻度増加が認められた。消化管の所見として、吐出しおよび嘔吐の発現頻度増加が250mg/kg/day投与群雌雄および50mg/kg/day投与群の雄でみられ、液状便の発現頻度は250mg/kg/day投与群雌雄で顕著な増加がみられた。

10mg/kg/day投与群雄では、液状便の発生頻度にわずかな増加がみられた。しかし、唾液腺や消化管に病理組織学的変化はみられなかった。また、10mg/kg/day投与群雄の液状便の発生頻度 (3匹で25回) は、背景データ (1匹で1回～4匹で47回) に近似しており、同群の雌では、背景データの範囲内 (1匹で1回～2匹で6回) であった。従って、10mg/kg/day投与群雄の変化には毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表1. 投与に関連した臨床症状所見

性別	雄				雌			
	0	10	50	250	0	10	50	250
投与量 (mg/kg/day)	0	10	50	250	0	10	50	250
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
流涎 (投与時) : 所見数	0	1	39	245	0	0	0	185
所見を有する動物数	0	1	2	4	0	0	0	3
発現時期 (週)		10	3-13	2-14				2-13
液状便 : 所見数	8	25	30	158	4	4	20	112
所見を有する動物数	2	3	3	4	2	4	3	4
発現時期 (週)	1-13	1-10	1-13	1-14	1-7	2-13	1-12	1-13
吐出し : 所見数	0	0	2	5	0	0	0	6
所見を有する動物数	0	0	1	2	0	0	0	4
発現時期 (週)			1	1-13				1
嘔吐 : 所見数	0	0	2	3	2	0	0	5
所見を有する動物数	0	0	1	3	2	0	0	3
発現時期 (週)			4-7	5-12	2-6			1-9

眼科学的検査 ; 試験開始1週前および試験終了1週前に間接検眼鏡検査を実施した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

体重 ; 試験1日目およびその後の期間は毎週1回、給餌前に全動物の体重を測定した。

250mg/kg/day投与群の雌雄および50mg/kg/day投与群の雌では、2または3週から試験終了時まで、統計学的に有意な体重減少がみられた。

表2. 体重変化 (対照群に対する変動率で示した)

性別	雄				雌				
	0	10	50	250	0	10	50	250	
投与量 (mg/kg/day)	0	10	50	250	0	10	50	250	
体重	3週	100	100	101	99**	100	99	97*	95**
	7週	100	99	99	97**	100	99	98	93**
	14週	100	97	97	95**	100	96	95	92*

統計 : Student's t-test、** : p<0.01

摂餌量 ; 試験期間を通して給餌前に飼料の残重量を毎日測定し、摂餌量を算出した。

250mg/kg/day投与群では、試験開始3週間に雄3匹および雌1匹で摂餌量のわずかな低下がみられ、このうちの雄1例は試験9週までわずかな摂餌量低下がみられた。

50および10mg/kg/day投与群の雌雄では摂餌量に投与の影響はみられなかった。

血液学的検査；投与開始前、試験4、8および13週時に全動物を対象として、給餌前に頸静脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、平均血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた項目を表3-a、3-bに示した。

雄雌とも投与の影響は認められなかった。

250および50mg/kg/day投与群において、MCV、MCHおよびMCHCに統計学的有意差がみられたが、これらの変化は、赤血球の関連項目に影響がみられないこと、孤立性の変化であること、変化の程度が小さいことから毒性学的意義はなく投与に関連した変化ではないと考えられた。また血小板数に有意差がみられたが、一貫した用量相関性がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

表3-a. 血液学的検査結果 (雄)

投与量 (mg/kg/day)	10			50			250		
	4	8	13	4	8	13	4	8	13
MCV								↓97	↓97
MCH						↓97	↓98	↓97	↓95
MCHC									↓98
血小板数							↑116		↑121

Student's t-test ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

表3-b. 血液学的検査結果 (雌)

投与量 (mg/kg/day)	10			50			250		
	4	8	13	4	8	13	4	8	13
MCH								↓97	↓97
血小板数				↑122	↑126	↑119	↑122	↑121	↑117

Student's t-test ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

血液生化学的検査；投与開始前、試験4、8および13週時に全動物を対象として、給餌前に頸静脈から血液を採取し、得られた血漿を用いて以下の項目について測定した。

アラニントランスアミナーゼ (GPT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (GOT)、クレアチンキナーゼ、アルカリホスファターゼ (ALP)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ活性 (GGT)、尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、カルシウム、リン (リン酸塩として)、ナトリウム、カリウムおよび塩素

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた項目を表4-a、4-bに示した。
250mg/kg/day投与群雌雄でアルブミンの有意な減少、トリグリセライドの有意な増加およびALP活性の上昇がみられた。

コレステロール値は、雌の250mg/kg/day投与群で13週時に増加がみられ、雄では全投与群で増加がみられたが、個体別の値は対照群の範囲内にあったことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

50mg/kg/day投与群雌雄でGPT活性に有意差がみられたが、一貫した用量相関性がないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。その他にも統計学的に有意な差がみられたが、これらは孤立した変化であることから検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

表4-a. 血液生化学的検査結果 (雄)

投与量 (mg/kg/day)	10			50			250		
	4	8	13	4	8	13	4	8	13
クレアチニン								↑111	
グルコース						↑105			
アルブミン							↓92	↓91	↓90
総タンパク									↓95
コレステロール		↑118	↑117	↑125	↑122	↑123	↑121	↑119	
トリグリセライド							↑142		
ALP							↑130	↑143	↑187
ナトリウム							↓99		

Student's t-test ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)

表4-b. 血液生化学的検査結果 (雌)

投与量 (mg/kg/day)	10			50			250		
	4	8	13	4	8	13	4	8	13
クレアチニン				↓88			↓90		
アルブミン							↓90	↓90	↓88
総タンパク	↑106								
コレステロール									↑126
トリグリセライド							↑167	↑157	↑189
ALP							↑124	↑130	↑148
GPT				↑201		↑244			
ナトリウム				↑102					

Student's t-test ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
表中の数値は対照群に対する変動率(%)

尿検査 ; 投与開始前および試験終了1週間前にカテーテル法により尿を採取して、以下の項目を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

色調、外観、尿量、pH、比重、尿タンパク、糖、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体、潜血および沈渣
 検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器について重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、脳、精巢上体、腎、肝、精巢および甲状腺

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた項目を表5に示した。

250および50mg/kg/day投与群雌で肝実重量に対照群と比較して統計学的に有意な増加がみられた。

対照群の雌1匹に甲状腺腫大（組織学的変化は慢性甲状腺炎であった）がみられ、重量は高値であった。この1匹を除外して実施した統計学的解析で、250mg/kg/day投与群雌の甲状腺実重量は、対照群と比較して有意に増加したが、対体重比は対照群と差はみられなかった。

これら重量増加がみられた肝および甲状腺では、投与に起因した病理組織学的変化を伴っていなかったことから、肝および甲状腺重量増加に毒性学的意義はないと考えられた。

表5. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		10	50	250	10	50	250
肝	実重量					↑106	↑109
甲状腺	実重量						↑137

Student's t-test ↑↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

認められた肉眼的所見を表6に示した。

250mg/kg/day投与群雌1匹の左側手根部の皮膚に塊が認められた。250mg/kg/day投与群雌2匹および50mg/kg/day投与群雌2匹の肺に硬化域、黒色域あるいは褪色域がみられた。

表6. 肉眼的病理所見

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg/day)		0	10	50	250	0	10	50	250
臓器	所見 / 検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肺	硬化域	0	0	0	0	0	0	1	0
	黒色域	0	0	0	0	0	0	0	1
	褪色域	0	0	0	0	0	0	1	1
皮膚	塊	0	0	0	0	0	0	0	1

統計解析は実施せず

病理組織学的検査；試験終了時の全生存動物を対象にして、以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈（腹部）、骨（後膝関節を含む大腿骨、胸骨）、骨髓（胸骨）、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、胆嚢、心、回腸、空腸、腎、肝、肺、リンパ節（腸間膜、肩甲骨前）、乳腺（雌のみ）、食道、卵巣、膵、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（下顎骨）、坐骨神経、皮膚、脊髄、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱、子宮、随意筋および肉眼的異常組織

認められた主な病理組織学的所見を表7に示した。

雌雄とも投与に関連した組織学的所見は認められなかった。

250mg/kg/day投与群雌1匹に肉眼的所見としてみられた皮膚の塊は、組織球腫であった。これは若齢ビーグル犬に自然発生する良性腫瘍であり、その発現に毒性学的意義はないと考えられた。

250および50mg/kg/day投与群雌でみられた肺の細気管支周囲炎/間質性肺炎の発現頻度および重篤度、肉芽腫の発現頻度は、対照群および10mg/kg/day投与群の雌に比して僅かに高かった。しかしながら、これらの変化はこのコロニーのビーグル犬にみられる自然発生的な変化であり、投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤をイヌに90日間経口投与した場合の影響として、250mg/kg/day投与群雌雄で体重増加量の低下、流涎および胃腸管に関する発生頻度の増加、アルブミンの減少、トリグリセライドの増加およびALP活性の上昇がみられ、50mg/kg/day投与群雌で体重増加量の低下、同群雄で胃腸管異常の僅かな増加および流涎の発生頻度増加がみられた。

病理組織学的所見に投与の影響は認められなかった。

従って、本試験の無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに10mg/kg/dayであると判断される。

表7. 主な病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	10	50	250	0	10	50	250
臓 器	所見 / 検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肺	細気管支周囲炎 / 間質性肺炎	2	1	2	2	2	2	3	4
	肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	2
唾液腺	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	0	1
胃	粘膜の鉍質沈着	3	1	0	0	0	0	1	2
十二指腸	粘液腺の拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
肝	混合型炎症性細胞の浸潤	2	1	1	2	1	1	1	2
	線維化	0	0	0	0	0	1	0	0
	単細胞壊死 / 炎症性細胞浸潤	1	0	1	2	1	1	0	0
腎	髄質の石灰化	4	3	4	3	4	4	4	4
	好酸性円柱を伴う尿細管拡張	0	1	0	0	0	1	0	0
	間質単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
前立腺	間質出血	0	1	0	0	—	—	—	—
	リンパ球浸潤	0	0	1	1	—	—	—	—
脳	動脈炎	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	囊 胞	1	0	0	2	0	1	0	2
甲状腺	傍濾胞細胞過形成	0	1	3	0	1	1	0	1
	異所性胸腺	1	1	0	1	0	0	0	0
	慢性甲状腺炎	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	組織球腫 (良性)	0	0	0	0	1	0	0	0

統計解析実施せず、
— : 検査せず

6) 反復経口投与神経毒性.

ラットを用いた 90 日間混餌投与神経毒性試験

(資料No. T-11)

試験機関 : Central Toxicology Laboratory

ZENECA (英国) [GLP 対応]

報告書作成年 : 1994 年 (CTL/P/4322)

検体の純度 : %

試験動物 : Alpk:ApfSD 系ラット (Wistar 系由来)、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時約 6 週齢

投与開始時体重 : 雄 168~228g、雌 121~181g

投与期間 : 90 日間

方法 : 検体を 0、100、500 および 2000ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって随時
摂食させた。

用量設定根拠 :

試験項目および結果 :

死亡率 ; 生死を毎日観察した。

試験期間をとおして死亡はみられなかった。

体重 ; 全動物について、投与開始 1 週間前、投与開始直前およびその後は投与期間を通して、毎週 1 回体重を測定した。

2000ppm 投与群雄で、試験期間を通して体重増加抑制がみられ、試験終了時の体重は対照群に比して 12% の低下を示した。同群雌でも体重増加抑制がみられたが、その程度は小さく、投与開始後 1 週間のみに統計学的に有意な差がみられた。

100 および 500ppm 投与群雌雄では、体重に投与の影響は認められなかった。

摂餌量および飼料効率 ; 摂餌量はケージ毎に試験期間中測定し、1 匹あたりの摂取量 (g/日) を算出した。また、飼料効率 (飼料 100g あたりの体重増加量) を算出した。

雄では、2000ppm 投与群で対照群と比較して摂餌量の低下がみられた。また 500ppm 投与群でも摂餌量の低下がみられたが、軽度であった。

飼料効率については、2000ppm 投与群の雄で、1~4 週および 1~13 週目の飼料効率に低下がみられた。

雌では、摂餌量および飼料効率に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表 1. 平均検体摂取量

投与量(ppm)		100	500	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	8.0	38.5	161.0
	雌	9.1	47.9	201.5

一般状態および詳細な症状観察；投与開始前に全動物について一般状態および行動が正常であることを確認した。一般状態および行動の変化については、投与期間を通して全動物を対象に1日1回ケージ内観察を実施し、詳細な症状観察については、投与開始1週間前および投与開始後は5、9および14週に各動物をケージから取り出して、ハンドリングに対する反応、アリーナ内観察を実施した。

以下に詳細な症状の観察項目を示した。

自律神経機能（流涙、流涎、立毛、眼球突出、排尿、脱糞、瞳孔機能、眼瞼下垂など）、あらゆる痙攣、振せん、運動機能の異常および異常行動などの発現頻度と程度、刺激に対する反応の程度、覚醒度の変化、感覚運動反応、呼吸の変化、その他に観察される全ての症状

一般状態および詳細な症状観察に検体投与の影響は認められなかった。

機能総合観察および自発運動量測定；投与開始1週間前、および投与開始後は5、9および14週に着地開脚幅測定、尾部刺激伝導速度および筋脱力（前後肢の握力測定）について定量的に検査した。さらに、投与開始1週間前、および投与開始後は5、9および14週に自動測定装置を用いて自発運動量を定量的に検査した。

有意差のみられた項目を表2に示した。

機能総合検査および自発運動量に投与に関連した影響は認められなかった。

着地開脚幅の低下が全投与群の雄で5週（2000ppm；60.7、500ppm；66.9、100ppm；64.8）に、また、2000ppm投与群雄で9週（60.7）にみられた。しかし、これらは全て背景データ（5週；39～113mm、9週；42～111mm）の範囲内にあり、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。全投与群雄で、5週に前肢および後肢の握力低下（前肢：2000ppm；1060g、500ppm；1121g、100ppm；1121g、後肢：2000ppm；777g、500ppm；756g、100ppm；773g）がみられたが、これらの変化は全て背景データ（前肢：725～2000g、後肢：325～1300g）の範囲内にあり、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。2000ppm投与群雌で、14週に前肢握力の低下（1038g）がみられたが、この変化は背景データ（750～1650g）の範囲内であり、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

2000ppm投与群雌で、9週に自発運動量の軽度低下がみられた。しかし、他の測定時

期に一貫した変化がみられなかったことから、この変化は一過性のものであり、検体投与に関連した影響ではないと考えられた。

表 2. 機能観察および自発運動量測定結果

性 別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	100	500	2000	0	100	500	2000	
着地開脚幅(mm)	5週	80.0	64.8*	66.9*	60.7**	55.5	56.6	57.6	59.2	
	9週	74.0	64.0	69.9	60.7*	54.8	54.0	58.8	58.4	
握力(g)	前肢	5週	1308	1121*	1121*	1060**	929	969	977	942
	14週	1531	1573	1506	1513	1192	1198	1275	1038*	
	後肢	5週	892	773**	756**	777**	765	763	692	715
自発運動量	5週	16~20分	35.5	56.3	47.6	42.9	50.5	52.6	67.2*	54.3
		26~30分	26.9	47.8*	28.0	33.3	57.0	45.5	57.2	45.3
		31~35分	27.7	47.9*	23.1	43.3	50.8	45.2	52.8	31.1*
	全体	(1~50分)	410.3	521.9	379.7	473.3	536.2	508.6	589.4	469.6
	9週	41~45分	5.1	8.1	12.9	7.8	46.4	43.1	51.3	28.1*
		46~50分	4.5	4.8	5.8	8.9	59.2	49.7	44.7	26.5**
		(1~50分)	257.4	301.1	300.8	295.3	588.2	515.3	592.8	462.5*
	14週	1~5分	62.8	71.8	66.6	69.4	59.3	64.9	69.8*	68.4
		6~10分	61.6	60.6	54.8	58.5	59.5	61.7	70.8*	66.8
		46~50分	13.0	22.1	20.6	18.9	56.8	56.4	65.2	34.9*
	全体	(1~50分)	307.9	371.7	389.5	391.3	573.9	589.8	635.1	542.8

* Student's t-test (両側)、* : p<0.05 ** : p<0.01

肉眼的病理検査；試験終了時に全群の雄雌各6匹の動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

脳の重量、長さ、幅の測定；投与終了時に脳重量を測定し、対体重比を算出した。また、脳の長さとも幅についても計測した。

雄雌とも脳の重量、長さ、幅に投与に関連した変化は認められなかった。

雄の500ppm群では、脳の幅および脳重量(体重補正值)に統計学的有意差がみられたが、脳の他の測定項目に影響がみられなかったこと、用量相関性がないことから投与の影響とは考えられなかった。

表 3. 脳の重量および幅の測定結果

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	100	500	2000	0	100	500	2000
脳の幅 (mm)	15.3	15.3	15.8*	15.7	14.8	15.2	14.8	14.9
脳重量(体重補正值)	15.2	15.2	15.7*	15.7	14.8	15.2	14.7	14.9

* Student's t-test (両側)、* : p<0.05

病理組織学的検査；対照群および2000ppm群の雌雄各6匹の動物を対象として、以下の組織を摘出して病理組織標本を作製して鏡検した。

脳、脊髄（頸部および腰部）、ガッセル神経節、脊根神経節、脊髄根（頸部および腰部）、坐骨神経、脛骨神経、腓腹筋および肉眼的異常組織

中枢および末梢神経の組織学的検査において2000ppm群雌雄に検体投与に関連した所見はみられなかった。

2000ppm投与群および対照群雌雄で、海馬体/梨状皮質部の神経細胞壊死がみられたが、この変化はアポトーシスを伴うものであり、正常な変化であると考えられた。

なお、最高用量群である2000ppm群において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったことから、100および500ppm群の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表4. 病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	100	500	2000	0	100	500	2000
検査動物数		6	—	—	6	6	—	—	6
脳	海馬体/梨状皮質の神経細胞壊死(軽度)	5	—	—	2	2	—	—	2
坐骨神経	神経線維変性(軽度)	2	—	—	3	3	—	—	1

—：検査せず

以上の結果から、本剤をラットに90日間飼料混入投与した神経毒性試験における影響として、2000ppm投与群では、雄で体重増加抑制および飼料効率の低下、雌で軽度な体重増加抑制がみられた。

最高用量である2000ppm投与群でも神経毒性を示す所見はみられなかった。

従って、本試験の一般毒性に対する無毒性量は500ppm（雄で38.5mg/kg/day、雌で47.9mg/kg/day）であり、神経毒性に対する無毒性量（NOAEL）は2000ppm（雄で161.0mg/kg/day、雌で201.5mg/kg/day）であると判断される。

7) 慢性毒性および発癌性

(1) イヌを用いた経口投与による1年間反復投与毒性試験

(資料No. T-12)

試験機関： Central Toxicology Laboratory

Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1994年(CTL/P/4440)

検体の純度： %

試験動物： ビーグル犬、投与開始時21～24週齢、1群雌雄各4匹

開始時体重： 雄10.3～12.0kg、雌8.5～10.5kg

投与期間： 52週間 (1993年4月～1994年4月)

