

5. 90日間反復経口投与毒性

5-1. ラットを用いた90日間反復混餌投与毒性試験(P体)

(資料 T-14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質の純度：

供試動物： Sprague-Dawley系 CD® [CrI:CD® BR]ラット、1群雌雄各10匹、
投与開始時約6週齢、投与时体重範囲：雄187.8~224.0g、雌151.6~184.5g

試験期間： 13週間()

投与方法： 被験物質を0、500、1500及び3000ppmの濃度で直接飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は、1週間に1回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。詳細な局所及び全身的毒性症状、薬理学的影響及び組織腫瘍の触診検査は試験開始前及びその後毎週行った。

投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。また死亡例はなかった。

体重変化；試験開始前に2回、投与期間中は週1回及び最終屠殺時(絶食後)に測定した。

1500及び3000ppm群の雌雄とも平均体重及び体重増加は試験期間中対照群より一貫して僅かに低く、投与初期に散発的に有意な低下を示した。

500ppm群雌雄では体重及び体重増加とも対照群と同等であった。

表1. 投与終了時の体重及び体重増加

性別	雄				雌			
	0	500	1500	3000	0	500	1500	3000
投与量(ppm)								
体重	100	101	95	93	100	98	96	95
体重増加	100	101	92	89	100	96	91	90

投与終了時の体重及び体重増加はDunnettの検定で有意差なし
表中の数値は対照群に対する変動率(%)

摂餌量：投与開始 1 週間前から 13 週まで週 1 回測定した。摂餌量 g/kg 体重を算出した。

摂餌量はいずれの投与群の雌雄とも対照群の値と同等であり、投与の影響はみられなかった。

被験物質摂取量：摂餌量及び飼料中の被験物質濃度から求めた。

投与 1～13 週の群別平均被験物質摂取量は次のとおりであった。

投与量 (ppm)		500	1500	3000
平均被験物質摂取量 (mg/kg/日)	雄	37	110	222
	雌	40	125	256

眼科学的検査：投与開始 9 日前及び投与 13 週時(屠殺 3 日前)に、全動物を対象として、検査した。

投与に関連のある所見は認められなかった。

血液学的検査：投与終了後の最終屠殺時に各群の全動物を対象として、一夜絶食させた後、炭酸ガス軽麻酔下で眼窩静脈叢から EDTA 加試験管に採血し、以下の項目について検査した。

ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット値 (PCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、総白血球数 (WBC)、白血球像 (WBC Diff)、細胞形態、血小板数 (Plts)、プロトロンビン時間 (PT) 及び部分活性化トロンボプラスチン時間 (APTT)

統計学的有意差が認められた項目を表 2 に示す。

表 2. 統計学的有意差が認められた血液学的検査結果

検査項目	雄			雌		
	500	1500	3000	500	1500	3000
APTT			107			118 \uparrow
MCHC					99 \downarrow	99 \downarrow

統計学的方法：Dunnett の検定； \downarrow ： $P < 0.05$ 、 \uparrow ： $P < 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

矢印のない数値は有意差なし。

APTT は 3000ppm 群の雄で僅かに延長していたが、有意差はみられなかった。同群の雌では有意な延長がみられた。MCHC は 1500 及び 3000ppm 群の雌で有意な低下がみられたが、軽度で正常の範囲内にあり、生物学的意義はないものと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査に使用した血液と同じ血液(但し、EDTA 無添加)の血清を用いて以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、 γ -グルタミルトランスぺプチター

ゼ(γ-GT)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CRE)、グルコース(GLU)、総蛋白(TP)、アルブミン(ALB)、グロブリン(GLB)、A/G 比、総ビリルビン(T. BIL)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、コレステロール(CHO)

対照群と比べて統計学的に有意差の見られた項目を表 4 に示す。

表 4. 統計学的有意差が認められた血液生化学的検査結果

検査項目	雄			雌		
	500	1500	3000	500	1500	3000
AST	86↓D	86↓D	73⇓D			
ALP		73⇓D	71⇓D			
γ-GT ^a	0	3⇓R	5⇓R			
CHO			148⇓D			
TP						110↑D
ALB		105↑D	107⇓D			
GLB						120⇓D
T. BIL					50↓D	50↓D

^a: 実数(IU/L)を示す。対照群の雄は1、雌は0であった。

矢印のない数値は有意差なし。

統計学的方法: D: Dunnett の検定, R: Dunn 順位和検定; ↓: P<0.05, ⇓: P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

γ-GT の増加が 1500 及び 3000ppm 群の雄並びに 3000ppm 群の雌でみられたが、雄でのみ統計学的に有意であった。CHO は投与群で高い傾向にあったが、3000ppm 群雄でのみ統計学的に有意であった。

AST は雄で投与量に関連のある有意な減少が、ALP は 1500 及び 3000ppm 群の雄で有意な減少がみられた。又、有意ではないが ALT の低下が雌雄でみられた。これらの酵素活性の低下は毒性学的に意義がないものと判断される。

表のように TP 及 T. BIL に有意な変動がみられたが、通常の変動の範囲内にあり、投与に関連はないと考えられた。

尿検査: 投与最終日(屠殺 1 日前)に、無絶食下の動物から 16 時間尿を、又一時給水を止めて約 2 時間新鮮尿を採取した。以下の項目について測定した。

外観、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、尿量、沈渣(精子、上皮細胞、赤血球、白血球、円柱、結晶)。

投与に関連のある所見は認められなかった。

臓器重量：投与終了後の屠殺時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定した。臓器重量対体重比及び対脳重比を算出した。

副腎、脳、腎臓、精巢(精巢上体を含む)、肝臓、卵巣、脾臓

対照群と比べて統計学的に有意差が認められた項目を表 6 に示す。

表 6. 有意差が認められた臓器重量

検査項目		雄			雌		
		500	1500	3000	500	1500	3000
肝臓	絶対重量			127▲			118▲
	対体重比	111▲	121▲	136▲	102	112▲	125▲
	対脳重比	115↑	121▲	127▲	101	109	118▲
腎臓	対体重比			116▲			

矢印のない数値は有意差なし。

統計学的方法：Dunnett の検定 ↑：P<0.05、▲：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

肝臓は、雄では対体重比及び対脳重比が投与群で用量関連性のある有意な増加を示した。絶対重量は 3000ppm 群でのみ有意な増加であった。雌でも雄と同様に 1500ppm あるいは 3000ppm 群で有意な増加がみられたが、500ppm 群は対照群と同様であった。

腎臓は 3000ppm 群雄で対体重比のみ有意な増加がみられたが、組織学的に関連のある所見がないことから、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査：投与終了後の屠殺時に全動物を対象として検査を行った。

被験物質投与に関連性のある肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査：肺(主気管支を含む)、肝臓及び腎臓は対照群を含む全試験群の動物を対象として、ヘマトキシリン・エオジン染色組織標本を作製して病理組織学的に検査した。肉眼的異常部位については全て検査した。

さらに、以下の臓器については対照群と最高用量群の雌雄全動物を対象として病理組織学的に検査を行った。

大動脈(胸部)、脳(延髄/橋、小脳及び大脳)、気管、心臓、胸腺、リンパ節(腸間膜及び縦隔)、脾臓、膵臓、膀胱、精巢、精巢上体、卵巣、子宮(頸部を含む子宮体/角)、甲状腺、上皮小体、副腎、下垂体、顎下唾液腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、坐骨神経、肉眼的異常部位、

主要な病変は肝臓でのみ認められた。その発現頻度を表 7 に示す。

表 7. 肝臓における主要な病理組織学的検査所見(各群 10 例の所見の発生数)

性 別	雄				雌			
	0	500	1500	3000	0	500	1500	3000
投与群 (ppm)								
小葉中心性肝細胞肥大：軽微						1	4	3
軽度						2	4	5
計	0	0	0	0	0	3	8	8
門脈周囲性肝細胞肥大：軽微			4	1				
軽度			4	9				
計	0	0	8	10	0	0	0	0
門脈周囲好酸性封入体：軽微			1	3				
軽度			2	4				
計	0	0	3	7	0	0	0	0

肝臓において小葉中心性肝細胞肥大が全投与群の雌でみられた。雄では門脈周囲性肝細胞肥大及び肥大肝細胞の原形質に環状好酸性封入体が 1500 及び 3000ppm 群でみられた。その他の所見に、投与関連性のある所見は認められなかった。

被験物質をラットに 90 日間反復投与した結果、3000ppm 群で雌雄とも軽度の体重及び体重増加の抑制、APTT 時間の延長、 γ -GT 並びに CHO の増加(雄)又は増加傾向(雌)、雌雄で肝細胞の肥大を伴い肝臓の重量増加が認められた。雄では肥大肝細胞に好酸性封入体が認められた。

1500ppm 群では、雌雄とも軽度の体重及び体重増加の抑制、雄で γ -GT の増加、雌雄で肝細胞の肥大を伴い肝臓の相対重量増加が認められた。雄では肥大肝細胞に好酸性封入体が認められた。

500ppm 群では雄で肝臓相対重量の増加が、雌で肝細胞の肥大が認められたが、軽微であり、一般的な適応による生理学的反応であると判断されるので、500ppm (雄：37mg/kg、雌：40mg/kg) を無毒性量と判断した。

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

Dimethenamid-P

5-2. ラットを用いた反復経口投与毒性試験(ラセミ体)

(資料 T-15 参考 既提出 4-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質の純度：

供試動物：Sprague-Dawley 系ラット 1 群雌雄各 10 匹、開始時約 7 週齢

試験期間：主群 13 週間()

衛星群 17 週間()

投与方法：被験物質を 0、50、150、500、1500 及び 3000ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。また衛星群として、雌雄の対照群及び 3000ppm 群を設け、同様に被験物質混入飼料を 13 週間与えた後、4 週間無処理の飼料を与えた。被験物質を混入した飼料は、1 週間に 1 回調製したプレミックスを用いて随時調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：重度の衰弱や中毒症状の観察及び生死を毎日 2 回観察した。

また詳細な一般状態の観察は投与開始後 4 週間は平日に毎日、その後は週 1 回行った。

投与期間及び回復期間を通じて死亡は認められなかった。また被験物質投与に関連した所見は認められなかった。

体重変化：週 1 回体重を測定した。

13 週間の投与期間中及び回復期間の体重増加を表 1 に示す。

表 1. 体重増加

投与量 (ppm)	雄	雌
主試験		
対照	100	100
50	103	94
150	97	96
500	94	94
1500	↓83	↓87
3000	↓77	↓76
Williams test: ↓ P<0.05, ↓ p<0.01		
衛星群 (回復群)		
対照	100	100
3000	↑173	178
t検定: ↑ P<0.001		

表中の数値は対照群の値を 100 とした場合の割合 (%)

被験物質投与に関連して、13 週間投与後の 1500 及び 3000ppm 投与群の雌雄ラットの体重増加は対照群の値に対して有意に低下したが、衛星群の 3000ppm 群では体重増加は対照群を上回り、回復性は明白であった。

摂餌量及び食餌効率: ケージごとの摂餌量を週 1 回測定し、1 匹あたりの食餌量 (g/ラット/週) を求め、食餌効率も算出した。

表 2. 摂餌量

投与量 (ppm)	主試験群		衛星群 (回復群)	
	雄	雌	雄	雌
対照	100	100	100	100
50	108	97	-	-
150	104	98	-	-
500	102	100	-	-
1500	95	95	-	-
3000	95	92 ↓	103	96
Williams test: ↓ P<0.05			有意差なし	

表中の数値は対照群を 100 とした場合の割合 (%) で示した。

表 3. 食餌効率 (摂餌量/体重増加)

投与量 (ppm)	主試験群		衛星群 (回復群)	
	雄	雌	雄	雌
対照	100	100	100	100
50	104	104	-	-
150	108	102	-	-
500	108	107	-	-
1500	114	109	-	-
3000	124	121	60	53

表中の数値は対照群を 100 とした場合の割合 (%) で示した。

13 週間の投与期間を通じて、1500 及び 3000ppm 投与群の雌雄ラットの摂餌量は対照群よりもごくわずかに低かったが、3000ppm を投与した回復群の回復期間では対照群と同等であった。食餌効率は 1500ppm 投与群の雄及び 3000ppm 投与群の雌雄で対照群に比べ悪かったが、3000ppm を投与した回復群の回復期間では効率は対照群よりも良くなった。

被験物質摂取量：摂餌量及び飼料中の被験物質濃度から算出した 1 日あたりの平均被験物質摂取量は、以下のとおりであった。

表 4. 被験物質摂取量

投与量 (ppm)		50	150	500	1500	3000
被験物質摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.5	10.0	33.5	98.0	204.0
	雌	3.9	11.8	40.1	119.0	238.0

飲水量：目視により毎日給水瓶をチェックし、投与第 12 週目に給水瓶の重量測定により 1 日の飲水量を正確に求めた。

表 5. 飲水量

投与量 (ppm)	雄		雌	
	飲水量	飲水量/摂餌量比	飲水量	飲水量/摂餌量比
対照	100	1.24	100	1.41
50	110	1.27	93	1.34
150	107	1.26	90	1.34
500	97	1.19	92	1.32
1500	108	1.46	96	1.44
3000	92	1.26	↓85	1.34

Williams 検定： ↓ P<0.05、飲水量：対照群を 100 とした割合 (%) で示した。

雌の 3000ppm 群に僅かだが有意な低下がみられたが、飼料摂取との比に影響がないことより、飼料摂取量の減少に伴うもので被験物質の直接影響ではないと判断した。全投与群の飲水量が対照群と同等であったことより、回復期間中の衛星群の飲水量測定は行わなかった。

血液学的検査：投与 13 週時に全例を一晩絶食させたのち、軽麻酔下で眼窩穿刺により血液を採取した。衛星群は 17 週時にも採血した。抗凝固剤として EDTA を用い、以下の項目について測定した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、赤血球数、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、血小板数 (Plt)、総白血球数、白血球百分率 (好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球)、また、抗凝固剤としてクエン酸塩を用いてトロンビン時間 (TT) を測定した。

対照群に比べ有意差を示した項目を表 6 に示す。

表 6. 血液学的検査

		雄					雌				
用量群 (ppm)		50	150	500	1500	3000	50	150	500	1500	3000
13 週	動物数	10	10	10	10	20	10	10	10	10	20
	ヘマトクリット					↑104					
	MCHC			↓96	↓96	↓96					
	MCV					↑102					
	Plt ^D			↓89	↓95	↓91		↑109	↑115	↑118	↑107
	TT						↓87	↓96	↓91	↓91	↓87
17 週	動物数	-	-	-	-	10	-	-	-	-	10
	MCV										↑107

表中の数値は対照群を 100 とした場合の割合 (%) で示した。

13 週時検査での対照群、3000ppm 群はともに衛星群の動物を含めた。

13 週時検査: Williams 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01, 17 週時検査: t 検定 ↑: P<0.05

^D: 分布によらない方法

これらの有意な変化には、用量関連性がなく変動の範囲内にあることから、投与に関連する変化ではないと考えられた。総じて被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

血液生化学検査: 13 週及び 17 週時の血液学的検査と同時期に同様に採血し、抗凝固剤としてヘパリンを用いて以下の項目を測定した。グルコースの測定には抗凝固剤としてフッ化塩を用いた。

総タンパク (TP)、アルブミン (ALB)、グロブリン (GLB)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、塩素 (Cl)、コレステロール (CHO)、グルコース (GLU)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総ビリルビン (T. BIL)、γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-GT)

対照群と比して有意差を示した項目を次頁表 7 に示す。

被験物質投与に関連して、3000ppm 投与群の雌雄で、TP の増加、それに伴う同群雄の ALB の増加、雌雄の GLB の増加が認められた。TP の増加は 1500ppm 群雌雄にもみられ、150ppm 群以上で GLB または ALB の増加もみられたが、用量関連性がなく、雌雄で異なった。3000ppm 群雌雄では、γ-GT 活性、CHO 値の上昇が認められた。雌においては 500ppm 以上で CHO の増加は有意であったが、500ppm 群の増加は軽度で毒性学的意義はないと考えられた。AST 及び ALT の低下に毒性学的意味はないと判断した。その他の変化は用量関連性がなく、被験物質投与に関連するものではない、もしくは予測される正常範囲内の変動であると考えられた。投与に関連して変動した項目は 17 週時の休薬期間後では回復性を示した。

表 7. 血液生化学的検査

用量群 (ppm)	雄						雌					
	0	50	150	500	1500	3000	0	50	150	500	1500	3000
動物数	20	10	10	10	10	20	20	10	10	10	10	20
13 週												
GLU (mg/dl)	96					189 (93)	90					↓80 (89)
TP (g/dl)	6.7				↑7.1 (106)	↑7.4 (110)	6.9 ^D				↑7.4 (107)	↑7.3 (106)
ALB (g/dl)	3.8		↑4.0 (105)	↑4.0 (105)	↑4.2 (111)	↑4.2 (111)						
GLB (g/dl)	2.9					↑3.2 (110)	2.6		12.8 (108)	↑3.0 (115)	↑3.0 (115)	↑2.8 (108)
BUN (mg/dl)	14				116 (114)	↑17 (121)						
CRE (mg/dl)							0.7	10.6 (86)		↓0.6 (86)	↓0.6 (86)	↓0.6 (86)
ALP (mU/ml)							80					166 (83)
ALT (mU/ml)	23		119 (83)	117 (74)	119 (83)	↓19 (83)	28 ^D				↓16 (57)	↓16 (57)
AST (mU/ml)	61 ^D		149 (80)	151 (84)	↓46 (75)	↓42 (69)	71 ^D	149 (69)	156 (79)	151 (72)	↓48 (68)	↓48 (68)
γ-GT (mU/ml)	2					↑6 (300)	1 ^L					↑2 (200)
T. BIL (mg/dl)							0.2				↓0.1 (50)	↓0.1 (50)
Na (mEq/L)	142 ^D					1141 (99)	140 ^D					1142 (101)
Ca (mEq/L)	5.3					15.4 (102)	5.3					15.4 (102)
Cl (mEq/L)	103					↓101 (98)						
CHO (mg/dl)	73					↑104 (142)	77			193 (121)	↑101 (131)	↑107 (139)
17 週												
動物数	10	-	-	-	-	10	10	-	-	-	-	10
TP (g/dl)	7.1	-	-	-	-	↓6.7 (94)		-	-	-	-	
GLB (g/dl)	3.0	-	-	-	-	↓2.6 (87)		-	-	-	-	
Na (mEq/L)	145	-	-	-	-	↓141 (97)		-	-	-	-	
Cl (mEq/L)	104	-	-	-	-	↓101 (97)		-	-	-	-	

13 週時検査での対照群、3000ppm 群はともに衛星群の動物を含めた。

表中の数値は各項目の測定値であり、()内に対照群を 100 とした場合の割合 (%) を示した。

D: 分布自由法、L: 自然対数変換 (用いた項目の対照群の値の右に付した。)

13 週時検査: Williams 検定 t_L: P<0.05、↑↓: P<0.01、

17 週時検査: t 検定 ↓: P<0.01、♡: P<0.001

尿検査: 13 週及び 17 週時の血液学的検査と同時期に全動物を対象として、一晚絶食絶水して一夜尿を採取した。採取した尿について以下の項目を測定した。

尿量、pH、比重、タンパク量、総還元物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、潜血

また一定量の尿を遠心分離し、沈渣について以下の項目を測定した。

上皮細胞、分葉核白血球、単核白血球、赤血球、微生物、尿細管上皮円柱、精子、その他の異常成分

以下の表 8 に対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 8. 尿検査

性別		雄					
投与量 (ppm)		0	50	150	500	1500	3000
13 週	pH	6.8		↓6.6 (97.1)	↓6.7 (98.5)	↓6.7 (98.5)	↓6.7 (98.5)

Williams' test †: P<0.05, ()の数値は対照群の値に対する割合 (%)

pH 値は雄のみ 150ppm 以上の用量群で有意な低下となったが僅かであり用量関連性がないため、被験物質投与に関連した影響でないと判断した。その他投与に関連した変化はみられなかった。

眼科学的検査： 投与開始前及び投与 12 週時に対照群及び 3000ppm 投与群の雌雄の動物を対象に間接検眼鏡を用いて検査した。

被験物質投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量： 13 週間の投与終了後、主群の全ての生存動物を二酸化炭素による窒息により屠殺し、剖検後次の臓器について重量を測定した。また回復群については 17 週時に実施した。

副腎、腎臓、脾臓、脳、肝臓、精巣、卵巣、

以下の表 9-1 及び 9-2 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 9-1. 臓器重量-雄

用量群 (ppm)		0	50	150	500	1500	3000
雄							
13 週	動物数	10	10	10	10	10	10
	最終体重 (g)	(489)					85.9
	肝重量 (g)	(23.0)					94.3
	肝補正重量* (g)	(22.0)					↑ 111.8
17 週	動物数	10	-	-	-	-	10
	最終体重 (g)	(530)	-	-	-	-	95.5
	肝重量 (g)	(24.7)	-	-	-	-	93.9
	肝補正重量* (g)	(23.8)	-	-	-	-	101.3

Williams' test †: P<0.05, †: P<0.01

* 最終体重を共変数として共分散分析した肝重量

対照群の () 内の数値は測定値を記載した。投与群の値は対照群を 100 とした場合の割合を記載した。

- : 対象動物なし。空欄は有意な変化なし。

表 9-2. 臓器重量-雌

用量群 (ppm)		0	50	150	500	1500	3000
雌		雌					
13 週	動物数	10	10	10	10	10	10
	最終体重 (g)	(270)				93.0	89.6
	肝重量 (g)	(10.6)				107.5	117.0
	肝補正重量* (g)	(10.1)				↑ 113.9	↑ 127.7
17 週	動物数	10	-	-	-	-	10
	最終体重 (g)	(262)	-	-	-	-	94.7
	肝重量 (g)	(10.1)	-	-	-	-	110.9
	肝補正重量* (g)	^a	-	-	-	-	^a

