

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。

4) ラットにおける 28 日間反復暴露吸入毒性試験

(資料No.T-参考 1)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験動物：Tif:RAIf 系ラット(SPF) (Sprague-Dawley 由来)、約 8 週齢、1 群雌雄各 5 匹

開始時体重：雄 177~199g、雌 168~202g、

試験構成および動物数

エアロゾル濃度 (mg/m ³)		0 (対照群)	55	210	710
雄	主群	5	5	5	5
	回復群	5	—	—	5
雌	主群	5	5	5	5
	回復群	5	—	—	5

回復群は、最終曝露終了後 20 日目に屠殺した。

試験期間：28 日間暴露、回復群についてはその後 20 日間観察

試験方法：固形化した被験物質をブラシ擦刷によりダスト化し、2 回のサイクロンを通過させ、均一の粒子径としたダスト雰囲気 (エアロゾル) を作り、個体別鼻部暴露型吸入チャンバーで毎分 2L の暴露気体の通過量 (1.25 Metre/sec) で毎日 4 時間、毎週 7 日間、4 週間連続して暴露した。雌雄各 30 匹を、主群および回復群に 1 群各 5 匹を配した。

[暴露濃度設定根拠]；

暴露条件；

設定エアロゾル濃度 (mg/m ³)	0 (対照群)	55	210	710
実測エアロゾル濃度	0	57±13	206±13	706±19
質量空気力学中位径 (µm)	—	1.9 - 5.3	1.6 - 5.0	2.0 - 6.0
幾何学的標準偏差 (µm)	—	1.6 - 2.8	1.5 - 2.7	1.8 - 2.7
7 µm 以下の粒子の割合 (%w/w)	—	89±9	89±8	86±10
3 µm 以下の粒子の割合 (%w/w)	—	56±14	57±13	52±11
暴露チャンバー温度 (°C)	23.4~23.8			
相対湿度 (%)	34~71			
酸素濃度 (%)	21.0±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。

試験項目および結果：

死亡率；生死を毎日1回観察した。

投与群のいずれにおいても死亡は認められず、全例とも暴露終了時にまで生存した。

一般状態；一般状態を毎日2回、週末は1回観察した。

投与群において脱毛、呼吸困難、円背位、自発運動の低下などが認められた。この発現時期、程度および継続は、暴露濃度に応じたものであった。

体重変化；毎週1回、週の半ばに全ての生存動物の体重を測定した。

暴露終了時に試験群の各群の雄全例において軽微な体重低下が認められたが、暴露濃度との相関性は認められず、回復群（高用量）の回復期間終了時には正常に復していた。雌においては、暴露期間および回復期間を通じて対照群と大きな差はなく投与の影響は認められなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週1回測定した。また、週間摂餌量を週半ばの体重で除して飼料効率を算出した。

暴露期間および回復期間を通じて統計学的に有意な、あるいは暴露に影響を受けた摂餌量あるいは飼料効率は認められなかった。

血液学的検査；各群雌雄全例について、暴露終了時に、また回復群については回復2週間経過後に、眼窩静脈洞からキャピラリーチューブにより採血し、血小板数、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、MCV、MCH、総白血球数、白血球百分率およびプロトロンビン時間を測定した。なお、抗凝固剤として血液学的検査にはEDTA、凝固線溶測定には3.8%クエン酸ナトリウムを用いた。

対照群と比較して統計学的に有意差がみられた検査項目を表1に示した。

暴露期間終了時に710 mg/m³暴露群の雄においてのみ赤血球項目（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）にわずかな増加が認められた。回復期間終了時には対照群と同等のものとなっていた。

赤血球項目に増加がみられたが、これらの変化の程度は軽微なものであり、赤血球平均恒数に変動がなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

その他の項目にも統計学的有意差がみられたが、変化の程度が小さいこと、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。

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. 血液学的検査

検査 時期	性別	雄			雌		
	暴露量(mg/m ³)	55	210	710	55	210	710
5週	赤血球数			106 ↑			
	ヘモグロビン濃度			105 ↑			
	ヘマトクリット値			105 ↑			
	白血球数			98 ↓			
	異型リンパ球		600 ↑				
	血小板数		102 ↑				102 ↑

↑ ↓ : p<0.05 (多重比較)

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表す。

血液生化学的検査；各群雌雄全例について、曝露終了時に、また回復群については回復2週間経過後に採血し、グルコース、尿素窒素、アルカリホスファターゼ (ALP)、SGOT、SGPT、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、総コレステロール、ナトリウム、カルシウム、カリウム、無機リンを測定した。
なお、抗凝固剤としてヘパリンを使用した。

対照群と比較して統計学的に有意差がみられた検査項目を表2に示した。

統計学的有意差が各項目で散見されたが、変化の程度が小さいこと、用量相関性がみられないこと、あるいは変動に一貫性がみられないことから、投与の影響とは考えられなかった。

表2. 血液生化学的検査

検査 時期	性別	雄			雌		
	暴露量(mg/m ³)	55	210	710	55	210	710
5週	グルコース				91 ↓		
	尿素窒素						101 ↑
	グロブリン						107 ↑
	総タンパク	104 ↑		103 ↑			
	A/G比						93 ↓
	アルブミン	105 ↑		105 ↑			
	コレステロール	115 ↑		115 ↑			
	ナトリウム		99 ↓				101 ↑
	カリウム						99
	カルシウム			101 ↑			104 ↑
	無機リン						115 ↑
	SGOT					98 ↓	
	ALP	130 ↑		104 ↑			

↑ ↓ : p<0.05 (多重比較)

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表す。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、エーテル麻酔下に採血、放血致死させ、脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、性腺、脾、甲状腺、肺、前立腺、下垂体、子宮を採取し、その重量を測定した。体重比および脳重比も算出した（回復群は、20日間の休薬期間後に実施）。

対照群と比較して統計学的に有意差を示した項目は、55および710 mg/m³暴露群雄の下垂体重量の低下、210および710 mg/m³暴露群雌の肝重量の増加のみであった。回復群において有意な変化は認められなかった。

いくつかの臓器において体重比および脳重比に有意差が認められたが、暴露濃度との明確な関連性は認められなかった。

肉眼的病理検査；暴露終了時および回復期間終了時に全生存動物を対象として肉眼的病理検査を実施した（回復群は20日間の休薬期間後に実施）。

対照群および投与群の全動物において、検体暴露に関連した肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、病理組織学的検査を実施した。

副腎、骨髄、食道、心、腎、肝、肺、縦隔膜および腸間膜リンパ節、膝窩リンパ節、乳腺、骨格筋、関節を含む大腿骨、眼および視神経、脳、甲状腺および上皮小体、下垂体、前立腺、皮膚、小腸、大腸、脾、脊髄、脾、胸骨（骨髄を含む）、大動脈、顎下唾液腺、胃、気管支、胸腺、膀胱、精囊、精巣、精巣上体、膾、子宮、卵巣、眼窩部涙腺、眼窩外涙腺、ジンバル腺、舌を含む鼻腔部および肉眼的病変部位を採取して緩衝4%ホルマリン液に保存した。

710 mg/m³暴露群の雌の5例中2例において副腎皮質実質細胞のアポトーシスを伴う軽微なリンパ球浸潤が認められた。同所見は、同暴露群の回復群の5例中1例にも認められた。また、55 mg/m³暴露群雌の暴露直後剖検例の5例中1例にも認められた。肝の細胞質空胞化が認められたが、これは給餌時期と屠殺までの時間のばらつきなど投与とは関係のない要素により生じたものであった。

その他に認められた所見はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与に関連した変化とは認められなかった。

以上の結果から、シロマジンの28日間吸入暴露試験において、55 mg/m³暴露群で一般状態に所見が認められたが、その程度からこれをNOELと考えた。なお、認められた所見は、回復期間後に正常に復するものであった。

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

(6) 反復投与神経毒性

試験未実施

ラットを用いた90日間反復経口毒性試験からの考察で対応

(資料No.T-19)

ラットを用いた90日間反復経口毒性試験は、神経毒性に関する観察項目を網羅しており、試験実施状況および試験成績から十分な神経毒性情報を得ることができる。本試験成績では神経毒性を示す所見がなく、かつ既知神経毒性物質と化学構造に相関性がないことから反復投与神経毒性試験は実施しなかった。

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

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

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

(7) 慢性毒性および発がん性

(資料No.T-20)

1) イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

試験機関：ノバルティスグループ

プロテクション社

(スイス国) [GLP対応]

報告書作成年：1997年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬 雄：21～25週齢 雌：23～24週齢、1群雌雄各4匹

開始時体重範囲 雄7.8～11.1kg、雌7.7～11.0kg

試験期間： 12か月間（1996年3月4日～1997年3月4日）

投与方法： 検体を50、200、800および3500ppmの濃度で飼料に混入して、1日あたり350gの飼料を約3時間与え、12か月にわたり摂食させた。飼料は1か月ごとに調製し、検体混入飼料は試験期間中、紙袋またはステンレス容器に保管した。
対照群には検体を添加していない飼料を同様に投与した。

(投与量設定根拠)：

試験項目および結果：

死亡率；毎日（1日2回）観察した。

3500ppm投与群の雌1匹（No.40）が投与21日（3週）に死亡した。

200ppm投与群の雄1匹（No.10）は、皮膚損傷による疼痛のため攻撃性行動が26週から観察され、以後攻撃性が高まったため投与197日（29週）に屠殺した。この動物は26週始めに右後肢内側（表在性痂皮形成による発赤）、陰囊（発赤、おそらく挫傷によるもの）および鼻口部に皮膚損傷が認められた。

一般症状；一般症状を毎日1回観察した。

3500ppm投与群雌雄で嘔吐が高頻度にみられた。雌の1匹で顕著であり、主にこの動物によるものと考えられた。

下痢が対照群を含む各投与群で間欠的に認められたが、投与との関連はなかった。また外傷、脱毛、皮膚変化、嘔吐および血便がみられたが、いずれも散発的で用量相関性のないことから、検体投与に関連するものではないと考えられた。

体重変化；週1回体重を測定した。

3500ppm投与群の雌で、試験開始時に軽度な体重増加抑制が認められた。

その他の投与群には投与による影響は認められなかった。

摂餌量；毎日摂餌量を測定し、週平均として記録した。

3500ppm投与群の雌では、平均摂餌量の軽度低下が試験開始から5週の間みられたが、これ以後は対照群と比較して同等であった。

その他の投与群には投与の影響は認められなかった。

摂餌効率；摂餌効率（単位：g/kg/day）は次式を用いて算出した。

$$\text{摂餌効率} = \frac{\text{週あたり摂餌量(g)}}{\text{体重(kg)} \times 7 \text{日}}$$

3500ppm投与群の雌で、試験期間の開始5週間での摂餌量の変化を反映して低値を示した。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、週あたりを基準にして、検体摂取量を被験物質濃度の分析値で補正し、算出した。

表1. 検体摂取量

投与量(ppm)		50	200	800	3500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.37	5.74	22.8	97.3
	雌	1.47	6.03	24.6	110

血液学的検査；全ての生存動物を対象に、投与開始前、投与4、8、13、26および56週に一晩絶食した動物の頸静脈より採取した血液を用いて下記の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、赤血球容積分布幅（RDW）、赤血球ヘモグロビン（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、ヘモグロビン濃度分布幅（HDW）、白血球数、白

血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間、網状赤血球数

対照群と比較して、統計学的に有意差がみられた項目および対照群に対する変動率(%)を表2に示す。

3500ppm投与群の雌雄で、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCVおよびMCHの低下ならびに赤血球数の低下傾向による軽度の低色素性および小血球性貧血が認められた。800ppm投与群の雄でも同様の変化が認められたが、MCVおよびMCHには変化が認められなかった。

800ppmおよび3500ppm投与群の雄で、血小板数の有意な高値が認められたが、試験前の値と比較して顕著な差はなかった。

その他にも統計学的有意差がみられたが、対照群および/または試験前の値と同等であること、用量相関性がみられないこと、投与期間との関連性がみられないことから、毒性学的意義がない変化と考えられた。

表2. 血液学的検査

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		50	200	800	3500	50	200	800	3500
検査動物数	週	4	4/3 a	4	4	4	4	4	4/3 b
	赤血球数	4			89 ↓	89 -			
8									93 ↓
13				92 ↓					
ヘモグロビン濃度	-1			92 ↓					
	4			86 ↓	83 ↓				
	8			90 ↓	88 -				88 ↓
	13			89 ↓	85 ↓				88 ↓
	26			87 ↓	84 ↓				91 ↓
	52								87 ↓
ヘマトクリット値	-1			93 ↓					
	4			86 ↓	84 ↓				
	8			91 ↓	89 -				88 ↓
	13			90 ↓	86 ↓				88 -
	26			89 ↓	86 ↓				91 ↓
	52								86 ↓
MCV	4		97 ↓		94 ↓				96 ↓
	8		98 ↓		94 ↓				95 ↓
	13				93 ↓				93 ↓
	26				93 ↓				92 ↓
	52				93 ↓				93 ↓
RDW	26				108 ↑				104 ↑
MCH	4				93 ↓				97 ↓
	8		97 ↓		93 ↓				95 ↓
	13				92 ↓				93 ↓
	26	94 ↓	96 ↓	95 ↓	91 ↓				92 ↓
	52				91 ↓				94 ↓
MCHC	-1								101 ↑
	26	97 ↓							
	52		99 ↓	98 ↓	97 ↓			104 ↑	
HDW	-1								101 ↑
	26				109 ↑				
網状赤血球数	-1							83 ↓	
	4				68 ↓				
	8				76 ↓				
	13							63 ↓	
	26							73 ↓	
白血球数	4			60 ↓	67 -				
	13	146 ↑							
	26	191 ↑	189 ↑	207 ↑					
	52	126 ↑							

Wilcoxonの検定 (↑ ↓ : p<0.05)

Jonckheereの検定 (+ - : p<0.01)

a : 雄1匹 (No.10) を投与197日 (29週) に屠殺した。

b : 雌1匹 (No.40) が投与21日 (3週) に死亡した。

表2. 血液学的検査 (つづき)

性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	50	200	800	3500	50	200	800	3500
検査動物数	週	4	4/3 a	4	4	4	4	4	4/3 b
好中球比	-1			113 ↑					
	8			123 ↑					
	26	123 ↑	132 ↑	134 ↑	120 ↑				
	52					85 ↓			
好酸球比	4				232 ↑				
	8			40 ↓					
	26	64 ↓		39 ↓					
	52							188 ↑	
好塩基球比	8				50 ↓			160 ↑	
	13				40 ↓				
	26	33 ↓			33 ↓				
リンパ球比	-1			87 ↓					
	8	81 ↓		82 ↓					
	13						85 ↓	84 ↓	
	26	70 ↓	49 ↓	53 ↓	67 ↓				
単球比	4			75 ↓		125 ↑		150 ↑	
	13			76 ↓					
	26		130 ↑						
	52			60 ↓					
LUC (分類不能な細胞)	-1		57 ↓						
	13				40 ↓				
	26	56 ↓	56 ↓	44 ↓	22 ↓				
好中球数	4			59 ↓					
	8	157 ↑							
	13	164 ↑							
	26	240 ↑	324 ↑	281 ↑	195 ↑				
好酸球数	26		161 ↑						
好塩基球数	4			43 ↓	43 ↓	123 ↑			
	8			60 ↓	44 ↓				
	13				42 ↓				
リンパ球数	-1			75 ↓					
	4			65 ↓					64-
	8			70 ↓				70 ↓	
	13							72 ↓	
	26							72 ↓	72-
単球数	-1								182 ↑
	4			45 ↓	63 ↓				
	13			69 ↓					
	26		310 ↑						
	52			50 ↓					
LUC (分類不能な細胞)	13				54-				
血小板数	8			115 ↓	137 ↓				
	13			125 ↓	159 ↓				127 ↑
	26				165 ↓				
	52			135 ↑	147 ↑				
プロトンピン時間	4				132 ↑	114 ↑			123 ↑
	26			113 ↑					

Wilcoxonの検定 (↑ ↓ : p<0.05)

Jonckheereの検定 (+ - : p<0.01)

a : 雄1匹 (No.10) を投与197日 (29週) に屠殺した。
b : 雌1匹 (No.40) が投与21日 (3週) に死亡した。

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

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（GOT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（GPT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、 γ -グルタミルトランスペプチターゼ（GGT）、クレアチンキナーゼ

対照群と比較して統計学的に有意差のみられた項目および対照群に対する変動率（%）を表3に示す。

800ppmおよび3500ppm投与群の雌雄では、グロブリンの高値およびA/G比の低値を伴う血漿タンパクの高値が認められた。3500ppm投与群の雄では、トリグリセライドおよびクレアチンキナーゼの低値が認められ、3500ppm投与群の雌では、26および52週時にクロールの高値が認められた。3500ppm投与群の雌（No.39）では、投与終了時に、ALP、GPTおよびGGTの増加が認められた。

200ppm投与群の雄では、グロブリンの高値およびA/G比の低値を伴う血漿タンパクの高値がみられた。しかし、雄の200ppm投与群のグロブリンおよびA/G比は、投与開始前の測定においてグロブリンの高値およびA/G比の低値を示していたことから、雄の200ppm投与群におけるグロブリンおよびA/G比の変化には毒性学的意義はなく投与の影響とは考えられなかった。

投与群におけるその他の血液生化学的パラメータの値は、対照群および/または試験前の値と同等であり、毒性学的意義が認められる程の差ではなく、また、これらの変化には投与量および投与期間との関連がなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

表 3. 血液生化学的検査

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		50	200	800	3500	50	200	800	3500
検査動物数	週	4	4/3 a	4	4	4	4	4	4/3 b
グルコース	1		107 ↑						
	4					91 ↓			
	52								116 ↑
尿素	26								84 ↓
クレアチニン	26				87 ↓				
総ビリルビン	8							80 ↓	
	26			66 ↓					
総タンパク	4								110 ↑
	8			106 ↑	108 ↑				107 +
	13		110 ↑		108 ↑				
	26			108 ↑	106 ↑	94 ↓		110 ↑	106 +
	52		108 ↑		106 ↑	94 ↓			
グロブリン	-1	107 ↑	111 ↑					109 ↑	
	4		114 ↑		114 ↑			117 ↑	122 ↑
	8		113 ↑		117 ↑				115 ↑
	13	112 ↑	118 ↑	113 ↑	122 ↑				
	26		120 ↑	131 ↑	123 ↑		86 ↓		
	52				117 ↑				
A/G 比	-1		90 ↓						
	4		90 ↓		85 ↓			86 ↓	84 ↓
	8				87 ↓				87 ↓
	13	83 ↓	88 ↓	89 ↓	80 ↓				85 -
	26		76 ↓	70 ↓	75 ↓				
コレステロール	4							87 ↓	
	8					87 ↓			
	13								79 -
トリグリセライド	4				45 ↓		140 ↑		
	8				63 ↓				
	13				67 ↓				
	26		142 ↑						
	52	134 ↑					149 ↑		
リン脂質	4							89 ↓	
	8					90 ↓			
	26					91 ↓			
ナトリウム	4				99 ↓				
カリウム	8				92 ↓			84 ↓	
カルシウム	52				105 ↓				
クロール	8	102 ↑							
	26								104c
	52								105 ↑
無機リン	13				118 ↑				

Wilcoxon の検定 (↑ ↓ : p<0.05)

Jonckheere の検定 (+ - : p<0.01)

a : 雄 1 匹(No.10)を投与 197 日(29 週)に屠殺した。

b : 雌 1 匹(No.40)が投与 21 日(3 週)に死亡した。

c : 統計学的に有意差はみられなかった。

表3. 血液生化学的検査 (続き)

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		50	200	800	3500	50	200	800	3500
検査動物数	週	4	4/3 a	4	4	4	4	4	4/3 b
	GOT	-1		112 ↑		82 ↓			
8									151 ↑
13									137 ↑
26									182 ↑
GPT	-1	143 ↑	138 ↑						
	8		115 ↑						
	13	207 ↑							146 ↑
	26			68 ↑					
	52	289 ↑							
ALP	-1		76 ↓						
	4		75 ↓	81 ↓	74 ↓				
	8		82 ↓						
	13		79 ↓	84 ↓	74 ↓				
GGT	4				59 ↓				
	8				89 ↓				
	13	82 ↓							
	26		82 ↓						
クレアチンキナーゼ	4				65 ↓				
	8				56 ↓				
	13				54 ↓				
	26					143 ↑			

Wilcoxon の検定 (↑ ↓ : p<0.05)

Jonckheere の検定 (+ - : p<0.01)

a : 雄 1 匹(No.10)を投与 197 日(29 週)に屠殺した。

b : 雌 1 匹(No.40)が投与 21 日(3 週)に死亡した。

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、色、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球、沈渣

対照群と比較して統計学的に有意差のみられた項目および対照群に対する変動率 (%)を表4に示す。

定性的および定量的に検査した尿パラメータには、投与による影響は認められなかった。

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

表4. 尿検査

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		50	200	800	3500	50	200	800	3500
検査動物数	週	4	4/3 a	4	4	4	4	4	4/3 b
	26		101 ↑		101 ↑				
比重	52					98 ↓			99 ↓
	8	74 ↓		77 ↓					
pH	52					117 ↑			
	4								c
蛋白	52					d		25 ↓	
	52			47 ↓					

Wilcoxonの検定 (↑ ↓ : p<0.05)

a : 雄1匹 (No.10) を投与197日 (29週) に屠殺した。

b : 雌1匹 (No.40) が投与21日 (3週) に死亡した。

c : 対照群の値が0であるので、対照群に対する変動率(%)が求められない。

d : 本投与群の値が0であるので、対照群に対する変動率(%)が求められない。

眼科学的検査；投与開始前および終了時にすべての生存動物に対して実施した。外部検査、水晶体、虹彩、眼底、瞳孔反射および第三眼瞼を検査した。

結膜、強膜、角膜、水晶体および眼底の検査ならびに瞳孔反射の投与に関連した変化は認められなかった。

第三眼瞼の詳細な検査で、嚢胞性結膜炎が認められた。投与群と対照群を比較して病変の強さには差が認められなかった。したがって、この変化は投与によるものとは考えられなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