投与方法： 検体をゼラチンカプセルに充填し、0、3、25および200mg/kg/dayの投与量で52週間にわたって毎日1回給餌直前に経口投与した。対照群の動物には空のカプセルを同様に投与した。飼料は1匹あたり1日雄400g、雌350gの定量を与えた。

用量設定根拠；

試験項目および結果：

死亡率： 全動物の生死を1日2回観察した。

試験期間を通して死亡例は認められなかった。

一般状態および詳細な検査；一般状態および行動について1日2回観察し、毎週詳細な検査を行った。心および肺の聴診を投与前、投与13、26、39週および52週に行った。

認められた主な臨床症状を表1に示した。

200mg/kg/day投与群雌で流涎および投与時流涎の発現頻度増加がみられた。しかし、これらの動物の唾液腺にこの所見に関連した病理組織学的変化はみられなかった。また、同群雄の流涎の発生頻度は対照群と同様であった。これらのことから、流涎の発現に毒性学的意義があるとは考えられなかった。

200mg/kg/day投与群 (特に雄) で、液状便の発現頻度に増加がみられた。また同群雌雄で、嘔吐および吐出しを合わせた発生頻度に対照群を上回る軽度の増加がみられた。しかしながら、体重に影響がみられていないこと、消化管にも関連した病理組織学的変化が認められないことから、これらの変化に毒性学的意義があるとは考えられなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与13週、26週、39週および終了前に全動物を対象として、間接検眼鏡検査を行った。

投与に関連した所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表1. 主な臨床症状

性別	雄				雌			
	0	3	25	200	0	3	25	200
投与量 (mg/kg/day)	0	3	25	200	0	3	25	200
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
流涎 : 所見数	6	3	0	2	0	0	0	21
所見を有する動物数	1	1	0	1	0	0	0	3
発現時期 (週)	35-39	40-51		4-6				3-37
流涎 (投与時) : 所見数	98	124	3	19	0	35	2	80
所見を有する動物数	2	2	3	1	0	1	1	3
発現時期 (週)	29-52	23-52	15-34	2-27		25-52	36-37	4-47
液状便 : 所見数	3	14	13	414	6	2	8	115
所見を有する動物数	2	3	2	4	2	2	3	4
発現時期 (週)	3-17	1-35	1-28	1-52	4-19	3-9	1-14	1-52
嘔吐 / 吐き出し : 所見数	3	5	0	10	1	0	1	6
所見を有する動物数	2	3	0	4	1	0	1	4
発現時期 (週)	20-42	18-39		1-52	6		48	1-52

体重 ; 投与開始日および投与開始後は毎週1回、全動物の体重を測定した。

いずれの投与群の雌雄に体重への影響は認められなかった。

摂餌量 ; 給餌前に残餌重量を測定し、摂餌量を算出した。

雌雄いずれの投与群においても摂餌量に投与の影響はみられなかった。

血液学的検査 ; 投与開始1週間前、投与4、13、26および52週に、全動物を対象として頸静脈より血液を採取し、以下の項目について測定した。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分率、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)

対照群と比較して、統計学的に有意な差がみられた検査項目を表2に示した。投与に関連した変化は認められなかった。

200mg/kg/day投与群雄で、投与13週目以降に対照群に比して統計学的に有意なMCHの減少がみられたが、対照群との差は僅かであり、それらの値は全て背景データの範囲内であった。また、他の赤血球関連項目に変化がみられていないことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

〔申請者注〕 ;

表2. 血液学的検査結果

性	投与量(mg/kg/day)	3				25				200			
	検査時期(週)	4	13	26	52	4	13	26	52	4	13	26	52
検査項目													
雄	MCV												↓ 96
	MCH										↓ 98	↓ 97	↓ 97
	血小板数									↑ 112			
	単球数								↓ 45				↓ 25
	好酸球数		↑ 263										
雌	MCH		↑ 103										↓ 98
	白血球数	↑ 121											
	好中球数	↑ 160				↑ 157							
	リンパ球数								↑ 146				
	単球数												↓ 8
	PT				↓ 98				↓ 97				↓ 98
	APTT			↓ 81				↓ 81	↑ 106				↓ 87

Student's t-test ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
 数値は対照群に対する変動率(%)を示す

血液生化学的検査；投与開始1週間前、投与4、13、26および52週に全動物を対象として、頸静脈より血液を採取し、得られた血漿を用いて、以下の項目について測定した。

尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、アラニントランスアミナーゼ (GPT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (GOT)、クレアチンキナーゼ、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウムおよびリン (リン酸塩として)

対照群と比較して、統計学的に有意な差がみられた検査項目を表3に示した。

200mg/kg/day投与群で、雄は投与13週目以降、雌は試験期間を通してアルブミンの低下がみられた（雌で有意差がみられたのは4および13週目のみ）。しかし、これに対応する総タンパクの低下はみられなかった。また、同群雌雄で、コレステロール（試験期間を通して）およびトリグリセライド（雄はで26週目以降）の増加がみられた。200mg/kg/day投与群雌雄で、雄で投与13週目以降、雌で試験期間を通してALP活性の

上昇がみられた。

200mg/kg/day投与群雌で、投与4および52週目にGGT活性の上昇がみられたが、これは1例が高値を示したことによるものであった。

200mg/kg/day投与群雄で、カリウムおよびリンの軽度の増加がみられた。

25mg/kg/day投与群雄で、コレステロールおよびトリグリセライドの増加がみられた。しかし、投与期間をとおして一貫した変化がみられなかったこと、肝重量に投与の影響がみられなかったこと、および肝にこの変化に関連した病理組織所見が認められなかったことから、同群雄にみられたコレステロールおよびトリグリセライドの増加には毒性学的意義はないものと考えられた。

他にみられた統計学的に有意な変化は、対照群との差が僅かである、用量相関性がない、背景データの範囲内であるなどの理由から検体投与に関連するものとは考えられなかった。

表3. 血液学生化学的検査結果

性	投与量(mg/kg/day)	3				25				200			
	検査時期(週)	4	13	26	52	4	13	26	52	4	13	26	52
	検査項目												
雄	尿素		↑116										
	アルブミン										↓91	↓91	↓87
	総タンパク		↑106							↓96			↓93
	コレステロール					↑127	↑123			↑124	↑134	↑148	↑138
	トリグリセライド								↑165			↑182	↑196
	ALP										↑127	↑172	↑257
	カリウム				↑107						↑111	↑109	↑109
	カルシウム		↑105				↑103						
	リン									↑110	↑118		↑121
雌	アルブミン	↑106								↓91	↓87		
	総タンパク										↓95		
	コレステロール									↑114	↑122	↑139	↑127
	トリグリセライド									↑185	↑171	↑164	↑224
	総ビリルビン								↓70		↓68		
	ALP									↑117	↑130	↑153	↑172
	GGT									↑212			↑174
	ナトリウム		↑102										
	カルシウム		↑103	↑104									
		リン									↑111		

Student's t-test ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
 数値は対照群に対する変動率(%)を示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

尿検査；投与前、投与26および52週目に全動物から尿を採取し、以下の項目の測定を行った。
尿量、比重、pH、尿タンパク、グルコース、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血、色調および外観、沈渣

対照群と比較して、統計学的に有意な差がみられた検査項目を表4に示した。
定性分析、定量分析および沈渣に検体投与に関連した変化は認められなかった。

定量分析(比重およびpH)で、対照群と比較して統計学的に有意な変化がみられたが、その差は僅かであり投与群および雌雄に一貫した変化がみられなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表4. 尿検査結果

性	用量(mg/kg/day)	3		25		200	
	検査時期(週) 検査項目	25	52	26	52	26	52
雄	比重					↑101	
	pH		↑119		↑121	↓87	
雌	比重	↓99		↓99			

Student's t-test ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01
数値は対照群に対する変動率(%)

臓器重量；投与期間終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、精巣上体、腎、肝、精巣および甲状腺

対照群と比較して、統計学的に有意な差がみられた検査項目を表5に示した。
200mg/kg/day投与群雌雄および25mg/kg/day投与群雌で、肝重量の増加がみられた。
200mg/kg/day投与群雄で、脳重量の減少がみられたが、これは1匹の体重が低値であったことによるものであった。

表5. 臓器重量

用量(mg/kg/day)	3		25		200	
性 臓器	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脳					↓93	
肝				↑112	↑115	↑119

Student's t-test ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01
数値は対照群に対する変動率(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

雌雄いずれにおいても検体投与に関連する変化はみられなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時に全動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作成し、鏡検した。

副腎、大動脈（腹部）、骨（大腿骨および膝関節）、骨髄（胸骨）、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上体、眼、胆嚢、心、回腸、空腸、腎、肝、肺、リンパ節（腸間膜リンパ節、膈甲骨前リンパ節）、乳腺（雌のみ）、食道、卵巣、膵、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、皮膚、脊椎、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱、子宮、随意筋および肉眼的病変部。

認められた主な病理組織学的所見を表6に示した。

いずれの投与群雌雄にも病理組織学的所見に投与の影響は認められなかった。

認められた病理組織学的変化は自然発生的な変化であり、またその発現頻度、分布および形態学的特徴から投与に起因するものではなかった。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた経口投与による1年間反復投与毒性試験における影響として、200mg/kg/day投与群では、雌雄でコレステロールおよびトリグリセライドの増加、ALP活性の上昇ならびに肝重量の増加が、同群雄でカリウムおよびリンの増加がみられた。

25mg/kg/day投与群では、雄でコレステロールおよびトリグリセライドの増加、雌で肝重量増加が認められた。しかしながら、雄の所見については肝重量および病理組織学的所見に投与の影響がみられず、雌の所見については血液生化学的変化および病理組織学的所見に投与の影響がみられていないことから、25mg/kg/day投与群の肝に対する変化には毒性学的意義はないものと判断された。

また、200mg/kg/day投与群雌雄で流涎（投与時を含む）、液状便、嘔吐および/または吐出の発現頻度に増加がみられた。しかし、体重に対する影響がみられなかったことおよび消化管に病理組織学的変化はみられなかったことから、これらは毒性学的意義がないと判断された。

したがって、本試験の無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに25mg/kg/day、無影響量（NOEL）は雌雄ともに3mg/kg/day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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表6. 主な病理組織学的所見

性	投与量(mg/kg/day)	雄				傾向	雌				傾向
		0	3	25	200		0	3	25	200	
	所見/検査動物数	4	4	4	4		4	4	4	4	
気管	単核細胞浸潤	0	0	0	0		0	0	0	1	
肺	細気管支周囲炎/間質性肺炎	3	0	0	4		1	0	3	0	
唾液腺	リンパ球浸潤	0	1	0	0		1	2	0	0	
胃	粘膜の鉍質沈着	2	1	2	2		1	0	1	1	
十二指腸	粘液腺拡張	1	0	1	2		1	0	1	1	
空腸	粘液腺拡張	1	0	0	1		0	1	0	0	
	乳糜(リンパ)管拡張	1	0	0	0		0	0	0	0	
肝	混合炎症性細胞浸潤	0	0	0	1		1	0	0	0	
	単核細胞浸潤	0	0	2	0		0	0	0	0	
	肝細胞色素沈着	4	4	4	3		4	4	4	4	
腎	髄質石灰化	4	4	4	4		4	4	4	4	
	間質の単核細胞浸潤	0	0	0	0		0	1	1	0	
精巣	精細管変性	1	0	0	0		-	-	-	-	
精巣上体	炎症	1	0	0	0		-	-	-	-	
	リンパ球浸潤	0	0	1	1		-	-	-	-	
前立腺	前立腺炎	1	0	0	1		-	-	-	-	
	尿道周囲の出血	0	0	0	1		-	-	-	-	
下垂体	嚢胞	0	0	1	1		0	0	0	1	
甲状腺	リンパ球浸潤	0	1	1	0		0	0	0	0	
	嚢胞	0	0	0	0		1	1	0	0	
上皮小体	嚢胞	0	1	0	0		0	1	0	1	
副腎	皮質束状帯および網状帯の脂肪空胞化	2	0	1	1		2	1	1	1	
	皮質球状帯の脂肪空胞化	2	2	1	2		2	0	1	2	
眼	水晶体変性(片側)	0	0	0	0		1	0	0	0	

Fisher's Exact Test (両側) およびCochran-Armitageの傾向検定

数値は当該所見がみられた動物数

- : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(2) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性 / 発癌性併合試験 (資料No. T-13)

試験機関： Central Toxicology Laboratory
Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年(CTL/P/4552)

検体の純度： %

試験動物： Alpk： APfSD系ラット、投与開始時5～6週齢、1群雌雄各64匹

投与開始時体重： 雄平均139.9～142.4g、雌平均127.6～128.7g

各群12匹を投与53週に中間屠殺した。

投与期間： 104週間 (1992年5月～1994年5月)

投与方法： 検体を0、60、300および1500ppm (雄のみ53週から750ppmに引き下げた) の濃度で含有する飼料を2年間にわたり随時摂食させた。なお、1500ppm投与群雄では、投与39週から死亡例が増加したため、最大耐量を超えていると判断され、投与量を750ppmに引き下げて試験終了時まで投与した。この群については53週の中間屠殺を行わなかった。群構成を下表に示した。

	投与量(ppm)	0	60	300	1500/750
雄	104週間投与群	52	51	52	64
	53週中間屠殺群	12	12	12	-
	投与量(ppm)	0	60	300	1500
雌	104週間投与群	52	52	52	52
	53週中間屠殺群	12	12	12	12

用量設定根拠；

試験項目および結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

1500ppm投与群の雄では投与39週から死亡がみられ、52週までに7匹が死亡し5匹を切迫屠殺した。上述したように用量レベルを53週から750ppmに引き下げ、さらに同群雄の中間屠殺用動物を2年間投与試験の動物として維持した。この措置により試験終了時の全投与群雄の生存率は対照群雄と同様になった。雌の試験終了時の生存率は全投与群で対照群と同様であった。また、雌雄ともガイドラインで求められている死亡率を超えることはなかった。

試験終了時の生存率を表1に示した。

表1. 生存率

投与量 (ppm)	0	60	300	1500/750	1500
雄の生存動物数	18/64	20/63	15/64	17/64	—
Kaplan-Meierの生存率の推定 ^a	37	38	29	30	—
雌の生存動物数	22/64	32/64	31/64	—	33/64
Kaplan-Meierの生存率の推定 ^a	45	62	62	—	68

^a : 発癌性試験群に中間屠殺群を含めた推定生存率
統計解析 : 群間比較および傾向検定、Peto & Pike, 1973

一般状態 ; 一般状態を毎日観察し、毎週1回各動物の詳細な検査を行った。

1500ppm投与群雄で17~52週目に腹部膨満がみられた。同群の雄1匹では腹部膨満とあわせて明黄色尿も観察された。1500ppm群雄で白内障の発生頻度に増加がみられた。また、この変化の全投与期間を通じての発生頻度は、0、60、300および1500ppm投与群雄でそれぞれ0、4、2および5例であった。

1500ppm投与群雌、60および300ppm投与群雌雄では、投与に関連した所見は認められなかった。

体重 ; 投与開始日、投与開始から最初の14週間は毎週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。

1500ppm投与群雌雄では有意な体重増加抑制がみられた。同群雄の53週時の体重は対照群に比して8%の低下を示した。53週から投与量を750ppmに引き下げた後は対照群との差はより小さくなり、投与終了時の体重は対照群に比し2%の低下であった。同群雌の53週時の体重は対照群に比して12%の低下を示し、投与終了時には7%の低下であった。

60および300ppm投与群雌雄の体重は、対照群と同程度であり、投与による影響は認められなかった。

表2. 体重変化 (対照群に対する変動率で示した)

性別	雄				雌				
	0	60	300	1500/750	0	60	300	1500	
投与量 (ppm)	0	60	300	1500/750	0	60	300	1500	
体重	13週	100	100	100	92**	100	99	99	92**
	27週	100	99	100	92**	100	99	99	92**
	53週	100	99	100	92**	100	100	98	88**
	79週	100	100	101	95**	100	102	98	87**
	105週	100	101	95	98	100	101	103	93**

統計 : Student's t-test, ** : 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

摂餌量および飼料効率；投与開始から最初の14週間は毎週1回、16週目に1回、その後は4週間毎に、各ケージ毎に測定し、1匹あたりの摂餌量（1/日）を算定した。1～12週の飼料効率（飼料100 g当りの体重増加量）を算出した。

1500ppm投与群雌雄では、対照群と比較して有意な摂餌量の減少がみられた。この摂餌量の減少は試験開始時に最も顕著であり、同群雄では53週に用量を750ppmに変更するまで、雌では約70週まで低い摂餌量が継続して認められた。

また、1500ppm投与群の雄で1～12週間の飼料効率に、同群雌で1～4週間の飼料効率に有意な低下がみられた。

60および300ppm投与群雌雄では、摂餌量および飼料効率に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、以下のとおりであった。

表3. 検体摂取量

投与量(ppm)		60	300	1500/750	1500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.6	18.2	82.4 [#]	-
	雌	4.5	22.3	-	117.1

[#]：1500ppmおよび750ppmを投与した全試験期間の平均値を示した。

なお、1500ppmを投与した52週間の平均検体摂取量は108.6mg/kg/day、750ppmを投与した53～104週の平均検体摂取量は34.0mg/kg/dayであった。

眼科学的検査；投与前に全群の動物を対象として、投与52～54週に全群の全生存動物を対象として、また投与103～104週に対照群および雄の1500/750ppm、雌の1500ppm投与群の全生存動物を対象として眼科学的検査を実施した。

雄の1500ppm投与群では、飼料中濃度変更前の52～54週時の検査で眼の混濁の発現頻度がわずかに増加したが、用量相関性が認められず、対照群が低頻度であったことを反映したものと考えられ、投与の影響ではないと考えられた。750ppmを投与した投与103～104週の検査においては眼の変化は種類および発現頻度とも対照群と同様であった。

雌の1500ppm投与群では投与103～104週に2匹に不明瞭な白内障が、別の2匹に白内障がみられた。白内障はAlpk:APfSD系ラットで通常みられる変化であり、さらに本試験では1例を除くといずれも片眼の発現であったため、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

血液学的検査；投与14、27、53および79週目に、予め指定した1群雌雄各13匹を対象として尾静脈より血液を採取した。指定動物が死亡あるいは屠殺された場合は同一用量、性の他の動物から採血した。また、中間屠殺動物および最終屠殺動物では心臓穿刺により血液を採取した。これらの血液試料を用いて以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、血小板数、

白血球数、白血球百分率 (300および60ppm投与群では中間屠殺時のみ)、プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

なお、プロトロンビン時間およびAPTTは52週中間屠殺動物のみ検査した。

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を表4-a, bに示した。投与の影響は認められなかった。

1500ppm投与群雄で14週のみヘモグロビン濃度およびこれに関連する項目 (ヘマトクリット値、赤血球数) に統計学的に有意な軽度低下がみられた。この変化は一過性の変化であることから毒性学的な意義はないと考えられた。

300ppm投与群雄の中間屠殺動物で、赤血球数の軽度増加がみられたが、最終屠殺動物では同様の影響がみられなかったため、この変化は検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