Williams' test †: P<0.05, †: P<0.01

対照群の値は測定値を記載した。投与群の値は対照群を 100 とした場合の割合を記載した。

-: 対象動物なし。空欄は有意な変化なし。

* 最終体重を共変数として共分散分析した肝重量

^a 体重に対する肝重量の回帰勾配が負であったため補正できなかった。

主群の 1500 及び 3000ppm 群の雌の肝補正重量は対照群と比較して有意に増加した。補正の前後で肝重量は用量関連性のある増加傾向がみられた。3000ppm 群雌において肝補正重量の有意な増加が認められた。回復群において雄は対照群と同等であり、回復性が認められた。雌では補正重量を求められなかったが、絶対重量では有意な増加はみられなかった。その他、被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

肉眼的病理検査: 各群の試験終了時の剖検で全ての動物を対象に肉眼的病理検査を実施した。

被験物質投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

組織病理学的検査: 肉眼的病理検査の実施後、以下臓器を 10%ホルマリン緩衝液 (眼球については Davidson 固定液) で固定した。[#]を付した組織についてパラフィン包埋・薄切の後、ヘマトキシリン・エオジンで染色し、組織病理学的検査に供した。

副腎[#]、消化管[#] (食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、大動脈[#]、脳[#] (髄質、小脳及び皮質の切片)、眼[#]、大腿骨[#]、ハーダー腺、頭部[#] (鼻腔、副鼻腔、口腔、鼻咽頭、中耳、歯、涙腺、ジンバル腺)、心臓[#]、腎臓[#]、喉頭及び咽頭、肺[#] (全葉及び左右主気管支)、リンパ節[#]、乳腺[#]、卵巢[#]、睪腺[#]、下垂体[#]、前立腺[#]、唾液腺[#]、坐骨神経[#]、精囊[#]、骨格筋[#]、皮膚[#]、脊柱[#] (頸髄、腰髄、胸髄)、脾臓[#]、胸骨[#] (骨及び骨髓)、精巢[#] (及び精巢上体)、胸腺[#]、甲状腺[#] (及び副甲状腺)、舌、気管[#]、膀胱[#]、子宮[#]、膣[#]、肉眼的病変

組織病理学的検査の結果、主な病変を本文末の表 10 に示す。増加の疑われる所見について Fisher の直接検定を行った。

被験物質投与に関連すると思われる変化が肝臓に認められた。主群 (13 週屠殺) の 3000 ppm 群雌の全例及び 1500 ppm 群雌の 10 例中 9 例に、軽度～中等度の小葉中

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

Dimethenamid-P

心性肝細胞肥大が認められた。この変化は、衛星群においては4週間の回復期間を経た3000 ppm 群雌10例中2例（対照群は10例中1例）に認められた。

回復期間後に3000 ppm 群雄に認められた統計学的に有意な炎症性細胞巢の増加は主群では対照群と同等であったことより、被験物質投与に関連したものでないと判断した。

その他に認められた変化は用量関連性がなく散発的であることから自然発生的な変化であり、被験物質投与に関係ないものであると判断した。

以上の結果から、ジメテナミドの13週間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、3000 ppm 群の雌雄に摂餌量及び体重増加の抑制、 γ -GT、TP 及び CHO の増加、肝補正重量の増加ならびに雌において小葉中心性肝細胞肥大の増加が認められた。

1500 ppm 群では雌雄で摂餌量及び体重増加の抑制、血清 TP 及び関連項目の増加が認められ、さらに雌では CHO の増加、肝補正重量の増加ならびに小葉中心性肝細胞肥大の増加が認められた。

500ppm 群雌ではごく軽微な体重増加量の低下がみられたのみであった。

150 ppm 以下の用量群では投与に関連した影響はみられなかった。

以上より、最大無毒性量は雌雄とも 150 ppm (雄 10.0mg/kg/日、雌 11.8mg/kg/日) と判断された。

申請者注)

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

Dimethenamid-P

表 10. 主な病理組織学的病変

検査時期	臓器	所見	性別	雄						雌						
			投与量 (ppm)	0	50	150	500	1500	3000	0	50	150	500	1500	3000	
主群 13週時	肝臓	剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		評価数		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	
		小葉中心性肝細胞肥大 ^a	軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	↑ 9	↑ 9	
			中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		小葉中心性肝細胞空胞化	軽度	3	3	0	2	1	3	0	0	0	0	0	0	
			肝細胞空胞化域	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
			うっ血	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
			炎症性細胞巣	6	6	1	3	1	7	1	5	6	6	3	2	
	門脈周辺領域線維化及び単核細胞浸潤域	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0			
衛星群 17週時	肝臓	剖検動物数		10	-	-	-	-	10	10	-	-	-	-	10	
		評価数		(10)	-	-	-	-	(10)	(10)	-	-	-	-	(10)	
		小葉中心性肝細胞肥大	軽度	0	-	-	-	-	0	1	-	-	-	-	1	
			限局性の小葉中心性肝細胞肥大	0	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	1	
			小葉中心性肝細胞空胞化	軽度	6	-	-	-	-	4	0	-	-	-	-	1
			肝細胞空胞化域	1	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	1	
			うっ血	7	-	-	-	-	2	0	-	-	-	-	0	
			炎症性細胞巣 ^a	3	-	-	-	-	↑ 8	9	-	-	-	-	7	

- : 該当せず

^a : Fisher の直接検定 ↑ : 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dimethenamid-P

5-3. イヌを用いた反復経口投与毒性試験（ラセミ体）

（資料 T-16 代替 既提出 4-2）

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年:

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度:

供試動物: ビーグル犬 1 群雌雄各 4 匹、

開始時 5~7 ヶ月齢、体重 雄 5.8-7.2kg、雌 5.3-6.7kg

試験期間: 13 週間()

投与方法: 被験物質を 0、100、750、2000ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。投与量設定のため、予備投与試験(嗜好試験)を実施した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間中動物の死亡はなかった。対照群を含む全群の動物で散発的に軟便/液状が認められたが、用量関連性が乏しく、基本的に被験物質投与に関連した症状は見られなかった。

体重変化: 投与開始 2 週間前から投与終了時まで週 1 回測定した。

各群の試験期間中の平均体重増加を表 1 に示す。

表 1. 体重増加 (kg)

用量群 [ppm]	0	100	750	2000
雄	2.0	1.9	1.7	↓ 0.6
雌	1.9	2.0	↓ 1.3	↓ 0.8

F-max 検定: ↓; P<0.01, ↓; P<0.001

被験物質投与に関連して、2000ppm 投与群の雌雄ならびに 750ppm 投与群の雌で対照群と比較して有意な減少が認められた。

摂餌量： 全動物の摂餌量を投与 2 週間前から投与終了まで毎日測定した。

2000ppm 投与群の動物数匹で投与期間前半に摂餌量の減少が認められたが、その後回復した。その他の群では被験物質投与の影響は何等認められなかった。

被験物質摂取量*： 摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日あたりの平均被験物質摂取量は、以下のとおりであった。

表 2. 被験物質摂取量

投与量 (ppm)		100	750	2000
被験物質摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.72	33.59	89.58
	雌	4.98	39.71	87.42

(*本試験の試験報告書には被験物質摂取量が算出されていなかったため、申請者が算出した。算出方法及び結果は本試験の試験報告書の和訳に添付した。)

血液学的検査： 投与開始前及び投与後 6 及び 12 週時に全動物について血液学的検査を実施した。血液試料の採取は、一夜絶食させた後頸静脈から採取した。抗凝固剤として EDTA を用いて以下の項目を測定した。ただし、プロトロンビン時間についてはクエン酸を用いた。

ヘモグロビン (Hb)、総赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット (HCT)、
平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、
網赤血球数 (Reti)、総白血球数 (WBC)、白血球百分比、血小板 (Plt)、
プロトロンビン時間 (PT)

投与開始後は、いずれの項目も対照群と比較して統計学的有意差は認められず、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

血液生化学検査： 血液学的検査と同時期に、全動物を対象に以下の項目の検査を実施した。血液はヘパリンリチウムを添加してその血漿を用いた。

尿素窒素 (BUN)、グルコース (GLU)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、塩素 (Cl)、クレアチニン (CRE)、総蛋白 (TP)、アルブミン (ALB)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、蛋白電気泳動 (定量せず)、コレステロール (CHO)、アルカリホスファターゼ (ALP)、無機リン (P)、総ビリルビン (T. BIL)

対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を表 3 に示す。

表 3. 血液生化学的検査

性別	雄				雌					
	100		750		2000		2000			
項目/時期			6週		12週		6週		12週	
TP										
Cl							↓97			
ALB			↓91		↓89					
CHO							↑175		↑164	
A/G					↓73					
CRE					↑89					
ALP									↑236	

表中の数値は対照群の値を100とした場合の割合(%)。有意差のあるもののみ記載。

ANOVA(分散分析)を用い、Student t-testにより対比検定を実施。

↑ ↓: P<0.05 ↑↓: P<0.01 ↑↓: P.0.001

被験物質投与に関連して、投与期間中 CHO の増加が認められた。特に 2000ppm 投与群雌では対照群と比較して統計学的に有意であった。また同群雌では投与 12 週時に ALP の有意な増加が認められ、その程度は試験が進行するに従って増大していた。雄において ALB 及びこれに関連した A/G 比の低下並びに CRE の低下がみられたが、1 年間の反復投与試験(資料 T-18)の 13 週時には変化していないことからいずれも正常の範囲内であると思われた。

尿検査: 投与開始前、投与後 6 及び 12 週時に全動物について尿検査を実施した。3 時間絶水後、動物を代謝ケージに収容して 17 時間尿を採取した。代謝ケージ収容中、動物は絶食及び絶水した。採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量、pH、比重、蛋白質、グルコース、ケトン体、血色素、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿沈渣(上皮細胞、結晶、白血球、赤血球、細菌、円柱、異常成分)

被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

糞検査: 尿試料採取時に全動物から糞試料も採取し、潜血の有無について調べた。

糞中の潜血はすべての動物で陰性であった。

眼科学的検査: 投与開始前、投与後 6 及び 12 週時に全動物について間接検眼鏡を用いて両眼を検査した。

被験物質の投与によると考えられる異常は認められなかった。

臓器重量: 最終屠殺時に剖検を行った後、以下の臓器の重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、卵巣、甲状腺(上皮小体を含む)、下垂体、脳、心臓、肝臓及び胆嚢、腎臓、肺、脾臓、前立腺/子宮、胸腺、精巣(精巣上体を含む)

対の臓器は個別に測定したが、統計学的検定には重量を合計した値を用いた。

以下に対照群と比して統計学的有意差を示した臓器を示す。

表 4. 臓器重量

性		雄			雌		
臓器	投与群 (ppm)	100	750	2000	100	750	2000
	最終体重		100	98	85	96	87
肝	絶対重量			↑125			↑132
	対体重比		↑115	↑149		↑122	↑161
甲状腺	絶対重量						
	対体重比			↑153			
胸腺	絶対重量			↓48			
	対体重比			↓56			
下垂体	絶対重量				↓78		↓74
	対体重比						
副腎	絶対重量						
	対体重比			↑149			
肺	対体重比			↑115			
心臓	対体重比						↑113
腎臓	対体重比						↑115

表中の数値は対照群の値を 100 とした場合の割合(%)。

ANOVA (分散分析) を用い、Student t-test により対比検定を実施。

↑ ↓: P<0.05 ↑↓: P<0.01 ↑↓: P<0.001

被験物質投与に関連する変化として、2000ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対重量及び対体重比が対照群と比べて有意に増加した。750ppm 投与群では肝臓の対体重比が有意に増加した。2000ppm 群雄における胸腺の絶対及び対体重比の有意な低下は病理組織学的検査で所見がなく、生物学的に意義はないものと思われた。その他の変化は最終体重低下による影響又は用量関連性がないことより被験物質投与に関連するものではないと判断した。

肉眼的病理検査： 投与終了時に全動物を対象として、検査を行った。

表 5. 主な肉眼的病理変化

性別		雄				雌			
用量群 (ppm)		0	100	750	2000	0	100	750	2000
臓器	所見								
肝臓	暗色化	0	0	0	1	0	0	0	0
	分葉隆起	0	0	0	0	0	0	0	1

標的臓器と思われる 2000ppm 投与群の雌雄各 1 匹で軽度の暗色化/分葉隆起が認められた。その他の肉眼的病変は被験物質投与に関連のないもので、通常認められる偶発的な所見であった。

組織病理学的検査： 肉眼的病理検査を実施した全動物を対象に、以下の臓器について病理組織学的検査を実施した。

副腎、卵巣、甲状腺(上皮小体を含む)、下垂体、脳(大脳皮質、中脳、髄質を含む小脳)、心臓、肝臓及び胆嚢、腎臓、肺、脾臓、前立腺/子宮、胸腺、精巣(精巣上体を含む)、脊髄(頸部及び腰部)、筋肉(大腿部)、唾液腺、膀胱、舌、大動脈弓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、盲腸、リンパ節(顎下及び腸間膜)、皮膚及び乳腺、気管、食道、胃(体部及び幽門)、胸骨、座骨神経、視神経を含む両眼、骨髄(大腿骨)、

各組織は 10%ホルマリン中性緩衝液に固定した後パラフィンで包埋・薄切し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行って鏡検した。大腿骨髄標本を作製し、メタノールで固定した。肺については 1 葉を環流固定した。肝及び腎については凍結切片を作製し、オイルレッド O で染色して脂肪の有無を確認した。

以下の表 6 に主な組織学的病変を示す。

表 6. 病理組織学的検査

所見	用量群 (ppm)	発現頻度							
		雄				雌			
		0	100	750	2000	0	100	750	2000
臓器	(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
肝臓	小葉周辺性肝細胞空胞化	0	0	1	↑ 4	0	0	1	↑ 4
	類洞拡張	0	0	0	3	0	0	1	3

Pair-wise (Fisher) test ↑ ↓: P<0.05

表 7. 雌雄合計した統計分析

所見	用量群 (ppm)	病変発生数			
		雌雄			
		0	100	750	2000
臓器	(評価数)	(8)	(8)	(8)	(8)
肝臓	小葉周辺性肝細胞空胞化	0	0	2	↑ 8
	類洞拡張	0	0	1	↑ 6

Fisher 直接確率法 ↑ ↓: P<0.01, ↑ ↓: P<0.001

主な組織学的病変は肝臓にのみ観察され、これらは被験物質投与に関連する変化と考えられた。2000ppm 群で有意な増加を示した小葉周辺性肝細胞空胞化には脂肪及びグリコーゲン認められなかった。雌雄ともに 2000ppm 群で顕著な増加を

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

Dimethenamid-P

示した類洞拡張は雌雄を合計すると Fisher の直接確率検定で有意差が認められた (表 7)。これらの所見は 750ppm 群にもみられ、被験物質の毒性に由来するものである。その他には、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、イヌにおける亜急性毒性試験において、2000ppm 投与群の雌雄で、体重増加量の抑制、血中 CHO 及び ALP の増加、肝臓の絶対重量及び対体重比の増加、小葉周辺性肝細胞空胞化、肝の類洞拡張、750ppm 投与群の雌雄で肝臓対体重比の増加、雌における体重増加量の抑制、雌雄の小葉周辺性肝細胞空胞化及び雌での肝の類洞拡張が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100ppm (雄 4.72mg/kg/日、雌 4.98mg/kg/日) であると判断された。

6. 21 日間反復経皮投与毒性

6-1. ウサギを用いた 3 週間反復経皮毒性試験 (ラセミ体)

(資料 追 12 参考)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書年 :

被験物質の純度 :

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、1 群雌雄各 5 匹

試験開始時週齢 雄 14 週齢、雌 17 週齢、体重 雄 2.41-2.97kg、雌 2.19-2.69kg

投与期間 : 3 週間 []

5 日/週投与、(1 月 9, 10, 16, 17, 23, 24 日は投与せず)

投与方法 : 刈毛した動物の胴背部(体表の約 10%) に、50、150 及び 500mg/kg となるように無希釈の被験物質をピペットで滴下して 10x10cm の領域に広げた。対照群には軟水化した水 2ml/kg を同様に投与した。投与部位を 2 層のガーゼで覆った後、プラスチックテープで固定し、1 日 6 時間、週 5 日間の投与を 3 週間行った。6 時間の投与後、ガーゼをはずし残余の被験物質はポリエチレングリコール及び水で洗浄した。対照群にも同様に洗浄を行った。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 : 動物の生死及び一般状態の変化を毎日投与前に観察した。6 時間の投与終了 30 分後に Draize 法により投与部位の皮膚刺激性を観察した。

試験期間中、全身毒性徴候は観察されず、死亡もなかった。投与部位の皮膚に用量関連性のある紅斑及び浮腫がみられた。紅斑は顕著であったが高用量群でも軽度であった。

体 重 : 体重は馴化及び投与期間は週 2 回、ならびに剖検時に測定した。

投与群の体重及び増加量ともに対照群と比して統計学的に有意な変化はみられなかった。

飼料摂取量 : 飼料摂取量は週 2 回測定した。

投与群の飼料摂取量は対照群と比して統計学的に有意な変化はみられなかった。

被験物質投与量 : 隔週の最初に測定した体重を用いて皮膚 1 平方センチメートル当りの投与量を次の表に示す。

皮膚 1 平方センチメートル当りの投与量 (mg/cm²/日)

1-3 週の平均	50mg/kg	150mg/kg	500mg/kg
雄	1.37±0.08	3.85±0.22	13.37±0.74
雌	1.38±0.05	4.24±0.21	14.33±0.55

血液学的検査； 投与開始前及び投与終了時に全血を用いて以下の項目の血液学的検査を実施した。動物は採血前に 24 時間絶食させ、キシレンで消毒した後耳静脈から無麻酔で採血した。抗凝固剤として EDTA を用いた。

ヘマトクリット (HCT)、ヘモグロビン (HGB)、赤血球 (RBC)、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)、白血球 (WBC) 及びその百分比、血小板 (PLT)

統計学的有意な変化はみられず、被験物質投与による影響はなかった。

血液性化学的検査； 血液学的検査と同時期に実施した。抗凝固剤としてヘパリンを用い、血漿について以下の項目を検査した。

溶血、グルコース (GLU)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE)、総ビリルビン (T.BIL)、アルブミン (ALB)、総タンパク (TP)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、塩素 (Cl)、無機リン (P)、総コレステロール (CHO)、トリグリセリド (TG)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALA)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (γ-GT)、グロブリン (G)

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示す。

項目 \ 用量 (mg/kg)	雄			雌		
	50	150	500	50	150	500
P		↓77	↓86		*84	*85
γ-GT					*39	

表中の値は対照群を 100 とした場合の割合 (%)、空欄は有意差なし。

ANOVA 及び Dunnet 検定 ↓ : p<0.01

Kruskal-wallis 及び Dunn 検定 * : p<0.05

これらの統計学的に有意な変化は用量関連性がなく、被験物質投与の影響によるものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査； 試験終了時に全動物に過量のペントバルビタールを静注して屠殺し、肉眼的病理検査に供した。また、以下の臓器の重量を測定した。

肝臓、副腎、腎臓、精巣

臓器重量及び対体重比に統計学的に有意な変化は認められなかった。

肉眼的病変は散見されたが、対照群にも認められるものであり被験物質投与によるものではないと考えられた。

病理組織学的検査； 全動物の以下の組織について、4%ホルマリンで固定、パラフィン包埋後に切片を切り出し、ヘマトキシリン・エオジン染色をして鏡検に供した。

処置皮膚、無処置皮膚、肝臓(3葉)、腎臓、精巣、卵巣、副腎

被験物質投与に起因すると思われる主な所見を以下の表に記載した。

性別		雄				雌			
用量群 (mg/kg)		0	50	150	500	0	50	150	500
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
組織/所見	程度								
投与皮膚									
円形細胞の 浸潤	1			2		2	1	1	2
	2		2	2	4		2	4	3
	3				1				
	総発生数		2	4	5	2	3	5	5
	平均強度		1.0	1.5	2.2	1.0	1.7	1.8	1.6
表皮肥厚	1			2	1			1	3
	2				3			1	
	3								1
	総発生数			2	4			2	4
	平均強度			1.0	1.8			1.5	1.5
過角化	1			3	1		2	1	1
	2			2	3			4	3
	3				1				
	総発生数			5	5		2	5	4
	平均強度			1.4	2.0		1.0	1.8	1.8

表中の値は動物数。空欄は発生なし。統計学的検定なし。

投与部位の皮膚において、表皮肥厚、過角化、円形細胞の浸潤がみられた。

これは被験物質の軽度な刺激性に由来するものと考えられた。

その他に被験物質投与によると思われる所見はみられなかった。

以上、被験物質を3週間経皮投与した結果、最高用量である500mg/kg群において

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

Dimethenamid-P

も全身毒性徴候は認められなかったことから、本試験条件下における全身性の無毒性量は 500mg/kg であった。

局所的には、投与部位に刺激性に由来すると思われる所見が認められ、被験物質は軽度な刺激性物質である。

6-2. ウサギを用いた 3 週間限界反復経皮毒性試験 (ラセミ体) (資料 追 13 参考)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書年 :

被験物質の純度 :

供試動物 : ニュージーランド白色種ウサギ、1 群雌雄各 5 匹

試験開始時週齢 雄 10 週齢、雌 11 週齢、体重 雄 2.17-2.54kg、雌 2.12-2.55kg

投与期間 : 3 週間 [] 5 日/週投与

投与方法 : 刈毛した動物の胸背部(体表の約 10%) に、1000 μ L/kg(1190mg/kg)となるように無希釈の被験物質をピペットで滴下して 10x10cm の領域に広げた。対照群には軟水化した水 2ml/kg を同様に投与した。投与部位を 2 層のガーゼで覆った後、プラスチックテープで固定し、1 日 6 時間、週 5 日間の投与を 3 週間行った。6 時間の投与後、ガーゼをはずし残余の被験物質はポリエチレングリコール及び水で洗浄した。対照群にも同様に洗浄を行った。