体重 (放血後)、脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、卵巣、精巣、脾、甲状腺 (上皮小体を含む)

統計学的有意差の認められた項目と対照群に対する変動率(%)を表5に示す。

3500ppm投与群の雌雄で、心および肝の絶対重量および対体重比の増加が認められた。また、800ppmの投与群の雌では、心および肝の対体重比の増加が認められた。3500ppm投与群の雌では、腎の対体重比に軽度の増加が認められた。3500ppm投与群で認められた心および腎の重量変化は、病理組織学的変化と関連していた。脳重量 (800ppm投与群の雄、50ppm投与群の雌) および胸腺重量 (50ppm投与群の雌) の増加ならびに脾重量の減少 (800ppm投与群の雌) に統計学的有意差が認められたが、用量に関連した変化が認め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変化ではないと考えられる。

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

表5. 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		50	200	800	3500	50	200	800	3500
検査動物数		4	3	4	4	4	4	4	3
体重				91 ↓					
脳	重量			110 ↑		107 ↑			
	対体重比			121 ↑					
心	重量				119 ↑				125 ↑ +
	対体重比				119 ↑ +			114 ↑	132 ↑ +
肝	重量								129 ↑ +
	対体重比								137 ↑ +
腎	対体重比								114 ↑ +
胸腺	重量					194 ↑			
脾	対体重比							76 ↓	

Wilcoxonの検定 (↑ ↓ : p<0.05)

Jonckheereの検定 (+ - : p<0.01)

肉眼的病理検査；死亡動物、屠殺した動物および試験期間の終了時の全生存動物について剖検を行った。

全ての肉眼的所見を表6に示す。

投与21日（3週）に死亡した3500ppm投与群の雌1匹（No.40）では、腎の大型化、肝に斑、小腸に出血が認められた。

投与197日（29週）に屠殺した200ppm投与群の雄1匹（No.10）では、腎の大型化、胸腺の小型化が認められた。

53週時の屠殺動物では、3500ppm投与群の雄3/4匹および雌2/3匹で、心筋硬化が認められた。

その他にみられた変化は、いずれも群間で発生頻度に差はなく、当研究所のビーグル犬で自然発生的に認められる変化であった。

表6. 肉眼的病理所見

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	50	200	800	3500	0	50	200	800	3500
検査動物数		4	4	3	4	4	4	4	4	4	3
心	硬化					3					2
	塊				1						
肺	斑					2	1		1		1
	結節	1		1	1		3	1	2	2	2
体表	痂皮形成			1						1	

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

皮膚、乳腺部、脾、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、膝窩リンパ節、骨髄を含む胸骨、軟骨を含む肋骨、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、肝、胆嚢、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、陰、子宮、卵巣、下垂体、副腎、上皮小体を含む甲状腺、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、視神経を含む眼、涙腺、肉眼的病変部

途中死亡/屠殺動物の病理組織学的所見を表7に、53週時屠殺動物の病理組織学的所見を表8に示す。

途中死亡・屠殺動物

投与197日（29週）に屠殺した200ppm投与群の雄1匹（No.10）には、投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。脳に液化壊死（皮質基底部および海馬に限局性の壊死巣）および腎に尿細管急性病変（尿細管上皮の刷子縁消失、空胞化、腫大および壊死を特徴とする）がみられた。脳の液化壊死の組織像は、血管に変化はみられなかったが血管障害により生じた梗塞と形態学的に類似しており、一過性の虚血による非特異的病変と考えられた。

投与21日（3週）に死亡した3500ppm投与群の雌1匹（No.40）では、腎で壊死、肝で出血および壊死等が認められた。

53週時屠殺動物

3500ppm投与群の雄3/4匹および雌2/3匹の右心房に、慢性炎症（心筋炎）が認められた。雄1匹では、さらに影響が認められた心筋に軟骨化生の病巣も認められたが、これらの変化の原因は不明であった。

3500ppm投与群の雄2/4匹および雌2/3匹で、腎尿細管に限局性慢性病変が認められた。

3500ppm投与群の雄4/4匹および雌2/3匹で、骨髄の細胞増生が認められた。

その他にも多くの変化が認められたが、これらの変化は当研究所のビーグル犬で一般的に認められる変化であり、その発生頻度または分布および形態から、投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

以上の結果より、イヌを用いた慢性毒性試験の影響として、800ppm以上の投与でグロブリンの高値およびA/G比の低値を伴う血漿タンパクの高値、軽度の低色素性小血球性貧血（雌では3500ppm）、心および肝の対体重比の増加（雄では3500ppm）が、3500ppm投与でトリグリセ

ライドおよびクレアチンキナーゼ活性の低下（雄）、クロールの高値（雌）、ALP、GPTおよびGGT活性の上昇（雌No.39）、心および肝の絶対重量の増加（雌雄）、腎の対体重比の軽度増加（雌）が認められた。

病理組織所見として、慢性炎症（心筋炎、右心房）、腎尿管に限局性慢性病変ならびに骨髄の細胞増生が認められた。

これらのことから、無毒性量は、雄で200ppm（5.74mg/kg/day）、雌で800ppm（24.6mg/kg/day）であると判断された。

表 7. 途中死亡 / 屠殺動物の病理組織学的所見

検査時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	200	800	3500	0	50	200	800	3500
	検査動物数		0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
途中死亡・屠殺	脳	液化壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心	線維化を伴う炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎	腎乳頭石灰化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		急性尿管病変	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		尿管脂肪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	膝窩リンパ節	ヘモジデリン沈着	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	頸部リンパ節	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝	脂肪化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		急性鬱血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		炎症細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		細胞質空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	卵巣	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	発達性嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	小腸	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

有意差なし (Fisherの検定)

表 8. 53 週時屠殺動物の病理組織学的所見

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	50	200	800	3500	0	50	200	800	3500
	検査動物数		4	4	3	4	4	4	4	4	4	3
53 週 時	頸部リンパ節	過形成	1	1	0	0	1	1	3	0	0	1
	涙腺	リンパ球浸潤	1	1	0	1	1	0	2	0	0	0
	心	心内膜リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		慢性炎症 (心筋炎) (右心房)	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2
	腎	腎乳頭石灰化	4	4	3	4	4	3	4	4	4	3
		尿細管円柱出現	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
		慢性炎症	0	0	0	1	0	0	1	2	2	0
		尿細管慢性病変	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2
	肝	炎症性細胞浸潤	2	2	1	1	2	2	3	0	0	2
	肺	肺胞大食細胞出現	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		慢性細気管支炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維化	0	0	1	1	0	3	0	3	3	1
		炎症性細胞浸潤	2	2	3	2	1	3	3	2	2	1
		泡沫細胞出現	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0
		リンパ管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	発達性嚢胞	1	2	0	2	2	1	1	0	0	0
	膝窩リンパ節	萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚/皮下組織	慢性炎症	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0
	骨髄	細胞増生	1	1	0	1	4	0	0	0	0	2
	前立腺	慢性炎症	2	1	0	1	1	—	—	—	—	—
	精巣上体	精子形成低下	1	1	0	0	1	—	—	—	—	—
	精巣	未成熟	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		精子形成低下	1	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	胸腺	萎縮	1	2	3	2	1	2	0	1	0	1
	甲状腺	発達性嚢胞	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0
		C細胞過形成	1	1	1	2	1	0	1	1	1	0
リンパ球浸潤		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
上皮小体	発達性嚢胞	2	2	1	1	2	1	1	1	1	2	
副腎	皮質脂肪化	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	

有意差なし (Fisherの検定)

- 2) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性 / 発がん性併合試験 (資料No.T-21)
試験機関 : IRDC (米国) [FDA GLP対応]
報告書作成年 : 1982年

検体の純度 :

試験動物 : Charles River CD 系ラット (Sprague-Dawley由来)、1群雌雄各60匹
対照群および最高投与群は、雌雄各10匹の中間屠殺群 (うち雌雄各5匹は回復群) を含めて雌雄各70匹
開始時体重範囲 ; 雄41~83g、雌45~74g

試験期間 : 24か月間 (1979年12月17日~1981年12月18日)
中間屠殺日 ; 1980年12月16日 (回復群は1か月の休業期間後、1981年1月13日に屠殺)

投与方法 : 検体を30、300および3000ppmの濃度で飼料に混入して、24か月にわたり随時摂食させた。検体混入飼料は毎週調製した。

〈投与量設定根拠〉 :

試験項目および結果 :

死亡率 ; 死亡を毎日2回観察した。

死亡率に投与群と対照群で差は認められなかった。

最終屠殺時の生存動物数を表1に示す (中間屠殺動物は除く)。

表1. 生存率

投与量 (ppm)	雄		雌	
	生存数	%	生存数	%
対照群	37/60	62	32/60	53
30	40/60	67	42/60	70
300	36/60	60	37/60	62
3000	40/60	67	35/60	58

一般状態 ; 一般状態を毎日2回観察した。

投与との関連性を示唆する一般状態の変化は、認められなかった。

体重変化；最初の13週間は週1回、その後は2週間に1回体重を測定した。なお、回復群の休薬期間中は、1週間に1回体重を測定した。

3000ppm投与群雌雄では、試験期間を通して、体重増加の抑制が認められ ($p<0.01$)、投与終了時では、対照群に比して雄では20.3%、雌で28.3%の低値を示した。

300ppm投与群の雌で体重増加抑制が認められた。300ppm投与群雌の体重増加抑制の程度はごく軽度であったことから毒性学的意義はないと考えられる。

1年投与後の回復試験群では、休薬期間中、高用量群 (11~19%) は対照群 (4~6%) に比してより体重増加がみられた。

表2、投与終了時の体重 (g)

投与量(ppm)	0	30	300	3000
雄	684	681(-0.4%)	709(+3.7%)	545 (-20.3%)
雌	453	487(+7.5%)	443 (-2.2%)	325 (-28.3%)

摂餌量および摂餌効率；各群雌雄各10匹を無作為に選出して、最初の13週間は週1回、その後は2週間に1回摂餌量を測定し、摂餌効率を算出した。なお、回復群の休薬期間中は、1週間に1回摂餌量を測定した。

3000ppm投与群雌雄で、平均摂餌量は、試験期間を通して対照群と比較して統計学的に有意 ($p<0.01$) に低下した。

300ppm投与群雌雄でも一時的な低下 ($p<0.01$) が認められた。

1年間投与後の回復試験群では、休薬期間中、高用量群と対照群で摂餌量に差はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表3の通りであった。

表3. 検体摂取量

投与量(ppm)		30	300	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.45	14.7	156
	雌	1.81	18.8	210

血液学的検査；各群雌雄8匹について、6、12、18および24か月目に眼窩静脈叢から採血を行い、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、総白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、網状赤血球数、ハインツ小体を測定した。

対照群と比較して、統計学的に有意差がみられた項目および対照群に対する変動率 (%) を表4に示す。

3000ppm投与群の雄 (24か月) と30ppm投与群の雌 (12か月) で、血小板数に統計学的

に有意な低下が認められたが、いずれも変動は小さく一過性の変化であることから投与の影響ではないと考えられた。

表4. 血液学的検査

検査 時期 (月)	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
	検査動物数	8	8	8	8	8	8
12	血小板数				86 ↓		
24	血小板数			72 ↓			

↑ ↓ : $p < 0.05$ (Dunnettの多重比較検定)

血液生化学的検査；血液学的検査と同じ時期に、血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、尿素窒素、アルカリホスファターゼ(ALP)、総ビリルビン、アスパラテートアミノトランスフェラーゼ(GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(GPT)、乳酸脱水素酵素(LDH)、総タンパク、コレステロール、グルコース、トリヨードチロニン、チロキシン

対照群と比較して統計学的に有意差のみられた項目および対照群に対する変動率(%)を表5に示す。

3000ppm投与群の雄でカリウム(12か月)、雌でクロール、尿素窒素(18か月)、ALP(24か月)に統計的有意差が認められたが、いずれも変動は小さく一過性の変化であることから投与の影響ではないと考えられた。

表5. 血液生化学的検査

検査 時期 (月)	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
	検査動物数	8	8	8	8	8	8
12	カリウム			112 ↑			
18	クロール						94 ↓
	尿素窒素						135 ↑
24	ALP						177 ↑

↑ ↓ : $p < 0.05$ (Dunnett の多重比較検定)

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

色、外観、比重、尿量、pH、蛋白、糖、潜血、亜硝酸塩、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン、沈渣

検体投与に関連する所見は認められなかった。

臓器重量；12か月後の中間屠殺（回復群を含む）および24か月後の最終屠殺時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、脳重比および体重比も算出した。

肝、腎、心、精巣、脳

統計学的有意差の認められた項目と対照群に対する変動率(%)を表6に示す。

12か月後の中間屠殺では、3000ppm投与群で体重増加抑制に伴う各臓器の体重比増加がみられた。

24か月後の最終屠殺時にも、3000ppm投与群で、体重増加抑制に伴う各臓器の体重比増加が認められ、同時に雄で肝、腎、心、雌で肝、心の絶対重量の低値が認められた。

しかし、これらの臓器の体重比増加と考え合わせ、これらの臓器重量減少は、体重増加抑制による二次的影響と考えられる。

表6. 臓器重量

検査時期 (月)	性別		雄			雌		
	投与量(ppm)		30	300	3000	30	300	3000
12	心	体重比	—	—		—	—	145 ↑ ↑
	脳	体重比	—	—		—	—	160 ↑ ↑
12・回復群	肝	体重比	—	—	115 ↑	—	—	
	腎	体重比	—	—	125 ↑ ↑	—	—	
	心	体重比	—	—	115 ↑	—	—	
	精巣	体重比	—	—	123 ↑	—	—	
24	肝	重量			87 ↓ ↓			84 ↓ ↓
		脳重比						82 ↓ ↓
		体重比			109 ↑ ↑			116 ↑ ↑
	腎	重量			85 ↓ ↓			
		脳重比			88 ↓			
		体重比		88 ↓				126 ↑ ↑
	心	重量			86 ↓ ↓			89 ↓ ↓
		脳重比			90 ↓ ↓			86 ↓ ↓
		体重比						122 ↑ ↑
	精巣	体重比			130 ↑ ↑	—	—	—
	脳	重量			96 ↓		104 ↑	
		体重比			126 ↑ ↑			143 ↑ ↑

↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↑ ↓ ↓ : p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

— : 測定していない。

肉眼的病理検査；途中死亡動物、切迫屠殺動物、中間屠殺および試験終了時の全動物について剖検を行った。

対照群および検体投与群の全動物で観察された肉眼的病理所見は、いずれもこの系統のラットで認められる自然発生的な所見で、検体投与に関連した肉眼的病変は認められなかった。

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

皮膚、骨格筋、眼およびハーダー腺、大動脈、気管、心、腎、肝、肺、脾、副腎、食道、胃、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、大腸、膀胱、骨髄、脊髄、脳、下垂体、坐骨神経、視神経、甲状腺、上皮小体、胸腺、乳腺、下顎腺、リンパ節(頸部および腸間膜)、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮頸部、膣および肉眼的病変部

主な非腫瘍性病変の発現頻度を表6に、腫瘍性病変の発現頻度を表7に示す。

(非腫瘍性病変)；

3000ppm投与群雌で、腎盂上皮過形成が高頻度で認められ、慢性腎症は3000ppm投与群の雌雄で低頻度であった。腎盂上皮過形成の出現頻度に用量相関性はみられず、また、腎盂上皮過形成は一般的に慢性腎症に伴って観察される変化であることから、加齢による変化と考えられ、投与の影響ではないと判断された。

[申請者注]

3000ppm投与群雌雄で気管支拡張が高頻度に認められ、同群雌雄で化膿性気管支炎を併発している動物数が増加した。気管支拡張および化膿性気管支炎は、おそらく同一原因により発生したと考えられるが、原因は不明であった。なお、気管支拡張または化膿性気管支炎のみが発生した動物数は、検体投与群よりも対照群の方が多かったことから、個々の単独で発生した病変については、検体投与の影響とは考えられなかった。

[申請者注]

3000ppm投与群の雄では、脾の色素沈着が高頻度でみられたが、他の投与群における発現頻度に用量相関性がないこと、脾重量が増加していないこと、血液学的検査に投与の影響がみられていないこと、また骨髄造血系への影響がみられていないことから、雄にみられた脾の色素沈着の頻度増加は、偶発的変化であり投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他の所見はいずれも発現頻度に対照群と投与群の間に差はなく、Sprague-Dawley

系ラットに自然発生的にみられる所見であり、いずれも投与によるものではなかった。

(腫瘍性病変) ;

下垂体腫瘍(腺腫および腺癌)が雌雄ラットにみられたが、対照群と投与群においておおよそ同程度の発現頻度であった。

雌ラットで乳腺腫瘍が高頻度で認められた。乳腺腫瘍を組織型により腺腫、腺癌および線維腺腫に分類し、線維腺腫が高頻度でみられた。しかし、これらの乳腺腫瘍の発生数は、投与群と対照群の間で差はみられなかった。

[申請者注]

下垂体腺腫は、雌の3000ppm投与群 (42/58例、72.4%) で対照群に比して高頻度に見られた。しかし、腺腫と腺癌を合計した腫瘍数は対照群と同程度であり、また腺腫の発現頻度は、背景データの範囲内であった。

乳腺腺癌の発現頻度 (9/59例、15.3%) が対照群と比較して多い傾向に見られた。しかし、腺腫、腺癌ならびに線維腺腫を合計した乳腺腫瘍数は、対照群の腫瘍数と差がなく、また、乳腺腺癌の発現頻度は背景データの範囲内であった。

精巣の間細胞腫は、3000ppm群で発現頻度 (6/57例、10.5%) が対照群に比して有意な増加を示した。しかし、この病変の発現頻度は背景データの範囲内であった。

これらのことから、下垂体腺腫、乳腺腺癌および精巣間細胞腫の発現頻度の増加は、検体投与に起因したものではないと考えられた。

その他に認められた腫瘍性病変の発現は対照群と投与群の間に差はなく、また、組織型についても同系統のラットに通常認められる所見であり、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、本剤のラットに対する24か月飼料混入投与慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、3000ppm投与群雌雄で摂餌量低下をともなった体重増加抑制が認められた。

これらのことより無毒性量は、雌雄ともに300ppm (雄 14.7mg/kg/day、雌 18.8mg/kg/day) であると判断された。また、発がん性はないものと考えられた。

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 6. 非腫瘍性病変

検査時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		23	19	22	18	23	18	21	24
途中死亡・切迫屠殺	脳	水頭症	2/23	1/19	3/22	2/18	6/23	5/18	6/21	5/24
		副腎								
		皮質過形成	1/23	1/19	4/22	0/18	2/23	1/18	0/21	5/24
		髓質過形成	4/23	1/19	6/22	4/18	1/23	1/18	0/21	1/24
		皮質空胞化	1/23	2/19	4/22	2/18	1/23	2/18	2/21	0/24
		類洞拡張	5/23	0/19*	1/22	3/18	19/23	9/18*	9/21	15/24
		皮質嚢胞	0/23	1/19	0/22	0/18	6/23	4/18	3/21	1/24*
		下垂体								
		嚢胞	0/23	3/18	2/21	1/18	1/23	1/18	0/20	5/23
		類洞拡張	6/23	1/18	5/21	3/18	9/23	7/18	8/20	6/23
		胸腺								
		嚢胞	0/17	1/16	0/11	0/13	2/17	1/16	4/17	5/14
		腎								
		慢性腎症	15/23	12/19	12/22	6/18*	6/23	8/18	6/21	1/24*
		腎盂炎	3/23	1/19	1/22	1/18	0/23	1/18	0/21	0/24
		腎盂上皮過形成	1/23	0/19	0/22	0/18	0/23	4/18*	2/21	5/24*
		腎盂歛質沈着	0/23	1/19	0/22	0/18	1/23	3/18	2/21	4/24
		肺								
		気管支周囲リンパ球増生	6/23	2/19	5/22	4/18	3/23	2/18	3/21	2/24
		化膿性気管支炎	4/23	1/19	3/22	7/18	1/23	2/18	1/21	4/24
		肺胞大食細胞	2/23	0/19	2/22	6/18	0/23	2/18	0/21	2/24
		気管支拡張(単独および化膿性気管支炎併発の合計)	1/23	0/19	1/22	6/18	0/23	1/18	1/21	4/24
		気管支拡張および化膿性気管支炎(併発)	1/23	0/19	1/22	6/18	0/23	1/18	1/21	4/24
		化膿性気管支炎(単独)	3/23	1/19	2/22	1/18	1/23	1/18	0/21	0/24
		化膿性気管支炎(単独および気管支拡張併発)	4/23	1/19	3/22	7/18	1/23	2/18	1/21	4/24
		肝								
		胆管周囲炎	4/23	3/19	0/22	1/18	4/23	2/18	3/21	1/24
		限局性空胞化	0/23	1/19	2/22	0/18	0/23	0/18	0/21	0/24
	肝細胞の巨大細胞化	0/23	0/19	0/22	0/18	0/23	2/18	1/21	1/24	
	肝細胞空胞化	3/23	3/19	4/22	0/18	3/23	5/18	2/21	0/24	
	脾									
	色素沈着	2/23	5/19	5/22	9/18**	11/23	5/18	12/21	15/24	
	髄外造血亢進	3/23	2/19	3/22	0/18	6/23	6/18	5/21	6/24	
	前立腺									
	前立腺炎	6/23	5/19	5/22	1/17	-	-	-	-	
	精巣									
	萎縮	4/23	3/19	4/22	1/17	-	-	-	-	
	動脈炎	2/23	2/19	1/22	1/17	-	-	-	-	
	卵巣									
	嚢胞	-	-	-	-	5/23	2/18	4/21	5/24	
	乳腺									
	乳腺嚢胞	3/21	4/14	3/16	3/16	8/22	8/17	10/21	14/24	
	嚢胞状過形成	0/21	0/14	0/16	0/16	0/22	0/17	1/21	3/24	