1500ppm投与群雌および300ppm投与群雌で105週目にMCVの減少がみられたが、この統計学的に有意な変化は、多数の高値がみられた対照群と比較して、同群雌で変動幅が小さいために生じたものであり、またいずれの値も背景データの範囲内にあったことから検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

1500ppm投与群雌雄で、好中球数に増減がみられたが、雌雄あるいは検査時期によって一貫した差がみられなかったことから、この変化は投与に関連したものとは考えられなかった。

雌で105週にプロトロンビン時間の延長がみられたが、この変化は非常に軽度であることから毒性学的に有意であるとは考えられなかった。

他にみられた対照群と比較して統計学的に有意な変化は、用量相関性がなく、また一時点でのみみられた変化であることから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

表4-a. 血液学的検査結果 (雄)

投与量(ppm)	60						300						1500				1500/750	
	14	27	IS	53	79	105	14	27	IS	53	79	105	14	27	IS	53	79	105
ヘモグロビン濃度													↓ 96		—			
ヘマトクリット値													↓ 96		—			
赤血球数										↑ 105			↓ 96		—			
MCV															—			↓ 97
MCH												↑ 103			—			↓ 97
MCHC										↓ 98					—			
白血球数													↑ 136					↓ 74
好中球数	—	—		—	—	—	—	—		—	—	—	↑ 164		—			↓ 63

Student's t-test ↑↓ : p<0.05, ↑↑ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

IS : 53週中間屠殺、 — : 検査せず

表4-b. 血液学的検査結果 (雌)

投与量(ppm)	60						300						1500					
検査時期(週)	14	27	IS	53	79	105	14	27	IS	53	79	105	14	27	IS	53	79	105
MCV												↓92						↓92
MCH												↓94						
好中球数	-	-		-	-	-	-	-		-	-	-						↓72
PT	-	-		-	-		-	-		-	-		-	-		-	-	↑106

Student's t-test ↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

IS : 53週中間屠殺、- : 検査せず

血液生化学的検査 ; 投与14、27、53および79週目に、予め血液学的検査用に指定した動物とは異なる1群雌雄各13匹を対象として尾静脈より血液を採取した。また、中間屠殺動物および最終屠殺動物では心臓穿刺により血液を採取した。これらの血液を用いて以下の項目の測定を行った。

血漿中の尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、アラニントランスフェラーゼ (GPT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (GOT)、クレアチンキナーゼ

なお、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウムおよびリンについては53週中間屠殺動物のみ測定した。さらに、肝および胆管への影響を検討する目的で、39週 (対照群および1500ppm) および53週 (中間屠殺動物) に血清中の胆汁酸量を測定した。

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を表5-a,b,cに示した。

1500ppm投与群雄で14、27および53週にALP、GPT (53週は除く) およびGOT活性の低下がみられた。同群雌で14、27、中間屠殺、および53週にALP、GPT (27週は除く) およびGOT (27週は除く) 活性の低下がみられた。また、1500ppm投与群雌で14、27および105週にトリグリセリドの低下がみられ、これらの動物で27週にコレステロールの減少がみられた。

同群の腹部膨満を認めた雄一匹では、39週に胆汁酸の増加を示したが、これ以外の雄では胆汁酸の増加がみられなかった。このことから、胆汁酸の測定は胆管拡張を予測する指標にはならないと考えられた。

300ppm投与群雄でALP (27、中間屠殺および53週)、GPT (27週) およびGOT (14および27週) 活性の低下が、また同群雌でGPT活性 (14週および中間屠殺動物) の低下がみられた。60ppm投与群雌でALP (中間屠殺動物) の低下、また同群雌でGPT (14週目および中間屠殺動物) およびGOT (中間屠殺動物) 活性の低下がみられた。これらの活性低下は、対照群と比較した場合に統計学的に有意であったが、300ppm

および60ppm投与群の個体別値のばらつきの範囲は対照群の個体別の活性値のばらつきの範囲と同等であった。また、これらの活性低下は試験期間を通じて一貫してみられた変化ではなく、さらにこれらの活性値はすべて背景データの範囲内（表5-d）にあったことから、両群にみられた活性の低下は、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

他にみられた変化は、変化の程度が小さい、用量との関連がみられない、1時点のみにみられる、雌雄いずれかのみみられる、またその値は背景データの範囲内にある等の理由から、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

表5-a. 血液生化学的検査結果（雄）

投与量(ppm)	60						300						1500						1500/750	
	14	27	IS	53	79	105	14	27	IS	53	79	105	14	27	IS	53	79	105		
クレアチニン									↓86						-					↓68
グルコース		↑108									↑111				-					↑113
アルブミン									↑107				↑105		-					↑105
総タンパク														↓97	-					
コレステロール									↓82						-					
総ビリルビン															-					↓77
ALP			↓77					↓83	↓80	↓86			↓72	↓73	-	↓70				
GGT												↑147			-					
GPT								↓84					↓82	↓71	-					
GOT							↓91	↓85					↓85	↓76	-	↓78				↓70
クレアチンキナーゼ					↑143										-					
ナトリウム	-	-		-	-		-	-		-	-		-	-	-					↑101
塩素	-	-		-	-		-	-		-	-		-	-	-					↑102
リン	-	-		-	-		-	-	↑116	-	-		-	-	-					

Student's t-test ↑↓: p<0.05, ↑↑: p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)
 IS: 53週中間屠殺、-: 検査せず

表5-b. 血液生化学的検査結果（雌）

投与量(ppm)	60						300						1500							
	14	27	IS	53	79	105	14	27	IS	53	79	105	14	27	IS	53	79	105		
尿素															↓88					
グルコース															↓90					↑122
アルブミン	↓96																↑107	↑112		
総タンパク													↓96	↓96						
コレステロール														↓86						
トリグリセライド													↓73	↓77						↓75
ALP													↓79	↓80	↓52	↓77				
GPT	↓80		↓67				↓84		↓74				↓69		↓39	↓67				↓79
GOT			↓60										↓82		↓52	↓59				
カリウム	-	-		-	-		-	-		-	-		-	-		-	-			↑114
塩素	-	-		-	-		-	-		-	-		-	-	↑102	-	-			↑101

Student's t-test ↑↓: p<0.05, ↑↑: p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)、IS: 53週中間屠殺、-: 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表5-c 血清中の胆汁酸量 (mmol/L)

性	雄				雌				
	投与量(ppm)	0	60	300	1500	0	60	300	1500
39週	63.8	—	—	135.2	57.6	—	—	32.2*	
53週中間屠殺	28.2	34.5	24.9	—	40.3	53.3	52.9	64.9	

Student's t-test †↓ : p<0.05、†↑↓ : p<0.01
— : 測定せず

表5-d 酵素活性 (ALP、GPTおよびGOT) の背景データ

酵素	投与群	時期(週)	雌雄	測定値	背景データ	結果
ALP	60ppm	53(IS)	雄	151*	132-412	範囲内
		27		162*	105-383	範囲内
	300ppm	53	雄	171*	132-412	範囲内
		53 (IS)		156*	132-412	範囲内
GPT	60ppm	14	雌	38.8**	31-117	範囲内
		53		62.0**	38-267	範囲内
	300ppm	14	雄	40.5*	31-117	範囲内
		27		62.6*	38-512	範囲内
		53		68.6*	38-267	範囲内
GOT	60ppm	53	雌	64.4**	50-271	範囲内
	300ppm	14	雄	55.3*	46-120	範囲内
		27		61.1*	44-122	範囲内

Student's t-test * : p<0.05、** : p<0.01
(IS) : 中間屠殺

尿検査 ; 投与13、26、52、78および104週に、血液生化学的検査用に指定した1群雌雄各13匹を対象として、16~18時間にわたり尿を採取して以下の項目の測定を行った。
尿量、比重、pH、尿タンパク (定量的検査) および色調、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲンおよび潜血 (定性的検査) ならびに沈渣

対照群と比較して、統計学的に有意な差がみられた検査項目を表6-a、bに示した。
いずれの検査項目においても検体投与による影響はみられなかった。

300ppm投与群雄および全投与群雌で104週にみられた統計学的に有意な変化は、供試動物の加齢に伴い数値の変動幅が増加したためであり、検体投与に関連したものとは考えられなかった。また得られた値はいずれも背景データの範囲内であった。

表6-a. 尿検査成績 (雄)

投与量(ppm)	60					300					1500			1500/750	
	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
尿量		↑120				↑138	↑123	↑118				↑121			
比重						↓99									
pH						↑102	↑102								
尿タンパク		↑139				↑122				↑138		↑145			

Student's t-test ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

表6-b. 尿検査結果 (雌)

投与量(ppm)	60					300					1500				
	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
比重					↓99					↓99					↓99
pH											↑102	↑104			↑105
尿タンパク															↓47

Student's t-test ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

臓器重量；中間屠殺動物および最終屠殺動物を対象として屠殺時に以下の臓器重量を測定し、体重補正重量を算出した。なお、1500ppm投与群雄は53週中間屠殺は実施しなかった。精巣、副腎、腎、肝および脳

対照群と比較して、統計学的に有意な差がみられた検査項目を表7に示した。1500ppm投与群雌で53週に、また同群雄で105週に統計学的に有意な副腎重量の減少がみられた。同群雌で53週に肝重量の軽度増加がみられたが、105週にはみられなかった。同群雄で105週に腎重量の減少がみられた。これらの臓器重量の変化に伴う病理組織学的所見が認められなかったことから、臓器重量の変化には毒性学的意義はないと考えられた。

表7. 臓器重量

性	雄						雌					
	60		300		1500/750		60		300		1500	
検査時期(週)	53	105	53	105	53	105	53	105	53	105	53	105
副腎	実重量				—	↓84					↓78	↓84
	体重補正重量				—						↓76	↓86
肝	実重量				—						↑110	
	体重補正重量				—							
腎	実重量				—	↓83						↓89
	体重補正重量				—	↓80						↓91

Student's t-test ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)
 — : 測定せず

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

1500ppm投与群雄の途中死亡/切迫屠殺動物（13匹）で総胆管の拡張が観察された。また、腹部に過剰な水様液貯留、肝表面の白色斑点あるいは粗面化、肝リンパ節の肥大、腸間膜リンパ節の赤色化、脾の蒼白および十二指腸の膨満がみられた。さらに同群雄で、腎嚢胞、大動脈硬化、前立腺の萎縮、耳介外傷および尾部の痂皮の増加がみられた。

300ppm投与群雌雄の途中死亡動物で、肝の白色斑点、耳介の外傷、腎嚢胞および前立腺萎縮がみられた。しかし、耳介の外傷を除く変化はいずれも病理組織学的な所見との関連性がなく、検体投与に関連したものは考えられなかった。耳介の外傷は雌雄間で一貫した発現ではなかった。

病理組織学的検査；途中死亡動物、中間屠殺動物および最終屠殺動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、骨（膝関節を含む大腿骨）、骨髓（大腿骨）、脳（大脳、小脳および脳幹）、十二指腸、盲腸、結腸、精巢上体、膵、ハーダー腺、心、回腸、空腸、腎、肝、肺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺（雌）、食道、卵巣、脾、上皮小体、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（下顎）、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髓（頸部、胸部、腰部）、脾、胸骨（骨および骨髓）、胃、精巢、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮頸部、子宮、随意筋および肉眼的病変部

さらに、39週以降に死亡した動物では肉眼的所見として総胆管拡張が観察された動物、53週中間屠殺動物および投与終了時屠殺動物ならびに53週以降の死亡動物の総胆管および十二指腸内胆管についても組織標本を作製し、鏡検した。

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表9に示した。

投与に関連した所見として、試験途中で腹部膨満およびこれに伴う症状のために死亡/切迫屠殺した1500ppm投与群雄の13匹で、総胆管の拡張がみられ、これに伴い胆管炎、胆管壁肥厚、上皮過形成、管腔内沈着物および上皮潰瘍がみられた。肝内胆管過形成がこれらの雄の大部分（10/13匹）でみられ、これは肝外の胆管でみられた変化の二次的影響であると考えられた。総胆管の沈着物は、著しく狭窄している総胆管と十二指腸内胆管との結合部に発生し、この沈着物によって肝内に圧力が高まり、これが胆管過形成への刺激となったと考えられる。胆管過形成は、1500ppm投与群雄で総胆管の拡張を示した動物のみに限定してみられた。

表8. 投与に関連した総胆管および肝の所見
投与39週から52週に死亡/切迫屠殺した動物一雄

投与量 (ppm)	雄			
	0	60	300	1500
検査動物数	—	—	—	13
総胆管：				
拡張	—	—	—	13
胆管炎	—	—	—	13
壁肥厚	—	—	—	11
上皮過形成	—	—	—	9
管腔内沈着物	—	—	—	3
上皮潰瘍	—	—	—	5
胆管過形成	—	—	—	10
肝：				
胆管過形成	—	—	—	10

1500/750あるいは300ppm投与群雄および1500ppm投与群雌の全動物では、肝内の胆管過形成の発現頻度は対照群と比較して少なかった。

他の投与群の動物でも総胆管の軽微な病変がみられたが、その発生が単発的であること、病巣が限局しており重篤度が低いこと、また発生パターンに一貫性がないことなどから、それらの病変は検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

全投与群雌雄の途中死亡動物で、副腎の皮質脂肪空胞化の発現頻度の低下がみられた。また、途中死亡動物雌で、副腎の血管拡張の発生頻度の低下がみられた。しかし、中間屠殺動物および最終屠殺動物では皮質脂肪空胞化の低下はみられず、全投与群の全動物の血管拡張の発生頻度は対照群と同様であったことから、これらの変化は検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

1500/750ppm投与群雄の途中死亡動物で、腎の尿細管色素沈着、肝リンパ節の組織球増生、腸間膜リンパ節の類洞血液充満、慢性膵炎および坐骨神経の脱髄（中等度）の発現頻度増加がみられたが、中間屠殺動物あるいは最終屠殺動物で同様な所見がみられないため、これらは検体投与に関連したものと考えられなかった。

1500ppm投与群雄の途中死亡動物で、精巣のライディッヒ細胞過形成の増加（12.8%）がみられたが、これらの発現頻度は背景データの範囲（0～12.5%）と近似しており、同群の全動物の発現頻度（20.0%）は背景データの範囲（0～22.6%）内にあったことから、投与の影響とは考えられなかった。

1500ppm投与群雄の全動物で皮膚の表皮肥厚・角化亢進の発現頻度低下がみられたが、中間屠殺動物/最終屠殺動物で同様な所見がみられないことから、これらは検体投与に関連したものと考えられなかった。

1500ppm投与群雌の最終屠殺動物および全動物で、腸間膜リンパ節の類洞血液充満の発現頻度に有意な増加がみられたが、300および60ppm投与群の発現頻度は対照群と同様であり、統計学的な有意差もみられなかった。

1500ppm投与群雌の途中死亡動物で、尾部の炎症を伴う表皮嚢胞および甲状腺の傍濾胞細胞過形成の発現頻度の減少がみられたが、これらは偶発的な所見と考えられた。

1500ppm投与群雌の最終屠殺動物で脾の髄外造血亢進の減少がみられたが、この変化は最高用量群のみで統計学的に有意な減少がみられており、検体投与に関連したものと考えられなかった。

300ppm投与群雄の途中死亡動物で、腹大動脈傍リンパ節に形質細胞増生の発現頻度の減少がみられたが、これらは偶発性のものと考えられた。

300ppm投与群雄の途中死亡動物で、骨髄および膝関節に腎性線維性骨形成異常の増加がみられたが、これに伴う腎の慢性進行性糸球体腎症の増加はみられなかったので検体投与に関連したものと考えられなかった。

300ppm投与群雌の最終屠殺動物で、嚢胞性卵巣嚢の発現頻度の減少がみられたが、これらは検体投与に関連しない偶発性の変化と考えられた。

300あるいは60ppm投与群雄の全動物で、白内障の発現頻度の増加がみられた。しかし、1500ppm投与群雄の発現頻度は対照群と同程度であったことから、投与の影響とは考えられなかった。

60ppm投与群雄の最終屠殺動物で白内障および水腎症（片側）の発現頻度に有意な増加がみられたが、1500ppm投与群雄で増加がみられなかったため、これらは毒性学的に有意であるものとは考えられなかった。

〔腫瘍性病変〕

認められた腫瘍性病変を表10に示した。

投与に起因した腫瘍性病変の頻度増加は認められなかった。

全投与群雌の途中死亡動物および最終屠殺動物を合わせた場合、乳腺の腺癌の発現頻度の軽度増加（3.8～7.7%）および線維腺腫の発現頻度の減少がみられた。腺癌の増加には用量を伴う増加がみられず、発現数はほとんど背景データの範囲（0～6.3%）内であった。また、これらの2つのタイプの腫瘍が一方は増加で他方は減少という見かけ上の影響が釣り合いであるため、認められた乳腺腫瘍の所見は毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

1500ppm投与群雌の最終屠殺動物で、子宮内膜間質ポリープの発現頻度に軽度増加（5.8～21.2%）がみられたが、これらは背景データの範囲（0～23.1%）内であり、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

以上の結果から、本剤に対する104週間飼料混餌投与による慢性毒性/発癌性併合試験における影響として、1500ppm投与群雄で投与39週から52週に13匹を死亡・切迫屠殺した。この用量は最大耐量を上回ると判断され、53週に雄の用量を1500ppmから750ppmに引き下げた。

1500ppm投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量の減少および飼料効率の低下がみられた。さらに同群雌雄でALP、GPTおよびGOT活性の低下、雌でトリグリセライドおよびコレステロールの低下がみられた。

雄の1500ppm投与群の途中死亡動物（13匹）では、投与に関連した総胆管の拡張がみられ、この変化に伴い、肝で胆管上皮過形成および胆管炎の発現頻度増加がみられた。主要な標的臓器は胆管であると考えられ、この臓器への影響は1500ppm投与群の雄のみに限定してみられた。雌では胆管への影響はみられなかった。

従って、本試験の無毒性量（NOAEL）および無影響量（NOEL）は雌雄ともに300ppm（雄で18.2mg/kg/day、雌で22.3mg/kg/day）であると考えられる。また、本剤はラットに対して催腫瘍性はないものと判断される。

表 9. 非腫瘍性病変

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	60	300	1500	傾向	0	60	300	1500	傾向
中間 屠殺 動物	副腎	所見/検査動物数	12	12	12	—		11	12	12	12	
		血管拡張	0	0	0	—		8	11	9	9	
		皮質脂肪空胞化	2	0	0	—		0	0	0	0	
	眼	所見/検査動物数	12	12	12	—		11	12	12	12	
		白内障	2	0	0	—		0	0	0	0	
	腎	所見/検査動物数	12	12	12	—		11	12	12	12	
		水腎症(片側)	3	3	5	—		4	1	0	0	
		慢性進行性糸球体腎症	12	12	12	—		5	9	10	7	
	肝	所見/検査動物数	12	12	12	—		11	12	12	12	
		肝内胆管上皮過形成	3	3	0	—		2	2	2	0	
		胆管炎	3	3	0	—		2	2	2	0	
		肝炎	8	4	4	—		0	1	1	0	
	下垂体	所見/検査動物数	12	12	12	—		11	12	12	12	
		嚢胞	5	6	3	—		2	4	1	2	
	坐骨神経	所見/検査動物数	12	12	12	—		11	12	12	12	
		脱髄(軽微)	5	4	6	—		3	5	5	7	
	尾部	所見/検査動物数	3	2	2	—		1	3	1	3	
		表皮嚢胞を伴う炎症	0	1	1	—		0	0	0	0	
途 中 死 亡 動物	副腎	所見/検査動物数	34	32	37	47		31	20	20	19	
		血管拡張	2	2	0	6		28	18	18	14	
		皮質脂肪空胞化	11	8	9	2**	!!	1	0	0	0	
	骨髄および膝関節	所見/検査動物数	34	32	37	46		31	20	20	19	
		腎性線維性骨形成異常	4	11	14*	11	!	0	1	0	0	
	脳	所見/検査動物数	34	32	37	47		31	20	20	19	
		脳幹圧迫	1	4	1	3		13	7	5	8	
	総胆管	所見/検査動物数	17	17	28	32		19	5	8	6	
		拡張	0	0	0	13**	!!	0	0	0	0	
		胆管炎	0	0	0	13**	!!	0	0	0	0	
		壁肥厚	0	0	0	11**	!!	0	0	0	0	
		上皮過形成	0	0	0	9*	!	0	0	0	0	
		管腔内沈着物	0	0	0	2		0	0	0	0	
	上皮潰瘍	0	0	0	5		0	0	0	0		