試験項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 : 動物の生死及び一般状態の変化を毎日投与前に観察した。6 時間の投与終了 30 分後に Draize 法により投与部位の皮膚刺激性を観察した。

試験期間中、全身毒性徴候は観察されず、死亡もなかった。投与部位の皮膚に紅斑及び浮腫がみられた。紅斑はより顕著で第 1 週時に最も強かった。

体 重 : 体重は馴化及び投与期間は週 2 回、ならびに剖検時に測定した。

体重増加量 (g/週)

雄				
群	1 週	2 週	3 週	1-3 週
対 照	174	156	80	410 \pm 66.0
1190mg/kg 群	150	158	104	412 \pm 64.2
雌				
群	1 週	2 週	3 週	1-3 週
対 照	240	188	106	534 \pm 156.6
1190mg/kg 群	140*	102	92	334 \pm 146.4

Kruskal-wallis + Mann-Whitney U 検定 * : p<0.05

雌の投与群の体重増加量は第 1 週のみ有意に低下したが、この変動は生物学的に有意ではないと考えられた。

飼料摂取量 : 飼料摂取量は週 2 回測定した。

投与群の飼料摂取量は対照群と比して統計学的に有意な変化はみられなかった。

被験物質投与量： 隔週の最初に測定した体重を用いて皮膚 1 平方センチメートル当りの投与量を次の表に示す。

皮膚 1 平方センチメートル当りの投与量 (mg/cm²/日)

1-3 週の平均	1190mg/kg
雄	30.46
雌	30.17

血液学的検査： 投与開始前(-7 日)、第 9 日(2 週時)及び第 19 日(3 週時)に全血を用いて以下の項目の血液学的検査を実施した。動物は採血前に 24 時間絶食させ、キシレンで消毒した後耳静脈から無麻酔で採血した。抗凝固剤として EDTA を用いた。

ヘマトクリット(HCT)、ヘモグロビン(HGB)、赤血球(RBC)、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)、白血球(WBC)及びその百分比、血小板(PLT)

統計学的有意な変化はみられなかった。雌において第 3 週目の検査で PLT の軽度な低下がみられたが、この期のみであり、有意差もないことから被験物質の影響ではないと判断した。

血液性化学的検査： 血液学的検査と同時期に実施した。抗凝固剤としてヘパリンを用い、血漿について以下の項目を検査した。

溶血、グルコース(GLU)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CRE)、総ビリルビン(T. BIL)、アルブミン(ALB)、総タンパク(TP)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、塩素(Cl)、無機リン(P)、総コレステロール(CHO)、トリグリセリド(TG)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALA)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、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(γ -GT)、グロブリン(G)

統計学的に有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

性別		雄	雌
用量 (mg/kg)		1190	1190
項目	週		
ALP	2	↓ 73	↓ 73
CHO	2		↑ 150
TP	3	↑ 109	↑ 106
ALB	3		↑ 107
GLB	3	↑ 120	
Cl	3	↓ 95	
P	3		↓ 86

表中の値は対照群を 100 とした場合の割合 (%)、空欄は有意差なし。

Mann Whitney ↓ ↑ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

ANOVA * : p < 0.05

第 2 週時にみられた ALP、CHO の有意な変化は 3 週時では認められなかった。また、第 3 週時にみられた変化は 2 週時では変化がなく、これらの変動は生物学的に意義のあるものではなかった。

肉眼的病理検査及び臓器重量： 試験終了時に全動物に過量のペントバルビタールを静注して屠殺し、肉眼的病理検査に供した。また、以下の臓器の重量を測定した。

肝臓、副腎、腎臓、精巣/卵巣

臓器重量及び対体重比に対照群と比して統計学的に有意な変化はなかった。

肉眼的病理検査では、肺(白斑)、腎臓(粗像化または斑状化)及び脾臓(軽度肥大)に所見がみられたが、対照群との間に差はみられず被験物質投与によるものではないと判断した。

病理組織学的検査： 全動物の以下の組織について、4%ホルマリンで固定、パラフィン包埋後に切片を切り出し、ヘマトキシリン・エオジン染色をして鏡検に供した。

処置皮膚、無処置皮膚、肝臓(3葉)、腎臓、精巣、卵巣、副腎

被験物質投与に起因すると思われる主な所見を以下の表に記載した。

性別		雄		雌	
用量群 (mg/kg)		0	1190	0	1190
検査動物数		5	5	5	5
組織/所見	程度				
投与皮膚 炎症性細胞 漫潤	1	1		1	2
	2		3		1
	総発生数	1	3	1	3
	平均強度	1.0	2.0	1.0	1.3
表皮肥厚	1		1		1
	2		4		4
	総発生数		5		5
	平均強度		1.8		1.8
過角化	1		1		1
	2		4		4
	総発生数		5		5
	平均強度		1.8		1.8

表中の値は動物数。空欄は発生なし。統計学的検定なし。

投与部位の皮膚において、表皮肥厚、過角化、炎症性細胞の漫潤がみられた。

これは被験物質の軽度な刺激性に由来するものと考えられた。

その他に被験物質投与によると思われる所見はみられなかった。

以上、被験物質を 3 週間経皮投与した結果、本試験での投与用量(1190mg/kg)は第 1 週の皮膚反応の強さより、反復投与の限界用量と考えられる。この用量において生物学的意義のある全身毒性徴候は認められなかったことから、本試験条件下における全身性の無毒性量は 1190mg/kg であった。

局所的には、投与部位に刺激性に由来すると思われる所見が認められ、被験物質は軽度～中等度の刺激性物質であると判断した。

7. 反復経口投与神経毒性

7-1. ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (P 体)

(資料 T-17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

被験物質純度：

供試動物： CrI:WI(Han) (Wistar 系) ラット、1 群雌雄各 10 匹

開始時約 48~50 日齢 (平均体重；雄 196.5 g、雌 150.6 g)

投与期間： 13 週間 ()

投与方法： 被験物質の適量を粉碎飼料と混合してプレミックスを調製し、0、300、1000 及び 4500 ppm の濃度で飼料に混入し、少なくとも 90 日間にわたり随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は少なくとも 32 日間に 1 回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

死亡はみられず、被験物質投与に関連のある所見は認められなかった。

体重変化；投与開始前、投与開始から毎週 1 回及び機能検査日 (投与前 7 日、投与後 1、22、50 及び 85 日) にすべての動物の体重を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	300	1000	4500	300	1000	4500
体重	1 日			93.3 ↓	94.9 ↓	94.8 ↓	90.6 ↓ ↓
	14 日			(94.9)			(96.7)
	28 日			(94.1)			(94.7)
	49 日			(95.2)			94.0 ↓
	56 日			(94.6)			94.0 ↓
	63 日			(95.6)			94.2 ↓
	70 日			(95.8)			94.1 ↓
	77 日			(96.0)			92.8 ↓ ↓
	84 日			(95.9)			92.9 ↓
	85 日			(95.7)			93.0 ↓ ↓
91 日			(96.2)			93.2 ↓	

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		300	1000	4500	300	1000	4500
体 重 増 加 量	0~7日			75.5↓↓			
	0~14日			79.6↓↓			
	0~21日			81.9↓↓			
	0~28日			83.3↓			
	0~35日			85.2↓			
	0~42日			85.6↓			
	0~49日						86.4↓
	0~56日						86.9↓
	0~63日						87.8↓
	0~70日						87.7↓
	0~77日						84.9↓
	0~84日						85.2↓↓
	0~91日						86.1↓

Dunnett 検定 (両側) ↓ : p<0.05 ↓↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

()内の数字及び空欄は有意差なし

投与後 1 日の機能検査実施前において、全投与群雌の平均体重が有意に減少したが、飼料の嗜好性よるもので被験物質投与による悪影響ではないと判断した。
4500 ppm 投与群雌で投与後 49 日以降の体重及び体重増加量が対照群と比較して有意に減少した。4500 ppm 投与群雄の体重増加量が投与後 42 日まで有意な低値を示し、有意差は認められなかったが試験期間を通じて体重の低値が認められた。これら変化は、被験物質投与による影響と考えられた。

申請者注)

摂餌量； 週1回測定した。

被験物質投与による影響は認められなかった。

被験物質摂取量； 投与期間中の平均被験物質摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		300	1000	4500
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	19	63	323
	雌	23	71	390

飲水量； 毎日目視により観察した。

被験物質投与による影響は認められなかった。

詳細な状態の観察； 投与前及びその後は毎週、全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

取り扱い時の異常行動、被毛、皮膚、姿勢、流涎、呼吸、活動/覚醒レベル、振戦、痙攣、異常動作、異常歩行、流涙、眼瞼閉鎖、眼球突出、糞（外観/硬さ）、尿、瞳孔径

また、投与前7日、投与後1、22、50及び85日に全動物を対象として、ホームケージ内観察及びオープンフィールド観察を実施した。

ホームケージ内観察

姿勢、振戦、痙攣、異常行動、異常歩行、その他の所見

オープンフィールド観察

ケージから取り出し時の行動、被毛、皮膚、流涎、鼻分泌物、流涙、眼/瞳孔径、姿勢、眼瞼閉鎖、呼吸、振戦、痙攣、異常行動、異常歩行、活動/覚醒レベル、2分間の排糞量（糞塊数/外観/硬さ）、2分間の排尿量（外観/量）、2分間の立ち上がり回数

被験物質投与に関連のある影響は認められなかった。

機能検査； 投与前7日、投与後1、22、50及び85日に全動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

感覚/反射試験

接近反応、接触反応、視覚（視覚性置き直し反応）、瞳孔反射、耳介反射、聴覚（驚愕反射）、運動の協調性（正向反射）、取り扱い時の行動、異常発声、疼痛知覚（tail pinch）、前肢握力、後肢握力、着地開脚幅、その他の所見

自発運動量測定

5 分間の測定を 12 インターバル繰り返し、計 60 分間の測定を実施した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	300	1000	4500	300	1000	4500
着地開脚幅						
50 日	112 ↑					
自発運動量						
-7 日 41-45 分				15 ↓		
1 日 16-20 分			38 ↓ ↓			
21-25 分						609 ↑
26-30 分						835 ↑ ↑
22 日 1-5 分	70 ↓ ↓					
6-10 分	62 ↓					
51-55 分				1778 ↑ ↑		
50 日 1-5 分	70 ↓ ↓					
16-20 分						380 ↑
21-25 分				869 ↑ ↑		899 ↑ ↑
85 日 46-50 分				664 ↑		

*Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定（両側） ↑ ↓ : p ≤ 0.05 ↑ ↑ ↓ ↓ : p ≤ 0.01

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

300 ppm 群雄で認められた着地開脚幅の有意な高値は、用量反応関係がないことから偶発的なもので被験物質投与に関連しないと考えられた。

自発運動量測定で認められた統計学的有意差は、用量反応関係がなく、いずれの検査日においても総自発運動量に変化がなかったことから、偶発的なもので被験物質投与による影響とは考えられない。

臓器重量： 試験終了時、各群雌雄各 5 匹を対象に、イソフルラン深麻酔後、断頭により屠殺し、肝臓、腎臓重量を測定した。残りの各群雌雄各 5 匹を対象に、イソフルラン深麻酔後、Karnovsky 固定液を用いて灌流固定後、脳重量（嗅球を除く）を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

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

Dimethenamid-P

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		300	1000	4500	300	1000	4500
体重							
腎 臓	重量			115 ↑			
	対体重比			121 ↑ ↑			
肝 臓	重量			133 ↑ ↑			135 ↑ ↑
	対体重比		112 ↑	140 ↑ ↑	110 ↑	117 ↑ ↑	143 ↑ ↑

*Kruskal-Wallis + Wilcoxon 検定 (両側) ↑ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ : $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

4500 ppm 投与群雄の腎重量及び対体重比の増加、4500 ppm 投与群雌雄の肝重量の増加、1000 及び 4500 ppm 投与群雄及び全投与群雌の肝重量の対体重比の増加は、被験物質投与による影響と考えられた。

脳重量に被験物質投与による影響は認められなかった。

申請者注)

肉眼的病理検査：臓器重量を測定した各群雌雄各 5 匹を対象に、肉眼的剖検を実施した。

被験物質による影響が認められた項目を下表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	300	1000	4500	0	300	1000	4500
臓器	所見／検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
肝臓	肝大型	0	0	0	0	0	0	0	4
腎臓	腎盂拡張	0	1	1	2	1	0	0	0

4500 ppm 投与群雌 4 例に肝大型が認められ、被験物質投与関連と考えられた。すべての投与群雄に腎盂拡張が認められ、被験物質投与との関連を否定できないが、病理組織学検査を実施しなかったため判断できなかった。

申請者注)

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

Dimethenamid-P

病理組織学的検査；灌流固定した対照群及び 4500 mg/kg 投与群の各群雌雄各 5 匹を対象に、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

パラフィン包埋及び H.E 染色

脳（横断面）：前頭葉、頭頂葉（間脳及び海馬を含む）、中脳（後頭葉及び側頭葉を含む）、橋、小脳、延髄

脳関連臓器/組織：眼球（網膜及び視神経を含む）

脊髄（横断及び縦断面）：頸部隆起部（C3-C6）、腰部隆起部（L1-L4）

末梢神経系：ガッセル神経節及び神経、腓腹筋、肉眼的病変部

樹脂包埋及び Azure II-メチレンブルー-塩基性フクシン染色

末梢神経系：後根神経節（C3-C6、L1-L4）、後根線維（C3-C6、L1-L4）、前根線維（C3-C6、L1-L4）、近位坐骨神経（横断及び縦断面）、近位脛骨神経（膝部、横断及び縦断面）、遠位脛骨神経（下肢部、横断及び縦断面）

被験物質投与に関連のある神経病理学的所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットにおける 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験において、いずれの投与群にも神経行動学的影響はなく、神経病理組織学検査においても被験物質投与に関連した影響は認められなかったことから、神経毒性に関する無毒性量は雌雄共 4500 ppm（雄 323 mg/kg 体重/日、雌 390 mg/kg 体重/日）であると判断された。

すべての投与群雌雄に肝重量対体重比の増加を含むいくつかの毒性が認められたことから、一般毒性に対する無毒性量は求められなかった。

申請者注)

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

Dimethenamid-P

8. 1 又は 2 年間反復経口投与毒性及び発がん性試験

8-1. イヌを用いた飼料混入投与による 52 週間反復経口投与毒性試験（ラセミ体）

（資料 T-18 代替 既提出 5-2）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度：

供試動物： ビーグル犬 1 群雌雄各 4 匹、開始時約 5~6 ヶ月齢、
開始時体重 雄 6.5-6.9kg、雌 5.4-5.7kg

投与期間： 52 週間（ ）

投与方法： 被験物質を 0、50、250 及び 1250ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間にわたって摂食させた。被験物質を混入した飼料は、1 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

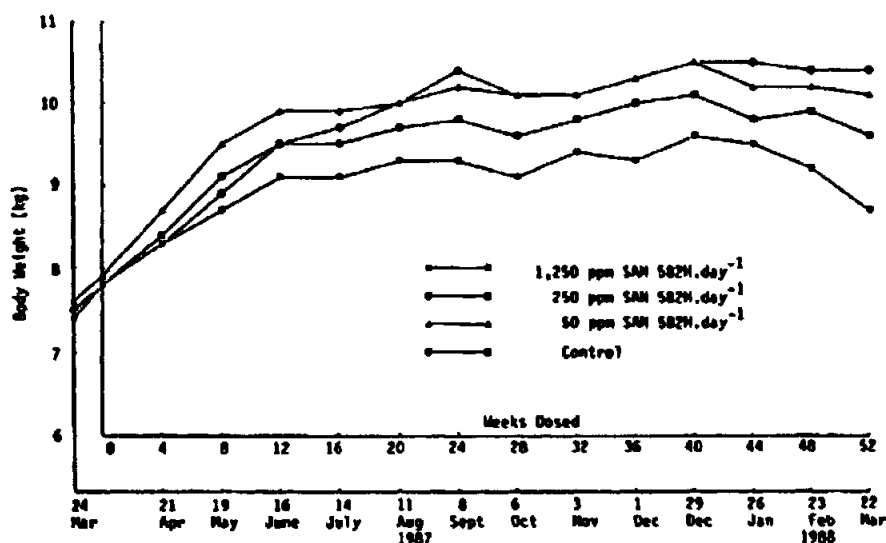
一般状態及び死亡率： 一般状態及び生死を毎日観察した。

試験期間中死亡動物は見られなかった。一般症状として、軟便/液状便が対照群を含む全試験群の動物で散発的にみられたが、投与によるものとは考えられなかった。また、その他観察された所見は、実験室条件下のビーグル犬で通常認められるものであった。

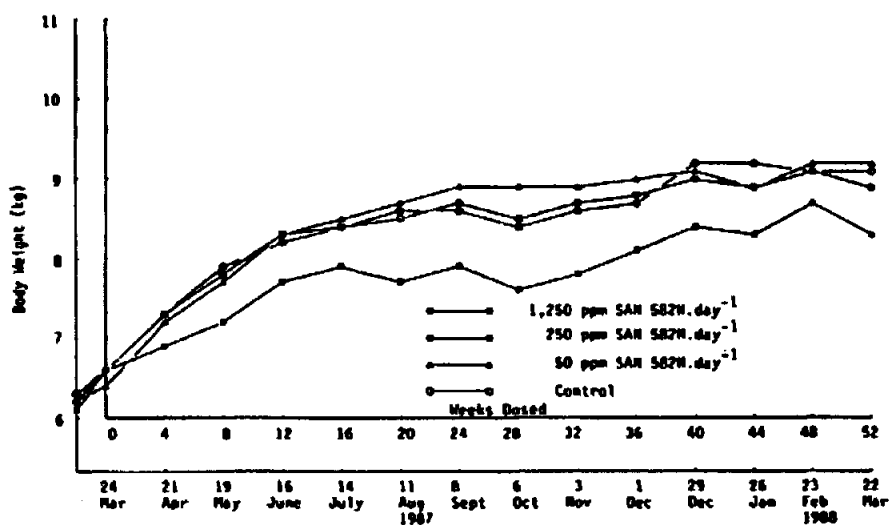
体重変化： 投与開始 2 週間前から投与終了時まで、毎週 1 回測定した。また、計画殺直前に最終体重を測定した。

対照群と比較して 1250ppm 投与群の雌雄で体重増加量が抑制された。250ppm 投与群の雄で、体重増加量が低かったが、1 例のみの低値（動物番号 18、52 週時の体重 6.9kg）の影響であり、残りの 3 例（平均体重 10.5kg）は対照群（平均体重 10.5kg）と同等で被験物質の影響とは考えられなかった。試験期間中の体重推移を以下に示す。

雄



雌



摂餌量； 全動物の摂餌量を投与開始2週間前から最終投与時まで毎日測定した。

試験期間を通じて、摂餌量に影響は認められなかった。

被験物質摂取量； 摂餌量及び飼料濃度から算出した1日あたりの平均被験物質摂取量は、以下のとおりであった。

	雄			雌		
投与量 (ppm)	50	250	1250	50	250	1250
1-26 週	2.0	10.3	48.2	2.2	9.4	50.8
27-52 週	1.9	9.9	49.2	2.0	8.8	47.8
1-52 週*	1.9	10.1	48.7	2.1	9.1	49.3

*：1-52 週間の平均値は申請者が計算した。

血液学的検査： 投与開始前ならびに投与開始後 13、26 及び 51 週時に全動物を対象に血液学的検査を実施した。血液の採取は、イヌを一夜絶食させた後、頸静脈から採取した。抗凝固剤としてプロトロンビン時間の測定にはクエン酸を用い、それ以外は EDTA を用いて以下の項目について測定した。

ヘモグロビン(Hb)、総赤血球数(RBC)、ヘマトクリット(HCT)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、網赤血球(Ret)、総白血球数(WBC)、白血球百分比(好中球、リンパ球、単球、好酸球)、血小板(Plt)、プロトロンビン時間(PT)、メトヘモグロビン(Met)、スルフヘモグロビン(Shb)、ハイツ小体(Heinz Bodies)

対照群と比較して統計学的に有意差が認められた項目を表 1 に示す。

表 1. 血液学的検査結果

雌雄, 群		雄			雌		
		50ppm	250ppm	1250ppm	50ppm	250ppm	1250ppm
Met	13w			↓61			
Shb	13w		1325		↑300		
Plt	26w			↑160			

表中の数値は対照群を 100 とした場合の割合(%)。

分散分析を用い、Student の t-検定により対比検定を実施 1↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01

いずれも散発的で用量関連性もなく、被験物質投与と関連はないと思われた。

血液生化学的検査： 上記の血液学的検査と同一時期に全動物を対象に、抗凝固剤としてヘパリンリチウムを用い、血漿について次の項目を測定した。

血中尿素窒素(BUN)、グルコース(GLU)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、クレアチニン(CRE)、総蛋白(TP)、アルブミン(ALB)、アルブミン/グロブリン比(A/G)、蛋白電気泳動、コレステロール(CHO)、アルカリホスファターゼ(ALP)、無機リン(P)、総ビリルビン(T. BIL)、 γ -グルタミルトランスぺプチターゼ(γ -GT)

対照群と比較して、統計学的に有意差が認められた項目を表 2 に示す。

表 2. 血液生化学的検査

項目, 週	雌雄, 群	雄			雌		
		50ppm	250ppm	1250ppm	50ppm	250ppm	1250ppm
AST	26w			↓76			
ALT	26w						↑128
ALP	13w			103			↑260
	26w			↑180			↑318
	51w			147			↑209
Cl	26w	↓98		↓97			
TP	13w					↑105	↑107
CHO	26w			↑157			94

↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01 ↑↓: P<0.001

(分散分析を用い、Student の t-検定により対比検定を実施)

被験物質投与に関連して、1250ppm 投与群雌において試験期間を通して ALP の有意な増加が認められた。雄でも増加傾向が認められ、26 週時では有意であった。血中 CHO は 26 週時で 1250ppm 群雄において有意となったが、その後対照と同等に戻った。