統計解析：Fisher の検定、*：p<0.05、**：p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		37	40	36	40	32	41	37	35
最終屠殺	脳	水頭症	0/37	3/40	2/36	0/40	3/32	4/41	3/36	4/35
	副腎	皮質過形成	6/37	6/40	4/36	3/40	4/32	14/41	6/37	6/35
		髓質過形成	6/37	8/40	5/36	3/40	2/32	2/41	1/37	3/35
		皮質空胞化	1/37	10/40**	5/36	2/40	3/32	1/41	1/37	1/35
		類洞拡張	3/37	3/40	1/36	5/40	25/32	34/41	26/37	29/35
		皮質嚢胞	2/37	1/40	4/36	2/40	16/32	13/41	10/37	12/35
	下垂体	嚢胞	4/37	5/38	9/36	9/39	3/32	6/41	3/36	1/35
		類洞拡張	0/37	7/38	6/36	3/39	7/32	12/41	2/36	8/35
	胸腺	嚢胞	0/35	1/22	1/22	1/25	2/25	7/39	4/31	7/33
	腎	慢性腎症	26/37	31/40	28/36	16/40**	8/32	6/41	5/37	1/35**
		腎盂炎	0/37	0/40	3/36	7/40**	2/32	1/41	0/37	0/35
		腎盂上皮過形成	0/37	3/40	0/36	2/40	1/32	5/41	4/37	10/35**
		腎盂鉍質沈着	0/37	1/40	0/36	2/40	6/32	13/41	5/37	8/35
	肺	気管支周囲リンパ球増生	15/37	11/40	13/36	15/40	8/32	6/41	6/37	9/35
		化膿性気管支炎	12/37	10/40	10/36	16/40	8/32	10/41	5/37	6/35
		肺胞大食細胞	10/37	10/40	6/36	13/40	4/32	9/41	4/37	3/35
		気管支拡張(単独および化膿性気管支炎併発の合計)	6/37	4/40	5/36	12/40	2/32	4/41	3/37	6/35
		気管支拡張および化膿性気管支炎(併発)	4/37	4/40	5/36	12/40	2/32	4/41	4/37	6/35
		化膿性気管支炎(単独および気管支拡張併発)	12/37	10/40	10/36	16/40	8/32	10/41	6/37	6/35
		気管支拡張(単独)	2/37	0/40	0/36	0/40	0/32	0/41	0/37	0/35
		化膿性気管支炎(単独)	8/37	6/40	5/36	4/40	6/32	6/41	2/37	0/35
		肝	胆管周囲炎	4/37	8/40	3/36	5/40	3/32	10/41	6/37
		限局性空胞化	6/37	1/40	2/36	2/40	1/32	1/41	0/37	0/35
		肝細胞の巨大細胞化	1/37	2/40	2/36	2/40	1/32	3/41	2/37	4/35
		類洞拡張	1/37	4/40	3/36	2/40	1/32	0/41	0/37	1/35
		肝細胞空胞化	0/37	1/40	2/36	0/40	3/32	1/41	0/37	0/35
	脾	色素沈着	1/37	5/40	1/36	5/40	9/32	6/41	10/37	10/35
		髓外造血亢進	0/37	5/40	1/36	3/40	12/32	10/41	12/37	10/35
	前立腺	前立腺炎	6/37	11/40	10/36	6/39	-	-	-	-
	精巣	萎縮	5/37	7/40	1/36	3/40	-	-	-	-
		動脈炎	4/37	6/40	1/36	0/40	-	-	-	-
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	7/32	13/41	9/37	8/35
乳腺	乳腺嚢胞	3/35	2/32	4/27	0/39	16/31	13/41	13/37	19/35	
	嚢胞状過形成	0/35	0/32	0/47	0/39	0/31	1/41	4/37	1/35	

統計解析: Fisher の検定、*: p<0.05、 **: p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		60	59	58	58	55	59	58	59
全 動 物	脳	水頭症	2/60	4/59	5/58	2/58	9/55	9/59	9/57	9/59
	副腎	皮質過形成	7/60	7/59	8/58	3/58	6/55	15/59*	6/58	11/59
		髄質過形成	10/60	9/59	11/58	7/58	3/55	3/59	1/58	4/59
		皮質空胞化	2/60	12/59**	9/58*	4/58	4/55	3/59	3/58	1/59
		類洞拡張	8/60	3/59	2/58	8/58	44/55	43/59	35/58	44/59
		皮質嚢胞	2/60	2/59	4/58	2/58	22/55	17/59	13/58*	13/59
	下垂体	嚢胞	4/60	8/56	11/57*	10/57	4/55	7/59	3/56	6/58
		類洞拡張	6/60	8/56	11/57	6/57	16/55	19/59	10/56	14/58
	胸腺	嚢胞	0/52	2/38	1/33	1/38	4/42	8/55	8/48	12/47*
	腎	慢性腎症	41/60	43/59	40/58	22/58**	14/55	14/59	11/58	2/59**
		腎盂炎	3/60	1/59	4/58	8/58	2/55	2/59	0/58	0/59
		腎盂上皮過形成	1/60	3/59	0/58	2/58	1/55	9/59*	6/58	15/59**
		腎盂絨質沈着	0/60	2/59	0/58	2/58	7/55	16/59*	7/58	12/59
	肺	気管支周囲リンパ球増生	21/60	13/59	18/58	19/58	11/55	8/59	9/58	11/59
		化膿性気管支炎	16/60	11/59	13/58	23/58	9/55	12/59	6/58	10/59
		肺胞大食細胞	12/60	10/59	8/58	19/58	4/55	11/59	4/58	5/59
		気管支拡張(単独および化膿性気管支炎併発の合計)	7/60	4/59	6/58	18/58*	2/55	5/59	4/58	10/59*
		気管支拡張および化膿性気管支炎(併発)	5/60	4/59	6/58	18/58	2/55	5/59	4/58	10/59
		気管支拡張(単独)	2/60	0/59	0/58	0/58	0/55	0/59	0/58	0/59
		化膿性気管支炎(単独および気管支拡張併発)	16/60	11/59	13/58	23/58	9/55	12/59	6/58	10/59
		化膿性気管支炎(単独)	11/60	7/59	7/58	5/58	7/55	7/59	2/58	0/59
		肝	胆管周囲炎	8/60	11/59	3/58	6/58	7/55	12/59	9/58
	限局性空胞化		6/60	2/59	4/58	2/58	1/55	1/59	0/58	0/59
	肝細胞の巨大細胞化		1/60	2/59	2/58	2/58	1/55	5/59	3/58	5/59
	類洞拡張		1/60	4/59	3/58	2/58	1/55	0/59	0/58	1/59
	肝細胞空胞化		3/60	4/59	6/58	0/58	6/55	6/59	2/58	0/58
	脾	色素沈着	3/60	10/59*	6/58	14/58**	20/55	11/59*	22/58	25/59
		髓外造血亢進	3/60	7/59	4/58	3/58	18/55	16/59	17/58	16/59
	前立腺	前立腺炎	12/60	16/59	15/58	7/56	-	-	-	-
	精巣	萎縮	9/60	10/59	5/58	4/57	-	-	-	-
		動脈炎	6/60	8/59	2/58	1/57	-	-	-	-
	卵巣	嚢胞	-	-	-	-	12/55	15/59	13/58	13/59
	乳腺	乳腺嚢胞	6/56	6/46	7/43	3/55	24/53	21/58	23/58	33/59
嚢胞状過形成		0/56	0/46	0/43	0/55	0/53	1/53	5/58*	4/59	

統計解析: Fisherの検定、*: p<0.05、 **: p<0.01

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

表 7. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		23	19	22	18	23	18	21	24
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺	脳	大脳の神経膠腫 (B)	0/23	2/19	1/22	0/18	0/23	0/18	0/21	2/24
		下垂体腺癌圧迫型 (M)	0/23	0/19	0/22	1/18	0/23	0/18	0/21	2/24
		下垂体腺癌浸潤型 (M)	1/23	0/19	0/22	0/18	0/23	0/18	0/21	0/24
		小脳神経膠腫 (B)	0/23	0/19	1/22	0/18	0/23	0/18	0/21	0/24
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	2/23	0/19	2/22	0/18	0/23	1/18	0/20	0/23
		濾胞細胞腺腫 (B)	0/23	1/19	0/22	0/18	1/23	1/18	1/20	0/23
		C細胞癌 (M)	0/23	0/19	0/22	0/18	1/23	0/18	0/20	0/23
	副腎	皮質癌 (M)	0/23	0/19	0/22	0/18	0/23	0/18	0/21	2/24
		皮質腺癌 (M)	0/23	0/19	0/22	0/18	1/23	0/18	0/21	1/24
		褐色細胞腫 (M)	2/23	0/19	1/22	0/18	1/23	0/18	0/21	0/24
	下垂体	腺腫 (B)	10/23	4/18	7/21	6/18	12/23	7/18	14/20	18/23
		腺癌 (M)	7/23	6/18	5/21	3/18	7/23	6/18	3/20	3/23
	胸腺	神経線維肉腫 (M)	0/17	1/16	0/11	0/13	0/17	0/16	0/17	0/14
	肝	肝細胞腺腫 (B)	0/23	0/19	0/22	0/18	0/23	0/18	0/21	1/24
		神経線維肉腫 (M)	0/23	1/19	0/22	1/18	0/23	0/18	0/21	0/24
		細網細胞肉腫 (M)	0/23	0/19	0/22	0/18	1/23	0/18	0/21	0/24
	脾	神経線維肉腫 (M)	0/23	1/19	0/22	0/18	0/23	0/18	0/21	0/24
	膵	神経線維肉腫 (M)	0/23	1/19	0/22	0/18	0/23	0/18	0/21	0/24
		腺腫 (B)	0/23	0/19	0/22	0/18	0/23	0/18	0/21	0/24
		島細胞腺腫 (B)	0/23	0/19	0/22	1/18	0/23	0/18	0/21	0/24
	胃	神経線維肉腫 (M)	0/23	1/19	0/22	0/18	0/23	0/18	0/21	0/24
	腸間膜リンパ節	神経線維肉腫 (M)	0/23	1/18	0/20	0/18	0/22	0/18	0/21	0/24
		平滑筋肉腫 (M)	0/23	0/18	0/20	0/18	1/22	0/18	0/21	0/24
	精巣	間細胞腫 (B)	0/23	0/19	0/22	1/17	-	-	-	-
子宮	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0/23	0/18	0/21	2/24	
子宮頸部	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1/22	0/18	0/21	0/24	
乳腺	腺腫 (B)	0/21	0/14	0/16	1/16	2/22	2/17	2/21	4/24	
	腺癌 (M)	0/21	0/14	0/16	0/16	1/22	2/17	0/21	4/24	
	線維腺腫 (B)	0/21	0/14	0/16	0/16	8/22	4/17	4/21	8/24	
腸間膜	血管腫 (B)	0/1	0/2	0/2	1/2	0/1	0/0	0/1	0/0	
	脂肪腫 (B)	0/1	1/2	0/2	0/2	0/1	0/0	0/1	0/0	
	線維肉腫 (M)	0/1	0/2	0/2	0/2	0/1	0/0	1/1	0/0	
組織塊	皮膚、線維肉腫 (M)	1/3	0/2	0/2	0/6	0/5	0/0	0/1	0/3	
	皮膚、神経線維肉腫 (M)	0/3	0/2	0/2	1/6	0/5	0/0	0/1	0/3	
	基底細胞癌 (M)	0/3	0/2	0/2	1/6	0/5	0/0	0/1	0/3	
	皮下脂肪腫 (B)	0/3	0/2	0/2	1/6	1/5	0/0	0/1	0/3	
	皮膚、扁平細胞癌 (M)	0/3	0/2	1/2	0/6	0/5	0/0	0/1	0/3	
	皮下血管腫 (B)	0/3	0/2	0/2	1/6	0/5	0/0	0/1	0/3	
	皮下血管肉腫 (M)	1/3	0/2	0/2	0/6	0/5	0/0	0/1	0/3	
	皮膚乳頭腫 (B)	0/3	1/2	0/2	0/6	0/5	0/0	0/1	0/3	
	皮膚、線維腫 (B)	0/3	0/2	0/2	0/6	2/5	0/0	0/1	1/3	
	平滑筋肉腫 (M)	0/3	0/2	0/2	0/6	1/5	0/0	0/1	0/3	
皮膚、細網細胞肉腫 (M)	0/3	0/2	0/2	0/6	1/5	0/0	0/1	1/3		
前立腺	神経線維肉腫 (M)	0/23	1/19	0/22	0/17	-	-	-	-	
後肢	基底細胞癌 (M)	0/1	0/2	0/4	1/3	0/0	0/0	0/0	0/0	
局所リンパ節	基底細胞癌 (M)	0/1	0/1	0/0	1/1	0/2	0/3	0/1	0/1	
腎	癌 (M)	0/23	0/19	0/22	0/18	0/23	0/18	0/21	1/24	
縦隔リンパ節	細網細胞肉腫 (M)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/0	1/1	
耳	線維肉腫 (M)	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	
頭部	角化棘細胞腫	0/0	0/1	0/1	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	
	皮下、腺腫 (B)	0/0	1/1	0/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	
腋窩	線維肉腫 (M)	1/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	
	癌 NOS (M)	1/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	
	血管肉腫 (M)	0/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	
頸部	線維肉腫 (M)	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	
網膜	傍神経節腫 (B)	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	
原発部位不明	細網細胞肉腫 (M)	0/23	0/19	0/22	0/18	0/23	1/18	1/21	0/24	
全身性	悪性リンパ腫 (M) ^a	1/23	3/19	1/22	2/18	0/23	0/18	0/21	1/24	
	単核球性白血病 (M) ^a	2/23	0/19	0/22	0/18	1/23	0/18	0/21	1/24	

統計解析: Fisher の検定、a: 悪性リンパ腫および白血病については個体別データよりとりまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		37	40	36	40	32	41	37	35
最終屠殺	脳	大脳の神経膠腫 (B)	1/37	0/40	0/36	0/40	0/32	0/41	0/36	0/35
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	2/37	4/40	1/36	2/40	2/32	2/41	0/37	1/35
		濾胞細胞腺腫 (B)	1/37	1/40	1/36	1/40	0/32	0/41	2/37	0/35
		C細胞癌 (M)	0/37	1/40	1/36	0/40	0/32	0/41	0/37	1/35
		濾胞細胞癌 (M)	0/37	1/40	0/36	0/40	1/32	0/41	0/37	0/35
	副腎	皮質癌 (M)	0/37	0/40	0/36	0/40	0/32	2/41	2/37	0/35
		皮質腺癌 (M)	0/37	0/40	0/36	1/40	0/32	0/41	0/37	0/35
		褐色細胞腫 (M)	1/37	3/40	1/36	0/40	1/32	0/41	1/37	0/35
		皮質腺腫 (B)	0/37	0/40	0/36	1/40	3/32	1/41	0/37	1/35
	下垂体	腺腫 (B)	16/37	15/38	12/36	11/39	17/32	24/41	24/36	24/35
		腺癌 (M)	0/37	6/38*	3/36	2/39	8/32	5/41	4/36	8/35
	腎	扁平上皮癌 (M)	0/37	0/40	0/36	0/40	0/32	0/41	0/37	1/35
	唾液腺	線維肉腫 (M)	1/37	0/39	0/36	0/40	0/32	0/41	0/36	0/35
		腫瘍 (M)	0/37	0/39	0/36	0/40	0/32	1/41	0/36	0/35
	肝	肝細胞腺腫 (B)	3/37	0/40	1/36	0/40	0/32	0/41	0/37	0/35
	脾	腺腫 (B)	1/37	0/40	0/36	1/40	0/32	0/41	0/37	0/35
		島細胞腺腫 (B)	0/37	0/40	1/36	1/40	1/32	2/41	0/37	0/35
	膀胱	移行上皮腺腫 (B)	0/37	1/40	0/36	0/39	0/32	0/41	0/37	0/35
	腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	1/36	0/39	0/36	2/39	0/32	0/41	0/36	0/35
	精巣	間細胞腫 (B)	1/37	2/40	1/36	5/40	-	-	-	-
	子宮頸部	腺癌 (B)	-	-	-	-	1/32	0/41	0/37	0/35
	乳房	腺腫 (B)	0/35	0/32	0/27	0/39	1/31	6/41	4/37	4/35
		腺癌 (M)	0/35	0/32	2/27	0/39	2/31	0/41	1/37	5/35
		線維腺腫	0/35	0/32	0/27	0/39	12/31	13/41	12/37	8/35
		腸間膜	血管腫 (B)	0/0	0/1	0/1	1/2	0/1	0/0	0/0
	組織塊	脂肪腫 (B)	0/0	0/1	1/1	0/2	0/1	0/0	0/0	0/0
		皮下、線維腫 (B)	1/7	2/10	2/6	1/5	0/1	0/2	0/3	0/0
		皮膚、線維肉腫 (M)	1/7	0/10	0/6	0/5	0/1	0/2	0/3	0/0
		皮脂腺、腺腫 (B)	1/7	0/10	0/6	0/5	0/1	0/2	0/3	0/0
		皮膚、神経線維肉腫 (M)	1/7	1/10	1/6	0/5	0/1	0/2	0/3	0/0
		腹腔、線維肉腫 (M)	1/7	0/10	0/6	0/5	0/1	0/2	0/3	0/0
		皮下、脂肪腫 (B)	0/7	0/10	0/6	1/5	0/1	0/2	1/3	0/0
		皮下、血管腫 (B)	0/7	0/10	0/6	1/5	0/1	0/2	0/3	0/0
		皮膚、毛基質腫 (B)	1/7	1/10	1/6	0/5	0/1	0/2	0/3	0/0
		皮下、神経線維腫 (B)	0/7	1/10	0/6	0/5	0/1	0/2	0/3	0/0
	皮膚、線維腫 (B)	0/7	0/10	0/6	0/5	1/1	1/2	1/3	0/0	
	鼻部	扁平上皮癌 (M)	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	頭部	乳頭腫 (B)	0/0	0/0	1/2	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	陰核腺	腺癌 (M)	-	-	-	-	0/0	1/1	0/3	0/2
	原発部位不明	細網細胞肉腫 (M)	0/37	1/40	0/36	0/40	0/32	0/41	0/37	0/35
全身性 a	単核球白血病 (M)	0/37	0/40	0/36	0/40	0/32	0/41	0/37	2/35	