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05、** : p<0.01
Cochran-Armitage 傾向検定、! : p<0.05、!! : p<0.01

表9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	60	300	1500	傾向	0	60	300	1500	傾向
途中死亡動物	眼	所見/検査動物数	32	30	36	47		31	20	20	19	
		白内障	0	6*	4	6	!	3	2	2	0	
	腎	所見/検査動物数	34	32	37	47		31	20	20	19	
		水腎症(片側)	13	13	13	16		4	1	5	3	
		慢性進行性糸球体腎症	31	32	37	45		28	16	20	16	
		尿管色素沈着	0	0	0	6		0	0	0	2	
	肝	所見/検査動物数	34	32	37	47		31	20	20	19	
		胆管過形成	29	25	23	28*	!	26	17	15	8**	!!
		胆管炎	29	25	23	28*	!	26	16	15	7*	!
		肝炎	1	0	1	2		1	0	0	0	
	肝リンパ節	所見/検査動物数	0	1	1	7		1	0	0	2	
		組織球増生	0	0	0	4		0	0	0	0	
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	34	30	37	46		31	20	20	18	
		類洞血液充満	4	5	5	8		1	2	1	3	
	腹大動脈傍リンパ節	所見/検査動物数	12	8	8	8		1	2	0	2	
		形質細胞増生	11	6	2**	4	!!	0	0	0	0	
	卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-		31	20	18	19	
		嚢胞性卵巣嚢	-	-	-	-		1	0	0	2	
	脾	所見/検査動物数	34	32	37	47		31	20	20	19	
		慢性脾炎	0	0	0	2		0	0	0	0	
		動脈炎	5	9	7	6		0	1	0	1	
	下垂体	所見/検査動物数	34	30	36	45		29	20	20	19	
		嚢胞	17	13	24	19		1	3	0	4	
	坐骨神経	所見/検査動物数	34	31	37	47		31	20	20	19	
		脱髄(軽微)	12	14	19	32**	!!	19	14	12	11	
		脱髄(軽度)	19	10	16	6**	!!	6	2	4	3	
脱髄(中等度)		0	0	0	3	!	0	0	0	0		
皮膚	所見/検査動物数	33	32	36	46		31	20	20	19		
	表皮肥厚/角化亢進	5	2	1	0*	!	7	2	3	0		
尾部	所見/検査動物数	26	21	17	25		12	5	6	2		
	炎症を伴う表皮嚢胞	13	12	10	14		7	2	3	0		
精巣	所見/検査動物数	34	32	37	47		-	-	-	-		
	ライディッヒ細胞過形成	1	1	3	6		-	-	-	-		
	動脈炎	5	12	14	10		-	-	-	-		
甲状腺	所見/検査動物数	32	32	37	47		31	20	20	19		
	傍濾胞細胞過形成	4	1	0	2		3	0	0	0		

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05、** : p<0.01
 Cochran-Armitage 傾向検定、! : p<0.05、!! : p<0.01
 - : 検査せず

表 9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性		雄					雌				
	用量(ppm)		0	60	300	1500/750	傾向	0	60	300	1500	傾向
最終屠殺動物	副腎	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		血管拡張	3	2	3	3		22	32	32	31	
		皮質脂肪空胞化	15	16	11	14		3	1	0	1	
	骨髄および膝関節	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	31	32	32	
		腎性線維性骨形成異常	2	2	3	0		0	0	0	0	
	眼	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		白内障	2	13**	7	0	!!	10	13	15	12	
	脳	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		脳幹圧迫	0	0	1	0		3	5	1	2	
	腎	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		水腎症(片側性)	3	11*	7	3	!	3	5	2	5	
		慢性進行性糸球体症	18	20	15	17		21	31	32	32	
	肝	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		胆管過形成	14	19	14	5*	!	21	30	25	25	
		胆管炎	14	19	14	5*	!	20	29	25	25	
		肝炎	2	1	0	2		2	2	1	0	
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	18	20	14	17		22	32	32	33	
		類洞血液充満	2	3	2	2		0	2	1	7*	
	腹大動脈傍リンパ節	所見/検査動物数	0	3	2	0		1	0	0	0	
		形質細胞増生	0	1	0	0		1	0	0	0	
	卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-		21	32	32	33	
		嚢胞性卵巣嚢	-	-	-	-		4	3	0	3*	
	脾	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		動脈炎	2	6	2	3		0	1	1	0	
下垂体	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33		
	嚢胞	7	10	7	7		2	0	3	7		
坐骨神経	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33		
	脱髄(軽微)	11	13	10	3*	!	18	21	28	28		
	脱髄(軽度)	6	5	4	10		3	9	4	5		
	脱髄(中等度)	1	2	1	4		0	1	0	0		
脾	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33		
	髄外造血亢進	2	5	0	3		6	12	12	1*	!	
皮膚	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33		
	表皮肥厚/角化亢進	2	0	1	0		0	2	0	0		
尾部	所見/検査動物数	13	14	10	12		7	12	15	6		
	炎症を伴う表皮嚢胞	9	12	8	8		4	7	7	0		
精巣	所見/検査動物数	18	20	15	17		-	-	-	-		
	ライディンヒ細胞過形成	6	3	3	7		-	-	-	-		
	動脈炎	5	6	12**	3	!!	-	-	-	-		
甲状腺	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33		
	傍濾胞細胞過形成	4	3	2	4		5	6	11	2		

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05、** : p<0.01
 Cochran-Armitage 傾向検定、! : p<0.05、!! : p<0.01
 - : 検査せず

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	60	300	1500	傾向	0	60	300	1500	傾向
全動物	副腎	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64	
		血管拡張	5	4	3	9		58	61	59	54	
		皮質脂肪空胞化	28	24	20	16*	!	4	1	0	1	
	骨髄および膝関節	所見/検査動物数	64	64	64	63		64	63	64	62	
		腎性線維性骨形成異常	6	13	17*	11	!	0	1	0	0	
	脳	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64	
		脳幹圧迫	1	4	2	3		16	12	6*	10	!
	総胆管	所見/検査動物数	34	37	42	47		41	34	37	39	
		拡張	0	0	0	13**	!!	0	0	0	0	
		胆管炎	0	0	0	13**	!!	0	0	0	0	
		壁肥厚	0	0	0	11**	!!	0	0	0	0	
		上皮過形成	0	0	0	9*	!	0	0	0	0	
		管腔内沈着物	0	0	0	3		0	0	0	0	
		上皮潰瘍	0	0	0	5		0	0	0	0	
	眼	所見/検査動物数	62	62	63	64		64	64	64	64	
		白内障	4	19**	11	6	!!	13	15	17	12	
	腎	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64	
		水腎症(片側性)	19	27	25	19		11	7	7	8	
		慢性進行性糸球体腎症	61	64	64	62		54	56	62*	55	!
		尿細管色素沈着	0	0	0	6*	!	0	0	0	2	
	肝	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64	
		胆管過形成	46	47	37	33*	!	49	49	42	33**	!!
		胆管炎	46	47	38	33*	!	45	47	42	32*	!
		肝炎	11	5	5	4		3	3	2	0	
		肝細胞空胞化	13	16	23	19		8	8	5	1*	!
	肝リンパ節	所見/検査動物数	1	1	2	8		1	1	0	2	
		組織球増殖	0	0	0	4		0	0	0	0	
腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	64	62	63	63		64	64	64	63		
	類洞血液充満	6	8	7	10		1	4	2	10**	!!	
腹大動脈傍リンパ節	所見/検査動物数	12	11	10	8		2	2	0	2		
	形質細胞増生	11	7	2**	4		1	0	0	0		
卵巣	所見/検査動物数	-	-	-	-		63	64	62	64		
	嚢胞性卵巣嚢	-	-	-	-		5	3	0	5		
脾	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64		
	慢性脾炎	0	0	0	2		0	0	0	0		
	動脈炎	7	15	9	9		0	2	1	1		
下垂体	所見/検査動物数	64	62	63	62		62	64	64	64		
	嚢胞	29	29	34	26		5	7	4	13		

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05、** : p<0.01
 Cochran-Armitage 傾向検定、! : p<0.05、!! : p<0.01
 - : 検査せず

表9. 非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	60	300	1500	傾向	0	60	300	1500	傾向
全動物	坐骨神経	所見/検査動物数	64	63	64	64		64	64	64	64	
		脱髓(軽微)	28	31	35	35		40	40	45	46	
		脱髓(軽度)	25	15	20	16		9	11	8	8	
		脱髓(中等度)	1	2	1	7	!	0	1	0	0	
	皮膚	所見/検査動物数	63	64	63	63		64	64	64	64	
		表皮肥厚/角化亢進	7	2	2	0*	!	2	4	0	0	
	脾	所見/検査動物数	64	63	64	64		64	64	64	64	
		髓外造血亢進	13	17	7	20		13	17	16	5	
	尾部	所見/検査動物数	42	37	29	37		20	20	22	11	
		炎症を伴う表皮嚢胞	22	25	19	22		11	9	10	0**	!!
	精巣	所見/検査動物数	64	64	64	64		-	-	-	-	
		ライディット細胞過形成	7	4	6	13		-	-	-	-	
		動脈炎	10	18	26**	13	!!	-	-	-	-	
	甲状腺	所見/検査動物数	62	64	64	64		64	64	64	64	
傍濾胞細胞過形成		8	4	2	6		8	6	11	2		

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05、** : p<0.01
 Cochran-Armitage 傾向検定、! : p<0.05、!! : p<0.01
 - : 検査せず

表 10. 腫瘍性病変

検査時期	性		雄				雌				傾向	
	用量(ppm)		0	60	300	1500	傾向	0	60	300		1500
53週中間屠殺動物	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	12	12	12	0		11	12	12	12	
		組織球性肉腫(M)	0	0	1	0		0	0	0	0	
	下垂体	所見/検査動物数	12	12	12	0		11	12	12	12	
		腺腫 (B)	0	3	1	0		5	5	6	2	
	皮膚	所見/検査動物数	12	12	12	0		11	12	12	12	
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0		0	0	0	0	
途中死亡動物	副腎	所見/検査動物数	34	32	37	47		31	20	20	19	
		良性褐色細胞腫 (B)	3	4	2	1		0	1	0	0	
		反質腺腫 (B)	0	1	0	0		0	0	0	0	
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0		1	0	0	0	
	脳	所見/検査動物数	34	32	37	47		31	20	20	19	
		星状膠細胞腫 (M)	1	0	2	1		1	0	0	0	
		悪性髄膜腫 (M)	0	1	0	0		0	0	0	0	
	子宮頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—		31	20	19	19	
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—		1	0	0	0	
		子宮内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—		0	0	0	2	!
		扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—		0	1	0	0	
	耳/ジンバル腺	所見/検査動物数	0	1	0	0		0	0	0	0	
線維肉腫 (M)		0	1	0	0		0	0	0	0		
精巣上体	所見/検査動物数	34	32	37	47		—	—	—	—		
	良性中皮腫 (B)	1	0	0	0		—	—	—	—		
心	所見/検査動物数	34	31	37	47		31	20	20	19		
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0		
回腸	所見/検査動物数	32	31	33	45		29	19	19	18		
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0		0	0	0	0		
空腸	所見/検査動物数	32	29	35	47		31	19	18	19		
	腺癌 (M)	0	0	0	0		1	0	0	0		
腎	所見/検査動物数	34	32	37	47		31	20	20	19		
	間葉腫 (M)	0	0	0	1		0	0	0	0		
肝	所見/検査動物数	34	32	37	47		31	20	20	19		
	肝細胞癌(M)	0	0	1	1		0	0	0	0		
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1		0	0	0	0		
腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	34	30	37	46		31	20	20	18		
	血管腫 (B)	2	3	1	2		0	1	0	0		
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0		
リンパ網内系	所見/検査動物数	3	3	3	5		9	4	3	6		
	リンパ肉腫 (M)	0	1	0	2		1	2	0	2		
	顆粒性大リンパ白血病(M)	3	2	3	2		7	2	3	4		
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	1		1	0	0	0		

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05 ** : p<0.01
 Cochran-Armitage の傾向検定、! : p<0.05 !! : p<0.01
 — : 検査せず
 (B) : 良性、(M) : 悪性

表 10. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性	用量(ppm)	雄				雌					
			0	60	300	1500	傾向	0	60	300	1500	傾向
乳腺	所見/検査動物数		—	—	—	—		31	20	20	19	
	腺癌 (M)		—	—	—	—		0	2	1	2	
	嚢胞腺腫 (B)		—	—	—	—		1	0	0	0	
	線維腺腫 (B)		—	—	—	—		7	2	0*	0	!!
縦隔膜	所見/検査動物数		0	0	0	2		0	0	0	0	
	中皮腫 (M)		0	0	0	1		0	0	0	0	
口腔	所見/検査動物数		4	5	4	2		4	3	0	2	
	扁平上皮癌 (M)		1	2	0	0		0	0	0	0	
	骨肉腫 (M)		0	1	0	0		0	0	0	0	
卵巣	所見/検査動物数		—	—	—	—		31	20	18	19	
	良性顆粒膜/莖膜細胞腫 (B)		—	—	—	—		1	0	0	0	
腺	所見/検査動物数		34	32	37	47		31	20	20	19	
	外分泌腺腫 (B)		2	1	5	3		0	0	0	0	
	外分泌腺癌 (M)		1	0	1	0		0	0	0	0	
	ラ島細胞腺腫 (B)		0	2	2	0		0	0	1	0	
中 上皮小体	所見/検査動物数		27	27	35	42		24	15	15	13	
	腺腫 (B)		0	0	1	0		0	1	0	0	
死 下垂体	所見/検査動物数		34	30	36	45		29	20	20	19	
	腺腫 (B)		11	10	11	10		24	17	18	15	
亡 垂液腺	所見/検査動物数		31	31	37	47		31	20	19	19	
	腺癌 (M)		0	0	0	0		0	0	1	0	
	線維肉腫 (M)		1	0	1	0		0	0	0	0	
動物 皮膚	所見/検査動物数		33	32	36	46		31	20	20	19	
	角化棘細胞腫 (B)		0	0	0	2		0	0	0	0	
	扁平上皮乳頭腫 (B)		0	1	1	0		0	0	0	0	
	扁平上皮癌 (M)		0	0	0	2		0	0	0	0	
	角質乳頭腫 (B)		0	0	1	0		0	0	0	0	
胃	所見/検査動物数		34	31	37	47		31	20	20	19	
	未分化肉腫 (M)		1	0	0	0		0	0	0	0	
皮下組織	所見/検査動物数		8	4	5	12		4	4	2	2	
	線維腫 (B)		1	0	3	0		1	0	0	0	
	線維肉腫 (M)		1	0	1	2		0	1	0	0	
精巢	所見/検査動物数		34	32	37	47		—	—	—	—	
	良性ライディック細胞腫 (B)		2	0	1	2		—	—	—	—	
	悪性ライディック細胞腫 (M)		0	0	0	1		—	—	—	—	
	悪性中皮腫 (M)		0	1	0	0		—	—	—	—	
胸腺	所見/検査動物数		27	20	29	40		31	19	19	19	
	悪性胸腺腫 (M)		0	0	0	0		1	0	0	0	
	嚢遺残上皮由来の嚢腫 (M)		0	0	0	0		1	0	0	0	

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05 ** : p<0.01
Cochran-Armitage の傾向検定、! : p<0.05 !! : p<0.01

— : 検査せず

(B) : 良性、(M) : 悪性

表 10. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	60	300	1500	傾向	0	60	300	1500	傾向
途中死亡動物	甲状腺	所見/検査動物数	32	32	37	47		31	20	20	19	
		濾胞細胞腺腫 (B)	2	1	2	2		0	0	0	0	
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	3	1	0	1		1	1	0	0	
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—		31	20	19	19	
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—		3	1	1	2	
		子宮内膜間質肉腫 (B)	—	—	—	—		0	0	0	1	
	腫	所見/検査動物数	—	—	—	—		0	0	1	2	
		線維肉腫 (M)	—	—	—	—		0	0	1	0	
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—		0	0	0	1	
随意筋	所見/検査動物数	34	32	37	47		31	20	20	19		
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0		0	0	0	0		
最終層動物	副腎	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		良性褐色細胞腫 (B)	2	2	2	3		0	0	1	0	
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0	
	脳	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0		0	0	1	0	
	盲腸	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		混合型悪性腫瘍 (M)	1	0	0	0		0	0	0	0	
	子宮頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—		22	32	32	33	
		腺癌 (M)	—	—	—	—		0	0	2	0	
		子宮内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—		0	1	0	0	
	精巢上体	所見/検査動物数	18	20	15	17		—	—	—	—	
		良性中皮腫 (B)	1	0	0	0		—	—	—	—	
	後肢	所見/検査動物数	6	6	4	2		1	3	4	1	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0		0	1	0	0	
	肝	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0	
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	1		1	1	0	0	
	頸部リンパ節	所見/検査動物数	17	20	15	16		22	31	31	33	
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0		0	0	0	0	
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	18	20	14	17		22	32	32	33	
		血管腫 (B)	2	2	2	1		1	3	1	2	
リンパ網内系	所見/検査動物数	1	2	3	2		3	6	5	7		
	顆粒性大リンパ白血病 (M)	1	2	3	2		3	6	5	7		
乳腺	所見/検査動物数	0	1	0	0		22	32	31	33		
	腺癌 (M)	0	1	0	0		0	2	1	0		
	腺腫 (B)	0	0	0	0		0	1	0	0		
	嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0		0	0	1	0		
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0		3	1	2	1		
卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	—		21	32	32	33		
	悪性顆粒膜/莖膜細胞腫 (M)	—	—	—	—		0	0	1	0		

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05 ** : p<0.01
 Cochran-Armitage の傾向検定、! : p<0.05 !! : p<0.01
 — : 検査せず
 (B) : 良性、(M) : 悪性