その他の変動は用量関連性がないか、または散発的で継続性がないことから、被験物質投与による影響と判断しなかった。

尿検査： 上記の血液学的検査における同時期に全動物を対象に実施した。21 時間絶水させ、その最後の 17 時間にわたって動物を代謝ケージに収容して尿試料を採取し、以下の項目を測定した。

尿量 (Vol)、pH、比重 (SG)、蛋白質 (Prot)、グルコース (U. Glu)、ケトン体 (Ket)、血色素 (B. Pig)、ビリルビン (U. Bi)、ウロビリノーゲン (Uro)

また沈渣について以下の項目を検査した。

上皮細胞 (E)、結晶 (CR)、白血球 (W)、赤血球 (R)、微生物 (O)、円柱 (C)、異常成分 (A)

その結果、被験物質投与に関連する所見は認められなかった。

糞検査： 尿試料採取時に糞試料を採取し、潜血の有無を調べた。

全ての動物で潜血は陰性であった。

眼科学的検査： 投与開始前に 1 回、ならびに投与後 26 及び 51 週時に 1 回、間接検眼鏡を用いて、全例のイヌを対象に両眼の前眼房、水晶体及び眼底部を検査した。

認められた所見はいずれもこの種の動物に通常みられるもので、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量： 試験終了時に剖検を実施した後、次の臓器の重量を測定した。

また臓器重量はさらに、体重を共変量として共分散分析した。

副腎、卵巣、甲状腺(上皮小体を含む)、下垂体、脳、心、肝及び胆嚢、
腎、肺、脾、膵、前立腺/子宮、胸腺、精巣(精巣上体を含む)

対照群と比較して、統計学的に有意差が認められた項目を以下表 3 に示す。

表 3. 臓器重量

臓器 \ 雌雄, 群		雄			雌		
		50ppm	250ppm	1250ppm	50ppm	250ppm	1250ppm
最終体重		96.2	90.4	82.7	101.1	97.8	90.0
肺	絶対	91.7	91.9	182.6			
肝	絶対	90.4	93.5	108.6	120.8	112.0	119.3
	補正	92.1	98.7	1119.4	↑120.8	1114.4	↑127.0
子宮	絶対	—	—	—	↑178.0		

表中の数値は対照群を 100 とした場合の割合 (%)

↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01

(分散分析を用い、Student の t-検定により対比検定を実施)

被験物質投与に関連して、1250ppm 投与群雌雄の肝補正重量が有意に増加した。50 及び 250ppm 群雌で認められた増加は、血液生化学的検査または組織病理学的検査において特異な所見が認められず用量関連性がなかったことから、被験物質投与による毒性学的影響ではないと思われた。

その他、肺及び子宮に認められた重量変化は、病理組織学的変化がなく、補正重量で影響がないこと、または用量関連性がないことから被験物質投与に関連する変化ではないと思われた。

肉眼的病理検査： 試験終了時に、全ての動物を対象に検査を行った。

被験物質投与に関連する肉眼的病理所見は何等認められなかった。

組織病理学的検査： 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器及び以下の組織について病理標本を作成して鏡検した。

筋肉(大腿部)、唾液腺、膀胱、舌、大動脈弓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、
直腸、盲腸、リンパ節(顎下及び腸間膜)、皮膚及び乳腺、気管、食道、
胃(胃体及び幽門)、胸骨、坐骨神経、視神経を含む両眼

認められた主な非腫瘍性病変を表 4 に示す。

表 4. 主な非腫瘍性病変

検査時期	臓器	所見	性別	雄				雌			
			投与群 (ppm)	0	50	250	1250	0	50	250	1250
52週時最終計画殺		(剖検動物数)		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
		(評価数)		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
	肝臓	小葉周辺性肝細胞空胞化	0	0	0	2	0	0	0	0	↑4
		小葉中間帯肝細胞肥大	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		限局性炎症巣	3	4	4	2	3	4	3	2	
		孤在性肝細胞明細胞域	0	0	0	1	0	0	0	0	
		鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	
			(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
	肺	限局性間質性肺炎	3	3	1	1	2	1	2	2	
		限局性肺炎	1	0	2	0	1	2	0	2	
		限局性血管周囲リンパ球集簇	1	1	0	0	0	0	1	0	
		細気管支線維化	0	1	1	0	0	0	0	0	
		気管支肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	
		小肉芽腫巣	0	0	0	0	0	1	0	0	
		(評価数)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	

Fisher 直接確率法 ↑: P<0.05

1250ppm 投与群に小葉周辺性肝細胞空胞化が認められた。これらは雌 1 例の中等度を除き、ごく軽度～軽度であった。オイルレッド O で染色した切片からはこれらの空胞に脂質は認められず、さらにグリコーゲンの蓄積を確認するために雌雄各 1 例 (動物番号 25 及び 31) を PAS 染色したがその形跡は認められなかった。また、同群の雄 2 匹及び雌 1 匹ではごく軽度～軽度の肝細胞の肥大が認められ、これらの細胞では細胞質疎化の増加も認められたが、細胞損傷の証拠は認められなかった。その他記録された所見は用量の関連性がなく偶発的にみられる病理所見であった。また、腫瘍性病変は認められなかった。

以上、1250ppm 投与群の雌雄において ALP の増加及び肝臓の小葉周辺性肝細胞空胞化が認められた。250ppm では被験物質投与による毒性学的所見は認められなかったことから、最大無毒性量は 250ppm (雄 10.1mg/kg/日、雌 9.1mg/kg/日) であると判断した。

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

Dimethenamid-P

8-2. ラットを用いた飼料混入投与による反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラセミ体）

（資料 T-19 代替 既提出 5-1）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

Peer Review 報告書年：

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度：

供試動物： CrI:CD(SD)BR 系ラット

[主群；1 群雌雄各 50 匹、衛星群；1 群雌雄各 20 匹(投与 52 週時に中間屠殺)

開始時週齢；約 6 週齢、開始時体重；雄 162-216g、雌 117-158g]

投与期間： 24 ヶ月（ ）

投与方法： 被験物質を所定の飼料と混合しプレミックスを調製した。さらにプレミックスを所定の飼料と混合し、水を加えてペレット飼料を調製した。投与飼料中の被験物質濃度は、100、700 及び 1500ppm となるよう用量毎に個別に調製し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。対照群の飼料は被験物質の添加を除き同様に調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率； 生死は試験期間中毎日観察し、詳細な一般状態観察を、投与開始 5 週までは毎日、それ以降は週 1 回行った。

試験期間を通して被験物質投与に関連する症状は観察されなかった。試験期間中に死亡あるいは切迫殺されたラットについて、被験物質投与群の動物の死因と対照群の動物の死因とを比較した結果、被験物質の死因への影響は認められなかった。主群の投与終了時の生存率を表 1 に示す。

表 1. 生存率

投与量 (ppm)	対照群	100	700	1500	
生存率 (%)	雄	36	40	50	62
	雌	50	44	60	62

体重変化： 体重を毎週1回測定した。

試験期間中の体重推移を以下の図1に示し、体重変化についての表2に示した。

図1. 体重推移

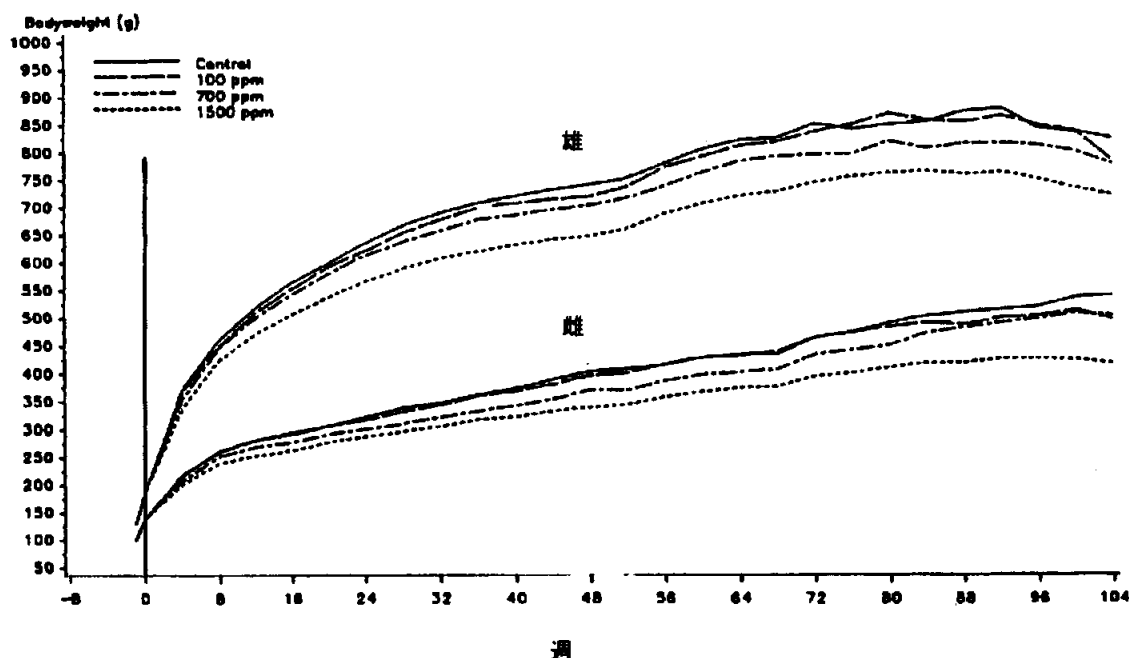


表2. 体重増加量

性 /用量	雄				雌			
	0 ppm	100 ppm	700 ppm	1500 ppm	0 ppm	100 ppm	700 ppm	1500 ppm
0- 10週	304±40.2 100	295±38.3 97	285±37.1 ↓94	261±32.1 ↓86	133±20.9 100	132±21.0 99	121±19.1 ↓91	108±18.6 ↓81
10- 80週	374±184.0 100 ^D	396±122.4 106 ^D	352±124.7 94 ^D	315±89.9 84 ^D	223±71.0 100	216±66.3 97	190±71.2 185	166±55.0 ↓74
80- 104週	-44 -	-36 -	-24 -	-17 -	59±52.1 100 ^D	12±97.9 20 ^D	55±82.7 93 ^D	15±55.6 125 ^D
0- 104週	640±199.0 100	601±151.9 94	595±146.6 93	538±126.5 184	404±114.5 100	357±118.2 88	365±113.0 90	279±80.1 ↓69

表中上段の数値は当該期間における体重増加量の群平均値±S.D.。下段は対照群を100とした場合の割合(%)。

Williams 検定 ↓↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01

^D: 分布によらない方法, -: 体重減少のため割合算出できず。

被験物質投与に関連して、700及び1500ppm投与群の雌雄で投与期間の初期(0-10週)に体重増加量が対照群と比べ有意に低下した。この体重増加量の抑制傾向は、成長期の終わり(80週)まで認められた。その他には被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

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

Dimethenamid-P

摂餌量及び食餌効率； 摂餌量は毎週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

表 3 に試験期間中の摂餌量を示し、表 4 に摂餌効率を示した。

表 3. 摂餌量

性	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700
0-10 週	100	98	↓95	↓92	100	99	196	↓91
10-80 週	100	101	98	96	100	101	98	97
80-104 週	100	109	97	97	100	105	99	91
0-104 週	100	103	98	96	100	102	98	94

表中の値は対照群の摂餌量 (g 飼料/匹/週) を 100 とした場合の割合 (%)。

Williams 検定 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

表 4. 摂餌効率 (摂餌量/体重増加量)

性	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700
1-10 週	7.6	7.7	7.7	8.1	12.7	12.7	13.4	14.1
1-25 週	12.2	12.4	12.6	13.6	21.0	22.0	23.5	25.3

摂餌量は 1500 及び 700ppm 群の雌雄で投与期間の初期 (0-10 週) に、対照群と比べ有意な低下が認められたが、これは供試動物の被験物質混入飼料への摂食忌避に因ると考えられた。また、試験期間を通しては有意ではなかったが低下傾向がみられた。

摂餌効率は、1500ppm 群の雌雄及び 700ppm 群の雌において対照群と比して低下した。その他には被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

被験物質摂取量； 摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日あたりの平均被験物質摂取量は、表 5 のとおりであった。

表 5. 被験物質摂取量

投与量 (ppm)		100	700	1500
被験物質摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.1	36.0	80.0
	雌	6.8	49.0	109.0

飲水量； 試験期間中毎日目視により給水瓶をチェックした。正確な飲水量を 12、25 及び 51 週時に衛星群について 1 日の重量変化として測定記録した。

被験物質投与に関連した変化は見られなかった。

眼科学的検査； 投与開始前にすべての動物について、投与開始後 53 週時には対照群及び 1500ppm 投与群のすべての生存動物について、投与 103 週時には対照群を含めたすべての生存動物について検査を実施した。

53 週時の検査では、被験物質投与に関連した異常は認められなかった。103 週時には、被験物質投与に関連すると思われる所見を表 6 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dimethenamid-P

表 6. 眼科学的検査 (103 週時)

性	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700
検査動物数	20	21	27	32	26	23	33	34
水晶体								
後面皮膜混濁	4 (20%)	5 (24%)	6 (22%)	13 (41%)	4 (15%)	4 (17%)	5 (15%)	11 (32%)
蓄積背景データ 発生率 (%)	22.2 - 44.4 % [8 試験]				11.6 - 50.0 % [8 試験]			

1500ppm 群において水晶体後面被膜の混濁の発生頻度が高かった。この変化は蓄積背景データの範囲内にあり、正常ラットの加齢性病変が顕著に現れた結果と考えられた。病理組織学的検査において、水晶体変性の用量に相関した増加は認められず被験物質投与の影響ではなかった。その他被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

血液学的検査： 投与開始、3、26、52 週時には衛星群の生存動物から、また 78、104 週時には主群の生存動物から血液試料を採取した。血液試料は、一晚絶食させた動物をエーテルによる軽麻酔下で、眼窩静脈叢から採取した。抗凝固剤として EDTA を用いた。但し血液凝固検査では抗凝固剤としてクエン酸を用いた。検査は次の項目について実施した。また、血液塗抹標本を作成し白血球百分比を測定した。ヘマトクリット (PCV)、血色素 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、総白血球数 (WBC)、血小板 (Plt)、スルフヘモグロビン (Sulph Hb)、メトヘモグロビン (Met Hb)、トロンビン時間 (TT)、白血球百分比 (好中球 (N)、リンパ球 (L)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、単球 (M))

対照群と比較して有意差の認められた項目を表 7 に示す。

表 7. 血液学的検査

性別	雄				雌				
	用量群 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700	1500
項目	週								
MCHC (%)	78w	(30.7)	99	99	198				
	104w					(28.8)	99	99	198
MCV (fl)	104w					(75) ^L	197 ^L	196 ^L	197 ^L
WBC (x10 ³ /mm ³)	E 13w					(0.18)	33	56	128
	M 104w	(0.04)	125	25	11175				
Plts (x10 ³ /mm ³)	26w	(967) ^D	94 ^D	89 ^D	181 ^D				
	52w	(999)	186	185	181				
TT (s)	13w	(26)			192				
	52w	(25)	96	192	192				
Sulph Hb (%Hb)	13w	(1.47)	188	190	197				
	52w	(1.62)	191	190	196				
Met Hb (%Hb)	13w	(1.42)	112	106	151	(0.99) ^D	↑205 ^D	↑198 ^D	↑248 ^D
	52w	(1.46)	88	88	177				
	104w	(2.12)	116	108	181				

Williams 検定 ↑↓: P<0.05 ↓↓: P<0.01, D: 分布によらない方法, L: 分析前対数変換

表中の数値は対照群に対する割合 (%) を表し、対照群の () 内の数値は測定実数値を示す。測定値の単位は項目に記載。

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

Dimethenamid-P

対照群と被験物質投与群との間に軽微な差異が認められたが、これらの変化は雌雄で変動方向が逆であり、用量相関性が見られず散発的であり、この系統のラットの正常範囲に含まれ、投与に関連した変化ではないと判断した。

血液生化学検査： 上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象とし、抗凝固剤としてヘパリンを用いて次の項目について測定した。

総蛋白 (TP)、アルブミン (ALB)、グロブリン (GLB)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (CRE)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)、塩素 (Cl)、コレステロール (CHO)、グルコース (GLU)、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、総ビリルビン (T. BIL)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT)

対照群と比較して有意差が認められた項目について表 8 に示す。

表 8. 血液生化学的検査

項目	性別 用量群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	700	1500	0	100	700	1500
TP (g/dL)	13w					(7.0)			↑ 106
	52w					(7.9)		↑ 106	↑ 105
ALB (g/dL)	13w	(4.0)			↑ 110				
	78w	(2.9)			↑ 107				
GLB (g/dL)	52w					(4.2)			↑ 110
BUN (mg/dL)	13w					(19)	↓ 79	↓ 84	↓ 79
	78w	(14)			↓ 72				
CRE (mg/dL)	52w	(0.5) ^D		↑ 120 ^D	↑ 120 ^D				
	104w	(0.8) ^D			↓ 63 ^D				
ALP (mJ/mL)	52w					(49)	98	90	↑ 139
ALT (mJ/mL)	13w					(30) ^L	↓ 57 ^L	↓ 53 ^L	↓ 60 ^L
	26w					(35) ^L		↓ 51 ^L	↓ 60 ^L
	52w					(34) ^D		↓ 50 ^D	↑ 182 ^D
	78w	(31) ^L		↓ 58 ^L	↓ 58 ^L				
AST (mJ/mL)	13w					(60)		↓ 80	↓ 78
	26w					(65)		↓ 69	↓ 80
	52w					(64) ^D		↓ 63 ^D	↑ 134 ^D
	78w	(62)		↓ 77	↓ 69				
	104w					(61) ^L			↓ 64 ^L
γ-GT (mJ/mL)	13w	(1.2)	↑ 217	↑ 192	↑ 258				
	26w	(2.3)			↑ 191	(1.3)			↑ 200
	52w	(2.3)			↑ 252				
	78w	(2.8)		↑ 179	↑ 161				
	104w	(3.0)			↑ 263				
Na (mEq/L)	13w					(140)			↑ 101
	26w					(141)		↓ 99	↓ 99
	52w					(141)			↑ 102
	78w					(141)			↑ 101
	104w	(144)	↓ 98	↓ 99	↓ 98				
Ca (mEq/L)	13w	(5.4)			↑ 104	(5.4)			↑ 104
	52w	(5.4)	↓ 96	↓ 94	↓ 94				
	104w	(5.5)	↓ 95	↓ 98	↓ 96				
P (mEq/L)	13w	(3.5) ^L	100 ^L	↓ 91 ^L	↓ 89 ^L				
	26w					(2.7)			↓ 89
	104w					(3.2)			↓ 91
Cl (mEq/L)	13w	(99)			↓ 99	(100)			↓ 98
	52w	(100)			↑ 101				
	78w	(99) ^L			↑ 101 ^L	(97)			↑ 103
	104w	(98) ^D	↑ 105 ^D	↑ 104 ^D	↑ 105 ^D				
CHO (mg/dL)	13w					(91)			↑ 133
	104w					(156)			↑ 147

Williams 検定 ↑↓: P<0.05 ↑↓: P<0.01, ^D: 分布によらない方法, ^L: 分析前対数変換

表中の数値は対照群に対する割合(%)を表し、対照群の()内の数値は測定実数値を示す。測定値の単位は項目に記載。

これらの項目のうち被験物質投与関連として、1500ppm 投与群の雄における全検査時期でγ-GTの増加が認められた。また同群の雌においてCHOの有意な増加が認められた。

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

Dimethenamid-P

AST 及び ALT 活性の低下は、検査時期に一貫して観察されずその毒性的意義は不明であった。その他、1500ppm 群雌の γ -GT など、26 週のみ有意な増加がみられたものなど、統計学的に有意差が認められたものについては、散発的又は概して用量関連性がなく、偶発的な変動と考えられた。

尿検査：投与開始 13、26、52 週時には衛星群の生存動物を、また 78、104 週時には主群の生存動物各群雌雄 10 匹を一晩絶食・絶水させて尿試料を採取し、次の項目について検査した。

尿量、pH、尿比重 (SG)、蛋白質 (Protein)、総沈殿物、ブドウ糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血色素、沈渣については上皮細胞 (E)、多形核白血球 (P)、単核細胞性白血球 (M)、赤血球 (R)、細菌 (O)、尿管上皮細胞 (C)、精子 (SP)、その他の異常な構造物 (A)。

対照群と比較して有意差の認められた項目について次の表 9 に示す。

表 9. 尿検査

		雄				雌			
		0	100	700	1500	0	100	700	1500
尿量 (mL)	13w					(3.0)			↓60
pH	26w	(7.7)			↓91				

Williams 検定 ↓: P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。対照群の () 内の数値は実数。

1500ppm 群雌の尿量及び同群雄の pH 値が有意に低下した。その他対照群と比較して僅かに変動する有意差を伴わない項目も認められたが、これらも含めて本検査で認められた変化は、わずかで散発的であることから偶発的で被験物質投与に関連するものではないと考えられた。

臓器重量： 全ての計画屠殺動物を対象に次の臓器の重量を秤量した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、精巣、甲状腺

対照群と比較して有意差の認められた項目について表 10 に示す。

表 10. 臓器重量変化

性別	投与量 (ppm)	雌			
		0	100	700	1500
最終体重 (g)	52w (衛星群)	(424)	(384)	(357)	(334)
	104w (主群)	(534)	(487)	(497)	(416)
肝補正重量*	52w (衛星群)	(13.4g)		↑ 115	↑ 116
	104w (主群)	(17.3g)			↑ 121
副腎重量	104w (主群)	(107mg)		↓ 76	↓ 78