統計解析：Fisherの検定

a：白血病については個体表からとりまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		60	59	58	58	55	59	58	59
全 動 物	脳	大脳の神経膠腫 (B)	1/60	2/59	1/58	0/58	0/55	0/59	0/57	2/59
		下垂体腺癌圧迫型 (M)	0/60	0/59	0/58	1/58	0/55	0/59	0/57	0/59
		下垂体腺癌浸潤型 (M)	1/60	0/59	0/58	0/58	0/55	0/59	0/57	0/59
		小脳神経膠腫 (B)	0/60	0/59	1/58	0/58	0/55	0/59	0/57	0/59
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	4/60	4/59	3/58	2/58	2/55	3/59	0/57	1/58
		濾胞細胞腺腫 (B)	1/60	2/59	1/58	1/58	1/55	1/59	3/57	0/58
		C細胞癌 (M)	0/60	1/59	1/58	0/58	1/55	0/59	0/57	1/58
		濾胞細胞癌 (M)	0/60	1/59	0/58	0/58	1/55	0/59	0/57	0/58
	副腎	皮質癌 (M)	0/60	0/59	0/58	0/58	0/55	2/59	2/58	2/59
		褐色細胞腫 (M)	3/60	3/59	2/58	0/58	2/55	0/59	1/58	0/59
		皮質腺腫 (B)	0/60	0/59	0/58	1/58	4/55	1/59	0/58	2/59
	下垂体	腺腫 (B)	26/60	19/56	19/57	17/57	29/55	31/59	38/56	42/58*
		腺癌 (M)	7/60	12/56	8/57	5/57	15/55	11/59	7/56*	11/58
	胸腺	神経線維肉腫 (M)	0/52	1/38	0/33	0/38	0/42	0/55	0/48	0/47
	腎	癌 (M)	0/60	0/59	0/58	0/58	0/55	0/59	0/58	1/59
		扁平上皮癌 (M)	0/60	0/59	0/58	0/58	0/55	0/59	0/58	1/59
	唾液腺	線維肉腫 (M)	1/60	0/58	0/58	0/58	0/55	0/58	0/57	0/59
		腺癌 (M)	0/60	0/58	0/58	0/58	0/55	1/58	0/57	0/59
	肝	肝細胞腺腫 (B)	3/60	0/59	1/58	0/58	0/55	0/59	0/58	1/59
		神経線維肉腫 (M)	0/60	1/59	0/58	1/58	0/55	0/59	0/58	0/59
		細網細胞肉腫 (M)	0/60	0/59	0/58	0/58	1/55	0/59	0/58	0/59
	脾	神経線維肉腫 (M)	0/60	1/59	0/58	0/58	0/55	0/59	0/58	0/59
	膵	神経線維肉腫 (M)	0/60	1/59	0/58	0/58	0/55	0/59	0/58	0/59
		腺腫 (B)	1/60	0/59	0/58	1/58	0/55	0/59	0/58	0/59
		島細胞腺腫 (B)	0/60	0/59	1/58	2/58	1/55	2/59	0/58	0/59
	胃	神経線維肉腫 (M)	0/60	1/59	0/58	0/58	0/55	0/59	0/58	0/59
	膀胱	移行上皮腺腫 (B)	0/60	1/59	0/58	0/56	0/55	0/59	0/58	0/59
	腸間膜 リンパ節	神経線維肉腫 (M)	0/59	1/57	0/56	0/57	0/54	0/59	0/57	0/59
		血管腫 (B)	1/59	0/57	0/56	2/57	0/54	0/59	0/57	0/59
		平滑筋肉腫 (M)	0/59	0/57	0/56	0/57	1/54	0/59	0/57	0/59
	前立腺	神経線維肉腫 (M)	0/60	1/59	0/58	0/56	-	-	-	-
	精巣	間細胞腫 (B)	1/60	2/59	1/58	6/57*	-	-	-	-
	子宮	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	0/55	0/59	0/58	2/59
	子宮頸部	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	1/54	0/59	0/58	0/59
		腺癌 (M)	-	-	-	-	1/54	0/59	0/58	0/59
		腺腫 (B)	0/56	0/46	0/43	1/55	3/53	8/58	6/58	8/59
	腸間膜	腺癌 (M)	0/56	0/46	2/43	0/55	3/53	2/58	1/58	9/59
		線維腺腫 (B)	0/56	0/46	0/43	0/55	20/53	17/58	16/58	16/59
		血管腫 (B)	0/1	0/3	0/3	2/4	0/2	0/0	0/1	0/0
		脂肪腫 (B)	0/1	1/3	1/3	0/4	0/2	0/0	0/1	0/0
組織塊	神経線維肉腫 (M)	0/1	1/3	0/3	0/4	0/2	0/0	0/1	0/0	
	線維肉腫 (M)	0/1	0/3	0/3	0/4	0/2	0/0	1/1	0/0	
	皮下、線維腫 (B)	1/10	2/12	2/8	1/11	0/6	0/2	0/4	0/3	
	皮膚、線維肉腫 (M)	2/10	0/12	0/8	0/11	0/6	0/2	1/4	0/3	
組織塊	皮脂腺、腺腫 (B)	1/10	0/12	0/8	0/11	0/6	0/2	0/4	0/3	
	皮膚、神経線維肉腫 (M)	1/10	1/12	1/8	1/11	0/6	0/2	0/4	0/3	
	腹腔、線維肉腫 (M)	1/10	0/12	0/8	0/11	0/6	0/2	0/4	0/3	
	基底細胞癌 (B)	0/10	0/12	0/8	1/11	0/6	0/2	0/4	0/3	
	皮下、脂肪腫 (B)	0/10	0/12	0/8	2/11	1/6	0/2	1/4	0/3	
	皮膚、扁平上皮癌 (M)	0/10	0/12	1/8	0/11	0/6	0/2	0/4	0/3	
	皮下、血管腫 (B)	0/10	0/12	0/8	2/11	0/6	0/2	0/4	0/3	
	皮下、血管肉腫 (M)	1/10	0/12	0/8	0/11	0/6	0/2	0/4	0/3	
	皮膚、毛基質腫 (B)	1/10	1/12	1/8	0/11	0/6	0/2	0/4	0/3	
	皮膚、細網細胞肉腫 (M)	0/10	0/12	0/8	0/11	1/6	0/2	0/4	1/3	
	皮下、神経線維腫 (B)	0/10	2/12	0/8	0/11	0/6	0/2	0/4	0/3	
	皮膚、乳頭腫 (B)	0/10	1/12	0/8	0/11	0/6	0/2	0/4	0/3	
	皮膚、線維腫 (B)	0/10	0/12	0/8	0/11	3/6	1/2	1/4	1/3	
	平滑筋肉腫 (M)	0/10	0/12	0/8	0/11	1/6	0/2	0/4	0/3	

統計解析: Fisherの検定、*: p<0.05

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

表 7. 腫瘍性性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
	検査動物数		60	59	58	58	55	59	58	59
全動物	局所リンパ節	基底細胞癌 (M)	0/2	0/2	0/3	1/1	0/5	0/3	0/3	0/2
	縦隔リンパ節	細網細胞肉腫 (M)	0/0	0/1	0/0	0/0	0/2	0/1	0/0	1/1
	鼻部	扁平細胞癌 (M)	0/0	0/0	1/1	0/0	-	-	-	-
	頭部	角化棘細胞腫 (B)	0/0	0/1	0/3	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0
		乳頭腫 (B)	0/0	0/1	1/3	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
		皮脂腺腫 (B)	0/0	1/1	0/3	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0
	腋窩	線維肉腫 (M)	1/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
		癌 NOS (M)	1/1	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
		血管肉腫 (M)	0/1	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
	頸部	線維肉腫 (M)	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	後肢	基底細胞癌 (M)	0/6	0/7	0/14	1/7	0/0	0/0	0/0	0/0
	陰核腺	腺癌 (M)	-	-	-	-	0/0	1/1	0/4	0/2
	耳	線維肉腫 (M)	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
	縦隔	傍神経節腫 (B)	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0
	原発部位不明	細網細胞肉腫 (M)	0/60	1/59	0/58	0/58	0/55	1/59	1/58	0/59
	全身性	悪性リンパ腫 (M) a	1/60	3/59	1/58	2/58	0/55	0/59	0/58	1/59
		単核球性白血病 (M) a	2/60	0/59	0/58	0/58	1/55	0/59	0/58	3/59

統計解析: Fisher の検定

a: 悪性リンパ腫および白血病については個体別データよりとりまとめた。

3) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性

(資料No.T-22)

試験機関：IRDC(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1982年

検体の純度：

試験動物： Charles River CD-1 系マウス

1群雌雄各68匹 (1群雌雄各8匹の中間屠殺動物を含む)

開始時体重範囲 雄23～28g、雌18～21g

試験期間： 24か月間 (1979年12月6日～1981年12月7日)

中間屠殺日；1980年12月4日

投与方法： 検体を50、1000および3000ppmの濃度で飼料に混入して、24か月にわたり随時摂食させた。対照群には基礎飼料のみを投与した。検体混入飼料は、第60週までは毎週、それ以降は4週間毎に調製した。

<投与量設定根拠>：

試験項目および結果：

死亡率；死亡を毎日 (平日3回、週末・休日2回) 観察した。

3000ppm投与群雌で投与96週以後の生存率がやや低下したが、統計学的有意差はなく、また、それ以前は対照群と同等の値であったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。最終屠殺時の生存動物数を表1に示す (中間屠殺動物は除く)。

表1

投与週	生存率 (%)							
	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	50	1000	3000	0	50	1000	3000
52	100	99	90	96	94	96	97	96
80	82	85	74	87	81	75	87	77
92	75	78	69	72	81	75	87	77
96	72	72	66	67	57	59	68	52
104	62	63	56	55	52	47	58	39

統計処理法：Kaplan-Meier 法および対数順位検定

一般状態；一般状態を毎日（平日3回、週末・休日2回）観察した。

運動低下、皮膚部の紫色化、半眼、白眼、尾の白色膨隆域、潰瘍形成、粗毛、触診時の強直性痙攣が検体投与群のみに認められたが、用量相関性がなく、また他の長期試験の対照群でも認められる症状であることから検体投与に関連するものではないと考えられた。

体重変化；最初の13週間は週1回、その後は2週間に1回体重を測定した。

3000ppm投与群の雄では、試験期間を通して体重と体重増加量の低下が認められた。1000ppm投与群の雄で体重増加量の低下がみられたが、対照群との差は小さく、生物学的変動の範囲内の変化であり、投与の影響とは考えられなかった。その他の投与群では一貫した影響は認められなかった。

表2. 体重増加量 (g)

性別	雄				雌			
	0	50	1000	3000	0	50	1000	3000
投与量(ppm)								
0-4週	5	6	6	5	3	4	4	3
0-12週	11	10	10↓↓	9↓↓	7	7	7	6
0-55週	17	16↓	15↓↓	13↓↓	13	13	11↓↓	12
0-103週	17	17	15	13↓↓	15	14	14	13

↓：p<0.05 ↓↓：p<0.01 (Student's t-test)

摂餌量および摂餌効率；各群雌雄各10匹を無作為に選出して、最初の13週間は週1回、その後は2週間に1回摂餌量を測定し、摂餌効率を算出した。

3000ppm投与群の雌では、摂餌量の有意な低下 (p<0.01) が認められた。

3000および1000ppm投与群の雄では、摂餌量の低値がみられたが、対照群との差が小さく、用量相関性がみられなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表3の通りであった。

表3. 検体摂取量

投与量(ppm)		50	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.50	126	384
	雌	8.24	164	476

血液学的検査；各群雌雄各8匹を無作為に選出して、12および24か月目に眼窩静脈叢から採血を行い、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、総白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球ヘモグロビン（MCH）、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、網状赤血球数を測定した。

対照群と比較して統計学的に有意差がみられた項目および対照群に対する変動率（%）を表4に示す。

雄では、1000ppm投与群（24か月）および3000ppm投与群（12か月）で白血球百分率に統計的有意差がみられたが、いずれも用量相関性がなく、一過性の変化であることから、投与の影響とは考えられなかった。

雌には、投与に関連した変化は認められなかった。

表4. 血液学的検査

検査 時期 (月)	性 別	雄			雌		
		投与量(ppm)	50	1000	3000	50	1000
	検査動物数	8	8	8	8	8	8
12	分葉好中球比 (%)			62 ↓ ↓			
	リンパ球比 (%)			137 ↑			
24	分葉好中球比 (%)		61 ↓				
	リンパ球比 (%)		144 ↑				

↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↑ ↓ ↓ : p<0.01 (Dunnett の多重比較検定)

臓器重量；12か月後の中間屠殺および24か月後の最終屠殺時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝、腎、心、脳、精巣

統計学的有意差の認められた項目と対照群に対する変動率（%）を表5に示す。

12か月中間屠殺；

肝の絶対重量および体重比の低下が散見されたが、いずれも変動は小さく、用量相関性がないことから検体投与の影響とは考えられなかった。

24か月最終屠殺；

3000ppm群雄で肝の体重比増加がみられた。3000ppm投与群雄では体重増加抑制がみ

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。

られたことから、肝体重比増加は体重増加抑制による二次的な影響と考えられた。
 この他にみられた変動は、いずれも変動幅が小さく一過性の変化であり、用量相関性もないことから検体投与の影響とは考えられなかった。

表5. 臓器重量

検査時期 (月)	性別		雄			雌		
	投与量(ppm)		50	1000	3000	50	1000	3000
12	肝	重量	86 ↓	87 ↓			72 ↓ ↓	
		体重比	87 ↓ ↓		92 ↓		82 ↓	
24	肝	体重比			115 ↑			
	腎	重量						89 ↓
	心	重量		93 ↓				

↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↑ ↓ ↓ : p<0.01 (Dunnettの多重比較検定)

肉眼的病理検査；途中死亡動物、切迫屠殺動物、中間屠殺および試験終了時の全動物について剖検を行った。

主な肉眼的病理所見を表6に示す。

3000ppm投与群雄で、リンパ節の腫大および肝の腫瘍が対照群よりもやや多かった。
 その他、対照群および投与群の全動物で観察された所見はいずれもこの系統のマウスで認められる自然発生的なもので、検体投与に関連した病変は認められなかった。

表6. 主な肉眼的病理所見

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	1000	3000	0	50	1000	3000
検査動物数		68	68	68	68	68	68	67a	68
腎	嚢胞	8	7	3	4	2	3	1	3
肝	腫瘍	11	12	13	15	3	2	1	3
肺	腫瘍・結節	16	15	5**	8	8	7	10	11
リンパ節	腫大	3	5	5	10*	12	8	6	10
精囊	腫大	7	7	4	0	-	-	-	-
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	22	18	20	12*
脾	腫大	6	5	7	9	6	9	8	6
膀胱	拡張	4	7	3	5	1	0	0	0
皮下組織	腫瘍	0	1	0	0	5	3	1	7
	浮腫	0	0	0	0	6	1	1	4
子宮	腫瘍	-	-	-	-	13	4*	6	4
	嚢胞性腫張	-	-	-	-	18	18	11	9*
	腫大	-	-	-	-	7	4	4	4

申請者注： * p<0.05 ** p<0.01 (Fisherの検定)

a : 逃亡動物1例を除外

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

皮膚、骨格筋、眼およびハーダー腺、大動脈、気管、心、腎、肝、胆嚢、肺、脾、副腎、食道、胃、小腸、大腸、膀胱、骨髄、脳、末梢神経、坐骨神経、視神経、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、甲状腺、上皮小体、胸腺、唾液腺（下顎腺）、下垂体、乳腺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、腫瘍形成部位付属リンパ節および肉眼的病変部

主な非腫瘍性病変の発現頻度を表8に、腫瘍性病の発現頻度を表9に示す。

〈非腫瘍性病変〉；

アミロイドーシス（小腸、腎、肝、副腎、甲状腺、心および卵巣に）が高頻度に観察されたが、投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

雄の1000および3000ppm投与群で、肺胞大食細胞出現に有意な増加がみられた。しかし、肺胞大食細胞の所見の程度には対照群との間で差がなかった。また、全ての群において、肺胞大食細胞がみられた動物の多くで限局性腺腫様過形成、気管支周囲単核細胞浸潤、血管周囲単核細胞浸潤、肺炎、腫瘍等の慢性炎症性病変がみられたことから、肺胞大食細胞は炎症性病変に伴う所見であり、直接投与に関連した変化ではないと考えられる。

その他、観察された炎症、変性および過形成を含む所見はCD-1マウスの同週齢に観察される変化であり投与との関連性を示唆するものではなかった。

〈腫瘍性病変〉；

投与群の雄で肝細胞腫瘍（腺腫および癌）の発現がわずかに高かったが、明らかな用量相関性は認められなかった。また、雌では肝細胞腫瘍の発現頻度は低く、投与に関連した増加も認められなかった。さらに前癌病変である非腫瘍性の肝細胞過形成（細胞小増殖巣）は、雌雄ともに観察されなかった。これらのことから、雄の投与群における肝細胞腫瘍のわずかな増加は投与に関連した変化とは考えられなかった。

表7. 肝腫瘍（雄）について

投与量 (ppm)	0	50	1000	3000
検査動物数	60	59	53	57
肝細胞癌	6	8	6	8
肝細胞腺腫	5	9	11	5
肝細胞癌・腺腫	0	0	0	1
合計	11	17	17	14

Fisherの検定で有意差なし

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

その他に認められた腫瘍性病変の発現は対照群と投与群の間に差はなく、また、組織型についてもCD-1マウスの同週齢に通常認められる所見であり、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、本剤のマウスに対する24か月間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、3000 ppm投与群雄で体重および体重増加量の低下と摂餌量低下が認められた。これらのことより、無毒性量は、1000ppm（雄；126mg/kg/day、雌；164mg/kg/day）であると判断された。また、発がん性はないものと考えられた。

表 8. 主な非腫瘍性病変

検査時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	1000	3000	0	50	1000	3000
	検査動物数		23	21	20	24	25	29	23	34
途中死亡・ 切迫屠殺	脳	限局性鉍質沈着	1/23	1/21	2/20	1/24	2/25	0/29	0/23	0/34
		副腎	皮質限局性肥大	0/22	2/20	0/19	0/24	0/24	0/27	0/23
	ハーダー腺	慢性腺炎	5/23	3/20	2/19	5/23	5/25	4/27	6/23	13/34
	脾	髄外造血亢進	18/23	16/21	14/20	18/24	19/25	20/29	13/23	21/34
		ヘモジリン沈着	13/23	12/21	10/20	14/24	16/25	16/29	11/23	21/34
	下顎唾液腺	限局性単核細胞浸潤	2/22	1/21	2/20	2/24	5/25	5/29	2/22	4/34
	肺	限局性腺腫様過形成	2/23	1/21	3/20	4/24	1/25	0/29	6/23*	2/34
		気管支周囲単核細胞浸潤	0/23	2/21	0/20	4/24	0/25	3/29	5/23*	4/34
		血管周囲単核細胞浸潤	0/23	2/21	0/20	1/24	1/25	3/29	0/23	1/34
		慢性肺炎	0/23	0/21	2/20	1/24	1/25	2/29	3/23	3/34
		急性肺炎	1/23	0/21	1/20	1/24	0/25	1/29	1/23	0/34
	腎	肺胞大食細胞	2/23	1/21	4/20	6/24	4/25	4/29	5/23	7/34
		慢性腎炎	7/23	6/21	3/20	5/24	13/25	9/29	6/23	13/34
		限局性単核細胞浸潤	7/23	6/21	3/20	4/24	5/25	10/29	5/23	11/34
	肝	尿管管円柱	6/23	4/21	1/20	8/24	2/25	2/29	0/23	4/34
		限局性単核細胞浸潤	1/23	4/21	0/20	1/24	0/25	6/29*	4/23*	9/34**
		びまん性巨赤血球増生	6/23	5/21	3/20	0/24**	1/25	2/29	0/23	3/34
		限局性慢性肝炎	0/23	1/21	0/20	1/24	0/25	0/29	0/23	0/34
	卵巣	多発性慢性肝炎	0/23	0/21	1/20	0/24	2/25	3/29	3/23	2/34
		卵巣嚢腫	-	-	-	-	16/25	20/28	15/23	12/33
子宮	卵胞性嚢腫	-	-	-	-	1/25	4/28	0/23	6/33	
	嚢胞状内膜過形成	-	-	-	-	10/25	21/29**	8/23	14/34	
全身性	アミロイドーシス ^a	7/23	3/21	4/20	9/24	10/25	7/29	5/23	11/34	
最 終 屠 殺	脳	限局性鉍質沈着	4/37	3/38	9/33	0/33	2/31	2/28	1/34	3/23
		副腎	皮質びまん性肥大	0/37	0/38	0/33	0/33	1/31	0/28	5/33
	副腎	皮質限局性肥大	13/37	6/38*	12/33	5/33*	0/31	0/28	0/33	0/22
		ハーダー腺	慢性腺炎	12/37	5/38*	6/33	8/33	16/31	8/28	22/34
	脾	髄外造血亢進	37/37	36/38	33/33	33/33	30/31	27/28	33/34	23/23
		ヘモジリン沈着	32/37	30/38	29/33	27/33	29/31	22/28	29/34	20/23
	下顎唾液腺	限局性単核細胞浸潤	11/37	6/38	7/33	5/33	9/31	10/28	11/34	5/23
	肺	限局性腺腫様過形成	8/37	3/38	14/33	12/33	6/31	3/28	7/34	9/23
		気管支周囲単核細胞浸潤	8/37	10/38	6/33	11/33	12/31	9/28	19/34	7/23
		血管周囲単核細胞浸潤	2/37	2/38	0/33	3/33	7/31	10/28	6/34	0/23*
		慢性肺炎	1/37	0/38	0/33	2/33	0/31	0/28	1/34	0/23
		急性肺炎	0/37	0/38	1/33	1/33	0/31	0/28	0/34	1/23
	腎	肺胞大食細胞	7/37	4/38	13/33	14/33*	7/31	8/28	10/34	11/23
		慢性腎炎	30/37	26/38	14/33	23/33	20/31	14/28	22/34	14/23
		限局性単核細胞浸潤	10/37	10/38	9/33	14/33	10/31	13/28	23/34**	8/23
	肝	尿管管円柱	13/37	21/38	10/33	15/33	6/31	5/28	1/34*	5/23
		限局性単核細胞浸潤	8/37	1/38*	1/33*	3/33	9/31	9/28	12/34	7/23
		びまん性巨赤血球増生	6/37	8/38	6/33	7/33	1/31	1/28	1/34	0/23
		限局性慢性肝炎	1/37	4/38	0/33	0/33	1/31	2/28	0/34	0/23
	卵巣	多発性慢性肝炎	6/37	4/38	7/33	4/33	8/31	9/28	12/34	5/23
卵巣嚢腫		-	-	-	-	28/31	19/28	23/34	19/23	
子宮	卵胞性嚢腫	-	-	-	-	4/31	4/28	6/34	4/23	
	嚢胞状内膜過形成	-	-	-	-	27/31	25/28	27/34	17/23	
全身性	アミロイドーシス ^a	5/37	8/38	6/33	9/33	6/31	8/28	1/34	1/23	

* : p<0.05、 ** : p<0.01 (Fisherの検定)

a : アミロイドーシスは全身性の所見として個体別データからとりまとめた。

表 8. 主な非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄				雌					
	投与量 (ppm)		0	50	1000	3000	0	50	1000	3000		
	検査動物数		60	59	53	57	56	57	57	57		
全動物	脳	限局性鉍質沈着	5/60	4/59	11/53	1/57	4/56	2/57	1/57	3/57		
		副腎	皮質びまん性肥大		0/59	0/58	0/52	0/57	1/55	0/55	5/56	0/54
			皮質限局性肥大		13/59	8/58	12/52	5/57*	0/55	0/55	0/56	0/54
	ハーパー腺	慢性腺炎		17/60	8/58*	8/52	13/56	21/56	12/55	28/57	29/57	
	脾	髓外造血亢進		55/60	52/59	47/53	51/57	49/56	47/57	46/57	44/57	
		ヘモジデリン沈着		45/60	42/59	39/53	41/57	45/56	38/57	40/57	41/57	
	下顎唾液腺	限局性単核細胞浸潤		13/59	7/59	9/53	7/57	14/56	15/57	13/56	9/57	
	肺	限局性腺腫様過形成		10/60	4/59	17/53	16/57	7/56	3/57	13/57	11/57	
		気管支周囲単核細胞浸潤		8/60	12/59	6/53	15/57	12/56	12/57	24/57*	11/57	
		血管周囲単核細胞浸潤		2/60	4/59	0/53	4/57	8/56	13/57	6/57	1/57*	
		慢性肺炎		1/60	0/59	2/53	3/57	1/56	2/57	4/57	3/57	
		急性肺炎		1/60	0/59	2/53	2/57	0/56	1/57	1/57	1/57	
		肺胞大食細胞		9/60	5/59	17/53*	20/57*	11/56	12/57	15/57	18/57	
	腎	慢性腎炎		37/60	32/59	17/53**	28/57	33/56	23/57	28/57	27/57	
		限局性単核細胞浸潤		17/60	16/59	12/53	18/57	15/56	23/57	28/57*	19/57	
		尿細管円柱		19/60	25/59	11/53	23/57	8/56	7/57	1/57*	9/57	
	肝	限局性単核細胞浸潤		9/60	5/59	1/53*	4/57	9/56	15/57	16/57	16/57	
		びまん性巨赤血球増生		12/60	13/59	9/53	7/57	2/56	3/57	1/57	3/57	
		限局性慢性肝炎		1/60	5/59	0/53	1/57	1/56	2/57	0/57	0/57	
		多発性慢性肝炎		6/60	4/59	8/53	4/57	10/56	12/57	15/57	7/57	
	卵巣	卵巣嚢腫		-	-	-	-	44/56	39/56	38/57	31/56	
		卵胞性嚢腫		-	-	-	-	5/56	8/56	6/57	10/56	
	子宮	嚢胞状内膜過形成		-	-	-	-	37/56	46/57	35/57	31/57	
	全身性	アミロイドーシス ^a		12/60	11/59	10/53	18/57	16/56	15/57	6/57	12/57	