表 10. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性		雄				雌					
	月 量(ppm)		0	60	300	1500	傾向	0	60	300	1500	傾向
最 終 屠 殺 動 物	膵	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		外分泌腺腫 (B)	0	2	3	1		1	0	0	0	
		外分泌腺癌 (M)	0	0	1	0		0	0	0	0	
		ラ島細胞腺腫 (B)	0	0	2	0		0	0	0	0	
	上皮小体	所見/検査動物数	17	16	13	14		17	31	29	25	
		腺腫 (B)	0	0	0	0		0	0	0	1	
	下垂体	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		腺腫 (B)	9	9	8	7		21	31	26	30	
	唾液腺	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0		0	0	0	0	
	皮膚	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	1		0	0	0	0	
		皮脂腺腫 (B)	0	0	0	1		0	0	0	0	
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	2	0	0		0	1	0	0	
	脊髄	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		髄膜腫 (B)	0	0	0	0		0	0	1	0	
	胃	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0		0	1	0	0	
		平滑筋腫 (B)	0	1	0	0		0	0	0	0	
	皮下組織	所見/検査動物数	3	4	3	3		5	7	4	3	
		線維腫 (B)	0	0	1	0		1	0	0	1	
		悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0		0	0	0	1	
	精巣	所見/検査動物数	18	20	15	17		-	-	-	-	
		良性ライディット細胞腫 (B)	5	6	1	5		-	-	-	-	
良性中皮腫 (B)		1	0	0	0		-	-	-	-		
胸腺	所見/検査動物数	16	16	13	17		21	31	31	30		
	良性胸腺腫 (B)	0	0	0	0		0	1	2	1		
	鱗遺残上皮由来の癌腫 (M)	0	0	1	0		0	0	0	0		
甲状腺	所見/検査動物数	18	20	15	17		22	32	32	33		
	濾胞細胞腺腫 (B)	2	3	1	2		0	0	1	0		
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0		0	0	0	0		
子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-		22	32	32	33		
	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-		3	2	5	9		
	腺癌 (M)	-	-	-	-		1	1	0	2		
	腺腫 (B)	-	-	-	-		1	0	0	0		
	子宮内膜間質肉腫 (M)	-	-	-	-		1	0	0	0		
膣	所見/検査動物数	-	-	-	-		0	1	0	0		
	膣間質ポリープ (B)	-	-	-	-		0	1	0	0		

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05 ** : p<0.01
 Cochran-Armitage の傾向検定、! : p<0.05 !! : p<0.01
 - : 検査せず
 (B) : 良性、(M) : 悪性

表 10. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	60	300	1500	傾向	0	60	300	1500	傾向
全動物	副腎	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64	
		良性褐色細胞腫 (B)	5	6	4	4		0	1	1	0	
		皮質腺腫 (B)	0	1	0	0		0	0	0	0	
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0	
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0		1	0	0	0	
	脳	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64	
		星状膠細胞腫 (M)	2	0	2	1		1	0	1	0	
		悪性髄膜腫 (M)	0	1	0	0		0	0	0	0	
	盲腸	所見/検査動物数	62	61	62	64		64	64	63	64	
		混合型悪性腫瘍 (M)	1	0	0	0		0	0	0	0	
	子宮頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—		64	64	63	64	
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—		1	0	0	0	
		腺癌 (M)	—	—	—	—		0	0	2	0	
		子宮内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—		0	1	0	2	
		扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—		0	1	0	0	
	耳/ジンバル腺	所見/検査動物数	0	1	0	0		0	0	0	0	
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0		0	0	0	0	
	精巢上体	所見/検査動物数	64	64	64	64		—	—	—	—	
		良性中皮腫 (B)	2	0	0	0		—	—	—	—	
	心	所見/検査動物数	64	63	64	64		64	64	64	64	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0	
	回腸	所見/検査動物数	62	63	59	62		62	63	63	63	
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0		0	0	0	0	
	空腸	所見/検査動物数	62	61	62	64		64	62	62	64	
腺癌 (M)		0	0	0	0		1	0	0	0		
腎	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64		
	間葉腫 (M)	0	0	0	1		0	0	0	0		
後肢	所見/検査動物数	10	7	8	5		1	3	4	1		
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0		0	1	0	0		
肝	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64		
	肝細胞癌 (M)	0	0	1	1		0	0	1	0		
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	2		1	1	0	0		

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05 ** : p<0.01
 Cochran-Armitage の傾向検定、! : p<0.05 !! : p<0.01
 — : 検査せず
 (B) : 良性、(M) : 悪性

表 10. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性	雄					雌					
		0	60	300	1500	傾向	0	60	300	1500	傾向	
全動物	頸部リンパ節	所見/検査動物数	58	63	62	60		63	61	62	63	
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0		0	0	0	0	
	腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	64	62	63	63		64	64	64	63	
		血管腫 (B)	4	5	3	3		1	4	1	2	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0	
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0		0	0	0	0	
	リンパ網内系	所見/検査動物数	4	5	6	7		12	10	8	13	
		リンパ肉腫 (M)	0	1	0	2		1	2	0	2	
		顆粒性大リンパ白血病 (M)	4	4	6	4		10	8	8	11	
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	1		1	0	0	0	
	乳腺	所見/検査動物数	0	4	1	1		64	64	63	64	
		腺癌 (M)	0	1	0	0		0	4	2	2	
		腺腫 (B)	0	0	0	0		0	1	0	0	
		囊胞腺腫 (B)	0	0	0	0		1	0	1	0	
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0		10	3	2*	1**	!!
	縦隔膜	所見/検査動物数	0	0	0	2		0	0	0	0	
		中皮腫 (M)	0	0	0	1		0	0	0	0	
	口腔	所見/検査動物数	5	6	4	2		4	3	1	3	
		扁平上皮癌 (M)	1	2	0	0		0	0	0	0	
		骨肉腫 (M)	0	1	0	0		0	0	0	0	
	卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	—		63	64	62	64	
		良性顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—		1	0	0	0	
		悪性顆粒/莢膜細胞腫 (M)	—	—	—	—		0	0	1	0	
	脾	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64	
		外分泌腺腫 (B)	2	3	8	4		1	0	0	0	
		外分泌腺癌 (M)	1	0	2	0		0	0	0	0	
		ラ島細胞腺腫 (B)	0	2	4	0		0	0	1	0	
	上皮小体	所見/検査動物数	55	54	59	56		50	57	52	49	
		腺腫 (B)	0	0	1	0		0	1	0	1	
	下垂体	所見/検査動物数	64	62	63	62		62	64	64	64	
腺腫 (B)		20	22	20	17		50	53	50	47		
唾液腺	所見/検査動物数	61	63	64	64		64	64	63	64		
	腺癌 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0		
	線維肉腫 (M)	1	0	2	0		0	0	0	0		
皮膚	所見/検査動物数	63	64	63	63		64	64	64	64		
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	1		0	0	0	0		
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	2		0	0	0	0		
	皮脂腺腫 (B)	0	0	0	1		0	0	0	0		
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	3	1	0		0	1	0	0		
	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	2		0	0	0	0		
	角化乳頭腫 (B)	0	0	1	0		0	0	0	0		
脊髄	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64		
	髄膜腫 (B)	0	0	0	0		0	0	1	0		

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05 ** : p<0.01
 Cochran-Armitage の傾向検定、! : p<0.05 !! : p<0.01
 — : 検査せず
 (B) : 良性、(M) : 悪性

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 10. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性		雄					雌				
	用量(ppm)		0	60	300	1500	傾向	0	60	300	1500	傾向
全動物	胃	所見/検査動物数	64	63	64	64		64	64	64	64	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0		0	1	0	0	
		未分化肉腫 (M)	1	0	0	0		0	0	0	0	
		平滑筋腫 (B)	0	1	0	0		0	0	0	0	
	皮下組織	所見/検査動物数	11	8	9	15		9	11	6	5	
		線維腫 (B)	1	0	4	0		2	0	0	1	
		線維肉腫 (M)	1	0	1	2		0	1	0	0	
		線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0		0	0	0	1	
	精巣	所見/検査動物数	64	64	64	64		-	-	-	-	
		良性ライディット細胞腫 (B)	7	6	2	7		-	-	-	-	
		良性中皮腫 (B)	1	0	0	0		-	-	-	-	
		悪性ライディット細胞腫 (M)	0	0	0	1		-	-	-	-	
		悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0		-	-	-	-	
	胸腺	所見/検査動物数	55	48	54	57		63	62	62	61	
		良性胸腺腫 (B)	0	0	0	0		0	1	2	1	
		悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	0		1	0	0	0	
		鋳造残由来の嚢腫 (M)	0	0	1	0		1	0	0	0	
	甲状腺	所見/検査動物数	62	64	64	64		64	64	64	64	
		濾胞細胞腺腫 (B)	4	4	3	4		0	0	1	0	
		傍濾胞細胞腺腫 (B)	4	1	0	1		1	1	0	0	
子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-		64	64	63	64		
	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-		6	3	6	11		
	腺癌 (M)	-	-	-	-		1	1	0	2		
	腺腫 (B)	-	-	-	-		1	0	0	0		
	子宮内膜間質肉腫 (B)	-	-	-	-		1	0	0	1		
膣	所見/検査動物数	-	-	-	-		0	1	1	2		
	膣間質ポリープ (B)	-	-	-	-		0	1	0	0		
	線維肉腫 (M)	-	-	-	-		0	0	1	0		
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-		0	0	0	1		
随意筋	所見/検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64		
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0		0	0	0	0		
合計	検査動物数	64	64	64	64		64	64	64	64		
	腫瘍数	良 性	48	54	52	45		77	68	66	66	
		悪 性	12	14	17	17		18	20	20	20	
	腫瘍総数	60	68	69	62		95	88	86	86		
	拒腫瘍動物数	良 性	20	20	19	17		27	17	18	15	
		悪 性	7	8	11	12		12	8	8	10	
拒腫瘍動物数	23	23	23	25		30	18	19	17			

Fisher's Exact Test (両側)、* : p<0.05 ** : p<0.01
 Cochran-Armitage の傾向検定、! : p<0.05 !! : p<0.01
 - : 検査せず
 (B) : 良性、(M) : 悪性

(3) マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料No. T-14)

試験機関： Central Toxicology Laboratory

Zeneca (英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1995年(CTL/P/4483)

検体の純度： %

試験動物： C57BL/10JfAP/Alpk系マウス、投与開始時5～6週齢、1群雄雌各55匹

開始時体重： 雄17.0～25.7g、雌15.0～21.3g、

投与期間： 104週間 (1992年5月～1994年5月)

投与方法： 検体を0、50、300あるいは2000ppmの濃度で飼料に混入し、2年間にわたって自由に摂食させた。

投与量設定根拠；

試験項目および結果：

死亡率： 生死を毎日観察した。

試験期間を通して投与に関連した死亡例は認められなかった。

なお、91週に給水システムの不都合からケージ内に浸水が生じ、これにより一部の動物が死亡した(対照群8匹、50ppm投与群2匹、300ppm投与群1匹および2000ppm投与群7匹)。この事故死動物は中途打ち切りデータと考え、これを含め生存率の統計解析を実施したが、これ以降の生存率に影響を及ぼさなかった。従って、本試験結果は発がん性試験としての評価に影響を及ぼさないと判断された。

試験終了時の生存率を表1に示した。

表1. 試験終了時の生存率

投与量 (ppm)	0	50	300	2000
雄の生存動物数	30/55	23/55	23/55	27/55
Kaplan-Meierの生存率の推定 (%)	58	61	60	63
雌の生存動物数	30/55	34/55	32/55	24/55
Kaplan-Meierの生存率の推定 (%)	47	38	45	56

統計解析： 群間比較および傾向検定、Peto & Pike, 1973

一般状態；一般状態を毎日観察し、体重測定時に各動物の詳細な観察を行った。

雌雄いずれの投与群においても一般状態の変化に投与の影響は認められなかった。

体重；投与開始直前、最初の12週間は毎週1回、それ以降は2週間に1回および試験終了時に全生存動物の体重を測定した。

2000ppm投与群雌雄で、試験期間を通して統計学的に有意な体重増加抑制がみられた。雄では67週に最低値（13%減少）がみられ、試験終了時の体重は対照群に比して7%減少していた。雌では最低値（9%減少）は77週にみられ、試験終了時の体重は対照群に比して6%減少していた。

300ppm投与群の雄では、試験期間を通して間欠的に軽度の体重増加抑制がみられたが、対照群と比較してその差は全て5%以内であり、非常に軽度であるため、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

50ppm投与群雌雄および300ppm投与群雌の体重には投与の影響は認められなかった。

表2. 体重変化（対照群に対する変動率で示した）

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	50	300	2000	0	50	300	2000
体重	13週	100	101	98	94**	100	100	99	97**
	27週	100	101	98	92**	100	100	99	96**
	53週	100	101	98	88**	100	101	100	93**
	79週	100	103	98*	90**	100	103	100	92**
	105週	100	101	101	94**	100	103	102	93**

統計：Student's t-test, **：p<0.01

摂餌量および飼料効率；各ケージの摂餌量を投与開始から最初の12週間は毎週1回、その後は4週間に1回測定した。また、投与開始から最初の12週間に各ケージの飼料効率を飼料100g当たりの動物の体重増加量として算出した。

摂餌量については、雌雄いずれの投与群とも投与の影響は認められなかった。

飼料効率については、2000ppm投与群雌雄で1~4週および1~12週の飼料効率に統計学的に有意な低下がみられた。

統計学的に有意な摂餌量の減少が、散発的（2000ppm投与群雄で2週目、2000ppm投与群雌で40週目また300ppm投与群雌で80週目）にみられたが、これらは検体投与に関連しないものと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の検体摂取量を表3に示した。

表3. 検体摂取量

投与量(ppm)		50	300	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.2	37.5	272.4
	雌	8.5	51.3	363.3

血液学的検査；投与53および79週は、1群雌雄各11匹を対象として尾静脈より血液を採取して血液塗抹標本を作製し、対照群および2000ppm投与群について白血球百分率および赤血球形態を検査した。

投与終了時（105週）は全生存動物を対象として、心臓より血液を採取し、以下の項目を測定した。また、全動物について血液塗抹標本を作製し、対照群および2000ppm投与群について白血球百分率および赤血球形態を検査した。貧血がみられる動物では網赤血球数を測定した。

ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン量（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、血小板数、白血球数、白血球百分率

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた項目を表4に示した。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

2000ppm投与群雄で105週にMCHの低下がみられたが、この変化は軽度であり、赤血球関連項目に変化がみられなていないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

300ppm投与群雄で105週目にヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値および血小板数の減少がみられたが2000ppm投与群で同様の変化がみられなかったので、これらの変化は検体投与に関連したものとは考えられなかった。

表4. 血液学的検査結果（雄）

用 量(ppm)	50			300			2000		
	53	79	105	53	79	105	53	79	105
検査時期(週)									
ヘモグロビン濃度						↓91			
ヘマトクリット値						↓93			
MCH									↓96
血小板数						↓73			

Student's t-test ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01

数値は対照群に対する変動率(%)

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重補正重量を算出した。

精巣、副腎、腎、肝および脳

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた項目を表5に示した。

2000ppm投与群の雌雄で肝補正重量の増加がみられた。

2000ppm投与群雄で腎実重量の軽度低下がみられた。しかし、体重で補正した重量には変化がみられなかったこと、同群雄で顕著な体重増加抑制がみられていることから、2000ppm投与群雄でみられた腎重量低下は体重が低値であったことに起因した変化と考えられた。

表5. 臓器重量結果

性別		雄			雌		
用量(ppm)		50	300	2000	50	300	2000
腎	実重量			↓93			
肝	補正重量			↑113			↑118

Student's t-test, ↑↓ : p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

肉眼的病理検査；途中死亡動物および投与終了時の全生存動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

2000ppm投与群では、雌雄で十二指腸膨満、雌で空腸膨満の発現頻度に増加がみられ、同群雄で腸間膜リンパ節の赤色域、脾の腫大および精囊の腫大の発現頻度に低下がみられた。また、同群雌で皮下腫瘍の発生頻度に軽度増加がみられた。

2000あるいは300ppm投与群雌雄で、耳介の外傷を伴う動物数の増加がみられたが、この変化には用量相関性がなかった。2000あるいは300ppm投与群雌で、眼に分泌物がみられた動物数が軽度増加したが、この変化は本系統のマウスに偶発的にみられる所見であり検体投与に関連したものとは考えられなかった。

病理組織学的検査；途中死亡動物および投与終了時の全生存動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、骨（膝関節を含む大腿骨）、骨髓（大腿骨）、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上体、眼、ハーダー腺、胆嚢、心、回腸、空腸、腎、肝、肺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺（鼠径部、雌のみ）、食道、卵巣、脾、上皮小体、下垂体、包皮腺（雄のみ）、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、皮膚、脊髄、脾、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、随意筋および肉眼的病変部

〔非腫瘍性病変〕

認められた主な非腫瘍性病変を表6に示した。

いずれの投与群および臓器においても投与に関連した病理学的所見はみられなかった。

全動物のデータ（以下同じ）において、2000ppm投与群雌で腎尿細管の好塩基性変化の軽度増加がみられたが、この変化の程度は軽度であり、背景データの範囲内にあることから毒性学的に有意であるとは考えられなかった。また、同群雄で精嚢拡張を示す動物数の減少がみられ、この変化は肉眼的所見と一致していたが、明確な組織所見はみられなかった。

2000ppmあるいは300ppm投与群雌で甲状腺の単核細胞浸潤の軽度増加がみられたが、統計学的有意であったのは2000ppm投与群雌のみであった。またこの変化は背景データを上回り、投与との関連を否定できないと考えられる。なお、全身性の炎症は、雌雄とも認められていない。

300ppm投与群雌で、胆嚢上皮の好酸性変化を示す動物数のわずかな増加がみられたが、2000ppm投与群でこの変化がみられなかったため、この変化は投与に関連したものとは考えられなかった。300ppmおよび60ppm投与群雄で副腎の被膜下紡錘細胞増生の発現頻度の増加がみられたが、この変化は軽度でしかも発現率は背景データの範囲内にあり、また、2000ppm投与群で同様な増加がみられなかったことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

〔申請者注〕：

他に観察された非腫瘍性病変は、本試験に供したマウスの系統で通常みられる変化であり、また背景データの範囲内の発現であった。

〔腫瘍性病変〕

臓器別腫瘍発生状況および各群における良性および悪性腫瘍数を表7に示した。

いずれの投与群および臓器においても腫瘍性病変の発現頻度に投与の影響はみられなかった。

全動物のデータで、300ppm投与群雌で下垂体腺腫の増加がみられたが、2000ppm投与群雌で同様な変化がみられなかったことから、この増加は検体投与に関連したもの

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

は考えられなかった。血管肉腫の発生頻度を全組織で合計すると300ppm投与群雌雄で増加がみられたが、2000ppm投与群で同様の増加がみられなかったため、この変化は検体投与に関連したものとは考えられなかった。

その他にみられた所見は本試験に供したマウスの系統で通常みられる所見および発現頻度であり、検体投与との関連性を示唆するものではなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する104週間飼料混入投与発癌性試験の影響として、2000 ppm投与群雌雄で、体重増加抑制および飼料効率の低下、肝重量の増加がみられた。

300ppm投与群雌雄で体重増加量の減少がみられたが、その程度は軽度であり毒性学的に有意であるとは考えられなかった。いずれの投与群においても非腫瘍性病変および腫瘍性病変の発現に検体投与の影響はみられなかった。