Williams 検定 ↑ ↓: P<0.05 ↑ ↓: P<0.01 最終体重に有意差はなかった。

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。 () 内の数値は実数を示す。

* 最終体重を共分散値として共分散分析を実施し肝重量を補正

衛星群 (52 週計画殺動物)

被験物質投与に関連して、1500 及び 700ppm 投与群の雌において肝臓の補正重量が対照群と比較して有意に増加した。

主群 (104 週計画殺動物)

被験物質投与に関連して、1500ppm 投与群の雌において肝臓の補正重量が対照群と比較して有意に増加した。

副腎重量の低下が、1500 及び 700ppm 投与群の雌で認められたが、用量相関性がなく本系統のラットの蓄積対照データにおいて正常範囲内 (66~207mg : 約 110 週齢) に含まれるものであり、また組織病理学検査で対応する所見が認められなかったことから、毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査：投与 52 週時の中間計画殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行った。

衛星群

死亡・切迫殺動物及び 52 週時の計画層殺動物ともに被験物質投与に関連する異常所見は認められなかった。

主群

計画殺動物について、被験物質投与に関連する所見を以下の表 11 に示した。

表 11. 肉眼的病理所見

性別	雄				雌			
	0	100	700	1500	0	100	700	1500
用量 (ppm)								
臓器/所見								
肝/腫瘍	1/50	0/50	0/50	4/50				
肝/嚢胞	1/50	1/50	2/50	6/50	0/50	1/50	1/50	5/50
肝/退色斑	6/50	5/50	14/50	17/50	10/50	10/50	12/50	19/50

1500ppm 投与群の雄において肝臓に腫瘍が、また同群の雌雄で退色斑と嚢胞が、700ppm 投与群の雄で退色斑が観察された。その他には被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査：全動物を対象として、以下の組織の組織を検査した。

副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈、延髄、大脳皮質、小脳、眼、関節を含む大腿骨、鼻腔/鼻甲介、心臓、腎臓、肝臓、全ての葉と主な気管支を含む肺、頸部及び腸間膜部リンパ節、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊柱(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胸骨(骨、骨髓)、精巢(精巢上体を含む)、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、舌、気管、膀胱、子宮(体部及び頸管部)、膣、その他の肉眼的異常組織

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

Dimethenamid-P

これらの組織について病理組織学的標本を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。肝臓についてはさらにオイルレッド O による脂肪染色を行った。これら標本のうち、以下の個体について検鏡した。また、増加の疑われた病変については、IARC 推奨に従って Fisher 直接確率法で統計学的解析を実施し、設定用量に基づいてトレンド検定を行った。

1. 試験期間中死亡した全動物、主群及び衛星群の対照群及び 1500ppm 投与群の試験終了時の全動物
2. 主群及び衛星群の 700 及び 100ppm 投与群の試験終了時の全生存動物の肺、肝臓、腎臓、及び肉眼的異常部位
3. 最終計画殺動物（主群）の 700 及び 100ppm 投与群のすべての動物の胃、卵巣、上皮小体（高用量群で投与に関連して異常を示した組織）

非腫瘍性病変

本試験の主な非腫瘍性病変の発生頻度を表 12 に示す。

被験物質投与に関連して、主群の 1500ppm 投与群の雄の肝臓において好酸性変異肝細胞巢の発生頻度が対照群と比較して有意に増加した。この変化は、血液生化学検査で γ -GT 活性の増加と関連しているものと考えられた。また 1500、700ppm 投与群の雌において胆管過形成の発生頻度が対照群と比較して有意に増加した。被験物質投与が自然発生性病変（胆管過形成）に影響を与えたものと考えられた。

主群の 1500ppm 投与群の雄ラットでは前・腺胃移行部粘膜上皮過形成の発生頻度が対照群と比較して有意に増加したが、その程度が極めて軽微なこと、また雌雄ともに現れたわけではないことから毒性学的重要性は定かではなく局所的な刺激作用に起因するものと推察された。また 1500 及び 700ppm 群の雄ラットで上皮小体過形成の発生頻度が対照群と比較して有意に増加したが、無処置ラットでもしばしば観察されるもので明らかな毒性学的意義はないと考えられた。

眼では水晶体変性の用量に関連した増加は認められなかった。

その他被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

腫瘍性病変

本試験で認められた全腫瘍性病変を表 13 に示す。

衛星群において投与に関連した腫瘍発生の増加は認められなかった。

主群では肝細胞の良性及び悪性腫瘍、卵巣管状腺腫、甲状腺濾胞状腺腫及び乳腺癌の発生頻度に増加傾向が伺われた。これらの所見については死亡・切迫殺及び最終計画屠殺の全動物における総数について Fisher の有意差検定を行った。以下にその結果を示す。

A. 肝臓

本試験における肝細胞の腫瘍性病変の発生頻度を表 A に示す。

表 A. 肝細胞の腫瘍性病変

性別	雄				傾向 ^a	蓄積背景データ	
	0	100	700	1500		HRC (12 試験)	RITA (16 試験)
投与量 (ppm)	0	100	700	1500			
評価動物数	50	50	50	50			
肝細胞腺腫	0	0	1	3	↑	0-4%	0-12.0%
肝細胞癌	0	0	0	2		0-6%	0-8.0%
肝細胞腺腫+肝細胞癌	0	0	1	4	↑	-	-

傾向^a : IARC 解析法, ↑ : P<0.05, Fisher 直接確率検定法 : 有意差なし

HRC : ハンティントン・ラチ・センター, RITA : Registry of Industry Toxicology Animals

主群の 1500ppm 投与群の雄では肝細胞腫瘍の発生頻度について、IARC の統計学的解析法で解析した結果、各投与群は対照群と比して有意差はなかったが、肝細胞腺腫及び肝細胞腺腫+肝細胞癌について投与群全体に有意な増加傾向が認められた。また、Fisher の直接確率検定法では、対照群と比較していずれの投与群の肝細胞腺腫あるいは肝細胞癌及び合計腫瘍の発生頻度にも統計学的有意差は認められなかった。肝細胞腺腫の発生率は背景蓄積データの範囲をわずかに超えているが、これは 1500ppm 群雄の生存率が対照を上回っているためと考えられる。また、Registry of Industry Toxicology Animals (RITA) の背景値においては範囲内であった。

以上より、肝細胞腺腫の増加傾向及びそれに関連した肝細胞腺腫+肝細胞癌の増加傾向は、被験物質投与による催腫瘍性に関連するものではないと考えられた。

B. 卵巣

本試験における卵巣管状腺腫の発生頻度を表 B-1 に示す。

表 B-1. 卵巣の腫瘍性病変

性別	雌				傾向 ^a
	0	100	700	1500	
投与量 (ppm)	0	100	700	1500	
評価動物数	50	50	50	50	
卵管状過形成	12	7	14	22	
卵管状腺腫	2	1	2	6	↑
蓄積背景データ 管状腺腫	1-5 (2-9.1%) [12 試験]				

傾向^a : I. A. R. C. 法 : ↑ ; P<0.05, Fisher 直接確率検定法 : 有意差なし

主群の 1500ppm 投与群の雌で管状腺腫の発生頻度について、I. A. R. C. の統計学的解析法で解析した結果、有意差は認められなかったが、全群の有意傾向は認められた。また、Fisher の直接確率検定法では対照群と比較していずれの投与群の発生頻度にも統計学的有意差は認められなかった。

この所見について、毒性学的有意差をさらに調べるため、近年改定された診断基準に基づいて peer review を行った(1993 年)。その結果を表 B-2 に示す。

Peer review はハンデント・リサーチセンターの病理部長である Chirukandath Gopinath 及び Prentice Consultancy Service Ltd. の病理学コンサルタントである Roger H. Alison により実施した。まずブラインドで個々に検鏡した後、両者で協議して所見を統一した。オリジナルの診断と peer review の結果を次頁の表 B2 に示す。Peer review では新しい基準による病理学的用語の変更により、本報告書において腫瘍性病変(管状腺腫)が上皮性に分類されていたが、peer review により他の性索間質腫瘍と一緒にグループ化された。

表 B2. 卵巣の腫瘍性病変 (Peer Review 結果)

性 別	雌			
	0	100	700	1500
用量群 (ppm)				
動物数	50	50	50	50
オリジナル診断:				
顆粒膜細胞腫瘍	0	1	1	0
管状細胞腺腫	2	1	2	6
管状細胞過形成	12	7	14	22
Peer Review 診断:				
顆粒膜細胞腫瘍	0	0	1	0
Sertoliform 管状腺腫*	3	3	4	5
Sertoliform 管状過形成	18	12	12	23
Sertoliform 管状腺腫+過形成	21	12	12	24

Peer review 診断についての統計学的検定: Peto 傾向検定; 有意差なし

Peer review の結果を統計学的解析したところ、腺腫及び腺腫+過形成において有意とならなかった。よって雌の 1500ppm 群の卵巣に認められた腫瘍性病変は毒性学的に有意なものとは考えなかった。

C. その他の臓器の腫瘍性病変

その他に増加が同われた甲状腺濾胞細胞腺腫、乳腺癌、副腎良性褐色細胞腫及び皮膚角化棘細胞腫ならびに基底細胞腫の発生頻度を表 C に示す。

* セルトリ様細胞が一列に並んだ環状構造を構成しており、管状細胞が基底核及び垂直面指向の細胞質を欠くという点においてセルトリ細胞腫と異なっている (卵巣腫瘍の形成レビュー、1993 年、Roger H. Alison ら)

表 C. その他の臓器の腫瘍性病変

性別	雄				雌			
	0	100	700	1500	0	100	700	1500
投与量 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700	1500
評価動物数	50	48	50	50	50	29	23	50
甲状腺濾胞細胞腺腫	0	3	2	2	0	1	3↑	0
評価動物数	50	31	25	50	50	47	45	50
乳腺癌	0	0	0	1	3	15↑	6	2
評価動物数	50	44	41	50	50	48	47	50
副腎良性褐色細胞腫	4	2	5	7	0	2	2	0
評価動物数	50	38	42	50	-	-	-	-
皮膚角化棘細胞腫	0	0	2	3	-	-	-	-
皮膚基底細胞腫	0	0	3	2	-	-	-	-

Fisher 直接確率法 ↑: P<0.05 ↑: P<0.01

主群の雌において 700ppm 投与群における甲状腺濾胞細胞腺腫 (P<0.05) 及び 100ppm 投与群における乳腺癌 (P<0.01) が対照群と比較し統計学的に有意に増加した。しかし、濾胞細胞腺腫では 1500ppm 投与群で、また乳腺癌では 700 及び 1500ppm 群で統計学的に有意でなく、発生数も増加していないことから、これらの有意な変化は被験物質の影響でないと判断した。その他に統計学的有意差は見られなかった。

以上、主群でみられた肝細胞腺腫、肝細胞癌、卵巣管状腺腫、甲状腺濾胞状腺腫及び乳腺癌の発生頻度の増加傾向は統計学的に有意でない、用量関連性に欠けるあるいは背景蓄積データとほぼ同等であることから、被験物質投与に関連したものは判断しなかった。

毒性所見のまとめ

以上の結果から、1500 及び 700ppm 投与群の雌雄で体重増加量の抑制、摂餌量の低下、また、1500ppm 投与群の雄で γ -GT 活性の増加、同群雌で CHO の増加が、1500ppm の雄で肝臓重量の増加、好酸性肝細胞変異巣の発生頻度の増加等がみられた。100ppm 群では被験物質に関連した変化はみられなかった。

無毒性量

無毒性量は、100ppm (雄; 5.1 mg/kg/日、雌; 6.8 mg/kg/日) であると判断した。また、本被験物質には催腫瘍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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dimethenamid-P

主な非腫瘍性病変発生頻度 (1/2)

検査時期	臓器	所見	性別		雄				雌			
			投与群 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700	1500	
主群 (計画殺)		(剖検動物数)		18	20	25	31	25	22	29	31	
		(評価動物数)		18	20	25	31	25	22	29	31	
	肝臓		境界明瞭な好酸性肝細胞小増殖域		0	2	4	8	3	3	3	3
			小葉周辺性肝細胞空胞化		3	3	2	1	10	3	2	1
			小葉中心性肝細胞空胞化		3	3	7	6	0	1	3	1
			肝細胞空胞化巣		0	0	3	1	2	1	1	3
			肝細胞空胞化域		0	2	0	4	0	0	1	0
			肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)		1	1	3	3	10	6	7	5
			肝細胞小増殖域 (好塩基性細胞)		0	1	1	1	2	8	4	1
			門脈域単核細胞浸潤		1	0	2	0	0	0	0	0
			小葉中心肝細胞脂肪小滴		0	0	1	2	0	0	1	0
			胆管囊胞状拡張		1	1	3	6	1	0	2	2
			胆管過形成		9	5	12	6	0	4	9	13
		胃		(評価動物数)		18	20	25	31	25	5	6
	前・腺胃移行部 の上皮過形成		軽微		0	2	0	0	0	0	0	0
			軽度		1	5	7	11	1	0	0	2
			中等度		0	0	0	7	0	0	1	0
			重度		0	0	1	0	0	0	0	0
			合計		1	7	8	18	1	0	1	2
	上皮小体		(評価動物数)		18	16	21	28	23	0	1	30
		上皮小体過形成		4	7	8	13	0	0	0	0	
卵巣		(評価動物数)		-	-	-	-	25	22	29	31	
		管状過形成		-	-	-	-	10	5	12	19	
眼		(評価動物数)		18	1	1	31	25	1	1	31	
		水晶体変性		1	1	1	6	4	0	1	2	

-: 該当なし

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

Dimethenamid-P

表 12. 主な非腫瘍性病変発生頻度 (2/2)

検査時期	臓器	所見	性別		雄				雌				
			投与群 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700	1500		
主群 (全動物)		剖検動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	
		評価動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	肝臓		境界明瞭な好酸性肝細胞小増殖域		2	2	6	10 ↑	3	3	3	3	3
			小葉周辺性肝細胞空胞化		10	9	7	7	17	9	6	4	4
			小葉中心性肝細胞空胞化		8	10	8	9	2	2	4	2	2
			肝細胞空胞化集		0	0	3	1	3	1	1	3	3
			肝細胞空胞化域		1	4	3	4	1	0	4	0	0
			肝細胞小増殖集 (好塩基性細胞)		2	2	5	4	14	12	13	6	6
			肝細胞小増殖域 (好塩基性細胞)		0	2	2	3	4	10	4	2	2
			門脈域単核細胞浸潤		2	0	2	1	0	1	1	0	0
			小葉中心肝細胞脂肪小滴		4	2	2	3	0	0	1	0	0
			胆管囊胞状拡張		1	0	2	3	1	3	4	7	7
			胆管過形成		14	9	15	11	3	9	11 ↑	20 ↑	20 ↑
		胃		評価動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	前・腺胃移行部の上皮過形成		軽微		0	2	0	0	0	0	0	0	0
			軽度		4	6	7	12	1	1	2	4	4
			中等度		2	1	0	8	0	1	2	1	1
			重度		0	0	1	0	0	0	0	1	1
		合計		6	9	8	20 ↑	1	2	4	6	6	
	上皮小体		評価動物数		48	45	42	44	47	26	21	49	49
		上皮小体過形成		5	10	13 ↑	18 ↑	1	1	1	0	0	
卵巣		評価動物数		—	—	—	—	50	50	50	50	50	
		管状過形成		—	—	—	—	12	7	14	22	22	
眼		評価動物数		50	30	26	50	50	29	22	50	50	
		水晶体変性		7	3	1	6	4	1	1	3	3	

I. A. R. C 解析法 ↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01

— : 該当なし

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

Dimethenamid-P

表 13. 腫瘍性病変発生頻度 (1/10)

検査時期	臓器	所見	性別	雄				雌				
			投与群 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700	1500	
衛星群 (途中死亡・切迫殺)	(剖検動物数)			0	3	1	0	1	1	0	2	
	血液リンパ網内系	(評価動物数)			0	1	0	0	0	0	0	
		リンパ肉腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	
	下垂体	(評価動物数)			0	3	1	0	1	1	0	2
		下垂体前葉腺腫	B	0	0	0	0	1	1	0	1	
	脳	(評価動物数)			0	3	1	0	1	1	0	2
		星状膠胞腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	
	衛星群 (52週計画殺)	(剖検動物数)			20	17	19	20	19	19	20	18
血液リンパ網内系		(評価動物数)			0	0	1	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体		(評価動物数)			20	0	1	20	19	2	2	18
		下垂体前葉腺腫	B	0	0	1	1	1	0	0	0	1
卵巢		(評価動物数)			-	-	-	-	19	10	12	18
		良性顆粒膜細胞腫	B	-	-	-	-	0	0	0	0	1
胃		(評価動物数)			20	3	2	20	19	2	2	18
		扁平上皮乳頭腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0
皮膚		(評価動物数)			20	3	2	20	19	1	1	18
		皮膚線維腫	B	1	1	0	0	0	0	0	0	0
皮下		(評価動物数)			0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺		(評価動物数)			20	0	0	20	19	1	4	18
		乳腺線維腺腫	B	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳腺腺癌	M	0	0	0	0	1	0	0	0	0
頭部	(評価動物数)			0	0	0	1	0	0	0	0	
	リンパ腺 皮脂扁平上皮癌	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

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

Dimethenamid-P

表 13. 腫瘍性病変発生頻度 (2/10)

検査時期	臓器	所見	性別	雄				雌			
			投与群 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700	1500
衛星群 (全動物)	(剖検動物数)			20	20	20	20	20	20	20	20
	血液リンパ網内系	(評価動物数)		0	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ肉腫	M	0	1	1	0	0	0	0	0
	下垂体	(評価動物数)		20	3	2	20	20	3	2	20
		下垂体前葉腺腫	B	0	0	1	1	2	1	0	2
	脳	(評価動物数)		0	3	1	0	1	1	0	2
		星状膠胞腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0
	卵巢	(評価動物数)		-	-	-	-	19	10	12	18
		良性顆粒膜細胞腫	B	-	-	-	-	0	0	0	1
	胃	(評価動物数)		20	3	2	20	19	2	2	18
		扁平上皮乳頭腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚	(評価動物数)		20	3	2	20	19	1	1	18
		皮膚線維腫	B	1	1	0	0	0	0	0	0
	皮下	(評価動物数)		0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	(評価動物数)		20	0	0	20	19	1	4	18
		乳腺線維腺腫	B	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺腺癌		M	0	0	0	0	1	0	0	0	
頭部	(評価動物数)		0	0	0	1	0	0	0	0	
	ジンパル腺 皮脂扁平上皮癌	M	0	0	0	1	0	0	0	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

表 13. 腫瘍性病変発生頻度 (3/10)

検査時期	臓器	所見	性別 投与群 (ppm)	雄				雌				
				0	100	700	1500	0	100	700	1500	
主群 (途中死亡・切迫殺)	(剖検動物数)			32	30	25	19	25	28	21	29	
	血液リンパ網内系	(評価動物数)			5	2	1	1	1	1	0	1
			組織球形肉腫	M	2	1	0	1	1	1	0	0
			リンパ球形白血病	M	1	0	0	0	0	0	0	0
			骨髄性白血病	M	2	1	1	0	0	0	0	1
	脾臓	(評価動物数)			32	30	25	19	25	27	21	19
			島細胞腺腫	B	3	3	3	2	1	2	1	0
			島細胞癌	M	1	0	0	2	0	0	0	0
			混成腺腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	(評価動物数)			32	30	25	19	25	28	21	19
			腺腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	(評価動物数)			32	30	24	19	-	-	-	-
			間細胞腫	B	0	1	0	1	-	-	-	-
	前立腺	(評価動物数)			32	30	25	18	-	-	-	-
			腺腫	B	1	0	0	0	-	-	-	-
	卵巣	(評価動物数)			-	-	-	-	25	28	21	19
			管状腺腫	B	-	-	-	-	0	0	0	1
			良性顆粒膜細胞腫	B	-	-	-	-	0	1	0	0
	子宮	(評価動物数)			-	-	-	-	25	28	21	19
			扁平上皮癌	M	-	-	-	-	0	0	0	1
			腺腫	B	-	-	-	-	1	0	0	0
			線維肉腫	M	-	-	-	-	0	1	0	0
	甲状腺	(評価動物数)			32	30	25	19	25	28	21	19
			濾胞細胞腺腫	B	0	0	0	1	0	1	3	0
			C細胞腺腫	B	2	0	1	0	1	0	1	0
			C細胞腺癌	M	4	1	0	0	1	1	0	0
	下垂体	(評価動物数)			32	29	24	19	25	28	21	19
			下垂体前葉腺腫	B	9	13	11	6	19	25	11	14
		下垂体前葉腺癌	M	0	0	0	0	2	0	2	0	
副腎	(評価動物数)			32	30	25	19	25	28	21	19	
		良性褐色細胞腫	B	1	2	3	0	0	0	1	0	
		悪性褐色細胞腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	
		皮質腺癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0	
骨格筋	(評価動物数)			32	30	25	19	25	28	21	19	
		横紋筋肉腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	
		線維肉腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0	
		脂肪腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	
舌	(評価動物数)			32	30	25	19	25	28	21	19	
		扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

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

Dimethenamid-P

表 13. 腫瘍性病変発生頻度 (4/10)