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Fisherの検定)

a : アミロイドーシスについては全身性の所見として、個体別データからとりまとめた。

表 9. 腫瘍性病変

検査時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	1000	3000	0	50	1000	3000
	検査動物数		23	21	20	24	25	29	23	34
途中死亡・ 切迫屠殺	副腎	皮質腺腫 (B)	1/22	0/20	0/19	0/24	0/24	0/27	0/23	1/32
		悪性褐色細胞腫 (M)	0/22	0/20	0/19	0/24	0/24	0/27	1/23	0/32
	ハーダー腺	癌 (M)	0/23	1/20	0/19	0/23	0/25	0/27	0/23	0/34
		腺腫 (B)	1/23	1/20	1/19	2/23	0/25	0/27	1/23	0/34
	脾	血管肉腫 (M)	0/23	0/21	1/20	0/24	0/25	2/29	2/23	1/34
	胸腺	胸腺腫 (B)	0/14	0/11	0/9	0/16	1/15	0/21	0/14	0/23
	肺	肺胞/細気管支癌 (M)	4/23	4/21	2/20	0/24	2/25	1/29	5/23*	2/34
		肺胞/細気管支腺腫(B)	4/23	5/21	1/20	6/24	3/25	4/29	1/23	1/34
		骨肉腫 (M)	0/23	0/21	0/20	0/24	0/25	0/29	1/23	0/34
	肝	肝細胞癌 (M)	4/23	1/21	3/20	2/24	0/25	0/29	0/23	0/34
		肝細胞腺腫 (B)	2/23	1/21	1/20	1/24	0/25	1/29	0/23	2/34
		血管肉腫 (M)	1/23	0/21	0/20	0/24	0/25	0/29	1/23	0/34
		血管腫 (B)	1/23	0/21	0/20	0/24	0/25	0/29	0/23	0/34
	胃	嚢胞腺癌 (M)	1/23	1/21	0/20	0/24	0/25	0/29	0/23	0/34
		嚢胞腺腫 (B)	0/23	0/21	1/20	0/24	0/25	0/29	0/23	0/34
		骨肉腫 (M)	1/23	0/21	0/20	0/24	0/25	0/29	0/23	0/34
	空腸	腺癌 (M)	0/23	0/21	0/20	0/24	0/25	0/29	0/23	1/34
	精巣	間細胞腫 (B)	1/23	0/21	1/20	2/24	-	-	-	-
	卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0/25	0/28	1/23	0/33
	子宮頸部	子宮内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	0/22	0/21	0/23	1/28
	子宮	腺癌 (M)	-	-	-	-	0/25	1/29	0/23	0/34
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0/25	0/29	0/23	1/34
		子宮内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	4/25	2/29	3/23	2/34
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	2/25	1/29	2/23	1/34
		血管肉腫 (M)	-	-	-	-	0/25	0/29	1/23	0/34
	膣	内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	1/21	0/26	0/19	1/30
	皮膚	未分化癌 (M)	0/23	0/21	0/20	0/24	1/25	0/29	0/23	0/34
		悪性毛嚢上皮腫 (M)	0/23	0/21	0/20	0/24	1/25	0/29	0/23	0/34
	乳腺	腺癌 (M)	0/23	0/21	0/20	0/24	1/18	2/20	2/19	4/27
		腺棘細胞腫 (M)	0/23	0/21	0/20	0/24	2/18	1/20	0/19	1/27
皮下組織	骨肉腫 (M)	0/2	1/7	0/3	0/0	0/2	0/3	0/2	0/5	
	血管肉腫 (M)	1/2	0/7	0/3	0/0	0/2	0/3	0/2	0/5	
	未分化肉腫 (M)	0/2	1/7	0/3	0/0	0/2	0/3	0/2	0/5	
	血管腫 (B)	0/2	0/7	0/3	0/0	0/2	0/3	0/2	1/5	
頭骨	骨腫 (B)	0/0	0/0	1/1	0/0	-	-	-	-	
全身性 a	悪性リンパ腫 (M)	4/23	4/21	1/20	8/24	7/25	7/29	4/23	8/34	

統計解析：Fisherの検定

a：悪性リンパ腫については個体別表よりとりまとめた。

表 9. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別	雄				雌				
		0	50	1000	3000	0	50	1000	3000	
	投与量 (ppm)									
	検査動物数	37	38	33	33	31	28	34	23	
最 終 屠 殺	下垂体	腺腫 (B)	2/33	0/37	0/30	0/31	0/31	1/28	1/33	2/22
	副腎	皮質腺腫 (B)	1/37	2/38	0/33	0/33	0/31	0/28	0/33	0/22
		神経芽細胞腫 (M)	0/37	0/38	0/33	0/33	0/31	0/28	1/33	0/22
		悪性褐色細胞腫 (M)	0/37	0/38	0/33	0/33	0/31	0/28	1/33	0/22
	ハーダー腺	癌 (M)	0/37	0/38	0/33	0/33	0/31	0/28	1/34	0/23
		腺腫 (B)	5/37	12/38	6/33	3/33	2/31	0/28	3/34	0/23
	脾	血管肉腫 (M)	0/37	0/38	0/33	0/33	0/31	0/28	1/34	2/23
		血管腫 (B)	0/37	1/38	0/33	0/33	0/31	0/28	0/34	0/23
	肺	肺胞 / 細気管支癌 (M)	5/37	7/38	0/33	3/33	2/31	1/28	4/34	6/23
		肺胞 / 細気管支腺腫 (B)	15/37	9/38	8/33	10/33	9/31	5/28	8/34	4/23
		未分化肉腫 (M)	0/37	0/38	0/33	0/33	0/31	0/28	0/34	1/23
	腎	尿細管癌 (M)	0/37	0/38	0/33	1/33	0/31	0/28	0/34	0/23
	胆嚢	乳頭状腺腫 (B)	0/34	1/34	0/24	0/32	1/28	0/26	0/32	0/23
	肝	肝細胞癌 (M)	2/37	7/38	3/33	7/33	0/31	0/28	0/34	0/23
		肝細胞腺腫 (B)	3/37	8/38	10/33*	5/33	0/31	1/28	1/34	1/23
		血管肉腫 (M)	1/37	0/38	0/33	0/33	1/31	0/28	0/34	0/23
	噴門胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0/37	0/38	0/33	0/33	2/31	1/8	0/34	0/23
	胃底	嚢胞腺癌 (M)	0/37	2/38	0/33	0/33	0/31	1/28	0/34	0/23
	幽門胃	嚢胞腺癌 (M)	0/37	0/38	0/33	1/33	0/31	0/28	0/34	0/23
	空腸	腺癌 (M)	0/37	0/38	0/33	1/33	0/31	0/28	0/34	0/23
		嚢胞腺癌 (M)	1/37	0/38	0/33	0/33	0/31	0/28	0/34	0/23
	盲腸	平滑筋腫 (B)	0/37	0/38	0/33	0/33	1/31	0/28	0/34	0/23
	精巣	悪性間細胞腫 (M)	0/37	0/38	0/33	1/33	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	1/37	3/38	0/33	0/33	-	-	-	-
	卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0/31	0/28	1/34	0/23
		莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0/31	1/28	0/34	0/23
		嚢胞状腺腫 (B)	-	-	-	-	0/31	0/28	2/34	0/23
線維腫 (B)		-	-	-	-	1/31	0/28	0/34	0/23	
子宮	腺癌 (M)	-	-	-	-	1/31	0/28	1/34	0/23	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0/31	0/28	2/34	0/23	
	子宮内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	1/31	0/28	1/34	0/23	
	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	3/31	2/28	2/34	3/23	
	血管腫 (B)	-	-	-	-	1/31	0/28	0/34	0/23	
膀胱	移行上皮癌 (M)	0/37	0/36	0/33	0/32	0/31	0/28	1/34	0/23	
皮膚	未分化癌 (M)	0/37	0/38	0/33	0/33	0/31	0/28	0/34	1/23	
乳腺	腺癌 (M)	0/37	0/38	0/33	0/33	1/31	2/28	1/34	4/23	
	腺棘細胞腫 (M)	0/37	0/38	0/33	0/33	1/31	0/28	0/34	0/23	
口腔	菌原性エナメル上皮腫 (B)	-	-	-	-	0/10	1/10	0/10	0/10	
皮下組織	神経線維肉腫 (M)	0/0	1/1	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0	
腎周囲の脂肪	血管肉腫 (M)	0/0	0/0	1/1	0/0	-	-	-	-	
精嚢	乳頭状腺腫 (B)	1/9	0/10	0/5	0/0	-	-	-	-	
卵管	乳頭状腺腫 (B)	-	-	-	-	0/0	0/0	1/1	0/0	
肋骨	骨肉腫 (M)	-	-	-	-	1/1	0/0	0/0	0/0	
全身性 a	悪性肥満細胞腫 (M)	0/37	0/38	0/33	0/33	0/31	1/28	0/34	0/23	
	悪性リンパ腫 (M)	1/37	2/38	1/33	3/33	7/31	8/28	7/34	3/23	

統計解析: Fisher の検定

a: 悪性リンパ腫および悪性肥満細胞腫については個体別表よりとりまとめた。

表 9. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	1000	3000	0	50	1000	3000
	検査動物数		60	59	53	57	56	57	57	57
全動物	下垂体	腺腫 (B)	2/50	0/54	0/40	0/54	0/54	1/53	1/53	2/52
	副腎	皮質腺腫 (B)	2/59	2/58	0/52	0/57	0/55	0/55	0/56	1/54
		神経芽細胞腫 (M)	0/59	0/58	0/52	0/57	0/55	0/55	1/56	0/54
		悪性褐色細胞腫 (M)	0/59	0/58	0/52	0/57	0/55	0/55	2/56	0/54
	ハーダー腺	癌 (M)	0/60	1/58	0/52	0/56	0/56	0/55	1/57	0/57
		腺腫 (B)	6/60	13/58	7/52	5/56	2/56	0/55	4/57	0/57
	脾	血管肉腫 (M)	0/60	0/59	1/53	0/57	0/56	2/57	3/57	3/57
		血管腫 (B)	0/60	1/59	0/53	0/57	0/56	0/57	0/57	0/57
	胸腺	胸腺腫 (B)	0/44	0/44	0/30	0/39	1/40	0/47	0/48	0/43
	肺	肺炎 / 細気管支癌 (M)	9/60	11/59	2/53*	3/57	4/56	2/57	9/57	8/57
		肺炎 / 細気管支腺腫(B)	19/60	14/59	9/53	16/57	12/56	9/57	9/57	5/57
		骨肉腫 (M)	0/60	0/59	0/53	0/57	0/56	0/57	1/57	0/57
		未分化肉腫 (M)	0/60	0/59	0/53	0/57	0/56	0/57	0/57	1/57
	腎	尿管癌 (M)	0/60	0/59	0/53	1/57	0/56	0/57	0/57	0/57
	胆嚢	乳頭状腺腫 (B)	0/55	1/50	0/43	0/55	0/50	0/54	0/51	0/52
	肝	肝細胞癌 (M)	6/60	8/59	6/53	9/57	0/56	0/57	0/57	0/57
		肝細胞腺腫 (B)	5/60	9/59	11/53	6/57	0/56	2/57	1/57	3/57
		血管肉腫 (M)	2/60	0/59	0/53	0/57	1/56	0/57	1/57	0/57
		血管腫 (B)	1/60	0/59	0/53	0/57	0/56	0/57	0/57	0/57
	噴門胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	0/60	0/58	0/53	0/57	2/56	1/57	0/57	0/57
	胃底	嚢胞腺癌 (M)	1/60	3/59	0/53	0/57	0/56	1/57	0/57	0/57
		嚢胞腺腫 (B)	0/60	0/59	1/53	0/57	0/56	0/57	0/57	0/57
		骨肉腫 (M)	1/60	0/59	0/53	0/57	0/56	0/57	0/57	0/57
	幽門胃	嚢胞腺癌 (M)	0/57	0/59	0/52	1/57	0/55	0/56	0/56	0/56
	空腸	腺癌 (M)	0/60	0/59	0/53	1/57	0/56	0/57	0/57	1/57
		嚢胞腺癌 (M)	1/60	0/59	0/53	0/57	0/56	0/57	0/57	0/57
	盲腸	平滑筋腫 (B)	0/60	0/59	0/53	0/57	1/56	0/57	0/57	0/57
精巣	悪性間細胞腫 (M)	0/60	0/59	0/53	1/57	-	-	-	-	
	間細胞腫 (B)	2/60	3/59	1/53	2/57	-	-	-	-	
卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0/56	0/56	2/57	0/56	
	莢膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	0/56	1/56	0/57	0/56	
	嚢胞状腺腫 (B)	-	-	-	-	0/56	0/56	2/57	0/56	
	線維腫 (B)	-	-	-	-	1/56	0/56	0/57	0/56	
子宮頸部	子宮内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	0/51	0/48	0/54	1/49	
子宮	腺癌 (M)	-	-	-	-	1/56	1/57	1/57	0/57	
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0/56	0/57	2/57	1/57	
	子宮内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	5/56	2/57	4/57	2/57	
	子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	5/56	3/57	4/57	4/57	
	血管肉腫 (M)	-	-	-	-	0/56	0/57	1/57	0/57	
	血管腫 (B)	-	-	-	-	1/56	0/57	0/57	1/57	
膈	内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	1/50	0/53	0/53	1/53	
膀胱	移行上皮癌 (M)	0/60	0/56	0/52	0/53	0/54	0/56	1/55	0/55	
皮膚	未分化癌 (M)	0/60	0/59	0/53	0/57	1/56	0/57	0/57	1/57	
	悪性毛嚢上皮腫 (M)	0/60	0/59	0/53	0/57	1/56	0/57	0/57	0/57	

統計解析: Fisher の検定、* : p<0.05、** : p<0.01

表 9. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	50	1000	3000	0	50	1000	3000
	検査動物数		60	59	53	57	56	57	57	57
全動物	乳腺	腺癌 (M)	0/60	0/59	0/53	0/57	2/49	4/48	3/53	8/50
		腺棘細胞腫 (M)	0/60	0/59	0/53	0/57	3/49	1/48	0/53	1/50
	口腔	菌原性エナメル上皮腫(B)	-	-	-	-	0/10	1/10	0/10	0/10
	皮下組織	神経線維肉腫(M)	0/2	1/8	0/3	0/0	0/3	0/4	0/3	0/5
		骨肉腫 (M)	0/2	1/8	0/3	0/0	0/3	0/4	0/3	0/5
		血管肉腫 (M)	1/2	0/8	0/3	0/0	0/3	0/4	0/3	0/5
		血管腫 (B)	0/2	0/8	0/3	0/0	0/3	0/4	0/3	1/5
		未分化肉腫 (M)	0/2	1/8	0/3	0/0	0/3	0/4	0/3	0/5
	腎周囲の脂肪	血管肉腫(M)	0/0	0/0	1/1	0/0	-	-	-	-
	精囊	乳頭状腺腫 (B)	1/11	0/10	0/7	0/1	-	-	-	-
	卵管	乳頭状腺腫 (B)	-	-	-	-	0/0	0/0	1/1	0/0
	肋骨	骨肉腫 (M)	-	-	-	-	1/1	0/0	0/0	0/0
	頭骨	骨腫 (M)	0/0	0/0	1/1	0/0	-	-	-	-
	全身性 a	悪性肥満細胞腫 (M)	0/60	0/59	0/53	0/57	0/56	1/57	0/57	0/57
		悪性リンパ腫 (M)	5/60	6/59	7/53	11/57	14/56	15/57	11/57	11/57

統計解析：Fisher の検定

a：悪性リンパ腫および悪性肥満細胞腫については個体別表よりとりまとめた。

(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2世代繁殖試験

(資料No.T-23)

試験機関：IRDC(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1981年

検体の純度：

供試動物：Sprague-Dawley COBS CD系未経産ラット

1群 雄15匹、雌30匹、投与開始時約5～6週齢

投与期間：F₀世代；雌雄動物 投与開始から屠殺時までの28週間

F₁世代；雌雄動物 離乳時から屠殺時までの28週間

(1980年2月7日～1981年2月23日)

投与方法：検体を0、30、1000および3000ppm含有した飼料を自由に摂食させた。

方法および試験項目：概要を表1にまとめた。

親動物試験項目：F₀、F₁世代ともに以下の試験を行った。

死亡率； 全動物の生死を毎日観察した。

一般状態； 全動物の一般状態を毎日観察した。

体重； 雌雄動物について、世代の始めから交配まで毎週1回測定した。

雄動物については、交配期間後から屠殺直前まで月1回測定した。

摂餌量； 雌雄動物について、世代の始めから交配まで毎週1回測定した。

交配および妊娠の確認； 交配は雌雄2対1で10日間同居させ、翌日膣栓形成および精子の有無により交尾を確認した。10日間の交配期間中に交配しなかった雌は、異なる雄と更に10日間再交配させた。2回目の交配でも交配しなかった雌は、同様に3回目の交配を行った。膣栓または精子の確認された日を妊娠0日とした。妊娠は触診および出産で確認した。

繁殖性に関する指標；

交配、妊娠、出産および哺育期の観察に基づき、次の指標を算出した。

雄動物受精率； $\frac{\text{雌動物を妊娠させた雄動物数}}{\text{交配に供した雄動物数}} \times 100$

妊娠率； $\frac{\text{実際に出産のみられた雌動物数}}{\text{交配に供した雌動物数}} \times 100$

性 比 ; $\frac{\text{出産雄生存児数}}{\text{出産生存児数}} \times 100$

精子検査 ; 全ての雄の精巣と精巣上体を摘出し精巣上体から精子を採取し、精子の運動性および精子数を調べた。

肉眼的病理検査 ; 交配に選抜したすべての親動物および交配に選抜しなかった各群性当たり5匹のF₁児動物、各群性当たり5匹のF₂児動物で検査を実施した。

臓器重量 ; 交配に選抜したすべての親動物および交配に選抜しなかった各群性当たり5匹のF₁児動物、各群性当たり5匹のF₂児動物で臓器を採取し脳、心、腎、肝、精巣について重量測定を行った。

病理組織学的検査 ; 交配に選抜したすべての親動物で副腎、骨髄、脳、食道、眼、心、腎、大腸、肝、肺、リンパ節、乳腺、筋肉、脾、末梢神経、下垂体、前立腺、唾液腺、皮膚、小腸、脊髄、脾、胃、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、卵巣、精巣、精巣上体、上皮小体、肉眼的病変を示す組織又は器官について病理標本を作成し、検査を行った。

F₀親動物については精巣のみ実施した。

児動物試験項目 ; F₁、F₂世代ともに以下の試験を行った。

児動物生存率 ; 出産0日から毎日生存率を記録した。

生存児動物体重 ; 出産0、4、7、14および21日に測定した。

肉眼的病理検査 ; 交配に選抜されなかった児動物から雌雄各5匹を無作為に選抜し検査を行った。

結果 ; 概要を表2、表3に示した。

F₀、F₁世代親動物

F₀およびF₁世代ともに1000および3000ppm投与群雌雄で平均体重の減少ならびに摂餌量の減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。

F₁の雌一匹がF₁親動物の選抜後死亡した。死因は不明であったが、剖検において、検体投与の影響を示唆するような異常は認められなかった。F₀世代の3000ppm投与群の雄動物は5/16例で受精しなかった。他の群の雄ラットでは2/15例であったことから雄性生殖能への影響が示唆された。しかし、交尾や授精の障害になると考えられるような一般状態の異常はみられず、精子検査および病理組織学的検査において、精巣や精巣上体の異常を示唆するような所見はなく、さらにF₁世代の雄ラットの繁殖指数に影響がみられていないため、検体投与の影響とは考えられなかった。

また、雌の繁殖指数および妊娠期間は全ての投与群で対照群と同様であり、投与の影響はみられなかった。

F₀、F₁世代ともに肉眼的および病理組織学的検査において投与に関連した変化は認め

られなかった。

F₀世代では1000および3000ppm投与群雌雄と30ppm投与群雌に、F₁世代では3000ppm投与群雌雄と1000ppm投与群雌に肝絶対重量の減少がみられ、F₀、F₁世代ともに3000ppm投与群雄で精巢の比重量増加がみられた。これらの変化は体重減少による二次的なものであり、関連する病理組織学的所見もみられなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