従って、本試験での無毒性量（NOAEL）は雌雄とも300ppm（雄で37.5mg/kg/day、雌で51.3 mg/kg/day）であり、無影響量（NOEL）は雌雄とも50ppm（雄で6.2mg/kg/day、雌で8.5 mg/kg/day）であると考えられる。

また、本剤はマウスに対して催腫瘍性はないものと判断される。

〔申請者注〕：

表6. 非腫瘍性病変

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	50	300	2000	傾向	0	50	300	2000	傾向
途中死亡動物	盲腸	所見 / 検査動物数	32	24	24	27		31	38	32	24	
		粘膜下組織の浮腫	0	0	1	0		0	0	1	2	!
	結腸	所見 / 検査動物数	31	24	24	27		31	38	32	24	
		粘膜下組織の浮腫	0	0	0	0		0	0	1	2	!
	精巣上部	所見 / 検査動物数	32	24	24	27		-	-	-	-	
		精子細胞増生	14	10	3*	12		-	-	-	-	
		単核細胞浸潤	7	0*	2	0*	!!	-	-	-	-	
		精子数減少	0	0	0	3	!	-	-	-	-	
	胆嚢	所見 / 検査動物数	32	24	22	25		31	38	32	24	
		嚢胞性上皮	0	1	0	4	!	0	1	0	1	
		上皮好酸性変化	2	2	2	0		3	2	4	0	
	腎	所見 / 検査動物数	32	24	24	27		31	38	32	24	
		尿管好塩基性変化	8	6	1	1*	!!	0	1	2	2	
		尿管硝子滴沈着	6	7	4	3		11	10	11	6	
	肝	所見 / 検査動物数	32	24	24	27		31	38	32	24	
		単核細胞浸潤	6	2	0	3		1	3	2	3	
		肝細胞脂肪空胞化	10	6	0**	1*	!!	0	0	0	0	
		血管周囲単核細胞浸潤	0	0	1	3	!	0	0	3	2	!
	肺	所見 / 検査動物数	32	24	24	27		31	38	32	24	
		肺胞マクロファージ浸潤	2	0	0	1		0	2	6*	1	
単核細胞浸潤		2	0	0	0		0	0	3	0		
腸間膜リンパ節	所見 / 検査動物数	32	24	24	27		31	38	32	24		
	リンパ球増生	2	1	2	0		0	2	3	0		
精嚢	所見 / 検査動物数	32	24	24	27		-	-	-	-		
	拡張	13	7	3*	4	!!	-	-	-	-		
脾	所見 / 検査動物数	32	24	24	27		3	38	32	24		
	髓外造血亢進	5	5	5	8	!	9	20	19	11		
皮下組織	所見 / 検査動物数	32	24	24	27		31	38	32	5		
	炎症	0	0	0	1	!	0	1	0	1		
尾部	所見 / 検査動物数	5	5	5	8		6	7	12	8		
	奇形 (肉眼所見)	2	1	0	2	!	4	1	5	0*	!	
甲状腺	所見 / 検査動物数	30	24	22	27		31	33	31	23		
	単核細胞浸潤	5	2	0	2		2	4	4	2		
膀胱	所見 / 検査動物数	32	24	24	27		30	38	32	24		
	単核細胞浸潤	3	1	0	1		3	7	11*	5		

Fisher's Exact Test(両側), * : p<0.05, ** : p<0.01
 Cochran-Armitageの傾向検定 ! : p<0.05, !! : p<0.01
 - : 検査せず

表6. 非腫瘍性病変(つづき)

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	50	300	2000	傾向	0	50	300	2000	傾向
最終屠殺動物	副腎	所見 / 検査動物数	23	30	31	28		24	17	23	30	
		皮質色素沈着	0	0	0	0		3	0	0	0	!
		被膜下紡錘細胞増生	0	5	8*	0		23	16	23	30	
	精巢上体	所見 / 検査動物数	23	31	31	28		-	-	-	-	
		精子減少	0	0	0	3	!	-	-	-	-	
	眼	所見 / 検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31	
		角膜炎	2	0	0	0	!	1	1	1	1	
	胆嚢	所見 / 検査動物数	23	29	30	27		24	17	23	31	
		上皮好酸性変化	1	1	2	0		2	2	5	0	
		単核 / 炎症細胞浸潤	15	14	16	16		20	15	14	18	!
	ハーダー腺	所見 / 検査動物数	23	31	30	28		24	17	23	31	
		単核細胞浸潤	10	6	11	7		13	4	4*	10	
	腎	所見 / 検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31	
		間質単核細胞浸潤	6	8	10	10		4	1	6	16*	!!
		尿細管好塩基性変化	23	26	26	23		1	1	2	6	
		尿細管変性 / 壊死	0	0	0	0		2	0	0	0	!
		尿細管硝子滴沈着	0	1	0	0		3	1	2	0	
	肝	所見 / 検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31	
		肝細胞脂肪空胞化	2	3	1	0		0	0	0	0	
		単核細胞浸潤	6	9	6	4		10	3	4	2**	!!
	肺	所見 / 検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31	
単核細胞浸潤		6	7	7	3		4	1	1	4		
腸間膜リンパ節	所見 / 検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31		
	リンパ球増生	6	7	8	3		1	1	1	0		
精嚢	所見 / 検査動物数	23	31	31	28		-	-	-	-		
	拡張	13	19	23	8		-	-	-	-		
尾部	所見 / 検査動物数	10	6	5	7		11	4	5	8		
	炎症	0	2	4**	1		3	1	0	0		
精巢	所見 / 検査動物数	23	31	31	28		-	-	-	-		
	脂肪壊死	2	0	0	0	!	-	-	-	-		
甲状腺	所見 / 検査動物数	23	31	29	28		24	17	23	31		
	単核細胞浸潤	8	5	11	6		1	0	4	11**	!!	
子宮	所見 / 検査動物数	-	-	-	-		24	17	23	31		
	腺拡張	-	-	-	-		18	12	21	31**	!!	
	管腔内拡張	-	-	-	-		7	3	2	2	!	

Fisher's Exact Test(両側)、 * : p<0.05、 ** : p<0.01
 Cochran-Armitageの傾向検定 ! : p<0.05、 !! : p<0.01
 - : 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表6. 非腫瘍性病変(つづき)

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	50	300	2000	傾向	0	50	300	2000	傾向
全動物	副腎	所見 / 検査動物数	55	54	54	55		55	55	55	54	
		皮質色素沈着	0	0	0	0		4	0	0	0	!!
		被膜下紡錘細胞増生	2	8	8	2		53	52	52	53	
	精巣上体	所見/検査動物数	55	55	55	55		—	—	—	—	
		精子細胞増生	14	10	3**	12		—	—	—	—	
		精子減少	0	0	0	6*	!!	—	—	—	—	
	胆嚢	所見 / 検査動物数	55	53	52	52		55	55	55	55	
		嚢胞性上皮	2	3	2	9*	!	1	2	0	4	
		上皮好酸性変化	3	3	4	0		5	4	9	0	
	腎	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55	
		間質単核細胞浸潤	12	10	11	13		8	2	7	17	!!
		尿細管好塩基性変化	31	32	27	24		1	2	4	8*	!!
		尿細管硝子滴沈着	6	8	4	3		14	11	13	6	
	肝	所見/検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55	
		単核細胞浸潤	12	11	6	7		11	6	6	5	
		肝細胞脂肪空胞化	12	9	1**	1**	!!	0	0	0	0	
	肺	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55	
		単核細胞浸潤	8	7	7	3		4	1	4	4	
	腸間膜リンパ節	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55	
		類洞血液充満	26	20	14*	17	!	20	24	26	18	
		リンパ球増生	8	8	10	3		1	3	4	0	
精嚢	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		—	—	—	—		
	拡張	26	26	26	12**	!	—	—	—	—		
胃	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55		
	前胃の炎症	7	9	4	2	!	3	6	5	10		
甲状腺	所見 / 検査動物数	53	55	51	55		55	50	54	54		
	単核細胞浸潤	13	7	11	8		3	4	8	13*	!!	
子宮	所見 / 検査動物数	—	—	—	—		55	55	55	54		
	腺拡張	—	—	—	—		37	30	40	46	!	

Fisher's Exact Test(両側)、 * : p<0.05、 ** : p<0.01

Cochran-Armitageの傾向検定 ! : p<0.05、 !! : p<0.01

— : 検査せず

表7. 腫瘍性病変

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	50	300	2000	傾向	0	50	300	2000	傾向
骨髄(大腿骨)	所見 / 検査動物数		31	23	23	27		31	38	32	24	
	血管肉腫 (M)		0	0	0	0		0	0	1	0	
大腿骨および膝関節	所見 / 検査動物数		30	23	23	27		31	38	32	24	
	骨肉腫 (M)		0	0	0	0		0	1	0	0	
盲腸	所見 / 検査動物数		32	24	24	27		31	38	32	24	
	平滑筋腫 (B)		0	0	0	0		0	1	0	0	
ハーダー腺	所見 / 検査動物数		32	24	23	26		31	38	32	24	
	腺腫 (B)		1	2	0	1		0	1	2	0	
肝	所見 / 検査動物数		32	24	24	27		31	38	32	24	
	血管肉腫 (M)		2	2	4	1		1	1	2	0	
肺	所見 / 検査動物数		32	24	24	27		31	38	32	24	
	腺腫 (B)		1	0	0	0		0	0	0	0	
腸間膜リンパ節	所見 / 検査動物数		32	24	24	27		31	38	32	24	
	血管腫 (B)		0	0	0	0		0	1	0	0	
リンパ網内系	所見 / 検査動物数		19	13	16	14		25	29	26	20	
	リンパ肉腫 (M)		11	7	11	10		19	16	17	15	
	組織球性肉腫 (M)		8	6	5	5		6	14	11	5	
口腔	所見 / 検査動物数		4	0	0	0		4	1	1	1	
	線維肉腫 (M)		0	0	0	0		0	1	0	0	
	骨肉腫 (M)		0	0	0	0		1	0	1	1	
陰茎	所見 / 検査動物数		1	2	0	1		—	—	—	—	
	線維肉腫 (M)		0	1	0	0		—	—	—	—	
下垂体	所見 / 検査動物数		29	24	21	25		31	35	32	22	
	腺腫 (B)		0	0	0	0		2	5	6	2	
脊髄	所見 / 検査動物数		31	24	24	27		31	38	32	24	
	線維肉腫 (M)		0	0	0	0		1	1	0	0	
脾	所見 / 検査動物数		32	24	24	27		31	38	32	24	
	血管腫 (B)		0	0	1	0		0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)		1	0	2	1		0	2	0	1	
胃	所見 / 検査動物数		32	24	24	27		31	38	32	24	
	腺腫 (B)		0	0	0	0		0	1	0	0	
皮下組織	所見 / 検査動物数		8	3	0	2		1	6	1	5	
	線維肉腫 (M)		0	0	0	0		0	0	0	1	
	血管腫 (B)		0	1	0	0		0	0	0	0	
尾	所見 / 検査動物数		5	5	5	8		6	7	12	8	
	血管腫 (B)		0	1	0	0		0	0	0	0	
精巣	所見 / 検査動物数		32	24	24	27		—	—	—	—	
	良性ライゲイ細胞腫(B)		0	0	1	0		—	—	—	—	
子宮	所見 / 検査動物数		—	—	—	—		31	38	32	24	
	血管腫 (B)		—	—	—	—		1	0	0	0	
	血管肉腫 (M)		—	—	—	—		0	1	0	0	

Fisher's Exact Test(両側)およびCochran-Armitageの傾向検定

(B): 良性、(M): 悪性

—: 検査せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表7. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	50	300	2000	傾向	0	50	300	2000	傾向
最終層殺動物	骨髓(大腿骨)	所見/検査動物数	23	31	30	28		24	17	21	31	
		血管肉腫(M)	0	1	0	0		0	0	0	0	
	十二指腸	所見/検査動物数	23	30	31	28		24	17	23	31	
		腺腫(B)	0	0	0	0		0	1	0	0	
	ハーダー腺	所見/検査動物数	23	31	30	28		24	17	23	31	
		腺腫(B)	1	0	0	1		1	0	0	1	
	心	所見/検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31	
		血管肉腫(M)	0	0	1	0		0	0	0	0	
	空腸	所見/検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31	
		腺腫(B)	0	0	1	0		0	0	0	1	
	肝	所見/検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31	
		肝細胞腺腫(B)	0	0	1	0		0	0	0	1	
		肝細胞癌(M)	0	1	0	0		0	0	0	0	
		血管肉腫(M)	1	2	0	0		1	0	1	0	
	肺	所見/検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31	
		腺腫(B)	1	6	1	2		0	0	0	0	
	腋下リンパ節	所見/検査動物数	0	0	1	0		1	0	1	0	
		血管腫(B)	0	0	0	0		1	0	0	0	
	リンパ網内系	所見/検査動物数	14	22	22	23		19	11	21	27	
		リンパ肉腫(M)	14	18	20	23		17	10	19	25	
		組織球性肉腫(M)	1	5	4	0		4	1	4	3	
		骨髄性白血病(M)	0	0	0	0		0	0	1	0	
	卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	—		24	16	23	31	
		良性顆粒膜/莖膜細胞腫(B)	—	—	—	—		1	0	0	0	
		血管肉腫(M)	—	—	—	—		1	0	0	1	
		管状腺腫(B)	—	—	—	—		0	1	1	0	
	膵	所見/検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31	
		島細胞腺腫(B)	0	0	0	0		1	0	0	0	
下垂体	所見/検査動物数	21	31	30	28		24	17	22	30		
	腺腫(B)	0	1	0	0		4	2	8	3		
脾	所見/検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31		
	血管腫(B)	0	1	0	0		0	0	0	0		
	血管肉腫(M)	1	0	2	2		1	1	4	0		
胃	所見/検査動物数	23	31	31	28		24	17	23	31		
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0		0	1	0	0		
	平滑筋肉腫(M)	0	0	1	0		0	0	0	0		
皮下組織	所見/検査動物数	1	2	2	2		0	0	2	3		
	脂肪腫(B)	0	1	0	1		0	0	0	0		
精巣	所見/検査動物数	23	31	31	28		—	—	—	—		
	良性ライディヒ細胞腫(B)	0	0	1	0		—	—	—	—		
	血管腫(B)	0	0	0	1		—	—	—	—		
	血管肉腫(M)	0	0	0	1		—	—	—	—		

Fisher's Exact Test(同側)およびCochran-Armitageの傾向検定

(B): 良性、(M): 悪性

—: 検査せず

表7. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性		雄				雌					
	用量(ppm)		0	50	300	2000	傾向	0	50	300	2000	傾向
最終屠殺動物	甲状腺	所見 / 検査動物数	23	31	29	28		24	17	23	31	
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	1	1		0	1	0	1	
	子宮	所見 / 検査動物数	—	—	—	—		24	17	23	31	
		子宮内膜間質ポリープ(B)	—	—	—	—		0	0	1	0	
全動物	骨髄(大腿骨)	所見 / 検査動物数	54	54	53	55		55	55	53	55	
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0		0	0	1	0	
	大腿骨および膝関節	所見 / 検査動物数	53	54	53	55		55	55	53	55	
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0		0	1	0	0	
	盲腸	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55	
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0		0	1	0	0	
	十二指腸	所見 / 検査動物数	55	54	55	55		55	55	54	55	
		腺腫 (B)	0	0	0	0		0	1	0	0	
	ハーダー腺	所見 / 検査動物数	55	55	55	54		55	55	55	55	
		腺腫 (B)	2	2	0	2		1	1	2	1	
	心	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55	
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0		0	0	0	0	
	空腸	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55	
		腺嚢 (M)	0	0	0	1		0	0	0	0	
	肝	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55	
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	0		0	0	0	1	
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	0		0	0	0	0	
		血管肉腫 (M)	3	4	4	1		2	1	3	0	
	肺	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55	
		腺腫 (B)	2	6	1	2		0	0	0	0	
腋下リンパ節	所見 / 検査動物数	1	0	2	0		4	1	1	5		
	血管腫 (B)	0	0	0	0		1	0	0	0		
腸間膜リンパ節	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55		
	血管腫 (B)	0	0	0	0		0	1	0	0		
リンパ網内系	所見 / 検査動物数	33	35	38	37		44	40	47	47		
	リンパ肉腫 (M)	25	25	31	33		36	26	36	40		
	組織球性肉腫 (M)	9	11	9	5		10	15	15	8		
	骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0		0	0	1	0		
口腔	所見 / 検査動物数	7	1	5	0		4	1	1	1		
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0		0	1	0	0		
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0		1	0	1	1		
卵巣	所見 / 検査動物数	—	—	—	—		54	54	54	55		
	良性顆粒膜 / 莖膜細胞腫 (B)	—	—	—	—		1	0	0	0		
	血管肉腫 (M)	—	—	—	—		1	0	0	1		
	管状腺腫(B)	—	—	—	—		0	1	1	0		

Fisher's Exact Test(同側)およびCochran-Armitageの傾向検定

(B): 良性、(M): 悪性

—: 検査せず

表7. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性		雄				傾向	雌				傾向
	用量(ppm)		0	50	300	2000		0	50	300	2000	
全動物	脾	所見/検査動物数	55	55	55	55		55	54	55	55	
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0		1	0	0	0	
	陰茎	所見 / 検査動物数	1	2	1	3		—	—	—	—	
		線維肉腫 (M)	0	1	0	0		—	—	—	—	
	下垂体	所見 / 検査動物数	50	55	51	53		55	52	54	52	
		腺腫 (B)	0	1	0	0		6	7	14	5	
	脊髓	所見 / 検査動物数	54	55	55	55		55	55	55	55	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0		1	1	0	0	
	脾	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55	
		血管腫 (B)	0	1	1	0		0	0	0	0	
		血管肉腫 (M)	2	0	4	3		1	3	4	1	
	胃	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		55	55	55	55	
		腺腫 (B)	0	0	0	0		0	1	0	0	
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0		0	1	0	0	
		平滑筋肉腫 (B)	0	0	1	0		0	0	0	0	
	皮下組織	所見 / 検査動物数	9	5	2	4		1	6	3	8	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0		0	0	0	1	
		血管腫 (B)	0	1	0	0		0	0	0	0	
		脂肪腫 (B)	0	1	0	1		0	0	0	0	
	尾	所見 / 検査動物数	15	11	10	15		17	11	17	16	
		血管腫 (B)	0	1	0	0		0	0	0	0	
	精巣	所見 / 検査動物数	55	55	55	55		—	—	—	—	
		良性ライシ化細胞腫(B)	0	0	2	0		—	—	—	—	
		血管腫 (B)	0	0	0	1		—	—	—	—	
血管肉腫 (M)		0	0	0	1		—	—	—	—		
甲状腺	所見 / 検査動物数	53	55	51	55		55	50	54	54		
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	1	1		0	1	0	1		
子宮	所見 / 検査動物数	—	—	—	—		55	55	55	55		
	血管腫 (B)	—	—	—	—		1	0	0	0		
	血管肉腫 (M)	—	—	—	—		0	1	0	0		
	子宮内膜間質ポリープ(B)	—	—	—	—		0	0	1	0		
合計	検査動物数		55	55	55	55		55	55	55	55	
	腫瘍数	良性	4	14	6	8		11	14	18	8	
		悪性	39	43	50	43		52	50	61	52	
	腫瘍総数		43	57	56	51		63	64	79	60	
	担腫瘍動物数	良性	4	13	6	7		9	13	15	8	
		悪性	36	39	44	40		46	45	50	50	
担腫瘍動物総数		36	41	47	43		47	48	54	50		