検査時期	臓器	所見	性別		雄				雌			
			投与群 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700	1500	
主群 (途中死亡・切迫殺)		(剖検動物数)		32	30	25	19	25	28	21	19	
	胃	(評価動物数)		32	30	25	19	25	28	21	19	
		扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0	
	空腸	(評価動物数)		32	30	25	19	25	28	21	19	
		腺腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮膚	(評価動物数)		32	30	25	19	25	27	21	19	
		扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	0	1	1	0	0	
		角化棘細胞腫	B	0	0	1	1	0	0	0	0	
		毛嚢上皮腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	
		皮脂腺扁平上皮乳頭腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	
		基底細胞腫	B	0	0	2	0	0	0	0	0	
		皮脂線維腫	B	2	1	0	1	0	0	0	0	
	皮下	(評価動物数)		6	5	6	5	2	1	3	1	
		線維腫	B	1	1	1	0	1	0	1	0	
		線維肉腫	M	0	0	1	1	0	0	0	0	
		脂肪腫	B	3	2	0	2	0	0	2	0	
		粘液腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0	
		形質細胞腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	
	乳腺	(評価動物数)		32	30	25	19	25	28	21	19	
		乳腺癌	M	0	0	0	1	1	9	4	1	
		乳腺腫	B	0	0	0	0	1	0	1	0	
		異型性を伴う腺腫	B	0	0	0	0	1	0	0	0	
		乳頭状・嚢胞状腺腫	B	0	0	0	0	1	2	0	0	
		乳腺線維腺腫	B	0	0	0	0	10	6	4	3	
	脳	(評価動物数)		32	30	25	19	25	28	21	19	
		星状膠細胞腫	M	0	1	0	0	0	0	1	1	
	骨	(評価動物数)		1	1	0	0	0	0	0	1	
		骨肉腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	
頭	(評価動物数)		2	2	3	3	0	1	1	1		
	扁平上皮癌	M	0	1	0	0	0	0	0	0		
腎	(評価動物数)		3	4	3	1	0	0	0	0		
	リンパ節 線維腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0		

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

表 13. 腫瘍性病変発生頻度 (5/10)

検査時期	臓器	所見	性別 投与群 (ppm)	雄				雌				
				0	100	700	1500	0	100	700	1500	
主群 (最終屠殺)	(剖検動物数)			18	20	25	31	25	22	29	31	
	血液リンパ網内系	(評価動物数)			0	0	0	0	0	0	1	
		組織球性肉腫	M		0	0	0	0	0	0	1	
	鼻腔 鼻甲介	(評価動物数)			18	0	0	19	25	0	0	31
		イノ上皮膚腫	B		0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	(評価動物数)			18	20	25	31	25	20	29	31
		肺腺腫	B		0	0	3	0	0	0	0	0
	胸腺	(評価動物数)			18	0	0	30	21	0	1	30
		胸腺腫	B		0	0	0	0	0	0	0	2
	腸間膜リンパ節	(評価動物数)			18	0	2	31	25	0	1	31
		血管肉腫	M		0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	(評価動物数)			18	3	1	31	25	0	1	31
		脂肪腫	B		1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫	B		0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	(評価動物数)			18	20	25	31	25	22	29	31
		良性肝細胞腫瘍	B		0	0	1	3	1	1	0	0
		悪性肝細胞腫瘍	M		0	0	0	2	0	0	0	0
	膵臓	(評価動物数)			18	8	7	31	25	4	1	31
		外分泌腺細胞腺腫	B		3	1	1	0	0	0	0	0
		外分泌腺細胞腺癌	M		0	1	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫	B		5	3	3	2	2	4	0	3
		島細胞癌	M		1	3	4	1	1	1	0	0
	腎臓	(評価動物数)			18	20	25	31	25	22	21	31
		腺腫	B		0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫	M		0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	(評価動物数)			18	8	6	31	-	-	-	-
		間細胞腫	B		4	2	1	0	-	-	-	-
卵巣	(評価動物数)			-	-	-	-	25	22	29	31	
	管状腺腫	B		-	-	-	-	2	1	2	5	
	顆粒膜莢膜細胞腫	M		-	-	-	-	0	0	1	0	
子宮	(評価動物数)			-	-	-	-	25	8	9	31	
	平滑筋腫	B		-	-	-	-	0	2	0	0	
	腺癌	M		-	-	-	-	1	0	0	0	
甲状腺	(評価動物数)			18	18	25	31	25	1	2	31	
	濾胞細胞腺腫	B		0	3	2	1	0	0	0	0	
	濾胞細胞腺癌	M		1	0	1	0	0	0	0	1	
	C細胞腺腫	B		2	1	0	0	0	0	0	0	
	C細胞腺癌	M		1	1	1	3	2	0	1	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

表 13. 腫瘍性病変発生頻度 (6/10)

検査時期	臓器	所見	性別	雄				雌				
			投与群 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700	1500	
主群 (最終屠殺)	(剖検動物数)			18	20	25	31	25	22	29	31	
	下垂体	(評価動物数)			18	10	8	31	25	21	23	31
			下垂体前葉腺腫	B	7	8	7	12	15	18	17	16
			下垂体前葉腺癌	M	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	(評価動物数)			18	14	16	31	25	20	21	31
			良性褐色細胞腫	B	3	0	2	7	0	2	1	0
			悪性褐色細胞腫	M	0	0	2	0	0	0	0	0
			神経節神経腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0
			皮質腺腫	B	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨格筋	(評価動物数)			18	0	0	31	25	0	1	31
			脂肪腫	B	0	0	0	0	0	0	1	0
			軟骨肉腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0
			骨腫	B	0	0	0	0	1	0	0	0
	胃	(評価動物数)			18	20	25	31	25	5	4	31
			扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0
			扁平上皮癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	(評価動物数)			18	0	0	31	25	0	2	31
			腺癌	M	1	0	0	0	0	0	0	0
			平滑筋腫	B	0	0	0	0	1	0	1	0
	皮膚	(評価動物数)			18	8	17	31	25	2	0	31
			扁平上皮乳頭腫	B	1	1	1	2	0	0	0	0
			角化棘細胞腫	B	0	0	1	2	0	0	0	0
			皮脂腺扁平上皮乳頭腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0
			基底扁平上皮癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0
			基底細胞腫	B	0	0	1	2	0	0	0	0
			皮膚線維腫	B	1	3	2	0	0	0	0	0
			皮膚線維肉腫	M	0	0	0	0	2	0	0	0
	皮下	(評価動物数)			4	4	10	5	4	5	3	3
		線維腫	B	1	1	4	1	1	3	2	1	
		線維肉腫	M	0	2	2	0	0	0	0	0	
		脂肪腫	B	2	2	6	2	2	1	0	0	
		悪性粘液腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

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

Dimethenamid-P

表 13. 腫瘍性病変発生頻度 (7/10)

検査時期	臓器	所見	性別	雄				雌				
			投与群 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700	1500	
主群 (最終屠殺)	(剖検動物数)			18	20	25	31	25	22	29	31	
	乳腺	(評価動物数)			18	1	0	31	25	19	24	31
		乳腺癌	M	0	0	0	0	2	6	2	1	
		乳腺腫	B	0	0	0	0	2	2	0	1	
		異型性を伴う腺腫	B	0	0	0	0	1	0	0	0	
		導管腺腫	B	0	0	0	0	0	0	1	0	
		乳頭状・囊胞状腺腫	B	0	0	0	0	1	0	1	1	
		乳腺線維腺腫	B	0	0	0	0	9	8	7	8	
		異型性を伴う乳腺線維腺腫	B	0	0	0	0	0	1	1	0	
	脳	(評価動物数)			18	3	4	31	25	12	8	31
		星状膠細胞腫	M	1	0	0	0	0	0	0	1	
		髄膜腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

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

Dimethenamid-P

表 13. 腫瘍性病変発生頻度 (8/10)

検査時期	臓器	所見	性別 投与群 (ppm)	雄				雌			
				0	100	700	1500	0	100	700	1500
主群 (全動物)	(剖検動物数)			50	50	50	50	50	50	50	50
	血液リンパ系	(評価動物数)		5	2	1	1	1	1	0	2
		組織球性肉腫	M	2	1	0	1	1	1	0	1
		リンパ球性白血病	M	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨髄性白血病	M	2	1	1	0	0	0	0	1
	鼻腔 鼻甲介	(評価動物数)		50	30	24	50	50	28	21	50
		イノシトール上皮腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	(評価動物数)		50	50	50	50	50	48	50	50
		肺腺腫	B	0	0	3	0	0	0	0	0
	胸腺	(評価動物数)		50	28	25	49	46	27	20	49
		胸腺腫	B	0	0	0	0	0	0	0	2
	脾臓	(評価動物数)		50	33	26	50	50	27	22	50
		脂肪腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫	B	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	(評価動物数)		50	50	50	50	50	50	50	50
		良性肝細胞腫瘍	B	0	0	1	3	1	1	0	0
		悪性肝細胞腫瘍	M	0	0	0	2	0	0	0	0
	膵臓	(評価動物数)		50	38	32	50	50	31	22	50
		外分泌腺細胞腺腫	B	3	1	1	0	0	0	0	0
		外分泌腺細胞腺癌	M	0	1	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫	B	8	6	6	4	3	6	1	3
		島細胞癌	M	2	3	4	3	1	1	0	0
	腎臓	(評価動物数)		50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0
	前立腺	(評価動物数)		50	32	25	48	-	-	-	-
		腺腫	B	1	0	0	0	-	-	-	-
精巣	(評価動物数)		50	38	30	50	-	-	-	-	
	間細胞腫	B	4	3	1	1	-	-	-	-	
卵巢	(評価動物数)		-	-	-	-	50	50	50	50	
	管状腺腫	B	-	-	-	-	2	1	2	6	
	良性顆粒膜細胞腫	B	-	-	-	-	0	1	0	0	
	顆粒膜莢膜細胞腫	M	-	-	-	-	0	0	1	0	
子宮	(評価動物数)		-	-	-	-	50	36	30	50	
	平滑筋腫	B	-	-	-	-	0	2	0	0	
	扁平上皮癌	M	-	-	-	-	0	0	0	1	
	腺腫	B	-	-	-	-	1	0	0	0	
	腺癌	M	-	-	-	-	1	0	0	0	
線維肉腫	M	-	-	-	-	0	1	0	0		

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍、Fisher 直接確率法

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

Dimethenamid-P

表 13. 腫瘍性病変発生頻度 (9/10)

検査時期	臓器	所見	性別 投与群 (ppm)	雄				雌				
				0	100	700	1500	0	100	700	1500	
主群 (全動物)	(剖検動物数)			50	50	50	50	50	50	50	50	
	甲状腺	(評価動物数)			50	48	50	50	50	29	23	50
			濾胞細胞腺腫	B	0	3	2	2	0	1	3↑	0
			濾胞細胞腺癌	M	1	0	1	0	0	0	0	1
			C細胞腺腫	B	4	1	1	0	1	0	1	0
			C細胞腺癌	M	5	2	1	3	3	1	1	0
	下垂体	(評価動物数)			50	39	32	50	50	49	44	50
			下垂体前葉腺腫	B	16	21	18	18	34	43	28	30
			下垂体前葉腺癌	M	0	0	0	0	3	0	2	0
	副腎	(評価動物数)			50	44	41	50	50	48	47	50
			良性褐色細胞腫	B	4	1	5	7	0	2	2	0
			悪性褐色細胞腫	M	0	1	2	0	0	0	0	0
			皮質腺癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0
			神経節神経腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0
			皮質腺腫	B	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨格筋	(評価動物数)			50	30	25	50	50	28	22	50
			横紋筋肉腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0
			線維肉腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0
			脂肪腫	B	1	0	0	0	0	0	1	0
			軟骨肉腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0
			骨腫	B	0	0	0	0	1	0	0	0
	舌	(評価動物数)			50	30	25	50	25	28	21	19
			扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0
	胃	(評価動物数)			50	50	50	50	50	33	25	50
			扁平上皮乳頭腫	B	0	0	0	2	0	0	0	0
			扁平上皮癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	(評価動物数)			50	30	25	50	50	28	23	50
			腺腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌	M	1	0	0	0	0	0	0	0	
		平滑筋腫	B	0	0	0	0	1	0	1	0	
皮膚	(評価動物数)			50	38	42	50	50	29	21	50	
		扁平上皮乳頭腫	B	1	1	1	2	1	1	0	0	
		角化棘細胞腫	B	0	0	2	3	0	0	0	0	
		毛嚢上皮腫	B	1	0	0	0	0	0	0	0	
		皮脂腺扁平上皮乳頭腫	B	1	1	0	0	0	0	0	0	
		基底扁平上皮癌	M	0	0	1	0	0	0	0	0	
		基底細胞腫	B	0	0	3	2	0	0	0	0	
		皮膚線維腫	B	3	4	2	1	0	0	0	0	
		皮膚線維肉腫	M	0	0	0	0	2	0	0	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dimethenamid-P

表 13. 腫瘍性病変発生頻度 (10/10)

検査時期	臓器	所見	性別	雄				雌				
			投与群 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700	1500	
主群 (最終層殺)	(剖検動物数)			50	50	50	50	50	50	50	50	
	皮下	(評価動物数)			10	9	16	10	6	6	6	4
		線維腫	B	2	2	5	1	2	3	3	1	
		線維肉腫	M	0	2	3	1	0	0	0	0	
		脂肪腫	B	5	4	6	4	2	1	2	0	
		粘液腫	B	0	0	1	0	0	0	0	0	
		形質細胞腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	
		悪性粘液腫	M	0	0	0	0	0	0	1	0	
	乳腺	(評価動物数)			50	31	25	50	50	47	45	50
		乳腺癌	M	0	0	0	1	3	15 [↑]	6	2	
		乳腺腫	B	0	0	0	0	3	2	1	1	
		異型性を伴う腺腫	B	0	0	0	0	2	0	0	0	
		導管腺腫	B	0	0	0	0	0	0	1	0	
		乳頭状・嚢胞状腺腫	B	0	0	0	0	2	2	1	1	
		乳腺線維腺腫	B	0	0	0	0	19	14	11	11	
	異型性を伴う乳腺線維腺腫	B	0	0	0	0	1	3	1	0		
	脳	(評価動物数)			50	33	29	50	50	40	29	50
		星状膠細胞腫	M	1	1	0	0	0	0	1	2	
		髄膜腫	M	1	0	0	0	0	0	0	0	
	骨	(評価動物数)			1	1	0	0	0	0	0	1
		骨肉腫	M	0	1	0	0	0	0	0	0	
	頭	(評価動物数)			3	2	4	4	0	1	1	1
		扁平上皮癌	M	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腎リンパ節	(評価動物数)			4	6	6	2	0	0	0	0
		線維腫	B	0	1	0	0	0	0	0	0	

B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍、 Fisher 直接確率法 ↑: P<0.01

総腫瘍性病変	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	100	700	1500	0	100	700	1500
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	55	50	59	52	77	83	59	56
	悪性	17	13	18	14	14	19	9	6
腫瘍総数		72	63	75	68	91	102	68	62
担腫瘍動物数	良性	24	25	26	23	36	28	27	33
	悪性	15	12	14	12	12	19	12	8
担腫瘍動物総数		39	37	40	35	48	37	39	41

8-3. マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験（ラセミ体）

（資料 T-20 代替 既提出 5-3）

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年

統計検定報告

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度：

供試動物：ICR (CD-1)系マウス 1 群雌雄各 52 匹、開始時約 6 週令、これとは別に对照群と 3000ppm 投与群に 1 群雌雄各 16 匹の衛星群を設け、65 週間投与後 66 週時に中間屠殺した。

試験期間：94 週間投与（ ）

投与方法：被験物質をアセトンに溶解して飼料に混ぜてプレミックスを作製した。このプレミックスを用い 0、30、300、1500 及び 3000ppm の濃度となるように調製し、94 週間にわたって随時摂食させた。被験物質を混入した飼料は、週 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率：一般状態については毎日観察した。また詳細な触診を毎週 1 回実施した。瀕死動物の観察及び死亡については 1 日 2 回観察した。

被験物質投与に関連した臨床症状は観察されなかった。

主群の試験終了時における死亡率を表 1 に示す。被験物質投与に関連した死亡率の増加は見られなかった。

表 1. 死亡率

投与量 (ppm)		对照群	30	300	1500	3000
死亡率 (%)	雄	67	52	52	63	54
	雌	37	21	21	35	27

体重変化：すべてのマウスについて投与開始 7 日前、投与開始日及び投与期間中は毎週 1 回の頻度で測定した。

表 2. 体重増加量

性別	雄				雌			
	30	300	1500	3000	30	300	1500	3000
週								
0-52w	110	102	87 ↓	85 ↓	88	94	84 ↓	71 ↓
0-94w	116	103	103	82	101	98	85	82

表中の数値は対照群の値を 100 とした場合の割合 (%)

Williams 検定: ↓; p<0.05, ↓↓; p<0.01

3000 及び 1500ppm 投与群の雌雄で、投与後 52 週間の体重増加量が対照群と比して有意に低下した。試験期間を通して 3000ppm 群雌雄及び 1500ppm 群雌の低下は明らかであった。300 及び 30ppm 投与群雌雄では、試験期間中散発的な有意差が認められたが、いずれも偶発的で被験物質投与に関連しているとは判断しなかった。

摂餌量及び食餌効率: 全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率は適宜算出した。

被験物質投与に関連した摂餌量の変化は認められなかった。また、食餌効率は 3000ppm 投与群の雌雄において対照群に比べわずかに低下した。

表 3. 食餌効率

性別	雄				雌					
	0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000
1-13w	46.6	40.8	41.7	47.1	52.8	73.3	73.5	68.6	70.6	80.4

表中の数値 = 摂餌量 (g) / 体重増加量 (g)

被験物質摂取量: 平均群体重、平均群摂餌量及び飼料中の被験物質濃度から試験期間を通して 1 日あたりの平均被験物質摂取量を算出した。

表 4. 被験物質摂取量

用量群 (ppm)		30	300	1500	3000
被験物質摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.8	40.8	205.0	431.0
	雌	4.1	40.1	200.0	411.0

血液学的検査: 試験期間中に切迫殺した全てのマウス、衛星群の 66 週計画屠殺時、主群の 52、78 週時及び 94 週最終屠殺時の直前における各群の全ての生存マウスを対象に、EDTA を抗凝固剤として用いエーテル軽麻酔下眼窩静脈叢より血液を採取し、血液塗抹標本を作成してライト染色変法で染色した。塗抹標本について 100 個の細胞を観察して白血球百分比を求めた。

好中球 (N)、リンパ球 (L)、好酸球 (E)、好塩基球 (B)、単球 (M)

いずれの検査時期、用量群においても被験物質投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量: 衛星群の 66 週計画屠殺動物及び主群の試験終了時の全生存動物を対象に、剖検後、脳、肝臓、精巣、腎臓、心臓、副腎の重量を測定した。

対照群と比して統計学的有意差のみられた項目を表 5 に示す。

衛星群の 3000ppm 群雌雄で対照群と比べ肝臓の補正重量の増加が認められた。

最終計画殺時には 3000 及び 1500ppm 群の雌において肝臓と腎臓の補正重量が対照群に比べ増加していた。1500ppm 群雄の副腎絶対重量の有意な増加は用量関連性がなく、被験物質投与に関連しないと判断した。

その他、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

表 5. 臓器重量

性 別 用量群 (ppm)	雄				雌			
	30	300	1500	3000	30	300	1500	3000
衛星群 (66w)								
肝 補正重量*				115 ↑				126 ↑
腎 絶対重量								111 ↑
主 群 (95w)								
肝 補正重量*							↑126	↑122
腎 補正重量*							↑116	↑117
副腎 絶対重量			↑162					

66w : Student's t test, 95w : Williams' test, ↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01 ↑↓: P<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す

* 体重を共分散値として共分散分析を実施し臓器重量を補正。

肉眼的病理検査: 全ての供試動物を対象として、検査を行った。

被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

組織病理学的検査: 全ての供試動物を対象として、以下の組織を採取し 10%中性緩衝ホルマリン液で固定した。眼については Davidson 固定液で固定した。

副腎*、消化管*(食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、
大動脈*、脳*(延髄、大脳皮質、小脳)、眼*、大腿骨*(含む関節)、胆嚢*、
心臓*、腎臓*、喉頭及び咽頭、肝臓*、肺*(全葉及び主気管支)、リンパ
節*(頸部及び腸間腹部)、乳腺*、鼻甲介、卵巣*、脾臓*、下垂体*、前立
腺*、唾液腺*、坐骨神経*、精囊*、骨格筋*、皮膚*、脊柱*(頸部、胸部
及び腰部; 脊髄観察用)、脾臓*、胸骨(骨及び骨髄観察用)*、精巣*(含む
精巣上体)、胸腺*、甲状腺*(含む上皮小体)、舌*、気管*、膀胱*、
子宮*(体部及び頸管部)、膣*、その他肉眼的異常部位*

上記の*を付した臓器について切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色をし
て、組織病理学的検査に供した。さらに肝臓については別にオイルレッド O(ORO)
による脂肪染色を、腎臓については ORO または PAS 染色を行った。増加の疑われた
病変について統計学的解析を実施した。

非腫瘍性病変

各群における主な非腫瘍性病変発生頻度について本文末の表 6 に示す。

増加の疑われる以下の所見については Fisher の直接検定を実施し、表 A に示した。

増加の疑われる所見			
衛星群	肝	小葉中心性肝細胞肥大	雌雄
		小葉中心性肝細胞空胞化	雌
		小葉中間帯性肝細胞肥大	雌
	胃	前・腺胃移行部角化亢進	雌雄
主群	肝	肝細胞肥大 (小葉全域に及ぶ)	雌雄
		小葉中心性肝細胞肥大	雌雄
		小葉中心性の肥大及び空胞化	雌雄
		小葉中心性肝細胞脂肪化	雌雄
	胃	アミロイド沈着	雌
		前・腺胃移行部角化亢進	雌雄

A. 増加の疑われる非腫瘍性病変についての統計検定結果

検査時期	臓器	所見	性別 用量群 (ppm)	雄					雌				
				0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000
衛星群 計画殺	肝臓	検査動物数	12				13	16				16	
		小葉中心性肝細胞肥大	0				3	0				8↑	
		小葉中心性肝細胞空胞化						3				8	
		小葉中間帯性肝細胞肥大						0				3	
	胃	検査動物数	12				13	16				15	
		前・腺胃移行部角化亢進	0				6↑	4				9	
主群 全動物	肝臓	検査動物数	52	52	52	51	51	52	52	52	52	52	
		肝細胞肥大 (小葉全域に及ぶ)	3	1	8	9	27↑	0	2	6↑	15↑	31↑	
		小葉中心性肝細胞肥大	1	3	1	5	3	0	0	0	4	2	
		小葉中心性肝細胞肥大及び空胞化	0	1	8↑	5↑	0	0	0	0	0	1	
		小葉中心性肝細胞脂肪化	2	10↑	9↑	3	1	0	0	1	3	1	
	胃	検査動物数	52	52	52	52	51	52	52	52	52	52	
		アミロイド沈着						3	3	0	7	3	
	前・腺胃移行部角化亢進	2	2	2	5	3	1	6	1	0	6		