F₁、F₂世代児動物

F₁およびF₂児動物の3000ppm投与群で出産時または生後4日までの生存率に減少がみられ、同腹児数のわずかな減少もみられた。

F₁およびF₂児動物の3000ppm投与群において出生時および生後21日までの体重が対照群に比して低値であった。F₁世代の1000ppm投与群雄で生後21日の体重が低値であった。

[申請者注] :

F₁世代の1000ppm投与群雄で生後21日の体重が低値であったが、同投与群のF₁児動物の雌およびF₂児動物の雌雄で体重への影響がみられていないことから、この変化は投与の影響とは考えられなかった。

F₁世代の3000ppm投与群雌で肝、腎および脳の絶対重量減少、心および脳の比重量増加、腎の脳重比の減少が、F₂世代の3000ppm投与群雌雄で肝（雄）、腎、心（雌）および脳の絶対重量減少、脳の比重量増加、腎の脳重比の減少がみられた。これらの変化は体重減少に関連したものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

F₁、F₂世代ともに肉眼的および病理組織検査において投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より、2世代にわたって検体を飼料中に混入して投与した場合、投与の影響として、F₀、F₁の親動物において1000および3000ppm投与群雌雄の体重および摂餌量の減少がみられた。児動物への影響として、F₀、F₁世代とも3000ppm投与群で出生時死亡または生後4日までの死亡が増加し、F₁、F₂世代の児動物では3000ppm投与群で出生時および生後21日までの体重が低値であった。

従って、親動物に対する無毒性量は30ppm（雄1.97mg/kg/day、雌2.34mg/kg/day）、児動物に対する無毒性量は1000ppm（雄64.1mg/kg/day、雌73.0mg/kg/day）と判断される。また、最高投与量の3000ppmでも繁殖性に対して影響は認められなかった。

表1. 試験の概要

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
F ₀	生育(14週)	1群雌30匹、雄15匹	一般状態を毎日観察 体重、摂餌量を週1回測定
	交配(4週)	雌雄2対1で交配 交配は臏栓形成または精子の有無で確認(妊娠0日)	交配状況の観察
	妊娠(3週)		体重、摂餌量を交配まで週1回測定した。雄動物は交配期間後から屠殺直前まで月1回測定した。
	出産		出産状況の観察 新生児数、死産児数、外表異常、性別および同腹生存児体重測定
F ₁	哺育(3週)	出産後4日目に各同腹児数を10匹に調整(雌雄各5匹)	哺育0、4、7、14および21日に生存児数および児動物体重を測定、4、21日に性別を測定 なお、途中死亡および4日目屠殺の新生児について異常の検査
	離乳	継代用に各腹から雌雄各1匹(各群雌30匹、雄15匹)を無作為に選抜	親動物について病理組織学的検査 また継代用以外の児動物、雌雄各5匹を屠殺し肉眼的病理検査
	生育(17週) 交配(4週) 妊娠(3週)	(F ₀ 世代に準ずる)	(F ₀ 世代に準ずる)
F ₂	出産 哺育(3週)	(F ₀ 世代に準ずる)	(F ₀ 世代に準ずる) (F ₀ 世代に準ずる)
	離乳	(F ₁ 世代に準ずる)	(F ₁ 世代に準ずる)
			哺育30日に屠殺し、各群雌雄各5匹を肉眼的病理検査

表2. 親動物の結果

世代		親 : F ₀				親 : F ₁			
投与量 (ppm)		0	30	1000	3000	0	30	1000	3000
動物数	雄	15	15	15	15	15	15	15	15
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30
一般状態									
死亡率	雄	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15
	雌	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30	0/30
体重変化※	雄			90**	78**				83**
	雌			88**	82**			89**	80**
摂餌量# (g/rat/day)	雄	25.7	25.6	23.7	21.9	24.1	24.4	22.8	21.6
	雌	18.7	18.3	17.5	15.8	17.7	17.3	16.7	14.9
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	—	1.97	64.1	228.2	—	1.55	51.5	169.1
	雌	—	2.34	73.0	259.2	—	1.94	66.3	202.0
雄動物受精率 §		86.7	86.7	92.9	66.7	86.7	66.7	100	93.3
妊娠率 §		80.0	90.0	90.0	76.7	86.7	76.7	86.7	90.0
妊娠期間(日) §		22.1	22.1	22.0	22.0	22.6	22.2	22.4	22.2
臓器重量	雄			肝89↓↓	肝74↓↓				肝88↓
	雌		肝88↓↓	肝88↓↓	肝84↓↓			肝83↓↓	肝76↓↓
体重比	雄				精巣および 精巣上体 122↑↑				精巣 120↑↑
	雌							肝93↓↓	
肉眼的病理検査									
病理組織学的検査									

注) 空欄は異常のないことを示す。—: 検査していない。

: 交配前の摂餌量のみ測定

※ Dunnett t-検定 * : p < 0.05 , ** : p < 0.01

§ Fisherの確率検定

* Mann-Whitney U-検定

↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.01

体重および臓器重量は対照群に対する変動率(%)で表した。

表3. 児動物の結果

世代		児 : F ₁				児 : F ₂			
投与量 (ppm)		0	30	1000	3000	0	30	1000	3000
腹数		24	27	27	23	26	23	26	27
新生児数※		277	319	320	272	297	262	308	284
腹当たり児数※		11.5	11.8	11.9	11.8	11.4	11.4	11.8	10.5
一般状態									
性比(雄%) ※		50.7	50.8	54.4	49.0	47.1	49.3	47.0	47.1
生存率(%) *									
出産時		96.5	98.2	97.9	94.8	99.3	98.9	99.0	94.4*
0-4日		95.5	94.8	99.4	90.4	99.3	98.9	98.7	98.9
4-21日		100	99.6	99.6	‡ 95.3	99.2	98.1	99.6	99.6
体 重 (g)	0日目	6.6	6.4	6.4	5.9**	6.7	6.9	6.6	6.1**
	4日目 (間引き前)	雄11.7	11.5	11.4	10.0**	12.1	11.7	11.2	10.9*
		雌11.1	11.0	10.8	9.7**	11.5	11.2	10.8	10.3*
	4日目 (間引き後)	雄11.7	11.5	11.3	9.9**	12.1	11.7	11.2	10.8*
		雌11.1	11.0	10.8	9.7**	11.6	11.2	10.7	10.3*
	7日目	17.7	17.4	17.3	15.1**	18.3	17.7	17.3*	16.0**
	14日目	33.8	33.3	32.7	28.5**	30.1	32.2	30.4	29.7
	※ 21日目	雄54.4	54.2	50.9*	43.4**	51.0	51.7	50.6	46.4*
		雌52.1	51.1	49.1	42.2**	48.6	50.2	48.8	44.7*
	臓器重量	雄							
雌					肝81↓ 腎94↓↓ 脳93↓				腎77↓↓ 脳89↓
体重比	雄								脳118↑
	雌				心113↑ 脳129↑		腎89↓		脳115↑
脳重比	雄								腎79↓↓
	雌				腎82↓				腎86↓
肉眼的病理検査									
病理組織学的検査									

注) 空欄は異常のないことを示す。‡ : 4日目の選抜時に雌雄の判別の出来なかった10匹を除く。

統計処理実施項目

※ Dunnett t-検定 * : p < 0.05 , ** : p < 0.01

§ Fisherの確率検定

* Mann-Whitney U-検定

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.01

臓器重量は対照群に対する変動率(%)で表した。

2) ラットにおける催奇形性試験

(資料No.T-24)

試験機関：IRDC(米国)

報告書作成年：1979年

検体の純度：

試験動物： Sprague-Dawley COBS CD 系未経産成熟雌ラット (13週齢)
1群 25匹 (群平均体重 266~271g)

試験期間： 1979年6月11日 (交配開始) ~1979年7月15日 (帝王切開終了)
投与は妊娠6~19日までの14日間

方法：検体を1%CMC水溶液に懸濁し、100、300および600mg/kg/dayの投与量で、妊娠6~19日にかけて1日1回強制経口投与した。
対照群にはCMC水溶液のみを投与した。
なお、膈垢中の精子、または膈栓が認められた日を妊娠0日とした。

試験項目：

親動物：一般状態および生死を毎日観察し、妊娠0、6、9、12、16および20日に体重を測定した。

妊娠20日に帝王切開し、総着床数、黄体数、早期および後期吸収胚数、生存および死亡胎児数を検査した。

生存胎児：総ての胎児について、性別、体重および外表異常の観察を行った。各同腹児の2/3の児については骨格標本を作成し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

パラメーター： 着床率(%) = 着床数/黄体数 × 100
着床後死亡率(%) = 着床後死亡数/着床数 × 100
生存胎児率(%) = 生存胎児数/着床数 × 100
性比(%) = 生存雌胎児数/全生存胎児数 × 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。

結 果：

[親動物]；600mg/kg 群の全例で、投与初期に鼻汁および自発運動亢進が投与 1.5 時間後に観察された。投与半ばの数日間に流涎および行動性低下が観察された。300mg/kg 群では、投与初期に赤色の鼻汁が投与 1.5 時間後に観察された。流涎が、投与後期の数日間、5 匹で検体投与後に観察された。100mg/kg 群では、流涎が 2 匹のラットに 2 日間観察された。

300mg/kg 群で軽度の 600mg/kg 群で中程度の体重増加抑制が認められた。

吸収胚数、着床数および黄体数に差はみられなかった。

[胎児動物]；600mg/kg 群の胎児体重は対照群に比して低値であり、300mg/kg 群の胎児体重もわずかに低値であった。600mg/kg 群で胸骨未骨化の発現頻度増加がみられた。

600mg/kg 群では、1 腹の胎児 3 例で軟骨異常が認められたが、背景データにおいて、溶媒対照の 1 腹の数胎児でも同様の変化がみとめられていることから、遺伝的な原因によるものと考えられた。

以上のことより、本剤を妊娠ラットに投与した場合の影響として、600mg/kg 群で投与初期に赤色の鼻汁および自発運動亢進が、投与半ばに流涎および行動性低下が観察され、300mg/kg 群で投与初期に赤色の鼻汁が、投与後期に流涎が観察された。

300 および 600mg/kg 群で体重増加抑制が認められた。

同腹児を持つ母動物数、生存胎児数/同腹児数、または吸収胚数/同腹児数に投与の影響はみられず、死亡胎児はどの群にもみられなかった。

胎児への影響として、600mg/kg 投与群の胎児の体重は対照群に比較して低く、300mg/kg 投与群の胎児の体重もわずかに低値であった。600mg/kg 群で胸骨未骨化の発現頻度が増加した。

したがって、無毒性量は親動物で 100mg/kg であり、胎児で 300mg/kg であった。

最高投与量である 600mg/kg でも胎児に対して催奇形性は認められなかった。

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

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	600		
1群あたり動物数		25	25	25	25		
親動物	一般状態	異常なし	流産2例	投与初期： 赤色鼻汁(全例) 投与後期： 流産5例	投与初期： 自発運動亢進 赤色鼻汁(全例) 投与中期： 流産、 行動性低下		
	死亡率(%)	0	0	0	0		
	体重増加量(g) 妊娠0-20日	147(100)	145(99)	126(86)	108(73)		
	妊娠数	24a/25(96)	22/25(88)	25/25(100)	24/25(96)		
	流産数	0	0	0	0		
	所見 (母動物あたり)	着床	黄体数	17.1	17.6	17.0	17.4
			着床数	15.2(88.9)	15.7(89.2)	15.6(91.8)	15.2(87.4)
		着床後 死亡数	死亡胚数	1.0	0.7	1.2	1.0
			死亡胎児数	0.0	0.0	0.0	0.0
			計	1.0(6.6)	0.7(4.5)	1.2(7.7)	1.0(6.6)
胎児動物	生存胎児数		14.8(97.4)	15.0(95.5)	14.4(92.3)	14.2(93.4)	
	胎児重量(g)		3.5	3.5	3.4	3.3**	
	性比(%)		48.7	50.2	47.4	49.3	
	外表異常/ 奇形	検査例数		341	331	361	341
		糸状尾・小肛門		1(0.3)			
		軟骨異常(脊椎後湾等)					3(0.9)
		臍ヘルニア					1(0.3)
		計	異常数	1	0	0	4
	異常胎児数		1(0.3)	0	0	4(1.2)	
	異常同腹児数		1(4.3)	0	0	2(8.3)	
内臓異常/ 変異 骨格異常/ 変異	検査例数		117	114	123	117	
	腎乳頭未発達 尿管拡張		2(1.7)	2(1.8)		1(0.9)	
	検査例数		224	217	238	224	
	脊髄・肋骨・胸骨の 異形成・減形成		44(19.6)	18(8.4)	20(8.4)	26(11.5)	
	頭骨・脊髄の 骨化遅延		1(0.4)	4(1.8)	2(0.8)	3(1.3)	
	舌骨・恥骨・中足骨 の未骨化		5(2.2)	3(1.4)	5(2.1)	0(0.0)	
	胸骨の未骨化		50(22.3)	68(31.3)	84(35.3)	196(87.4)	

表中()内の数値は%を示す

a: 死亡胚のみで(生存)胎児のない母動物1匹を含む(着床所見では除外)

** : p<0.01 (Dunnnettの多重検定)

3) ウサギにおける催奇形性試験

① ウサギにおける催奇形性試験(試験 I)

(資料No.T-25-A[参考])

試験機関 : IRDC(米国) [GLP に対応]

報告書作成年 : 1981 年

検体の純度 :

試験動物 : Dutch Belted 未経産成熟雌ウサギ (8 か月齢)

1 群 16 匹 (体重 2545~3635g)

試験期間 : 1979 年 7 月 17 日 (交配開始) ~1979 年 8 月 17 日 (帝王切開終了)

投与は妊娠 6~27 日までの 22 日間

方法 : 検体を 1%CMC 水溶液に懸濁し、25、50 および 75mg/kg/day の投与量で、妊娠 6~27 日にかけて 1 日 1 回強制経口投与した。対照群には CMC 水溶液のみを投与した。なお、人工授精日を妊娠 0 日とした。

[投与量設定根拠] :

試験項目 :

親動物 ; 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0、6、12、18、24 および 28 日に体重を測定した。

妊娠 28 日に帝王切開し、黄体数、総着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児数を検査した。

生存胎児 ; 性別、体重および外表異常の観察を行った。また、解剖の後、内臓異常と骨格異常の有無を検査した。

試験結果 : 結果の概要を次表に示す。

[母動物] ; 7 匹の死亡がみられ、25 および 75mg/kg/day 群の各 1 例は心不全で、また 75mg/kg/day 群の 1 例は肺炎・胸膜炎が死因であった。残り 4 例の死因は不明であった。

25、50 および 75mg/kg/day の各投与群で、投与期間中体重減少が認められた。

対照群を含む全群で、妊娠率が同系統のウサギで認められる妊娠率 (82%) と比較して低かったが、これは、ある特定の日に授精した全匹のウサギが妊娠していなかったことによるものと考えられる。

75mg/kg/day 群では母動物に対する毒性のために、統計的に有意ではないが、着床後

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。

死亡数の僅かな増加が認められ、それに伴って統計的に有意 ($p < 0.05$) な生存胎児数の減少が認められた。25mg/kg/day 群の着床数が同系統のウサギ (5.6~7.8) より低かったが、対照群と比較して統計的に有意ではなかった。

その他、黄体数、胎児の性比、平均体重、奇形を伴う腹数に生物学的あるいは統計学的に有意な差は認められなかった。

〔胎児〕；奇形は、25mg/kg/day 群で胸骨癒合 1 例 (背景データ発生率 0~1.1%)、75mg/kg/day 群で全身浮腫 2 例 (背景データ発生率 0%) が認められたが、散発的な発現であったため投与に関連したものではないと考えられた。

変異では、75mg/kg/day 群で舌骨、距骨の末骨化が各 3 例 (20%) 認められ、背景データ (各々 0~9.5%、0~4.8%) を上回った。

一般状態として、脱毛、鼻汁が投与群と対照群で同頻度で観察され、これらの動物では時折軟便・下痢が認められた。

以上の結果から、シロマジンの母動物に体する無影響量は、25mg/kg/day 以下であると判断される。また、75mg/kg/day 以下の投与量では Dutch Belted ウサギの胎児に対して投与の影響とは考えられなかった。

〔申請者注〕

一般状態で、対照群を含めて軟便・下痢が認められたこと、あるいは、死亡例の 1 例に肺炎 (~胸膜炎) が認められたことおよび対照群での投与期間中あるいは試験期間中の体重増加が同系統のウサギよりも少ないと考えられること等から、動物に感染症の疑いが持たれ、本試験における無毒性量および催奇形性について判定不能と判断された。

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。

投与量 (mg/kg/day)		0	25	50	75		
1群当り動物数		16	16	16	16		
親動物	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし		
	死亡動物 (%)	0	1(6.3)	2(12.5)	4(25.0)		
	体重増加量(g) 妊娠0-28日	37	-51	-201	-112		
	妊娠数 a	12(75.0)	9(56.3)	10(62.5)	10(62.5)		
	流産/早産	0	0	1	2		
	着床所見 (母動物あたり)	黄体数	8.7	8.6	10.8	9.8	
		着床数	6.7(77.0)	4.4(47.7)	6.0(55.6)	5.4(55.1)	
		着床後死亡数	0.6	0.3	0.6	2.4	
	生存胎児数	6.1(91.0)	4.1(93.2)	5.4(90.0)	3.0*(55.6)		
胎児動物	胎児重量(g)		31.9	29.6	31.0	35.1	
	性比 (雄/雌)		1.3	1.6	1.2	0.5	
	検査例数		73	37	43	15	
	奇形	外表異常					全身浮腫2
		内臓異常					
		骨格異常			胸骨癒合1		
	計	異常数		0	1	0	2
		異常胎児数		0	1(2.7)	0	2(13.3)
		異常同腹児数		0	1(12.5)	0	1(25.0)
	変異	内臓	主要血管異常	12	0	6	1
骨格			舌骨弓弯曲	3	0	4	0
		舌骨・距骨・ 胸骨の未骨化	5	3	7	8	
		肋骨・頭骨・ 椎骨の過形成・ 減形成	12	5	3	4	
計		異常数	32	8	20	13	
	平均異常数	0.4	0.2	0.5	0.9		

表中()内の数値は%を示す

a: 死亡胚のみで生存胎児のない母動物 (各1、1、0、1例) を含む

*: p<0.05 (Dunnnettの多重比較)

②ウサギにおける催奇形性試験(試験 II)

(資料No.T-25-B[参考])

試験機関：IRDC(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1981年

検体の純度：

試験動物： Dutch Belted未経産成熟雌ウサギ (7か月齢)
1群16匹 (体重2478~3254g)

試験期間： 1980年3月13日 (交配開始) ~1980年4月11日 (帝王切開終了)
投与は妊娠6~27日までの22日間

方法：検体を1%CMC水溶液に懸濁し、10、30および60mg/kg/dayの投与量で、妊娠6~27日にかけて1日1回強制経口投与した。対照群にはCMC水溶液のみを投与した。
なお、人工授精日を妊娠0日とした。

試験項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し、妊娠0、6、12、18、24および28日に体重を測定した。

妊娠28日に帝王切開し、黄体数、総着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重および外表異常の観察を行った。また、解剖の後、内臓異常と骨格異常の有無を検査した。

試験結果：結果の概要を次表に示す。

母動物に対して、60mg/kg/day群で2例が肺充血および肺浮腫で死亡した。

流産が30および60mg/kg/day群で各2例みられた。投与期間中の体重減少が、30および60mg/kg/day群で認められた。

着床後死亡数(吸収胚数、死亡胎児数)、着床数、黄体数、胎児の性比、平均生存胎児数に生物学的あるいは統計学的に有意な差は認められなかった。

30mg/kg/day群の胎児重量が統計学的に有意 ($p < 0.05$) に低かったが、母動物あたりの(生存)胎児数が増加していること、用量依存性がないこと、同系統の動物で観

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。

察される胎児重量の範囲内（27.7～36.2g）であることから、投与に関連した影響ではないと判断された。

30mg/kg/day群では、通常同一系統の動物で認められない全身浮腫、白内障が認められたが、高用量群では認められず、用量相関性がないことから、投与による影響とは考えられなかった。

また60mg/kg/day群では、奇形の発生した同腹児率が40.0%で統計的に有意（ $p < 0.05$ ）に高かったが、胸骨癒合、腹部閉包不全が3例3腹（5.2%、30%）、2例1腹（3.4%、10%）に認められ、胸骨癒合が自然発生率上限1.1%（7.1%）を上回り、腹部閉包不全はほぼ上限2.4%（11.8%）であった。

その他の奇形はいずれも1例のみの発生で、しかも同系統の動物で通常観察される所見であった。

以上の結果から、シロマジンの母動物に対する無毒性量は10mg/kgであった。また、60mg/kg以下の投与量ではDutch Beltedウサギの胎児に対してみられた所見については投与の影響とは考えられなかった。