Fisher's Exact Test(両側)およびCochran-Armitageの傾向検定

(B): 良性、(M): 悪性

—: 検査せず

8) 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

(1) ラットを用いた二世世代繁殖毒性試験

(資料No. T-15)

試験機関： Central Toxicology Laboratory
Zeneca(英国) [GLP対応]

報告書作成年： 1994年(CTL/P/4213)

検体の純度： %

試験動物： Alpk:ApfSD系ラット (Wistar由来)、1群雄雄各26匹、投与開始時22日齢、
体重の記載なし

投与期間： 1992年10月～1993年7月

P世代雄；22日齢からF₁A児動物を得るための交配終了時までの13週間

雌；22日齢からF₁A児動物離乳4週間後までの17週間

F₁世代雄；離乳時からF₂A児動物を得るための交配終了時までの13週間

雌；離乳時からF₂A児動物離乳4週間後までの14週間

投与方法：検体を0、60、300および1500ppm含有する飼料を自由に摂食させた。検体含有飼料は、
3～10週間に1回調製した。

用量設定根拠；

方法および試験項目：概要を表1に示した。

一般状態および死亡率；投与開始に先立ち、動物の身体および行動が正常であることを確認した。試験期間中は、一般状態および行動の変化を毎日観察した。また、体重測定時に詳細な一般状態の検査を行った。

交配および妊娠の確認；雌1匹を同群の雄1匹と同居させた。膣スメアを毎日検査して交尾を確認した。膣スメア中に精子がみられた日(膣スメア陽性)を妊娠1日目とした。3週間交尾が確認できなかった雌、または妊娠15日相当日に妊娠動物相応の体重増加が認められなかった雌動物は、同群の交尾が確認されている雄と再交配させた。

繁殖性に関する指標；交配および妊娠時の観察に基づき、次の指標を算出した。

妊娠期間＝膣スメア陽性の日から出産までの日数

同居日数＝交配の日から陽性の膣スメアがみられるまでの日数

$$\text{生存児動物の比率 (\%)} = \frac{\text{生存児動物数}}{\text{生存児動物数} + \text{死産児動物数}} \times 100$$

$$\text{22日目まで生存した児動物の比率 (\%)} = \frac{\text{22日目の生存児動物数}}{\text{1日目の生存児動物数}} \times 100$$

$$\text{雄の妊孕率 (\%)} = \frac{\text{妊孕性雄動物数}}{\text{妊孕性雄動物数} + \text{不妊孕性雄動物数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

$$\text{受胎率 (\%)} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \times 100$$

臓器重量；予定屠殺動物および詳細な剖検に供した動物の肝、精巢上部および精巢の重量を測定した。さらに、F1A児動物から5匹/群を無作為に追加選抜し、肝、精巢上部および精巢の重量を測定した。また、簡易な剖検に供するF1A児動物雌から5匹/群を無作為に追加選抜し、肝重量を測定した。

病理組織学的検査；子宮頸部、精巢上部、肝、乳腺（雌成獣のみ）、卵巣、下垂体、前立腺、凝固腺を含む精嚢、精巢、子宮、膣および肉眼的病変部について病理組織標本を製作し、鏡検した。

表1. 試験方法の概要

世代	期間(日間)	作業手順	試験項目
P	生育(70日間)		一般状態を毎日観察し、体重を毎週1回測定した。餌重量を測定し、1週間当たりの摂餌量を算定した。
	交配 妊娠(22日間)	雌1:雄1で交配 膣スメアを毎日検査し、交尾を確認した (膣スメア陽性=妊娠1日)	雄は交配終了時に屠殺した。詳細な剖検を行って肝、精巣および精巣上体の重量を測定して組織学的検査を行った。 雌は妊娠1、8、15および22日に体重を測定した。餌重量を測定し、1週間当たりの摂餌量を算定した。
	出産-----	----- (出産日=生後1日)	-----出産状況を観察した。----- 出産後24時間以内に児動物の1状態を観察し、生存および死亡児動物数および性別を記録して、体重を測定した。
	哺育(28日間)		児動物の一般状態を毎日1回以上観察し、生後5、11、16、22および29日に生存および死亡児動物数および性別を記録して体重を測定した。 18日齢未満の途中死亡動物あるいは屠殺された児動物は簡易な肉眼的剖検に供し、異常を記録して廃棄した。 18日齢以上の途中死亡児動物あるいは屠殺された児動物は詳細な肉眼的剖検に供し、組織学的検査を行った。 妊娠と考えられるが、妊娠期間を延長している雌および難産の雌は屠殺した。雌親動物は、生後1、5、11、16、22および29日目に体重を測定した。また、餌重量を測定し、1週間当たりの摂餌量を算出した。
F1A	離乳-----	29日目に各群26匹の雌雄を継代用として無作為に選抜した。	離乳後、雌親動物を屠殺した。これらの動物を詳細な剖検に供し、肝重量を測定して組織学的検査を行った。 継代用として選抜されなかったF1離乳児動物は屠殺した。これらの児動物から、どの同腹児からも雌雄児動物を1匹以上選抜しないという条件で全群雌雄各5匹を無作為に選抜して詳細な剖検を実施し、肝、精巣および精巣上体の重量を測定し、組織学的検査を行った。また、一般状態に何らかの異常がみられた児動物は簡易な剖検に供し、肉眼的病変部の組織学的検査を行った。さらに残りの児動物から、可能な場合は、雌雄各2匹を選抜して簡易な剖検をし、肉眼的病変部の組織学的検査を行った。
	生育(70日間)		(P世代に準ずる)
F2A	交配 妊娠(22日間)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる) (P世代に準ずる)
	出産----- 哺育(28日間)	-----	----- (P世代に準ずる)
	離乳-----	-----	----- 全F2A児動物は生後29日の体重を測定後、屠殺した。これらの児動物は詳細な剖検を行い、肝、精巣上体および精巣の重量を測定し、組織学的検査を行った。

結 果：

1. 親動物：試験結果を表2および表4に示した。

死 亡；1500ppm投与群のPおよびF1雄の各1例で検体投与に関連する死亡がみられた。他にみられた死亡はいずれも検体投与に関連しないものと考えられた。

一般状態；いずれの世代の親動物および児動物においても検体投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。

体 重；1500ppm投与群では、PおよびF1雌雄で生育期間中に、検体投与に関連した体重の低値がみられた。PおよびF1雌では妊娠期間中に体重の低値がみられたが、両世代とも最大の影響は対照群の5%以内であった。また同群のP雌で哺育期間中に体重減少がみられた。

300ppm投与群のP雌では7および8週目に体重の低値がみられたが、対照群との差は3%程度であり、かつ一過性であった。さらに、F1世代では同様の変化がみられなかったことから検体投与に関連した変化とは考えられなかった。300ppmおよび60ppm投与群のF1雄の体重は、生育期間中に統計学的に有意な低値を示した。F1雄の各群の体重と背景データとを比較すると、300および60ppm投与群は背景データと同程度であり、本試験対照群の平均体重は背景データの値より高値であったこと、F0親動物の300ppmおよび60ppm投与群で同様の変化がみられていないこと、さらにラットの90日間反復経口投与毒性試験および慢性毒性/発がん性併合試験において、300および60ppm群で同様の結果が得られていないことを考慮すると、F1雄の300ppmおよび60ppm投与群にみられた統計学的な差は、検体投与の影響によるものではないと考えられた。

摂餌量および飼料効率；1500ppm投与群では、PおよびF1雌雄で、生育期間中に検体投与に関連した摂餌量の減少がみられた。また、同群のP雌雄で1~4週目、F1雄で1~10週目、F1雌で1~4週目に飼料効率の減少がみられた。

1500ppm投与群のPおよびF1雌では、妊娠期間中に有意な摂餌量の減少がみられた。

300ppm投与群のF1雄で生育期間中に摂餌量の減少がみられたが、この減少が世代、測定した週および雌雄に共通する一貫性のある変化ではなかったため、検体投与による影響とは考えられなかった。また、体重に関する背景データから300ppm投与群の体重に影響がないと考えられることから同群の摂餌量減少は投与に関連した変化ではないと考えられた。300ppm投与群のP雌で、生育期間中に統計学的に有意な飼料効率の低下がみられたが、低下の程度は対照群の3%以内であったことから毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。300および60ppm投与群のF1雄で、生育期間中に飼料効率の低下がみられたが、1~4週目の低下は300ppm (29.56) および60ppm

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

投与群 (29.49) のいずれも背景データ (26.70~31.08) の範囲内にあること、低下率は対照群の5%程度であったこと、および300ppmおよび60ppm投与群で一貫した影響がみられていないことから、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

1500ppm投与群のP雄で妊娠期間中の2週目以降に摂餌量の減少がみられたが、統計学的な有意差はみられなかった (飼料が損耗されたため、このデータを断定的に評価することはできなかった)。

交配に及ぼす影響 ; 同居期間および妊娠期間のいずれにおいても交配成績に検体投与の影響はみられなかった。

繁殖性に及ぼす影響 ; 妊孕率、妊娠率、並びに出生児の生存性に関するいずれの指標においても検体投与の影響はみられなかった。

臓器重量 ; 1500ppm投与群のP雄およびF1雌雄で検体投与に関連した肝重量の増加がみられた。1500ppm投与群のF1雄で精巢上体の重量減少がみられたが、これに伴う病理組織学的な変化がなかったため、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

肉眼的病理所見 ; 1500ppm投与群では、PおよびF1雄の途中死亡動物各1例で総胆管の顕著な拡張がみられた。同様な変化は同群の最終屠殺動物のP雄 2例およびF1雄10例でもみられた。

妊孕性が認められなかった各群のPおよびF1雄親動物の生殖器官には、2例 (精巢上体および精巢の萎縮がPの1例に、また精囊の萎縮および蒼白が他のPの1例にみられた) を外くと変化はみられなかった。産児が得られなかった各群のPおよびF1雌親動物にはそれぞれ3例を除くと全動物の子宮に着床痕がみられた。300ppm投与群のP雄の1例で、左腎および膀胱壁に沈着物がみられたが、この変化は本試験に供したラットで自然発生する尿路石であり、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

病理組織学的所見 ; 1500ppm投与群のPおよびF1雄で総胆管の拡張、上皮過形成、胆管炎、胆管腔内に好塩基性の沈着物および潰瘍形成などの検体投与に関連した変化がみられた。総胆管のVon Kossa染色検査結果から、好塩基性の沈着物は石灰化していないことが示された。

総胆管の拡張がみられたPおよびF1雄の多くの動物で顕著な肝の増殖性胆管炎がみられた。総胆管が肉眼的に正常な動物では、肝の増殖性胆管炎の発生頻度および重篤度の増加はみられなかった。

F1雄では総胆管が肉眼的に正常であった1500ppm投与群雄で増殖性胆管炎の重篤度の増加がみられたが、この変化は背景データ (軽微な病変 : 0~50%、軽度の病変 : 0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

～17%)の範囲内にあると考えられた。増殖性胆管炎の重篤度の増加は、総胆管が顕著に拡張していた動物に限定してみられたことから、増殖性胆管炎の重篤度の増加は総胆管拡張による二次的変化であり、検体投与による一次的影響ではないことが示唆された。これらの病変の発生頻度はF1雄のほうがP雄よりも高かったが、これはF1雄の方が検体投与期間が長いことに起因したものと考えられた。

2. 児動物：試験結果を表3および表5に示した。

一般状態； F1AおよびF2Aのいずれの児動物においても検体投与に関連した影響はみられなかった。

出生時生存児動物数・全例生存出産腹数・22日目の生存児動物数・22日目の全例生存腹数；
いずれの世代の児動物においても、検体の影響はみられなかった。

同腹児重量； 1500ppm投与群のF1A同腹児の重量は生後22日以降、F2A同腹児の重量は生後11日以降にそれぞれ対照群より低値を示した。両世代を通して同様の変化であったことから、1500ppm投与群の変化は投与による影響と考えられた。

300ppm投与群のF2A同腹児の生後22日の重量は対照群より低値であった。これは300ppm投与群のF2A児動物雌雄の生後22日の個体別体重が対照群より有意に低かったことに起因していると考えられた。しかし、有意差のみられたF2A児雌雄の300ppm投与群の生後22日の体重は背景データの範囲内にあったことから、同腹児体重に関する投与の影響とは考えられなかった。

体 重； 投与群、世代および雌雄に係わらず、出生時の児動物体重は同等であった。

1500ppm投与群のF1A児動物雌雄は、生後5日および16日から29日までの間に、また同群のF2A児動物雌雄では生後11日以降に、それぞれ対照群と比較して統計学的に有意な低値を示した。両世代を通して同様の変化であったことから、1500ppm投与群の児体重の低値は投与による影響と考えられた。

300ppm投与群のF2A児動物雄で5日および29日に、また雌で生後5日、22日および29日に、それぞれ対照群と比較して統計学的に有意な体重の低値がみられたが、生後5日の体重低値は、1500ppm投与群でみられていないことから、投与の影響とは考えられなかった。しかしながら、生後5日にみられた体重低値がこれ以降の体重に影響を及ぼしたと考えられた。また、本試験の児動物体重は背景データ（下記参照）の値と同程度であるので、これらの変化は投与の影響ではないと考えられた。

60ppm投与群のF2A児動物雌で生後29日に対照群と比較して統計学的に有意な体重低値がみられたが、体重は背景データ（次表参照）の範囲内にあり、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

児動物体重の背景データ			
1日	5.5～7.1(g)	16日	18.4～35.6(g)
5日	7.0～10.7(g)	22日	31.8～52.5(g)
11日	11.2～21.9(g)	29日	55.7～92.7(g)

児動物体重の背景データは、同腹子数1匹から16匹までの各児動物平均体重の範囲を示す。(1984～1993年実施の12試験から得られた児動物体重)

60ppm投与群雌雄のF1A同腹児で生後5日以降に統計学的に有意な児動物体重の高値がみられたが、これは同群で同腹児数が僅かに少なかったことが原因であると考えられた。

臓器重量；1500ppm投与群のF1AおよびF2A児動物雌雄で肝補正重量の有意な増加がみられた。300ppm投与群のF1A雄および60ppm投与群のF1A雌雄で肝絶対重量の有意な増加がみられたが、この変化は最終体重が大きかったことが原因であり、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

1500ppm投与群のF1A雄で精巣補正重量の増加がみられ、F2A雄で精巣絶対重量の減少がみられたが、同群のそれぞれ他の世代の児動物と同様の変化がみられなかったことからこれらの変化は検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

肉眼的病理所見；F1A同腹児およびF2A同腹児のいずれにおいても、検体投与に関連する変化はみられなかった。

病理組織学的所見；F1A同腹児およびF2A同腹児のいずれにおいても、検体投与に関連する変化はみられなかった。

F1A同腹児およびF2A同腹児の最終屠殺動物(対照群の数例を含む)の肝に炎症性的変化が少数みられたが、ともに発生頻度に用量相関性はみられなかった(申請者注：コクラン・アーミテッジの検定で確認した)。1500ppm投与群雌の児動物1匹の肝に軽微な巣状壊死がみられた。これは、自然発生性にみられる組織変化であり、散発的な発生であったため検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

以上の結果より、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、1500ppm投与群のPおよびF1親動物で、体重および摂餌量の減少および肝重量の増加がみられた。また、同群のPおよびF1雄で上皮過形成および胆管炎を伴う総胆管の拡張および増殖性胆管炎の重篤度の増加がみられた。1500ppm投与群のF1およびF2同腹児雌雄で哺育期間中の児動物体重の低下が認められた。また、同群の児動物雌雄で肝重量の増加がみられたが、この増加に伴う病理組織学的変化はみられなかった。

従って、本試験における一般毒性に関する無毒性量 (NOAEL) および無影響量 (NOEL) は、親および児動物ともに300ppm (P雄:33.0mg/kg/day、P雌:34.4mg/kg/day、F1雄:31.7mg/kg/day、F1雌:33.2mg/kg/day) であると考えられる。また、本剤は最高投与量の1500ppmでも繁殖能に影響を及ぼさなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表2. 繁殖毒性試験結果

世代			親 : P 児 : F1											
投与量(ppm)			0 (対照群)		60		300		1500					
供試動物数			雄	26	26	26	26	26	26	26				
			雌	26	26	26	26	26	26	26				
検体摂取量 (mg/kg/day)	生育期間	雄	0	6.5	33.0	162.3								
		雌	0	6.9	34.4	170.6								
	妊娠期間	雄	0	5.2	26.1	130.6								
		雌	0	12.7	63.7	340.0								
一般状態			雄	—	—	—	—	—	—	—				
			雌	—	—	—	—	—	—	—				
死亡率			雄	1/26	0/26	1/26	2/26							
			雌	0/26	0/26	2/26	0/26							
生育期間中の 体重(g) (補正值)	親	雄	1週	74.3	(355.7)	74.6	(356.7)	74.4	(355.2)	76.8	(325.8**)			
			2週	(125.1)	(381.6)	(125.4)	(383.0)	(124.4)	(380.3)	(117.4**)	(347.2**)			
			3週	(182.3)	(409.5)	(181.9)	(407.9)	(179.6)	(405.7)	(167.4**)	(373.5**)			
			4週	(235.0)	(428.6)	(234.3)	(427.7)	(231.6)	(423.3)	(214.8**)	(387.8**)			
			5週	(289.1)	(449.9)	(288.0)	(448.3)	(287.1)	(444.3)	(264.4**)	(404.5**)			
			6週	(325.5)	—	(324.7)	—	(325.5)	—	(300.4**)	—			
	動物	雌	1週	73.1	(230.1)	72.5	(225.1)	72.0	(223.8*)	71.5	(205.8**)			
			2週	(113.1)	(241.2)	(114.3)	(236.1)	(112.9)	(234.6*)	(107.2**)	(212.8**)			
			3週	(148.7)	(251.8)	(147.7)	(251.0)	(146.1)	(249.2)	(139.2**)	(223.9**)			
			4週	(174.0)	(258.8)	(173.6)	(256.6)	(171.2)	(255.3)	(162.1**)	(229.2**)			
			5週	(197.3)	(266.8)	(199.1)	(262.9)	(194.9)	(262.3)	(180.4**)	(236.6**)			
			6週	(214.3)	—	(212.8)	—	(210.3)	—	(193.2**)	—			
動物	雌	妊娠期間中の 体重(g)(補正值)	1日	268.2	(319.0)	267.5	(315.4)	264.5	(315.6)	240.5**	(303.8**)			
		8日	(289.9)	(386.6)	(286.3*)	(380.7)	(286.5)	(380.4)	(278.1**)	(369.1*)				
		11日	(338.6)	(327.8)	(332.0)	(319.7*)	(335.9)	(325.4)	(317.6**)	(315.0*)				
動物	雄	生育期間中の 摂餌量 (g/day)	1週	18.3	30.0	18.7	29.8	18.7	30.7	17.4*	28.5**			
			2週	24.1	30.4	24.5	30.7	24.7	30.8	23.7	28.4**			
			3週	26.9	30.1	26.9	30.3	27.1	30.4	25.5**	27.8**			
			4週	29.5	30.7	29.6	30.7	29.7	30.8	27.7**	28.4**			
			5週	30.8	29.7	30.7	29.9	31.0	30.2	29.0**	27.6**			
			6週	17.1	21.6	17.3	21.3	17.0	21.1	15.6**	18.5**			
	動物	雌	妊娠期間中の 摂餌量	1週	26.3	27.4	25.3	27.3	25.4	27.5	23.4**	24.7**		
				2週	29.1	—	28.1	—	27.8	—	24.8**	—		
				哺育期間中の 摂餌量	1週	34.3	73.2	34.4	74.7	34.7	74.4	36.7**	71.8**	
					2週	58.9	118.3	57.4	115.8	56.5	119.0	53.7**	112.9	
				飼料効率	g体重 /100g	1-4週	30.83	9.62	30.46	9.55	30.10*	9.14	28.95**	7.96**
						5-8週	14.20	19.08	14.08	18.91	13.83	18.57*	13.65	17.91**
飼料	1-4週	21.97	4.78		22.54	3.96	22.15	4.34	20.91*	4.61				
	5-8週	8.77	13.00		8.50	12.95	9.02	13.03	8.01*	12.30**				
交配成績	同居期間(日)	2.33		3.38		2.90		2.31						
	妊娠期間(日)	22.3		22.2		22.3		22.3						
成績	雌の妊孕率(%)	24/26(92.3)		21/24(87.5)		19/22(86.4)		21/25(84.0)						
	受胎率(%)	26/26(100)		24/25(96.0)		23/23(100)		25/26(96.2)						