Fisher 直接確率法 ↑: p<0.05, ↑↑: p<0.01

衛星群の計画殺 3000ppm 投与群の雌で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が増加した。また前・腺胃境界粘膜の角化亢進発生頻度の増加が雄に認められた。主群の全動物においては、300、1500 及び 3000ppm 投与群において肝細胞肥大の発生頻度が対照群と比較して有意に増加し、用量関連性があった。肝臓の他の所見については統計学的有意差がない、または用量関連性がないことより投与の影響とは考えられなかった。

その他には被験物質投与に関連した病変は何等観察されなかった。

腫瘍性病変

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、担腫瘍動物数を次表に、腫瘍性病変発生頻度を本文末の表 7 に示す。

増加が疑われる以下に示す所見について Peto らによる統計検定を実施し、表 B に示した。

増加の疑われる所見				
衛星群	肺	腺腫	良性	雄
主群	肺	腺癌	悪性	雌雄
	肝臓	良性肝細胞腫瘍	良性	雄
	皮膚	線維肉腫(潰瘍を有する線維肉腫を含む)	悪性、 触知可	雄
	血液リンパ	組織球性肉腫	悪性	雌
	網内系	悪性リンパ腫	悪性	雌
	卵巣	良性黄体腫	良性	雌

B. 増加の疑われる腫瘍性病変についての統計検定結果

検査時期	臓器	所見	性別 用量群 (ppm)	雄					雌				
				0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000
衛星群	肺	検査動物数		16				16					
		肺腺腫	B	3				3					
主群 全動物	肺	検査動物数		52	52	52	51	51	52	52	52	52	52
		肺腺癌	M	2	8	6	0	3	3	2	4	3	5
	肝臓	検査動物数		52	52	52	51	51					
		良性肝細胞腫瘍	B	5	10	9	7	7					
	皮膚	検査動物数		52	52	52	52	51					
		線維肉腫(含潰瘍)	M	2	2	4	4	1					
	血液リンパ	検査動物数							15	14	18	17	12
		組織球性肉腫	M						1	1	2	1	4
	網内系	検査動物数							11	11	10	13	6
		悪性リンパ腫	M										
卵巣	検査動物数							52	52	52	52	52	
	良性黄体腫	B						1	3	2	3	1	

B: 良性, M: 悪性

I. A. R. A 推奨 Peto 法; 有意差なし。

上記の腫瘍性病変について、いずれも統計学的有意差は認められなかった。

本試験では、対照群も含めリンパ性腫瘍が最も頻繁に観察された腫瘍でありその発生は主に雌で認められた。また、対照群を含めた雄マウスにおける肝臓腫瘍及び雌雄のマウスにおける肺腫瘍は比較的発生頻度が高く、その他の腫瘍発生頻度は低く、被験物質投与による増加はみられなかった。

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

Dimethenamid-P

以上の結果から、3000 及び 1500ppm の投与群の雌雄で体重増加抑制がみられ、衛星群の 3000ppm 投与群の雌雄と、主群の 3000 及び 1500ppm 投与群の雌において肝重量の増加がみられた。3000ppm の雌雄及び 1500 並びに 300ppm 投与群の雌で肝細胞肥大が認められ、3000ppm 投与群の雌雄で前・腺胃境界粘膜の角化亢進の発生頻度が増加した。30ppm 群には影響が認められなかったことより、最大無毒性量は雌雄とも 30ppm (雄 3.8mg/kg/日、雌 4.1mg/kg/日) であると判断された。また、本被験物質には催腫瘍性はないものと考えられた。

表 6 主な非腫瘍性病変発生頻度 (1/2)

検査時期	臓器	所見	性別		雄					雌				
			投与群 (ppm)	0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000	
衛星群 途中死亡・切迫殺 / 計画殺	(剖検動物数)		(4:12)					(3:13)	(0:16)					(1:15)
	(評価動物数)		(4:12)					(3:13)	(0:16)					(1:15)
	肝臓	脂肪沈着	0:11					1:16	0:16					0:14
		小葉中心性肝細胞肥大	0:0					0:3	0:0					0:8
		肝細胞肥大	0:0					0:1	0:0					0:0
		肝細胞空胞化	0:0					0:2	0:4					0:0
		小葉中心性肝細胞空胞化	0:5					0:4	0:3					0:8↑
		小葉中間帯性肝細胞空胞化	0:0					0:0	0:0					0:1
		小葉中間帯性肝細胞肥大	0:0					0:0	0:0					0:3
	胃	(評価動物数)	(4:12)					(3:13)	(0:16)					(1:15)
		前・腺胃移行部角化亢進	2:0					1:6↑	0:4					0:9
	表中の数字 ○:○ ; 途中死亡・切迫殺:計画殺(66週) Fisher 直接確率法(計画殺動物の発現数について統計解析を実施) ↑: P<0.01													
衛星群 全動物	(剖検動物数)		(16)					(16)	(16)					(16)
	(評価動物数)		(16)					(16)	(16)					(16)
	肝臓	脂肪沈着	11					17	16					14
		小葉中心性肝細胞肥大	0					3	0					8
		肝細胞肥大	0					1	0					0
		肝細胞空胞化	0					2	4					0
		小葉中心性肝細胞空胞化	5					4	3					8
		小葉中間帯性肝細胞空胞化	0					0	0					1
		小葉中間帯性肝細胞肥大	0					0	0					3
	胃	(評価動物数)	(16)					(16)	(16)					(15)
		前・腺胃移行部角化亢進	2					7	4					9

表 6 主な非腫瘍性病変発生頻度 (2/2)

検査時期	臓器	所見	性別		雄					雌				
			投与群 (ppm)	0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000	
主群 途中死亡・切迫殺／計画殺	(剖検動物数)		(37:15)	(28:24)	(27:25)	(33:19)	(30:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)		
	肝臓	(評価動物数)	(37:15)	(28:24)	(27:25)	(33:19)	(29:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)		
		小葉全域に及ぶ肝細胞肥大	0:3	0:1	0:8	3:6	8:19	0:0	0:2	1:5	1:14	2:29		
		小葉中心性肝細胞肥大	1:0	2:1	0:1	3:2	3:0	0:0	0:0	0:0	3:1	1:1		
		小葉中心性の肝細胞肥大及び空胞化	0:0	0:1	1:7	1:4	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	1:0		
		小葉中心性肝細胞空胞化	2:5	2:11	0:9	1:6	0:3	0:8	0:13	1:9	1:5	1:2		
		小葉中心性肝細胞脂肪化	1:1	1:9	0:9	2:1	0:1	0:0	0:0	0:1	3:0	1:0		
		小葉周辺性肝細胞脂肪化	3:2	1:1	0:0	0:0	1:0	1:0	0:0	0:0	0:2	0:1		
		脂肪沈着	8:1	2:0	3:2	5:2	4:2	2:1	1:4	1:2	0:2	2:5		
		小葉全域に及ぶ脂肪沈着	4:10	0:10	0:6	5:11	1:14	0:30	3:26	2:38	0:25	2:30		
	胃	(評価動物数)	(37:15)	(28:24)	(27:25)	(33:19)	(30:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)		
		7:3041 沈着	3:1	2:4	1:5	0:4	3:2	2:1	0:3	0:0	4:3	1:2		
		前・腺胃移行部角化亢進	2:0	1:1	2:0	3:2	1:2	1:0	1:5	0:1	0:0	0:6		
		腺胃角化亢進	3:2	2:4	0:3	1:4	2:3	4:4	2:4	1:5	3:2	2:3		
		腺胃の過形成性胃炎	1:4	1:9	1:5	1:9	0:4	1:9	2:10	0:9	1:7	0:4		
		腺胃過形成	4:6	4:7	1:7	3:3	3:7	2:5	2:6	1:2	1:6	1:5		
	表中の数字 ○ : ○ ; 途中死亡・切迫殺 : 計画殺 (66 週)													
	主群 全動物	(剖検動物数)		(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	
肝臓		(評価動物数)	(52)	(52)	(52)	(51)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)		
		小葉全域に及ぶ肝細胞肥大	3	1	8	9	27 ↑	0	2	6 ↑	15 ↑	31 ↑		
		小葉中心性肝細胞肥大	1	3	1	5	3	0	0	0	4	2		
		小葉中心性の肝細胞肥大及び空胞化	0	1	8 ↑	5 ↑	0	0	0	0	0	1		
		小葉中心性肝細胞空胞化	7	13	9	7	3	8	13	10	6	3		
		小葉中心性肝細胞脂肪化	2	10 ↑	9 ↑	3	1	0	0	1	3	1		
		小葉周辺性肝細胞脂肪化	5	2	0	0	1	1	0	0	2	1		
		脂肪沈着	9	2	5	7	6	3	5	3	2	7		
		小葉全域に及ぶ脂肪沈着	14	10	6	16	15	30	29	40	25	32		
胃		(評価動物数)	(52)	(52)	(52)	(52)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)		
		7:3041 沈着	4	6	6	4	5	3	3	0	7	3		
		前・腺胃移行部角化亢進	2	2	2	5	3	1	6	1	0	6		
		腺胃角化亢進	5	6	3	5	5	8	6	6	5	5		
		腺胃の過形成性胃炎	5	10	6	10	4	10	12	9	8	4		
		腺胃過形成	10	11	8	6	10	7	8	3	7	6		
Fisher 直接確率法 (途中死亡・切迫殺動物と最終計画殺動物の発生数を合計して統計解析を実施) ↑ : 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dimethenamid-P

表 7 腫瘍性病変発生頻度 (1/8)

検査時期	臓器	所見	性別 投与群 (ppm)	雄					雌				
				0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000
衛星群 途中死亡・切迫殺 / 66週計画屠殺	(剖検動物数)			(4:12)	0	0	0	(3:13)	(0:16)	0	0	0	(1:15)
	血液リンパ 網内系	(評価動物数)		(0:0)				(0:0)	(0:2)				(0:0)
		悪性リンパ腫	M	0:0				0:0	0:1				0:0
		組織球性肉腫	M	0:0				0:0	0:1				0:0
	肺	(評価動物数)		(4:12)				(3:13)	(0:16)				(1:15)
		肺腺腫	B	0:3				0:3	0:0				0:2
		肺腺癌	M	0:0				0:0	0:1				0:0
	肝臓	(評価動物数)		(4:12)				(3:13)	(0:16)				(1:15)
		良性肝細胞腫瘍	B	0:3				0:2	0:0				0:0
		悪性肝細胞腫瘍	M	0:1				0:0	0:0				0:0
	皮膚	(評価動物数)		(4:12)				(3:13)	(0:16)				(1:15)
		乳頭腫	B	0:1				0:0	0:0				0:0

* 悪性腫瘍

表中の数字 ○ : ○ ; 途中死亡・切迫殺 : 66週中間計画屠殺

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

Dimethenamid-P

表 7 腫瘍性病変発生頻度 (2/8)

検査時期	臓器	所見	性別	雄					雌				
			投与群 (ppm)	0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000
衛星群 全動物	(剖検動物数)			(16)	0	0	0	(16)	(16)	0	0	0	(16)
	血液リンパ 網内系	(評価動物数)		(0)				(0)	(0)				(0)
		悪性リンパ腫	M	0				0	1				0
		組織球性肉腫	M	0				0	1				0
	肺	(評価動物数)		(16)				(16)	(16)				(16)
		肺腺腫	B	3				3	0				2
		肺腺癌	M	0				0	1				0
	肝臓	(評価動物数)		(16)				(16)	(16)				(16)
		良性肝細胞腫瘍	B	3				2	0				0
		悪性肝細胞腫瘍	M	1				0	0				0
	皮膚	(評価動物数)		(16)				(16)	(16)				(15)
		乳頭腫	B	1				0	0				0

B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍

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

Dimethenamid-P

表 7 腫瘍性病変発生頻度 (3/8)

検査時期	臓器	所見	性別	雄					雌				
			投与群 (ppm)	0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000
主群 途中死亡・切迫殺／最終計画殺		(剖検動物数)		(37:15)	(28:24)	(27:25)	(33:19)	(30:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)
	血液リンパ 網内系	(評価動物数)		(4:1)	(3:0)	(0:0)	(2:0)	(3:1)	(9:6)	(3:11)	(7:11)	(7:10)	(5:7)
		悪性リンパ腫	M	3:1	0:0	0:0	2:0	2:0	5:6	2:9	2:8	5:8	2:4
		多形成リンパ腫	M	0:0	2:0	0:0	0:0	0:1	3:0	0:2	2:3	0:2	1:1
		リンパ球性白血病	M	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0
		骨髄性白血病	M	0:0	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0
		組織球性肉腫	M	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0	1:0	1:0	2:0	1:0	2:2
	肺	(評価動物数)		(37:15)	(28:24)	(27:25)	(32:19)	(29:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)
		肺腺腫	B	8:3	4:5	1:8	5:7	0:8	2:1	1:6	0:8	0:3	0:4
		肺腺癌	M	1:1	1:7	2:4	0:0	1:2	1:2	0:2	1:4	2:1	2:3
	肝臓	(評価動物数)		(37:15)	(28:24)	(27:25)	(32:19)	(29:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)
		良性肝細胞腫瘍	B	2:3	5:5	3:6	2:5	2:5	0:1	0:1	0:0	0:1	0:0
		悪性肝細胞腫瘍	M	2:2	2:1	1:4	2:2	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0
		血管腫	B	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	1:0
		血管肉腫	M	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0
	脾臓	(評価動物数)		(36:15)	(28:24)	(27:25)	(32:19)	(29:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)
		血管腫	B	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0
	尿道	(評価動物数)		(5:0)	(2:0)	(7:0)	(1:0)	(3:0)	(0:0)	(0:0)	(1:0)	(1:1)	(0:0)
		横紋筋肉腫	M	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0
	精巣	(評価動物数)		(37:15)	(28:23)	(27:25)	(33:19)	(28:22)					
		間細胞腫	B	0:1	1:0	0:0	1:1	0:1					
	子宮	(評価動物数)							(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)
		血管腫	B						0:0	0:1	0:0	0:1	0:0
		平滑筋腫	B						0:2	0:1	0:2	0:2	0:1
		線維肉腫	M						0:1	0:0	0:0	0:0	0:0
	膣	(評価動物数)							(19:33)	(11:40)	(10:41)	(18:34)	(14:37)
		悪性シュワン細胞腫	M						0:1	0:0	0:0	0:0	0:0

B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍

表中の数字 ○:○ ; 途中死亡・切迫殺: 最終計画殺

表 7 腫瘍性病変発生頻度 (4/8)

検査時期	臓器	所見	性別		雄					雌				
			投与群 (ppm)	0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000	
主群死亡・切迫殺／最終計画殺	(剖検動物数)			(37:15)	(28:24)	(27:25)	(33:19)	(30:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)	
	卵巣	(評価動物数)							(18:33)	(10:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)	
		良性黄体腫	B						0:1	0:3	0:2	0:3	0:1	
		血管腫	B						0:0	0:0	0:1	0:0	0:0	
		乳頭状嚢胞腺腫	B						0:1	0:1	0:0	0:0	0:0	
		顆粒膜細胞腫	B						0:0	0:1	0:1	0:0	0:0	
		平滑筋腫	B						0:0	0:0	0:1	0:0	0:0	
	副腎	(評価動物数)		(37:14)	(28:24)	(27:25)	(32:19)	(29:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)	
		良性褐色細胞腫	B	0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:1	
		B型皮質腺腫	B	2:0	0:0	0:1	0:1	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	
	甲状腺	(評価動物数)		(37:15)	(28:24)	(27:25)	(33:19)	(30:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)	
		濾胞細胞腺腫	B	0:0	0:1	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:1	
	骨格筋	(評価動物数)		(37:15)	(28:24)	(27:25)	(33:19)	(29:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)	
		線維肉腫	M	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	
		横紋筋肉腫	M	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	0:0	
	胃	(評価動物数)		(37:15)	(28:24)	(27:25)	(33:19)	(29:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)	
		前胃乳頭腫	B	0:0	0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	
		腺胃の潰瘍を伴った扁平上皮癌	M	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	
	皮膚	(評価動物数)		(37:15)	(28:24)	(27:25)	(33:19)	(29:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)	
		線維腫	B	1:0	0:0	0:0	1:0	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	
		線維肉腫	M	0:1	1:0	2:1	2:2	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	
		乳頭腫	B	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	
		潰瘍を伴った横紋筋肉腫	M	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	
		潰瘍を伴った線維肉腫	M	1:0	0:1	0:1	1:0	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	
	皮下	(評価動物数)		(10:0)	(11:1)	(7:3)	(7:2)	(6:3)	(2:0)	(6:0)	(3:1)	(5:1)	(2:1)	
		線維腫	B	0:0	0:0	0:0	2:0	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	
		線維肉腫	M	2:0	3:0	3:0	2:0	2:0	1:0	0:0	1:0	1:0	1:0	
		肥満細胞腫	M	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	
血管腫		B	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	0:0		
血管肉腫		M	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0		
基底細胞腫		M	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0		
良性角化棘細胞腫	B	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0			

B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍

表中の数字 ○:○ ; 途中死亡・切迫殺: 最終計画殺

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

Dimethenamid-P

表 7 腫瘍性病変発生頻度 (5/8)

検査時期	臓器	所見	性別		雄					雌				
			投与群 (ppm)	0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000	
主群 死亡・切層殺／最終計画殺	(剖検動物数)			(37:15)	(28:24)	(27:25)	(33:19)	(30:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)	
	乳腺	(評価動物数)		(37:15)	(28:24)	(27:25)	(33:19)	(29:22)	(19:33)	(11:41)	(11:41)	(18:34)	(15:37)	
		乳頭腫	B	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	0:0	0:0
		乳線維腫	B	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	0:0
		乳腺癌	M	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	1:1	1:0	0:1	0:1	0:1
	ハタゲ腺	(評価動物数)		(2:0)	(1:0)	(0:0)	(2:0)	(0:1)	(0:0)	(0:0)	(0:2)	(0:1)	(0:0)	
		腺腫	B	1:0	1:0	0:0	0:0	0:1	0:0	0:0	0:1	0:1	0:0	
		腺癌	M	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	
	頭	(評価動物数)							(1:0)	(0:0)	(0:0)	(0:1)	(1:0)	
		血管肉腫	M						0:0	0:0	0:0	0:0	1:0	
	肢(足)	(評価動物数)		(4:0)	(6:0)	(2:0)	(1:1)	(0:0)	(0:0)	(1:0)	(0:0)	(0:1)	(0:0)	
		線維肉腫	M	2:0	2:0	1:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	
		潰瘍を伴った線維肉腫	M	0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	
		血管肉腫	M	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0	
	尾	(評価動物数)							(1:1)	(0:0)	(0:2)	(0:3)	(0:1)	
		皮膚線維腫	B						0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	
		線維肉腫	M						0:0	0:0	0:0	0:1	0:0	
	陰茎	(評価動物数)		(8:1)	(9:1)	(3:1)	(2:2)	(4:2)						
		線維肉腫	M	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0						
	腹腔	(評価動物数)		(0:0)	(1:0)	(0:0)	(1:0)	(0:0)	(0:0)	(1:0)	(0:0)	(0:0)	(0:0)	
骨肉腫		M	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	0:0	1:0	0:0	0:0	0:0		

B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍

表中の数字 ○:○ ; 途中死亡・切層殺: 最終計画殺

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

Dimethenamid-P

表 7 腫瘍性病変発生頻度 (6/8)

検査時期	臓器	所見	性別	雄					雌				
			投与群 (ppm)	0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000
主群 全動物		(剖検動物数)		(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
	血液リンパ 網内系	(評価動物数)		(5)	(3)	(0)	(2)	(4)	(15)	(14)	(18)	(17)	(12)
		悪性リンパ腫	M	4	0	0	2	2	11	11	10	13	6
		多形成リンパ腫	M	0	2	0	0	1	3	2	5	2	2
		リンパ球性白血病	M	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		骨髄性白血病	M	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		組織球性肉腫	M	0	1	0	0	0	1	1	2	1	4
	肺	(評価動物数)		(52)	(52)	(52)	(51)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
		肺腺腫	B	11	9	9	12	8	3	7	8	3	4
		肺腺癌	M	2	8	6	0	3	3	2	4	3	5
	肝臓	(評価動物数)		(52)	(52)	(52)	(51)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
		良性肝細胞腫瘍	B	5	10	9	7	7	1	1	0	1	0
		悪性肝細胞腫瘍	M	4	2	5	4	0	0	0	0	0	0
		血管腫	B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
		血管肉腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	(評価動物数)		(51)	(52)	(52)	(51)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
		血管腫	B	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	尿道	(評価動物数)	M	(5)	(2)	(7)	(1)	(3)	(0)	(0)	(1)	(2)	(0)
		横紋筋肉腫	M	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	(評価動物数)		(52)	(51)	(52)	(52)	(50)					
		間細胞腫	B	1	1	0	2	1					
	子宮	(評価動物数)							(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
		血管腫	B						0	1	0	1	0
		平滑筋腫	B						2	1	2	2	1
		線維肉腫	M						1	0	0	0	0
		脱落膜腫	B						0	0	1	0	0
	膣	(評価動物数)							(52)	(51)	(51)	(52)	(51)
悪性シュワン細胞腫		M						1	0	0	0	0	

B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍

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

Dimethenamid-P

表 7 腫瘍性病変発生頻度 (7/8)