「申請者注」

今回の試験では母動物に感染症がみられたことから、無毒性量および催奇形性について判定不能と判断した。

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

投与量(mg/kg/day)		0	10	30	60	
1群あたり動物数		16	16	16	16	
親動物	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	死亡動物 (%)	0	0	0	2(12.5)	
	体重増加量(g) 妊娠0-28日	149	126	23	-49	
	妊娠数	14(87.5)	15(93.8)	15(93.8)	14(87.5)	
	流産/早産	0	0	2	2	
	着床所見	黄体数	7.7	8.7	8.6	9.4
		着床数	6.1(79.2)	7.1(81.6)	7.1(82.6)	6.9(73.4)
	(母動物あたり)	着床後死亡数	0.6	0.8	0.2	1.1
		生存胎児数	5.5(90.2)	6.3(88.7)	6.9(97.2)	5.8(84.1)
	胎児動物	胎児重量 (g)	34.9	31.5	30.4*	31.5
性比 (雄/雌)		0.8	0.7	0.7	0.7	
検査例数		77	95	90	58	
奇形		外表異常	—	手根骨弯曲2	手根骨弯曲1 全身浮腫 1	腹部閉包不全2
		内臓異常	—	内水頭症1	白内障 3	内水頭症 1
		骨格異常	—	脊椎側弯症 1 肋骨異常 1 胸骨癒合 1	胸骨癒合 1 胸骨奇形 1	頭骨異常 1 脊椎側弯症 1 肋骨異常 1 胸骨癒合 3
計		異常数	0	6	7	9
		異常胎児数	0	5(5.3)	6(6.7)	7(12.1)
		異常同腹児数	0	5(33.3)	4(30.8)	4(40.0+)
変異		内臓	腎乳頭未発達	0	0	0
	主要血管異常		8	7	16	9
	骨格	舌骨弓弯曲	1	1	0	4
		胸骨癒合	1	0	0	1
		頭骨骨化遅延	0	1	0	1
		舌骨(弓)・踵骨・胸骨の未骨化	5	4	8	9
		肋骨・頭骨・椎骨の過形成・減形成	17	36	34	36
	計	異常数	32	49	58	61
平均異常数		0.4	0.5	0.6	1.1	

()内の値は%を示す

* : p<0.05で有意差あり (Dunnettの多重比較)

+ : p<0.05で有意差あり (2×2分割表のカイ二乗検定あるいはFisherの直接確率検定)

③ウサギにおける催奇形性試験

(資料No.T-26[参考])

試験機関：IRDC(米国) [GLP対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験動物：Dutch Belted未経産成熟雌ウサギ (5～5.5か月齢)

1群18匹 (体重 2580～3446g)

試験期間：1984年11月13日 (交配開始) ～1984年12月13日 (帝王切開終了)

投与は妊娠7～19日までの13日間

方法：検体を1%CMC水溶液に懸濁し、5、10、30および60mg/kg/dayの投与量で、妊娠7～19日にかけて1日1回強制経口投与した。

溶媒対照群には、CMC水溶液のみを投与し、無投与対照群には全く投与を行わなかった。

なお、人工授精日を妊娠0日とした。

試験項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し、妊娠0、7、13、20、24および28日に体重を測定した。

妊娠28日に帝王切開し、黄体数、総着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児数を検査した。

生存胎児；性別、体重および外表異常の観察を行った。また、解剖の後、内臓異常の有無を検査後、骨格異常の有無を検査した。

試験結果：結果の概要を次表に示す。

母動物に対して、10、30、60mg/kg/day群で各3、3、1例の死亡が認められ、明確な死因は不明であるが、腸管疾患の影響が考えられた。

対照、10、30mg/kg/day群で各1、3、4例の流産が認められたが当該動物に腸管疾病が認められたことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

60mg/kg/day群では、排便減少、摂餌量の減少が認められ、30、60mg/kg/day群では、体重減少、増加抑制が投与初期の数日に認められた。

着床後死亡数 (吸収胚と死亡胎児数)、黄体数、総着床数、胎児の性比、奇形を伴う

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。

同腹児率、平均生存胎児数、平均生存胎児重量には、生物学的あるいは統計学的に有意な差は認められなかった。

また、奇形・変異の発生率は対照・溶媒対照と同等で、投与の影響は認められなかった。

以上の結果から判断して、シロマジンの母動物に対する無毒性量は、30mg/kg以上で体重減少が認められたことから10mg/kg/day、胎児に対する無毒性量は60mg/kg/dayであると考えられる。また、60mg/kg/day以下の投与量では、Dutch Beltedウサギの胎児に対して全く影響がなく、催奇形性を有しないと考えられた。

「申請者注」

試験動物には腸管疾病等、感染症の疑いがあり、結果は判定不能と判断された。

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。

投与量(mg/kg/dav)		対 照	溶媒対照	5	10	30	60		
1群あたり動物数		18	18	18	18	18	18		
親	一般状態	異常なし ^a	異常なし ^a	異常なし ^a	異常なし ^a	異常なし ^a	排便減少 (14例)		
	死亡率	0	0	0	3b(16.7)	3b(16.7)	1b(5.6)		
	体重増加量# (g)	妊娠 7-13 日	85	60	51	26	-7	-144	
		妊娠 7-19 日	157	150	109	111	-30	-54	
		妊娠 0-28 日	278	269	229	160	205	255	
	摂餌量# (g/day)	妊娠 7-13 日	130	134	123	123	114	46	
		妊娠 7-20 日	131	128	117	121	114	71	
妊娠 0-28 日		121	119	113	114	127	102		
妊娠数	18c (100)	18 (100)	17 (94.4)	18 (100)	15c (83.3)	16 (88.9)			
流産/早産	2(1/1)	0	0	3(3/0)	6(4/2)	0			
動物 (母動物あたり)	着床所見	黄体数 #	10.3	9.4	11.2	11.5	9.5	10.6	
	着床数 #	7.1(68.9)	7.0(74.5)	7.8(69.6)	7.8(67.8)	6.7(70.5)	7.9(74.5)		
	着床後死亡数	死亡胚数 ##	0.6	0.2	0.4	0.7	1.0	0.9	
	死亡胎児数 ##	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
	計	0.6	0.2	0.4	0.7	1.0	0.9		
	生存胎児数 #	6.6(93.0)	6.8(97.1)	7.4(94.9)	7.1(91.0)	5.7(85.1)	7.1(89.9)		
胎 児 動 物	胎児重量(g) #	34.8	34.2	33.8	32.0	31.4	34.5		
	性比(雄/雌) #	1.1	1.4	1.3	1.3	1.4	0.9		
	検査例数	111	123	126	86	45	113		
	奇形	外表異常	眼球突出1 水頭症1	無尾1 顔面異常1 口蓋裂1 多頭症1 鼻孔欠損1 小口症1 水頭症2	水頭症1	口蓋裂1 水頭症1	0	0	
		内臓異常	0	無眼球症1 腎臓欠損1	0	0	0	胸腹壁 破裂症1 心臓異常1	
	骨格異常	肩甲骨異常1	脊椎異常3 頭骨異常1 肩甲骨異常1	胸骨異常1 肩甲骨異常1	頭骨異常1 肩甲骨異常1	肩甲骨異常1	肋骨異常2 胸骨異常1		
		計	3	15	3	4	1	5	
		異常胎児数	3(2.7)	6(4.9)	3(2.4)	1(1.2)	1(2.2)	3(2.7)	
	変 異	内臓	異常同腹児数 §	3(17.6)	6(33.3)	2(11.8)	1(5.6)	1(7.1)	2(12.5)
			主要血管異常	5	1	2	6	0	7
胆嚢異常			1	0	0	0	0	0	
骨格		精巣下降不全	0	0	1	0	0	0	
		肋骨・椎骨・頭骨の過形成・減形成	61	44	33	24	17	56	
		胸骨の過形成・未骨化・不整・癒合	7	9	6	5	9	10	
		舌骨(弓)未骨化・弯曲	1	1	4	4	1	7	
		頭骨の骨化遅延	1	1	0	0	1	0	
		脊椎異常	0	0	0	1	0	0	
		計	76	56	46	40	28	80	
異常胎児数	56(50.5)	41(33.3)	35(27.8)	31(36.0)	18(40.0)	58(51.3)			

() 内の値は%を示す

a: 軽度の軟便・下痢等は除く。b: 感染(腸管疾患)による死亡と考えられる。

c: 死亡胚のみで生存胎児のない母動物1匹を含む。

: Dunnett の多重検定(*:p<0.05)

: Mann-Whitney の U-検定(p<0.05)

§ : χ^2 -検定または Fisher の正確確率検定

④ウサギにおける催奇形性試験

(資料No.T-27)

試験機関：WIL Research Lab.Inc.(米国)

[GLP対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験動物：成熟未経産ニュージーランドホワイト種雌ウサギ (BUK CRL NZW fBR系)
1群18匹 (2.900~5.133kg)

試験期間：1984年11月15日 (交配開始) ~1984年12月21日 (帝王切開終了)
投与は妊娠7~19日までの13日間。

方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁し、5、10、30および60mg/kg/dayの投与量で、妊娠7~19日にかけて1日1回強制経口投与した。
溶媒対照群には、CMC水溶液のみを投与し、無投与対照群には全く投与を行わなかった。なお、人工授精日を妊娠0日とした。

試験項目：

親動物：一般状態および生死を毎日観察し、妊娠0、7、10、14、20、24および29日に体重を測定した。
妊娠29日に帝王切開し、黄体数、総着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児数を検査した。

生存胎児：性別、体重および外表異常の観察を行った。また、解剖の後、内臓異常の有無を検査後、骨格異常の有無を検査した。

試験結果：結果の概要を次表に示す。

母動物：

対照群1例で尾根部に外傷がみられ、外科的処置を行ったが回復の見込みがなく、妊娠20日に屠殺した。また、30および60mg/kg/day群の各1例は、それぞれ妊娠12日および13日に誤投与により死亡した。以上3例の死亡は、投与とは無関係であった。

60mg/kg群では、投与期間中、有意 ($p<0.01$) な体重低下と摂餌量の減少、30mg/kg群で体重増加抑制と有意 ($p<0.05$) な摂餌量の減少が認められた。

対照、30、60mg/kg群で各1、1、2例の流産が認められたが、60mg/kg群の1例は妊娠21

日目に起こったことから投与の影響と考えられた。

一般症状としては、30および60mg/kg群で排尿便減少が認められた。

60mg/kg群で、母動物に対する毒性に起因すると考えられる死亡胚数の僅かな増加と、それに伴う生存胎児率の減少が認められたが、統計的に有意ではなかった。

その他、黄体数、着床数、胎児の性比、生存胎児数、平均胎児重量、奇形を伴う同腹胎児率には、生物学的あるいは統計学的に有意な差は認められなかった。

奇形については、60mg/kg/day群の1同腹胎児4例で眼瞼形成不全がみられ、他の1同腹胎児3例で短尾がみられた。また10および30mg/kg/day群の各1例で単眼症（30mg/kg/day群では脊椎裂を伴う）、60mg/kg/day群の1例に頭骨異常がみられ、これら所見が発現した3胎児には同一の雄が関与していた。

変異については、投与群と対照群との間に差はみられなかった。

以上の結果から、シロマジンの母動物に対する無毒性量は、30mg/kg/day以上の投与で摂餌量低下および体重減少が認められたことから10mg/kg/day、胎児動物に対する無毒性量は60mg/kg/dayであり、催奇形性は認められなかった。

なお、10、30mg/kg群でみられた所見は、最高投与量の60mg/kg群で発現していないことから投与の影響ではないと考えられた。また、これらの所見がみられた胎動物の親動物の妊娠に同一の雄が関与していたことから遺伝的影響が考えられ、追加対照試験（資料No.T-28）を実施した。

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

投与量(mg/kg/day)		対 照	溶媒対照	5	10	30	60		
1群あたり動物数		18	18	18	18	18	18		
親動物	一般症状	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	排尿便減少	排尿便減少		
	死亡率	0	1(5.6)	0	0	1(5.6)	1(5.6)		
	体重増加量(g) 妊娠 7-10 日	妊娠 7-10 日	25	57	59	41	10	-226**	
		妊娠 7-20 日	173	229	216	246	159	-113**	
		妊娠 0-20 日	405	419	430	432	395	361	
	摂餌量 (g/rat/day) 妊娠 7-10 日	妊娠 7-10 日	170	171	158	162	140*	58**	
		妊娠 7-20 日	162	165	152	156	139	91**	
		妊娠 0-20 日	156	144	143	141	140	136	
	妊娠数	15(83.3)	14(77.8)	13(72.2)	7(38.9)	14(77.8)	14(77.8)		
	流産	1	0	0	0	1	2		
	着床所見 (母動物あたり)	着床数	116	111	129	77	112	104	
		着床後死亡数	12	12	11	6	16	26	
		死亡胎児数	0	0	0	0	0	0	
		計	12	12	11	6	16	26	
		生存胎児数	53(81.5)	58(82.9)	62(84.9)	45(88.2)	71(81.6)	54(67.5)	
胎児重量(g)		47.8	44.3	46.7	41.5	42.6	45.7		
性比(雄/雌)	1.1	0.6	2.0	1.6	1.8	1.0			
検査例数	53	58	62	45	71	54			
胎児動物	奇形	外表異常	—	—	無尾 1	単眼症 1	小顎症 1 臍ヘルニア・ 単眼症・ 脊椎裂 1	眼瞼形成不全 4 短尾 3 曲尾 1 頭骨異常 1 臍ヘルニア 1	
		内臓異常	—	尿管欠損 1	左頸動脈 狭窄 1	水頭症 1 横隔膜 ヘルニア 1	水頭症 2 横隔膜 ヘルニア 3 尿管異常 1	水頭症 1 肺異常 1 脾臓欠損 1 心臓・主要血 管異常 1	
		骨格異常	脊椎異常 1 胸骨不整 1	脊椎異常 4 肋骨異常 1 鼻骨癒合 1	脊椎異常 3 肋骨異常 1	脊椎異常 1 胸骨不整 1	脊椎異常 3 肋骨異常 1 頭骨異常 1	脊椎異常 7 肋骨異常 2 胸骨異常 2	
	計	異常数	2	7	6	5	13	25	
		異常胎児数	2(3.8)	7(12.1)	5(8.1)	3(6.7)	10(14.1)	15(27.8)	
		異常同腹児数	2(15.4)	6(50.0)	3(25.0)	2(29.6)	6(60.0)	6(54.5)	
	変異	内臓	主要血管異常	3	2	5	4	2	2
			腎臓・脾臓・ 胆嚢・虹彩異常	3	2	3	2	2	3
			頭骨の過形成 ・骨化遅延	0	1	1	1	1	6
		骨格	舌骨(弓)の 未骨化、彎曲	7	4	6	2	10	10
胸骨の未骨化 ・不整・過形成			35	33	26	28	40	24	
肋骨・椎骨の 過形成・減形成			24	15	24	13	22	31	
恥骨骨化遅延			0	1	0	0	1	0	
計			異常数 (平均異常数)	72 (1.4)	58 (1.0)	65 (1.0)	50 (1.1)	78 (1.1)	76 (1.4)

() 内の値は%を示す

* : p<0.05、** : p<0.01 (Dunnnettの比較検定)

⑤ウサギにおける催奇形性試験

(資料No.T-28)

(試験④に対する追加対照試験および過去の対照試験データ)

試験機関：WIL Research Lab.(米国)

[GLP対応]

報告書作成年：1986年

目的：試験④(資料No.T-27)の中用量群(10、30mg/kg/day)で、各1匹に単眼症等が発現し、この所見には同一の雄が関与していたことから、この雄の遺伝的影響(単眼症とそれに関連する頭部への影響)を確認すると共に、他の系統であるニュージーランドホワイト種ウサギの自然発生奇形発現率と比較した。
なお、この試験では、検体の投与は行わなかった(一つの試験群で擬似投与のみを行った)。

試験動物：成熟未経産ニュージーランドホワイト種(BUK CRL NZW fBR系)雌ウサギ
[Buckshireより入手]1群56匹以上(3.022~3.353kg)

試験期間：1985年6月25日(交配開始)~1986年1月3日(帝王切開終了)
擬似投与は妊娠7~19日までの13日間

方法：第1群と第3群には試験④で単眼症が発現した児動物の雄親No.2749の精液を授精に用い、第2群はそれ以外の雄の精液を授精に用いた。また、第3群には、投与によるストレスを試験④の投与群と同程度にする為に、同様の投与管で擬似投与を行った。

試験項目：

親動物：一般状態および生死を毎日観察し、妊娠0、7、10、14、20、24および29日に体重を測定した。

妊娠29日に帝王切開し、黄体数、総着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児数を検査した。

生存胎児：性別、体重および外表異常の観察を行った。また、解剖の後、内臓異常の有無を検査後、骨格異常の有無を検査した。

試験結果：第1~3群の観察結果を表1、また、本試験機関における他の2種(Dutchland、Langshawより入手)を含むニュージーランドホワイト種ウサギの過去の自然発生奇形発現率を表2に示した。

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

本試験の結果から、擬似投与のストレスあるいは、雄No.2749の奇形発生率に及ぼす影響については、明らかにすることは出来なかったが、他の2種のニュージーランドホワイト種ウサギ (DutchlandあるいはLangshawより入手) を含む過去の対照データと比較して、試験④で用いたニュージーランドホワイト種ウサギ (Buckshireより入手) は、胎児の自然発生奇形発現率が高いことが示された。

また、本追加対照試験の結果、試験④ (資料No.T-27) で用いた (Buckshireより入手の) ニュージーランドホワイト種ウサギは、本試験で単眼症は発現しなかったものの、無投与でも頭部異常 (水頭症、無頭蓋、口蓋裂、無頭症、大舌症等) や短尾症、心臓・重要血管異常、脊椎異常、肋骨異常、正中線縫合異常 (腹壁破裂または胸腹壁破裂)、腎異常、横隔膜ヘルニア、胸骨癒着等が自然発生的に認められた。

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

表1. 追加対照試験

試験群		第1群 (No.2749)	第2群 (比較対照群)	第3群 (No.2749, 擬似投与)	
1群あたり動物数		56	59	56	
親動物	一般症状	異常なし	異常なし	異常なし	
	死亡率・a	9/56(16.1)	5/59(8.5)	3/56(5.4)	
	体重変化 #	異常なし	異常なし	異常なし	
	摂餌量 #	異常なし	異常なし	異常なし	
	妊娠数	43(76.8)	48(81.4)	45(80.4)	
	流産	0	1(1/0)	0	
	着床後 所見 (母動物 あたり)	黄体数 #	10.1	10.5	10.2
	着床数 #	6.1(60.4)	6.6(62.9)	5.5(53.9)	
	着床後死亡数 #	1.0	1.4	1.2	
	生存胎児数 #	5.1(83.6)	5.2(78.8)	4.3(78.2)	
胎児動物	胎児重量 (g) #	43.0	41.7	41.9	
	性比(雄/雌) #	1.1	1.0	0.8	
	検査例数	182	233	186	
	# 奇形	外表異常	二分脊椎1	二重胎児1 二分脊椎1 短尾1 無頭症1 大舌症1 手足根骨弯曲1	二分脊椎2 短尾1 短指症1 腹壁破裂1 胸腹壁破裂1 手足根骨弯曲1 頭部異常1 無頭蓋1 口蓋裂1
		内臓異常	心臓・主要血管異常1 水頭症2 膨隆虹彩1	水頭症1 大動脈弓異常1 横隔膜ヘルニア1 腎臓・尿管欠損1	水頭症1 腎異常1 心室中隔不全1
		骨格異常	脊椎中枢異常2 肋骨・脊椎異常3 胸骨癒合2 胸骨不整2 肋骨異常2	脊椎中枢異常2 肋骨・脊椎異常3 胸骨癒合2 胸骨不整1 胸骨骨化異常3 頭骨異常1 肢骨弯曲1	脊椎中枢異常1 肋骨・脊椎異常4 胸骨癒合5 胸骨不整1 胸骨骨化異常1
	計	異常数	16	23	25
		異常胎児数	15(8.2)	15(6.4)	16(8.6)
		異常同腹児数	13(39.4)	15(38.5)	12(32.4)
	# 変異	内臓	主要血管異常	9	5
大静脈後尿管			2	11	2
腎乳頭未発達 尿管拡張			3	0	7
胆嚢・脾臓 虹彩異常			5	1	3
骨格		肋骨・椎骨・頭骨 の過形成・減形成	111	201	98
	胸骨の未分化・ 不整・異形成	105	84	111	
	舌骨(弓) 未化骨・弯曲	29	15	18	
	頭骨の化骨遅延	0	0	1	
計	異常数 (平均異常数)	264 (1.5)	317 (1.4)	246 (1.3)	

a: それぞれ8、5、0例は感染による死亡と考えられる。

#: 統計処理項目

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. ニュージーランドホワイト種ウサギの過去の対照群データ

過去の対照群 (入手先会社名)		Buckshire	Dutchland	Langshaw		
1群あたり動物数		91	224	248		
親動物	一般症状	記載なし	記載なし	記載なし		
	死亡率	2/91(2.2)	3/224(1.3)	9/248(3.6)		
	体重変化	記載なし	記載なし	記載なし		
	摂餌量	記載なし	記載なし	記載なし		
	妊娠数・a	71(78.0)	202(90.2)	207(86.6)		
	流産/早産	1(0/1)	2(0/2)	11(0/11)		
	着床後 所見 (母動物 あたり)	黄体数 着床数 着床後死亡数 生存胎児数	9.9 7.1(71.7) 0.9 6.2(87.3)	11.3 8.4(74.3) 0.9 7.4(88.1)	11.2 7.9(70.5) 1.0 6.8(86.1)	
胎児動物	胎児重量(g)	42.60	40.60	38.63		
	性比(雄/雌)	1.1	1.0	1.1		
	外表異常	小～無眼球1 小顎症1 半陰陽1 後足異常1 手足根骨異常1	脳ヘルニア1 小顎症1 円蓋頭骨4 二分脊椎2 臍ヘルニア6 胃壁破裂1 手足根骨彎曲2 指欠損1	脳ヘルニア2 脊椎不全1 臍ヘルニア1 尾異常2		
		検査例数	417	1336	1268	
	内臓異常	水頭症1 腎臓・尿管欠損1 心臓・主要血管異常1	水頭症3 心臓・主要血管異常2 横隔膜ヘルニア2 網膜異常6 気管性軟骨1 膨隆虹彩1	水頭症1 腎臓・尿管欠損1 腎臓異常1 心臓・主要血管異常3 白内障2		
		検査例数	329	972	1268	
	骨格異常	脊椎異常13 頸椎異常1 尾椎異常1 頭骨異常1 鼻骨癒合1 胸骨不整2 胸骨癒合2 肋骨異常1	脊椎異常13 頭骨異常2 鼻骨癒合1 胸骨不整2 胸骨癒合8 肋骨異常3 肢骨異常1	脊椎異常11 頸椎異常1 肋骨異常2 胸骨不整3 胸骨癒合6 頸部骨化異常1 胸骨骨化異常2		
		検査例数	369	1142	1268	
		計	異常数	30	63	40
			異常胎児数	24(5.8)	52(3.9)	35(2.8)
異常同腹児数	22(32.8)		39(21.5)	29(15.6)		
変異	内臓異常	23	105	120		
	骨格異常	370	994	974		
	計 異常数 (平均異常数)	393 (1.0)	1099 (1.0)	1094 (0.9)		

a: 死亡胚、早産、流産のみの母動物を含む

⑥ウサギにおける催奇形性試験

(資料No.T-29)