Student's t-test * : p<0.05, ** : p<0.01

— : 著変なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 2. 繁殖毒性試験成績 (つづき)

		世 代		親 : P 児 : F1				
		投 与 量(ppm)	0 (対照群)	60	300	1500		
親	臓器	雄	終了時体重(g)	564.9	559.6	555.4	525.4	
			精巢	絶対重量(g)	3.55	3.43	3.56	3.52
				対体重比(%)	0.63	0.62	0.64	0.67
		精巢上体	体重補正重量(g)	3.54	3.43	3.55	3.51	
		肝	絶対重量(g)	1.47	1.42	1.46	1.43	
			対体重比(%)	0.26	0.26	0.26	0.27	
	体重補正重量(g)		1.47	1.41	1.46	1.44		
	量	雄	絶対重量(g)	21.2	20.6	21.0	22.9*	
			対体重比(%)	3.8	3.7	3.8	4.4	
			体重補正重量(g)	20.7	20.3	20.9	23.9**	
		雌	終了時体重(g)	319.3	316.2	312.9	287.0	
			絶対重量(g)	13.0	12.6	13.4	14.0	
対体重比(%)			4.1	4.0	4.3	4.9		
動物	主な肉眼的病理所見	雄	胆管：拡張	0	0	0	3	
			精巢上体：萎縮	0	1	0	2	
			精囊：萎縮	0	0	0	1	
		褪色	0	0	0	1		
		精巢：萎縮	0	2	0	2		
		雌	膀胱：拡張	0	0	2	0	
	壁肥厚		0	0	3	0		
	腎：蒼白		0	0	1	0		
	病理組織学的所見	雄	形態変異(歪み)	0	0	2	0	
			硬化	0	0	1	0	
			子宮：着床痕なし	0	2	1	0	
			胆管：拡張	0	0	0	3	
上皮過形成			0	0	0	3		
胆管炎			0	0	0	2		
雌		管腔内好塩基性沈着物	0	0	0	2		
		潰瘍形成	0	0	0	1		
		肝：限局性壊死	15	4	2	1		
		増殖性胆管炎	12	12	12	15		
		炎症性細胞浸潤	17	13	7	8		
		精囊：分泌減少	0	0	0	1		
雄	管腔内に精子	0	0	0	2			
	精巢：ライディヒ細胞増生	0	1	0	0			
	精細管変性	0	1	0	0			
	雌	肝：限局性壊死	1	3	0	1		
		増殖性胆管炎	2	3	1	0		
		炎症性細胞浸潤	13	9	11	15		

Student's t-test * : 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 3. 繁殖毒性試験結果

世 代			親 : P 児 : F1				
投 与 量(ppm)			0 (対照群)	60	300	1500	
性比(雄%)	1日		50.3	46.3	51.4	48.3	
	22日		52.9	44.9	54.1	48.3	
出生時の生存児動物数(%)			290/301(95.4)	240/247(97.0)	251/252*(99.5*)	259/260*(99.7*)	
全例生存出産腹数			20/26	19/24	22/23	24/25	
生後22日の生存児動物数			242/290(80.5)	205/240(86.0)	209/251(83.0)	238/259**(92.3*)	
生後22日の全例生存腹数			11/26	13/24	11/23	19/25*	
生後5日	生存率(%)		95.4	97.0	99.5*	99.7*	
	同腹児数		11.2	10.0	10.9	10.4	
	同腹児重量(g)		62.9	57.6	62.7	61.1	
生後9日	生存率(%)		82.5	88.8	85.7	92.3*	
	同腹児数		9.5	8.7	9.8	9.5	
	同腹児重量(g)		80.8	78.4	80.9	87.1	
生後11日	生存率(%)		80.5	87.4	83.4	92.3*	
	同腹児数		10.1	9.4	10.0	9.9	
	同腹児重量(g)		164.4	167.9	170.6	161.5	
生後16日	生存率(%)		80.5	87.4	83.4	92.3*	
	同腹児数		10.1	9.4	10.0	9.9	
	同腹児重量(g)		252.4	257.3	258.1	228.9	
生後20日	生存率(%)		80.5	86.0	83.0	92.3*	
	同腹児数		10.1	9.3	10.0	9.9	
	同腹児重量(g)		397.5	400.8	396.7	325.4**	
生後29日	生存率(%)		80.3	85.7	83.0	91.0*	
	同腹児数		10.0	9.3	10.0	9.8	
	同腹児重量(g)		739.1	730.9	738.2	595.6**	
一 般 状 態			—	—	—	—	
動 物	児動物体重 (g)	1 F	雄	6.0	6.1	5.9	6.1
			雌	5.5	5.7	5.6	5.7
		5 F	雄	8.1	8.9*	8.4	8.9*
		(補正值)	雌	7.7	8.4*	7.9	8.4*
		11日	雄	16.7	18.5**	17.7	16.7
		(補正值)	雌	16.0	17.5*	16.5	15.9
		16日	雄	26.0	28.6**	27.0	24.0*
		(補正值)	雌	25.0	27.2*	25.7	22.9*
		22日	雄	41.1	45.2**	42.1	34.3**
		(補正值)	雌	39.5	43.0*	39.3	32.8**
		29日	雄	77.0	83.5**	78.1	63.9**
		(補正值)	雌	72.2	77.0*	72.9	60.1**
臓 器 重 量	精 巢	終了時体重(g)		76.5	88.9	85.1	66.0
		絶対重量(g)		0.53	0.64*	0.60	0.53
		対体重比(%)		0.68	0.72	0.70	0.80
		体重補正重量(g)		0.55	0.56	0.55	0.64**
	精 巢 上 体	絶対重量(g)		0.11	0.09	0.10	0.09
		対体重比(%)		0.15	0.11	0.12	0.13
		体重補正重量(g)		0.11	0.09*	0.10	0.10
		肝	絶対重量(g)		4.1	4.8*	4.8*
		対体重比(%)		5.3	5.4	5.6	5.9
		体重補正重量(g)		4.2	4.3	4.5	4.6**
	雌 肝	終了時体重(g)		71.5	83.9	74.7	63.5
		絶対重量(g)		3.8	4.8**	4.0	3.9
対体重比(%)			5.3	5.7	5.3	6.2	
体重補正重量(g)			3.9	4.1	3.8	4.4**	
肉眼的病理所見		雄	—	—	—	—	
		雌	—	—	—	—	
病理組織学的所見		雄	肝：壊死巣	壊死巣(0)	壊死巣(0)	壊死巣(1)	
		雌	—	—	—	—	

Student's t-test * : 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4. 繁殖毒性試験結果

世 代			親 : F1 児 : F2								
投 与 量(ppm)			0 (対照群)		60		300		1500		
供 試 動 物 数			雄	26		26		26		26	
			雌	26		26		26		26	
検体摂取量 (mg/kg/day)	生育期間	雄	0		6.3		31.7		168.4		
		雌	0		6.7		33.2		179.4		
	妊娠期間	雄	0		5.1		25.2		134.3		
		雌	0		14.3		69.4		385.8		
一般状態			雄	-		-		-		-	
			雌	-		-		-		-	
死 亡 率			雄	2/26		1/26		0/26		1/26	
			雌	2/26		0/26		1/26		3/26	
親 動物	生育期間 の体重(g) (補正体重)	1週 7週	78.6	(372.8)	85.2**	(351.8**)	79.4	(352.4**)	64.6**	(335.9**)	
		2週 8週	(126.2)	(402.3)	(127.0)	(379.1**)	(124.3)	(379.3**)	(120.6**)	(362.5**)	
		3週 9週	(183.2)	(423.2)	(182.3)	(401.8**)	(178.0*)	(400.4**)	(171.0**)	(379.1**)	
		4週 10週	(235.7)	(445.8)	(233.6)	(420.6**)	(230.8)	(422.3**)	(220.9**)	(398.1**)	
		5週 11週	(292.6)	(466.9)	(284.0*)	(439.7**)	(280.0**)	(439.3**)	(267.7**)	(411.0**)	
		6週	(336.6)		(321.2**)		(319.4**)		(309.2**)		
	妊娠期間 の体重(g) (補正体重)	1週 7週	73.9	(222.0)	80.3**	(214.8)	74.3	(217.5)	61.0**	(199.5**)	
		2週 8週	(111.4)	(233.8)	(111.2)	(229.1)	(111.2)	(230.9)	(108.1**)	(207.7**)	
		3週 9週	(147.4)	(239.6)	(144.8)	(238.0)	(145.3)	(238.5)	(141.9*)	(217.2**)	
		4週 10週	(172.6)	(245.8)	(167.2*)	(245.8)	(168.9)	(248.2)	(159.6**)	(226.9**)	
		5週 11週	(193.5)	(254.3)	(187.8)	(254.8)	(191.9)	(256.5)	(177.8**)	(233.1**)	
		6週	(209.5)		(204.7)		(206.0)		(188.0**)		
	哺乳期間 の体重(g) (補正体重)	1日 15日	259.4	(316.9)	264.5	(315.9)	261.1	(312.4)	223.2**	(303.6**)	
		8日 22日	(284.2)	(388.2)	(284.1)	(389.0)	(279.9)	(380.0)	(275.0**)	(370.0*)	
1日 16日		308.9	(335.3)	309.5	(329.3)	301.9	(338.5)	265.0**	(323.2*)		
哺乳期間 の体重(g) (補正体重)	5日 22日	(308.9)	(329.3)	(315.2*)	(330.7)	(313.4)	(336.7*)	(306.1)	(330.3)		
	11日 29日	(327.6)	(314.9)	(330.8)	(315.4)	(332.0)	(321.2)	(323.4)	(325.3*)		
動物	生育期間 の摂取量 (g/day)	1週 6週	17.6	31.5	18.9**	31.0	18.3	30.3	15.4**	28.1**	
		2週 7週	24.3	31.9	25.5*	31.3	24.4	30.4*	21.6**	27.4**	
		3週 8週	27.6	30.9	28.6	30.9	27.0	29.3*	25.2**	27.2**	
		4週 9週	30.3	30.2	30.3	30.7	29.2*	29.3	27.5**	26.7**	
		5週 10週	30.8	30.3	30.2	30.2	29.6*	29.3	28.0**	26.1**	
	妊娠期間 中の摂取量 (g)	1週 6週	15.6	20.8	16.6*	21.4	16.1	21.0	13.9**	18.9**	
		2週 7週	20.4	20.6	21.3	21.5	20.5	20.5	18.8**	18.9**	
		3週 8週	20.6	19.9	21.2	21.2**	20.4	20.2	19.3*	18.9	
		4週 9週	21.1	19.5	21.4	20.6	20.9	20.0	20.1	19.6	
		5週 10週	20.4	19.4	20.7	20.5*	20.3	19.9	18.5**	18.2**	
	哺乳期間 中の摂取量 (g)	1週 3週	24.5	26.8	24.5	26.7	23.5	26.8	22.3**	23.6**	
		2週	28.7		28.4		27.2		25.8**		
	哺乳期間 中の摂取量 (g)	1週 3週	37.5	83.9	39.4	77.3	36.5	79.1	37.5	80.0	
		2週 4週	62.2	143.5	64.9	139.0	59.8	133.8	58.9	131.3	

Student's t-test * : p<0.05, ** : p<0.01

- : 著変なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 4. 繁殖毒性試験結果 (つづき)

世 代				親 : F1 児 : F2								
投 与 量(ppm)				0(対照群)		60		300		1500		
飼料効率 g体重 /100g 飼料 (1)	1-4週	9-10週	雄	31.05	10.44	29.49**	9.14*	29.56**	9.57	8.93**	8.15**	
				15.04	19.66	14.03*	18.52**	14.50	18.84**	13.85*	18.00**	
	5-8週	1-10週	雌	22.28	5.40	20.57**	5.81	21.95	6.39	20.70**	6.03	
				7.97	13.08	8.24	12.56*	8.07	13.15	7.60	12.40*	
交配成績	同居期間 (日)			2.23		3.44		3.57		2.52		
	妊娠期間 (日)			22.1		22.1		22.2		22.1		
	雄の妊孕率(%)			24/24(100)		24/25(96.0)		23/25(92.0)		23/23(100)		
	受胎率(%)			24/24(100)		26/26(100)		25/26(96.2)		23/23(100)		
親 臓 器 動 重 量 物	雄	終了時体重(g)		574.5		567.0		542.6		461.6		
		精巢	絶対重量(g)		3.56		3.72		3.43		3.42	
			対体重比(%)		0.62		0.66		0.64		0.74	
			体重補正重量(g)		3.53		3.68*		3.43		3.47	
		精巢 上体	絶対重量(g)		1.49		1.48		1.46		1.37**	
			対体重比(%)		0.26		0.26		0.27		0.30	
	体重補正重量(g)		1.45		1.45		1.46		1.44			
	肝	絶対重量(g)		22.0		21.7		21.5		21.6		
		対体重比(%)		3.8		3.8		4.0		4.7		
		体重補正重量(g)		20.8		20.7		21.3		23.9**		
	雌	終了時体重(g)		308.3		314.7		309.2		272.7		
		肝	絶対重量(g)		13.8		14.6		14.4		14.6	
対体重比(%)			4.5		4.6		4.7		5.4			
体重補正重量(g)			13.3		13.7		13.9		16.5**			
肉眼的 病理 所見	雄	胆管 : 拡張		0		0		0		11		
	雌	子宮 : 着床痕なし		1		0		1		1		
病理 組織学 的 所見 (1)	雄	胆管 : 拡張		0		0		0		11		
		上皮過形成		0		0		0		10		
		胆管炎		0		0		0		11		
		管腔内の好塩基性沈着物		0		0		0		3		
		潰瘍形成		0		0		0		10		
		肝 : 増殖性胆管炎		2		7		1		17		
(1)	雌	肝 : 増殖性胆管炎		3		1		0		3		

Student's t-test * : p<0.05、** : p<0.01

— : 著変なし

(1) : Cochran-Armitageの検定で用量相関性がないことを確認

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 5. 繁殖毒性試験結果

世代		親：F1 児：F2				
投与量(ppm)		0(対照群)	60	300	1500	
性比(雄%)	1日	51.9	47.3	55.7	52.4	
	22日	52.8	47.3	56.0	50.8	
出生時の生存児動物数(%)		285/288(99.2)	315/324(97.6)	280/284(98.8)	252/256(98.3)	
全例生存出産腹数		21/24	20/26	21/25	19/23	
生後22日の生存児動物数(%)		269/285(95.0)	298/315(93.1)	268/280(96.6)	242/252(96.5)	
生後22日の全例生存腹数		13/24	15/26	19/25	17/23	
生後1日	生存率(%)	99.2	97.6	98.8	98.3	
	同腹児数	11.9	12.1	11.2	11.0	
	同腹児重量(g)	71.4	72.2	67.5	67.9	
生後5日	生存率(%)	95.3	94.9	96.9	96.5	
	同腹児数	11.3	11.7	10.8	10.5	
	同腹児重量(g)	101.9	102.9	92.0	96.4	
生後11日	生存率(%)	95.3	93.8	96.6	96.5	
	同腹児数	11.3	11.5	10.7	10.5	
	同腹児重量(g)	207.0	204.8	191.0	182.0*	
生後16日	生存率(%)	95.0	93.5	96.6	96.5	
	同腹児数	11.2	11.5	10.7	10.5	
	同腹児重量(g)	297.8	292.3	275.3	248.7**	
生後22日	生存率(%)	95.0	93.1	96.6	96.5	
	同腹児数	11.2	11.5	10.7	10.5	
	同腹児重量(g)	463.5	440.6	412.7*	348.3**	
生後29日	生存率(%)	95.0	93.1	96.6	96.5	
	同腹児数	11.2	11.5	10.7	10.5	
	同腹児重量(g)	866.9	826.2	779.0	649.3**	
一般状態		—	—	—	—	
動物	1日	雄	6.2	6.3	6.3	6.4
		雌	5.9	5.9	5.9	6.1
	5日	雄	9.4	9.5	8.8	9.3
		雌	9.0	9.0	8.4*	8.8
	11日	雄	19.1	19.0	18.4	17.6*
		雌	18.5	18.1	17.9	16.9**
	16日	雄	27.6	27.4	26.7	24.2**
		雌	26.6	26.0	25.9	23.2**
	22日	雄	42.9	41.9	40.2	34.1**
		雌	41.5	39.7	38.8*	32.6**
	29日	雄	81.2	78.5	76.4*	63.9**
		雌	75.8	72.1*	71.3*	60.5**
臓器重量	剖検時体重(g)		79.4	78.2	74.8	65.4
	精巣	絶対重量(g)	0.56	0.56	0.52	0.48*
		対体重比(%)	0.70	0.71	0.69	0.74
		体重補正重量(g)	0.52	0.53	0.52	0.55
	精巣上体	絶対重量(g)	0.07	0.08	0.08	0.06
		対体重比(%)	0.09	0.11	0.11	0.10
		体重補正重量(g)	0.07	0.08	0.08	0.07
	肝	絶対重量(g)	4.4	4.5	4.1	4.1
		対体重比(%)	5.5	5.4	5.5	6.1
		体重補正重量(g)	4.2	4.1	4.2	4.7**
	雌	終了時体重(g)	79.7	73.7	73.9	63.8
		絶対重量(g)	4.3	4.0	4.2	3.8
対体重比(%)		5.4	5.4	5.7	5.9	
体重補正重量(g)		3.9	3.9	4.1	4.3**	
肉眼的の病理所見		雄	—	—	—	
		雌	—	—	—	
病理組織学的所見(1)		雄	—	—	—	
		雌	—	—	—	

Student's t-test * : p<0.05, ** : p<0.01

— : 著変なし、(1) : Cochran-Armitageの検定で用量相関性がないことを確認

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。