試験機関：WIL Research Lab.Inc.(米国)

[GLP対応]

報告書作成年：1986年

目的：母動物・胎児毒性並びに催奇形性を評価すると共に、授乳期間中の産児に対する影響についても観察し、試験④の結果を補佐するために実施した。

検体の純度：

試験動物：成熟未経産ニュージーランドホワイト種[Dutchland系]雌ウサギ (3.032～4.180kg)
1群74匹 (生存動物の約半数を帝王切開、残り半分を自然分娩させた)

試験期間：1985年8月6日 (交配開始) ～1985年11月9日 (離乳時屠殺終了)
投与は妊娠7～19日までの13日間

方法：検体を0.5%CMC水溶液に懸濁し、5、10および30mg/kg/dayの投与量で、妊娠7～19日にかけて1日1回強制経口投与した。
溶媒対照群には、CMC水溶液のみを投与した。
なお、人工授精日を妊娠0日とした。

試験項目：

親動物；一般状態および生死を毎日観察し (帝王切開群は妊娠0～29日、自然分娩群はさらに授乳0～28日まで、但し分娩完了日を授乳0日とする) 妊娠0、7、10、14、20、24および29日、自然分娩群では更に授乳1、7、14、21および28日に体重を測定した。
帝王切開群は妊娠29日に帝王切開し、黄体数、総着床数、吸収胚数、生存および死亡胎児数を検査した。
自然分娩群は分娩時に、妊娠期間、異常分娩の有無、死亡および生存胎児数を検査し、授乳28日に屠殺して剖検した。

生存胎児；帝王切開群は、性別、体重および外表異常の観察後、解剖し、内臓異常、骨格異常の有無を検査した。自然分娩群は分娩後、外表異常を観察し、授乳期間中、臨床症状を観察し、授乳1、4、7、14、21および28日に体重を測定した。授乳4日に各同腹児から6匹の産児を無作為に選び数を調整した (間引きした)。授乳28日に屠殺後、性別、内臓異常を検査した。

試験結果：結果の概要を次表に示す。

母動物に対して、30mg/kg/dayの投与群では、投与期間中摂餌量が有意に減少 ($p<0.01$) すると共に、体重も有意に低かった ($p<0.01$)。一般症状として、30mg/kg/day投与群で排尿便減少が認められた。

帝王切開による胎児検査では、いずれの検査項目においても異常は認められなかった (10mg/kg/day投与群で、死亡胚数が有意に低かったが投与による影響とは考えられなかった)。

自然分娩時の妊娠期間、異常分娩の有無、死亡胎児数、生存胎児数、性比、外表検査所見等に異常は認められなかった (5および30mg/kg/day投与群で死亡胎児数が有意に低かったが投与による影響とは考えられなかった)。

授乳期間中の胎児の一般症状、体重、生存率への影響は認められず、28日後の親動物、児動物の剖検所見にも異常は認められなかった。

以上の結果から、シロマジンの母動物に対する無影響量は10mg/kg/dayであり、また、30mg/kg/day以下の投与量では胎児毒性および催奇形性は認められなかった。

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

投与量 (mg/kg/day)		溶媒対照	5	10	30		
1群あたり動物数		74	74	74	74		
帝王切開動物数 (妊娠動物数)		36(33)	35(35)	36(26)	33(28)		
自然分娩群動物数 (分娩動物数)		32(19)	31(25)	35(26)	36(26)		
親動物	一般症状	異常なし	異常なし	異常なし	排尿便減少		
	剖検所見 a	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし		
	死亡率	4(5.4)	3(4.1)	3(4.1)	1(1.4)		
	体重変化 b	異常なし	異常なし	異常なし	減少++ (妊娠期間)		
	摂餌量 b	異常なし	異常なし	異常なし	減少++ (投与期間)		
	妊娠数	62(33.8)	70(94.6)	58(78.4)	60(81.1)		
	流産	4	5	2	5		
	着床所見 (母動物あたり)	黄体数 b	11.5	11.3	10.8	11.0	
		着床数 b	7.5(65.2)	7.7(68.1)	7.0(64.8)	6.5(59.1)	
		着床後死亡数	死亡胚数 b	1.1	0.9	0.3*	1.0
			死亡胎児数	0	0	0	0
		計	1.1	0.9	0.3	1.0	
		生存胎児数 b	6.4(85.3)	6.8(88.3)	6.7(95.7)	5.5(84.6)	
	胎児動物	胎児重量 (g) b	41.3	41.0	40.6	42.5	
性比 (雄/雌) b		1.2	1.2	1.0	0.9		
検査例数		210	238	173	155		
形		奇b 外表異常	短尾1	臍ヘルニア2 (Umbilical Hernia Omphalocele 各1) 小〜無眼球症 1	大舌症 1 無頸症 1	短尾 1 胃壁破裂 1 二分脊椎 1 耳介異常 1	
		内臓異常	—	横隔膜ヘルニア 1	横隔膜ヘルニア 3 大動脈弓異常 1	横隔膜ヘルニア 1 主要血管異常 1 腎臓・尿管欠損 1	
		骨格異常	椎骨異常 3 胸骨異常 1 胸骨癒合 2 頭蓋異常 2	肋骨異常 3 椎骨異常 1 胸骨異常 1 胸骨癒合 1 胸骨不整 1 肋軟骨異常 1	肋骨異常 1 椎骨異常 4 胸骨癒合 1 頭蓋異常 2 肋軟骨異常 1 肩甲骨異常 1	椎骨異常 3 胸骨不整 1 頭蓋異常 1	
		計	異常数 9 異常胎児数 8(3.8) 異常同腹児 7(23.3)	12 11(4.6) 8(24.2)	16 12(6.9) 8(32.0)	12 6(3.9) 5(19.2)	
		bc 変異	内臓異常 24 骨格異常 188 計 異常数 212 (平均異常数) (1.0)	46 239 285 (1.2)	34 179 213 (1.2)	20 170 190 (1.2)	

()内の値は%を示す

a: 帝王切開群に関する所見

b: 統計処理実施項目

c: 変異の内訳については次ページに示す

*: $p < 0.05$ で有意差あり (Mann-Whitney の U 検定)

++: $p < 0.01$ で有意差あり (Dunnnett の比較検定)

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

〈変異の内訳〉

投与量 (mg/kg/day)		溶媒対照	5	10	30
内臓	主要血管異常	14	25	17	14
	大静脈後尿管	7	5	3	1
	胆嚢欠損/小胆嚢	3	12	12	5
	小脾臓	0	0	1	0
	虹彩周囲出血	0	4	1	0
骨格	肋骨・椎骨・頭骨・胸骨の過形成・減形成	144	186	126	129
	胸骨・舌骨(弓)の未分化	26	35	32	32
	肋骨の化骨遅延	1	0	1	0
	舌骨弓弯曲	6	5	11	4
	胸骨不整(軽～中程度)	11	13	9	5

自然分娩後の結果

投与量 (mg/kg/day)		溶媒対照	5	10	30	
動物数		32	31	35	36	
分娩動物数		19	25	26	26	
親動物	剖検所見(授乳後)	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	妊娠期間(日)b	31.7	31.8	32.3	32.4	
	(異常)分娩	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	死亡胎児数 b	29(19.3)	20*(11.0)	25(15.6)	10**(6.0)	
	生存胎児数 b	121(80.7)	162(89.0)	135(84.4)	157(94.0)	
胎児動物	性比(雄/雌)b	1.3	1.1	0.9	1.1	
	一般症状	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	体重(g)b	1日	57.7	61.9	68.5	60.5
		28日	495.3	470.4	584.5	540.7
	生存率(%)	1日	95.0	97.5	88.1	97.5
4日 c		71.3	77.2	81.5	77.1	
28日		75.8	83.5	82.9	71.7	
奇形・異常検査例数 a		47	76	63	71	
奇形	外表異常	手骨弯曲 1	0	0	0	
	内臓異常	0	白内障 1	0	白内障 1	
	計 異常数	1	1	0	1	
異常胎児数		1(2.1)	1(1.3)	0(0)	1(1.4)	
変異	外表異常	0	0	0	0	
	内臓異常	0	0	0	0	
	計 異常数	0	0	0	0	

()内の値は%を示す

a: 28日間授乳後の検査

b: 統計処理実施項目

c: 間引き前の数字(4日に間引き)

*: $p < 0.05$ で有意差あり、** : $p < 0.01$ で有意差あり(χ^2 検定)

申請者注：

ウサギを用いた催奇形性試験について

No.	資料番号	試験機関	報告年	ウサギの系統	無毒性量 (mg/kg/day)		催奇形性
					親動物	児動物	
①	No.T-25-A [参考]	IRDC	1981年	Dutch Belted	求められない		評価 できない
②	No.T-25-B [参考]						
③	No.T-26 [参考]	IRDC	1985年				
④	No.T-27	WIL	1985年	ニュージーランドホワイト (Buckshire系)	10	60	なし
⑤	No.T-28	WIL	1986年		—	—	—
⑥	No.T-29	WIL	1986年	ニュージーランドホワイト (Dutchland系)	10	30	なし

ウサギを用いた催奇形性試験は、上記に示した通り複数の試験が順次実施された。

ウサギの催奇形性試験をDutch Beltedウサギを用いて実施した試験①、②および試験③で、動物の感染症が疑われ、みられた影響が通常其自然発生の範囲内かどうか明らかに出来ないことから試験を繰り返した。

試験④では、無毒性量は親動物で10mg/kg/day、児動物で60mg/kg/dayであり、催奇形性は認められなかった。一方、中用量群（10、30 mg/kg）の各1例の児動物に発現した単眼症は偶発的なものであったが、この親動物の妊娠に同一の雄が関与していたことから遺伝的影響を試験⑤（対照試験の追試）を実施したが、遺伝的影響は確認することはできなかった。試験⑤の結果および過去の対照データから、試験④の各投与群における奇形の発現頻度は、自然発生的な発現の範囲内と判断された。

さらに、自然分娩群を含む試験⑥を実施した結果、帝王切開群ならびに自然分娩群（授乳期間含む）とも、最高投与群（30mg/kg/day）で胎児および児動物への影響は認められなかった。

以上のことを考慮し、シロマジンの無毒性量は、親動物では10mg/kg/day、胎児動物では60mg/kg/dayであり、催奇形性はないと結論された。

(9) 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

① 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No.T-30)

試験機関：(株)日本バイオリサーチセンター

羽島研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1535、TA1537、TA98、TA100) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検討した。検体は、DMSO に溶解した。

陽性対照および処理濃度は結果の表中に示した。

結果：結果を次表に示した。

検体処理群では代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの菌株および濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN₃、ENNG、9-AA および 2-AA では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

以上の結果から、シロマジン本試験条件下において代謝活性化の有無に関らず復帰変異誘発性を示さないものと判断される。

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

S9Mix の有無	薬 剤	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 / プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA'	TA98	TA1537
-	溶媒対照 (DMSO)	-	131	8	13	10	7
			149 (150)	13 (12)	16 (16)	13 (12)	11 (11)
			170	15	19	13	15
	シロマジン	312.5	118	13	16	13	8
			142 (140)	14 (15)	17 (18)	13 (14)	12 (11)
			160	17	21	17	13
		625	135	8	14	12	8
			138 (140)	10 (12)	17 (17)	13 (15)	11 (13)
			146	18	19	21	19
	1250	135	9	17	15	14	
		149 (145)	18 (17)	19 (19)	15 (15)	19 (18)	
		151	24	22	16	22	
2500	131	16	10	8	7		
	150 (148)	19 (18)	14 (16)	14 (14)	9 (10)		
	162	20	23	19	14		
5000	142	16	10	9	4		
	167 (161)	20 (20)	17 (16)	12 (12)	6 (6)		
	175	25	21	14	9		
陽性対照	名称	AF-2	NaN_3	ENNG	AF-2	9-AA	
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	0.01	0.5	2.0	0.1	80.0	
	コロニー数/ プレート	632 640 (647) 668	210 259 (251) 285	1050 1236 (1278) 1548	278 279 (286) 300	630 678 (694) 774	
+	溶媒対照 (DMSO)	-	123	10	18	21	14
			130 (132)	12 (12)	18 (19)	25 (24)	15 (15)
			144	14	20	26	16
	シロマジン	312.5	149	9	14	17	14
			150 (155)	15 (15)	15 (18)	20 (21)	17 (17)
			165	21	26	27	20
		625	125	15	19	18	12
			132 (134)	16 (17)	24 (22)	19 (19)	19 (17)
			146	19	24	20	20
	1250	129	11	15	18	11	
		130 (135)	15 (14)	16 (17)	22 (21)	20 (17)	
		146	15	21	22	21	
2500	116	13	18	17	15		
	133 (132)	13 (14)	25 (24)	18 (20)	18 (18)		
	146	16	29	25	21		
5000	136	10	10	10	8		
	158 (152)	15 (15)	21 (19)	11 (11)	16 (14)		
	163	20	26	12	18		
陽性対照	名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA	
	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	1.0	2.0	20.0	0.5	2.0	
	コロニー数/ プレート	2424 2720 (2747) 3096	351 362 (360) 367	495 505 (520) 560	604 624 (640) 692	420 424 (427) 437	

() : 3回の平均値

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

NaN_3 : ナトリウムアジド

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9-AA : 9-アミノアクリジン

2-AA : 2-アミノアントラセン

なお陽性対照化合物の溶媒は、 NaN_3 は水、それ以外はDMSOを用いた。

② 細菌を用いた復帰変異試験

(資料No.T-31)

試験機関:チバガイギー社 (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年:1988年

検体の純度:

方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。

結果: 結果の表は次頁に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、いずれの菌株および濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-AA、4-NQO および 2-NF では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

一方、陽性対照として用いた 2-AA、9-AA、CPA、NaN₃、4-NQO、MC および 2-NF では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化系の存在下および非存在下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断された。

表 1 本試験の結果

S-9Mix の有無	薬物	濃度(µg/0.1mL)	復帰変異コロニー数 / プレート				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
-	溶媒対照 (DMSO)	-	97 122 (107) 103	21 12 (15) 12	18 15 (14) 8	8 3 (4) 2	
	シロマジン	20	108 116 (121) 138	8 15 (15) 21	18 14 (19) 25	7 5 (6) 6	
		78	111 129 (118) 114	8 19 (14) 16	18 21 (16) 9	2 6 (4) 5	
		313	108 123 (111) 101	7 17 (13) 15	21 14 (16) 13	3 5 (4) 4	
		1250	81 115 (94) 87	16 15 (13) 7	21 13 (16) 15	6 7 (5) 3	
		5000	112 102 (108) 111	20 15 (16) 13	9 20 (15) 17	12 6 (7) 2	
		陽性対照	名称	4-NQO	NaN ₃	ダリルシ	9-AA
	濃度(µg/0.1mL)	0.125	2.5	5	50		
	コロニー数/ プレート	645 665 (708) 813	782 771 (759) 723	362 440 (404) 410	49 26 (39) 42		
	濃度(µg/0.1mL)	0.25	5.0	10	100		
	コロニー数/ プレート	1164 1172 (1148) 1107	1117 1003(1028) 965	435 509 (507) 576	158 200 (211) 276		
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	101 105 (107) 114	16 15 (14) 12	31 28 (26) 19	15 8 (10) 6
		シロマジン	20	1166 146 (117) 90	9 14 (13) 15	32 20 (27) 30	4 16 (10) 9
			78	139 114 (122) 113	17 16 (15) 12	26 31 (29) 30	13 15 (14) 13
313			117 121 (118) 117	13 15 (15) 17	26 28 (28) 29	14 16 (16) 19	
1250			129 116 (119) 111	8 7 (9) 12	24 29 (22) 13	97 8 (10) 12	
5000			126 100 (108) 97	18 12 (16) 19	36 25 (31) 31	15 9 (13) 14	
陽性対照			名称	2-AA	CPA	2-AA	2-AA
濃度(µg/0.1mL)		5	250	5	5		
コロニー数/ プレート		2025 1915 (1833) 1560	800 751 (730) 640	1275 1099 (1144) 1059	161 127 (145) 146		

()内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

表 2 確認試験の結果

S-9Mix の有無	薬物	濃度(µg/0.1mL)	復帰変異コロニー数 / プレート				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
-	溶媒対照 (DMSO)	-	121 141 (129) 126	13 8 (12) 15	18 17 (17) 15	6 6 (6) 7	
	シロマジン	20	137 136 (126) 105	16 8 (12) 13	16 24 (22) 26	6 8 (7) 7	
		78	148 137 (136) 124	13 8 (13) 17	16 16 (20) 29	3 4 (3) 3	
		313	140 149 (137) 122	21 19 (20) 20	24 17 (16) 8	5 9 (9) 12	
		1250	122 146 (131) 125	18 14 (20) 28	9 28 (21) 27	9 5 (6) 3	
		5000	135 133 (130) 122	26 17 (20) 18	24 18 (20) 17	3 5 (8) 16	
		陽性対照	名称	4-NQO	NaN ₃	ダウ/ルピシン	9-AA
	濃度(µg/0.1mL)		0.125	2.5	5	50	
	コロニー数/ プレート		565 637 (597) 588	701 681 (697) 710	709 713 (670) 586	50 55 (53) 53	
	濃度(µg/0.1mL)		0.25	5.0	10	100	
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	151 144 (147) 145	13 13 (13) 12	30 30 (28) 25	15 16 (17) 21
		シロマジン	20	153 162 (155) 149	14 16 (17) 20	42 36 (35) 28	8 16 (10) 6
			78	136 133 (135) 136	13 16 (12) 6	31 25 (26) 21	18 17 (17) 15
			313	150 151 (154) 161	18 16 (15) 12	31 27 (30) 31	18 16 (18) 21
1250			141 139 (139) 137	13 21 (16) 13	30 40 (36) 38	20 15 (17) 17	
5000			137 141 (133) 120	19 24 (18) 12	30 31 (32) 36	16 14 (17) 20	
陽性対照			名称	2-AA	CPA	2-AA	2-AA
		濃度(µg/0.1mL)	5	250	5	5	
		コロニー数/ プレート	1877 1839 (1942) 2109	612 679 (601) 513	1446 1301 (1407) 1473	185 153 (181) 204	

()内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

③ 細菌を用いた復帰変異試験

(資料No.T-32)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

方 法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA1538) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S-9mix) の存在下および非存在下で Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。本試験および確認試験は 20~5000 µg/プレート の 5 段階濃度について実施した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した、

結 果： 結果の表は次頁に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下、非存在下で、TA1538 および WP2uvrA 菌株のいずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた 2-AA、4-NQO および 2-NF では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を認めた。

以上の結果から、シロマジンは本試験条件下において代謝活性化の有無に関らず復帰変異誘発性を示さないものと判断される。

表 1. 本試験および確認試験の結果

S-9 Mixの 有無	薬 剤	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	本試験		確認試験	
			復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)			
			塩基対置換型	フレームシフト型	塩基対置換型	フレームシフト型
			WP2uvrA ⁻	TA1538	WP2uvrA ⁻	TA1538
-	溶媒対照 (DMSO)	-	16 21 (23) 32	19 14 (13) 5	19 19 (18) 17	9 13 (12) 15
	シロマジン	20	19 21 (19) 17	13 12 (11) 9	17 16 (19) 24	15 4 (9) 9
		78	20 20 (20) 21	14 9 (12) 14	15 29 (20) 17	15 17 (15) 12
		313	15 14 (17) 21	8 7 (10) 15	26 16 (20) 17	7 13 (10) 9
		1250	17 21 (18) 17	14 9 (10) 7	26 28 (25) 21	9 17 (13) 14
		5000	16 12 (15) 17	9 15 (12) 12	16 36 (26) 26	13 9 (13) 17
	陽性対照	名称	4-NQO	2-NF ₃	4-NQO	2-NF ₃
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	2	2	2	2
		コロニー数/ プレート	864 867 (874) 902	484 348 (442) 494	748 678 (669) 582	672 593 (638) 648
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	22 16 (16) 10	20 17 (19) 21	15 14 (15) 15
シロマジン		20	14 15 (15) 17	10 17 (16) 20	24 20 (20) 17	17 17 (20) 25
		78	14 13 (13) 13	15 20 (19) 22	21 25 (22) 19	17 15 (19) 24
		313	17 20 (17) 15	21 19 (20) 19	27 16 (19) 13	20 18 (19) 19
		1250	16 12 (16) 19	21 24 (23) 23	21 25 (22) 20	17 25 (23) 26
		5000	9 13 (12) 14	23 19 (20) 18	15 25 (25) 36	19 19 (19) 20
陽性対照		名称	2-AA	2-AA	2-AA	2-AA
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	50	2.0	50	2.0
		コロニー数/ プレート	1278 1242 (1190) 1050	608 740 (714) 795	1144 1314 (1260) 1322	1034 1245 (1053) 579

()内は各プレートの平均値

4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド

2-NF₃ : 2-ニトロフルオレン

2-AA : 2-アミノアントラセン