検査時期	臓器	所見	性別		雄					雌				
			投与群 (ppm)	0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000	
主群 全動物	(剖検動物数)		(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	
	卵巢	(評価動物数)							(51)	(51)	(52)	(52)	(52)	
		良性黄体腫 B							1	3	2	3	1	
		血管腫 B							0	0	1	0	0	
		乳頭状囊胞腺腫 B							1	1	0	0	0	
		顆粒膜細胞腫 B							0	1	1	0	0	
		平滑筋腫 B							0	0	1	0	0	
	副腎	(評価動物数)	(51)	(52)	(52)	(51)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	
		良性褐色細胞腫 B	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
		B型皮質腺腫 B	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	甲状腺	(評価動物数)	(52)	(52)	(52)	(51)	(51)	(52)	(52)	(51)	(52)	(52)	(52)	
		濾胞細胞腺腫 B	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
	骨格筋	(評価動物数)	(52)	(52)	(52)	(52)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	
		線維肉腫 M	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		横紋筋肉腫 M	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	胃	(評価動物数)	(52)	(52)	(52)	(52)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	
		前胃乳頭腫 B	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	
		腺胃の潰瘍を伴った扁平上皮癌 M	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	皮膚	(評価動物数)	(52)	(52)	(52)	(52)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	
		線維腫 B	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
		線維肉腫 M	1	1	3	4	0	0	0	0	0	0	0	
		乳頭腫 B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		潰瘍を伴った横紋筋肉腫 M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		潰瘍を伴った線維肉腫 M	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
	皮下	(評価動物数)	(10)	(12)	(10)	(9)	(9)	(2)	(6)	(5)	(6)	(3)		
		線維腫 B	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0		
		肥満細胞腫 M	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
		線維肉腫 M	2	3	3	2	2	1	0	1	1	1		
血管腫 B		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
基底細胞癌 M		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0			
良性角化棘細胞腫 B		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0			
血管肉腫 M		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0			

B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍

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

Dimethenamid-P

表 7 腫瘍性病変発生頻度 (8/8)

検査時期	臓器	所見	性別		雄					雌				
			投与群 (ppm)	0	30	300	1500	3000	0	30	300	1500	3000	
主群 全動物	(剖検動物数)			(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)	
	乳腺	(評価動物数)			(52)	(52)	(52)	(52)	(51)	(52)	(52)	(52)	(52)	(52)
		乳腺腫	B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		乳腺線腫	B	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		乳腺癌	M	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1
	ハタ-腺	(評価動物数)			(2)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)
		腺腫	B	1	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0
		腺癌	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	頭	(評価動物数)								(1)	(0)	(0)	(1)	(1)
		血管肉腫	M							0	0	0	0	1
	肢(足)	(評価動物数)			(4)	(6)	(2)	(2)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
		線維肉腫	M	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		潰瘍を伴った線維肉腫	M	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫	M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	尾	(評価動物数)								(2)	(0)	(2)	(3)	(1)
		皮膚線維腫	B							0	0	0	1	0
		線維肉腫	M							0	0	0	1	0
	陰茎	(評価動物数)			(9)	(10)	(4)	(4)	(6)					
		線維肉腫	M	0	1	0	0	0						
	腹腔	(評価動物数)			(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)
骨肉腫		M	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

B: 良性腫瘍, M: 悪性腫瘍

腫瘍数及び担腫瘍動物数

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		対照	30	300	1500	3000	対照	30	300	1500	3000
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
腫瘍数	良性	21	23	20	27	20	9	17	20	14	9
	悪性	14	22	20	17	10	23	20	25	24	20
腫瘍総数		39	45	40	44	30	32	37	45	38	29
担腫瘍動物数	良性	13	8	13	15	17	3	4	10	7	6
	悪性	15	21	17	15	9	22	18	23	22	18
担腫瘍動物総数		28	29	30	30	26	25	22	33	29	24

9. 繁殖毒性及び催奇形性

9-1. ラットを用いた繁殖毒性試験（ラセミ体）

（資料 T-21 代替 既提出 6-1）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度：

供試動物：Wistar 系ラット、1 群雌雄各 25 匹、投与開始時 8 週齢

投与期間：P 世代；投与開始から F1 児離乳時までの 20 週間。

F1 世代：離乳時から F2 児離乳時までの 24 週間。

()

投与方法：被験物質を 0、100、500 及び 2000ppm の濃度で含有した飼料を自由に摂食させた。被験物質をアセトンに溶解後飼料へ添加、混合し、アセトンをとばしてペレット状の飼料を調製した。飼料調製は 2 週間に 1 回行った。

用量設定根拠；

方法及び試験項目：概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率：全動物の全検査期間に一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。

交配及び妊娠の確認：交配は雌雄 1 対 1 で同居させた。膣垢中の精子の有無及び膣栓の存在またはそれらのいずれかにより交尾を確認し、妊娠 0 日とした。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
P	生育(10週)		死亡及び毒性徴候と症状の有無を少なくとも1日2回観察。 体重及び摂餌量を週1回測定。 交配状況の観察。
	交配(3週)	雌雄1対1で交配。 交尾を膣垢中の精子の有無及び膣栓の存在またはそれらのいずれかで確認(妊娠0日)。	
	妊娠(3週)		妊娠1、4、7、14及び21日に体重を測定。 摂餌量を週1回測定。 出産状況の観察。
	出産		出産児数、生存出産児数、死産児数及び外表異常の有無について検査。
	哺育(3週)	哺育4日に各同腹児数を雄4、雌4匹に調整(不可能な場合は雌雄計8匹)。 余剰分については剖検後保存。	母動物について出産後、1、7、14及び21日に体重を、週1回摂餌量を測定。 生存児について生後0、1、7、14及び21日にその数を数え、体重を測定。
	離乳	継代用各群雌雄25匹ずつを無作為に選抜。	途中死亡及び4日に殺した新生児について剖検。 母動物及び継代用以外の動物を剖検。 肝重量測定。 P世代親動物から組織を採取。 膣、頸管、子宮、卵巣、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、下垂体、凝固腺、肝臓及び肉眼的病変部位 剖検で異常が認められた器官について病理組織学的検査 高用量、対照群の上記組織及び肉眼的病変部位の病理組織学的検査
F1	生育(14週) 交配(3週) 妊娠(3週)	} (P世代に準ずる。)	(P世代に準ずる。)
	出産 哺育(3週) 離乳	(F1世代に準ずる。)	(PあるいはF1世代に準ずる。) 離乳直後にF1親動物及びF2児動物を剖検。 P世代に準じて臓器重量測定、組織採取し、病理組織学的検査を実施。
	F2		

繁殖性に関する指標：交配、妊娠及び出産時期の観察に基づき次の指標を算出した。

$$\begin{aligned}\text{平均交配日数} &= \frac{\text{「交配日数} \times \text{その日に交尾した雌の数」の合計}}{\text{交尾した雌の数}} \\ \text{交尾率}(\%) &= \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配動物数}} \times 100 \\ \text{妊娠率}(\%) &= \frac{\text{妊娠に至った対の動物数}}{\text{交配動物数}} \times 100 \\ \text{受胎率}(\%) &= \frac{\text{妊娠に至った対の動物数}}{\text{交尾した動物数}} \times 100 \\ \text{出産率}(\%) &= \frac{\text{生存児を有した動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100\end{aligned}$$

病理組織学的検査：

親動物の肉眼的病変部、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、凝固腺と精囊、精巣上体と精巣、子宮と頸管及び膣、児が得られなかった雌雄の動物の生殖器官、その他剖検で異常の認められた器官について病理標本を作製し検鏡した。

結果：結果の概要を次頁の表にまとめた。

2000ppm では、P 世代の雌雄と F1 世代の雄の摂餌量に減少が認められた。

平均体重値は P 世代と F1 世代の雄で低かった。F1 哺育児と F2 哺育児の体重増加量が哺育期間中低下した。肝臓の絶対重量と相対重量の統計学的に有意な増加が、P 世代と F1 世代の親動物にみられた。

500ppm では、両世代 (P 及び F1) の雌雄の親動物で肝臓の相対重量がわずかに増加し、P 世代の雌では統計学的に有意であった。この所見は 2000ppm で認められた所見と関連している事から、被験物質の投与に関連した変化と考えられた。

100ppm では、被験物質の投与に関連すると考えられるような異常所見は、親動物 (P 及び F1) と F1、F2 哺育児のいずれにもみられなかった。

以上の結果から、親動物と児動物に対する無毒性量はそれぞれ 100ppm (P 世代 雄 6.9mg/kg/日、雌 9.1 mg/kg/日、F1 世代雄 6.7mg/kg/日、雌 8.6mg/kg/日) と 500ppm (P 世代雄 34.1mg/kg/日、雌 44.1mg/kg/日、F1 世代雄 33.9mg/kg/日、雌 44.2mg/kg/日) であると考えられた。

また、繁殖毒性は最高用量においても認められなかった。

各群の各世代の哺育児について外表検査を行ったが、異常は認められなかった。

申請者注)

結果の概要

世代		親: P				親: F1				親: F1				親: F2			
投与量 (ppm)		対照群	100	500	2000	対照群	100	500	2000	対照群	100	500	2000	対照群	100	500	2000
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
一般状態		雌雄とも被験物質投与に関連した変化は認められなかった。															
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重	雄	-	有意差なし	有意差なし	継続的に有意な低下	-	有意差なし	有意差なし	継続的に有意な低下	-	有意差なし	有意差なし	継続的に有意な低下	-	有意差なし	有意差なし	継続的に有意な低下
	雌	-	有意差なし	有意差なし	単発的に有意な低下	-	有意差なし	有意差なし	単発的に有意な低下	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし
体重変化 (g)	雄	-			低値	-			低値	-			低値	-			低値
	雌	-				-				-				-			
摂餌量 (g)	雄	-			極めて軽度の減少	-			極めて軽度の減少	-			極めて軽度の減少	-			極めて軽度の減少
	雌	-			極めて軽度の減少	-			極めて軽度の減少	-			極めて軽度の減少	-			極めて軽度の減少
被験物質摂取量 (mg/kg)	雄	0	6.9	34.1	137.5	0	6.7	33.9	142.4	0	6.7	33.9	142.4	0	6.7	33.9	142.4
	雌	0	9.1	44.1	175.1	0	8.6	44.2	176.8	0	8.6	44.2	176.8	0	8.6	44.2	176.8
肝絶対重量 (g)	雄	13.58	13.29	14.38	15.14 ↑	16.48	15.83	16.23	18.08 ↑	16.48	15.83	16.23	18.08 ↑	16.48	15.83	16.23	18.08 ↑
	雌	12.10	12.41	13.14	14.38 ↑	12.93	12.85	13.80	15.59 ↑	12.93	12.85	13.80	15.59 ↑	12.93	12.85	13.80	15.59 ↑
肝対体重比	雄	3.28	3.15	3.42	3.85 ↑	3.33	3.21	3.43	3.99 ↑	3.33	3.21	3.43	3.99 ↑	3.33	3.21	3.43	3.99 ↑
	雌	4.35	4.48	4.79 ↑	5.39 ↑	4.50	4.39	4.69	5.43 ↑	4.50	4.39	4.69	5.43 ↑	4.50	4.39	4.69	5.43 ↑
肉眼的病理検査		雌雄とも被験物質投与に関連した肉眼的病変なし。															
病理組織学的検査		雌雄とも被験物質投与に関連した病理組織学的変化なし。															
平均交配日数		4.3	4.0	4.0	4.3	3.0	3.1	4.9	2.4	3.0	3.1	4.9	2.4	3.0	3.1	4.9	2.4
交尾率 (%)		100	100	100	100	100	96	96	100	100	96	96	100	100	96	96	100
妊娠率 (%)		100	92	96	100	100	88	92	100	100	88	92	100	100	88	92	100
受胎率 (%)		100	92	96	100	100	91.7	95.8	100	100	91.7	95.8	100	100	91.7	95.8	100
出産率 (%)		92	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
平均妊娠期間 (日)		22.0	22.0	22.1	21.7	21.6	21.6	21.7	21.7	21.6	21.6	21.7	21.7	21.6	21.6	21.7	21.7
平均着床数		11.9	12.8	11.3	11.3	12.4	12.7	13.5	13.3	12.4	12.7	13.5	13.3	12.4	12.7	13.5	13.3
着床後胚死亡率 (%)		16.4	13.9	15.4	13.1	7.7	8.2	9.0	13.9	7.7	8.2	9.0	13.9	7.7	8.2	9.0	13.9
新生児数		249	254	230	246	287	256	282	286	287	256	282	286	287	256	282	286
死産児数		7	0	2	0	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1
外表異常		被験物質投与に関連した外表異常なし。															
性比 (雄%)		47.8	53.1	51.3	51.2	45.3	53.1	53.5	47.2	45.3	53.1	53.5	47.2	45.3	53.1	53.5	47.2
生存児平均体重 (g)	0日	5.7	5.7	5.8	5.6	5.7	5.8	5.7	5.7	5.7	5.8	5.7	5.7	5.7	5.8	5.7	5.7
	4日	8.8	9.5 ↑	9.4 ↑	8.8	8.8	8.6	8.7	8.7	8.8	8.6	8.7	8.7	8.8	8.6	8.7	8.7
	21日	45.4	47.9 ↑	44.4	41.1 ↓	49.0	49.5	48.5	45.4 ↓	49.0	49.5	48.5	45.4 ↓	49.0	49.5	48.5	45.4 ↓
0-4日死亡率		1.2	0.8	1.7	0.4	2.1	1.6	0.7	0.7	2.1	1.6	0.7	0.7	2.1	1.6	0.7	0.7
4-21日死亡率		1.7	2.8	0.6	0.6	0.5	0.0	2.2	2.1	0.5	0.0	2.2	2.1	0.5	0.0	2.2	2.1
一般状態		被験物質投与に関連した変化は認められなかった。															
肉眼的病理検査		雌雄とも被験物質投与に関連した肉眼的病変なし。															
病理組織学的検査		雌雄とも被験物質投与に関連した病理組織学的変化なし。															

空欄は被験物質による異常が認められなかったことを示す。

繁殖に関する指標は単変量一元配置分散分析法、児動物の死亡率については Fisher の直接確率計算法、その他は Dunnett の多重比較法による。↑ ↓: 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Dimethenamid-P

9-2. ラットを用いた催奇形性試験 (P 体)

(資料 T-22)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

被験物質の純度 :

供試動物 : Sprague Dawley 系 (CrI:CD®BR VAF/Plus®)、雌雄 1:1 で交配させ、精子又は陰栓で妊娠を確認した雌、1 群 25 匹、妊娠 0 日で約 13 週齢、体重 238~294g

試験期間 : 20 日間

[妊娠 0 日 () から帝王切開 ()]

方 法 : 被験物質を HiSil® に固着させた後、0.5% カルボキシメチルセルロース (CMC) 水溶液に懸濁し、10mL/kg の一定容量で 0、25、150 及び 300mg/kg/日の用量を、妊娠 6~15 日の 10 日間にわたって毎日 1 回強制経口投与した。対照群には HiSil® 含有 0.5% CMC 水溶液を同様に投与した。(HiSil® は不活性の湿潤させた包水シリカで、油性の液体を吸着して流動性のある湿潤性の粉末にするために本試験機関では過去 2 年以上に亘って使用しており 1000mg/kg/日までの投与はラット母動物及び胎児に対して毒性を示さないことが確認されている。: 資料 T-23)

投与液は投与直前に毎日調製した。精子又は陰栓が認められた日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠 :

検査項目 :

親動物 : 一般状態及び生死を毎日観察した。

体重は妊娠 0~20 日まで毎日測定した。摂餌量は妊娠 0、6、9、12、16、18 及び 20 日に測定した。妊娠 20 日目に全生存動物を屠殺剖検し、肝臓を摘出して重量を測定した。卵巣及び子宮を摘出し、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数(早期及び後期)を検査した。

生存胎児 : 全胎児を対象として、性別と外表異常を観察し、体重を測定した。各同腹児の約半数について内臓異常の有無を顕微解剖法の変法 (Staples) で観察した。頭部はブアン液に固定した後、粗大切片法で検査した。残りの胎児は内臓を摘出し、アル

コールに固定後、アリザリン赤染色を行い、骨格異常を検査した。

結果：結果を次頁以降の表に示す。

親動物(表 1)：

一般状態の変化：被験物質投与に関連する以下のような一般状態の変化が 300mg/kg 群でのみ認められた(最大発生頻度：観察数 375/供試動物数 25 匹に対する発生頻度を示す)。

流涙(14/11)、立毛(13/8)、過剰流涎(9/8)、自発運動低下(8/6)、被毛の褐色汚染(口、首、鼻、肢)(7/6)、眼粘膜腫大(6/6)、眼瞼下垂(4/4)、皮膚(鼻、口、耳、肢)、暗桃色(4/4)、体温低下(3/3)

死亡/流産：全群とも死亡流産は認められなかった。

体重：25mg/kg 群の体重は妊娠 13～19 日、150mg/kg 群は妊娠 9～15 日まで、300mg/kg 群は妊娠 8～19 日まで対照群に比し有意に低かった。150 及び 300mg/kg 群では投与初期に体重の減少がみられ、特に妊娠 9 日までの体重増加は非常に少なく、300mg/kg 群では減少していた。初期の体重の低下を反映して、体重増加は妊娠 6～16 日までいずれの投与群とも有意に抑制されたが、妊娠 6～20 日では 25mg/kg 群は有意差がみられなかった。

摂餌量：体重 kg 当り摂餌量は投与初期(妊娠 6～9 日)に有意な用量関連性のある低下がみられた。その後、試験終了時まで 25mg/kg 群は有意差がみられなかったが、150mg/kg 以上の群では有意に少なかった。

肝臓重量：対照群に比し、300mg/kg 群の重量は約 4%増加していたが、有意差はみられなかった。これに対し対体重比は 8%増加し、有意であった。これは、この群における最終体重が有意ではないが低下(約 4%)したことに起因していると考えられた。

剖検/着床所見：投与に関連のある異常所見は全く認められなかった。

胎児動物(表 2)：

性比：被験物質投与の影響はみられなかった。

体重：統計学的有意差は認められなかったが、150mg/kg 以上の群では対照群に比し低い傾向にあった。

胎児の異常：150mg/kg 以上の群における体重の低下を反映して、なんらかの異常を有する胎児の比率が 150mg/kg 以上の群で有意に高く、又異常胎児を有する腹数も有意ではないが高い傾向にあった。この異常は主として、胸骨中心及び恥骨の不完全骨化によるものであった。これらは明らかに母毒性を反映した胎児の低体重に関連する可逆性の発育遅延で、生育に伴い正常に復すると考えられる。

奇形：300mg/kg 群の 1 例の胎児に臍帯ヘルニア、浮腫がみられた。この動物には浮

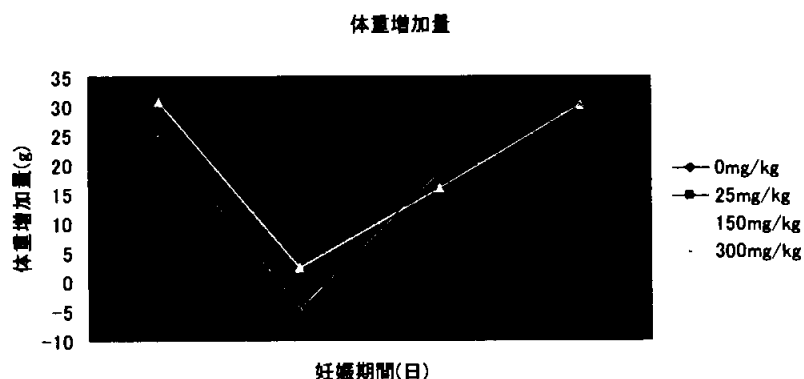
腫に起因すると考えられる圧迫による骨格異常(前後肢彎曲、鼓室輪及び恥骨不完全骨化、波状肋骨、肩甲骨不規則形状)を伴っていた。又同群の眼部隆起低下の見られた2例の胎児では小眼症を伴っていた。いずれの奇形も投与に関連はないと考えられた。

変異:尿管拡張を有する胎児数が 300mg/kg 群で有意に高かったが、これを有する腹数には有意差もないことから投与に関連はないと考えられた。又、150mg/kg 以上の群では上記のように低体重を反映した骨化遅延がみられたが、25mg/kg 群は対照群と同等であった。

妊娠ラットの器官形成期に本被験物質を強制経口投与した場合、300mg/kg 群では母体毒性(投与初期体重の減少、体重増加の抑制、摂餌量の減少)による胎児体重の抑制傾向が認められ、これを反映した骨化遅延の発生頻度が高かった。150mg/kg 群では 300mg/kg 群より弱い同様の毒性が認められた。

25mg/kg 群において投与初期の摂餌量の減少を伴う体重及び体重増加の抑制が親動物にみられた。しかし、それらの有意差がみられた期間である、第 16 及び 18 日(体重低下)ならびに 0-20 日(体重増加量)において、中用量群である 150mg/kg 群が対照群と同等で用量関連性がないことから、これらの統計学的有意差は偶発的なものであると考えた。また、6-16 日の体重増加量及び 6-9 日の摂餌量の低下は用量関連性があるが、投与開始前においていずれも対照群より低値を示し、もともと対照群に比して低い傾向であったことを示唆している。投与期間中の体重増加量のグラフを見ると、25mg/kg 群の体重増加量の推移は対照群と同様であり、本剤の 25mg/kg 投与によって 6-16 日に見られた体重増加量の低値は毒性学的に有意ではないと判断した。ラセミ体を用いたラットにおける催奇形性試験(T-23)において 50mg/kg 群(P 体 25mg/kg 群含有)に、体重、体重増加及び摂餌量に有意な低下が認められていないことから、本試験における 25mg/kg におけるこれらの軽度な低下は毒性学的に有意ではないと考えられる。同群では児動物に影響は認められなかった。母動物の繁殖能及び胎児動物への悪影響は見られなかった。

従って、母体に対する無毒性量は 25mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 25mg/kg/日であった。また、最高用量の 300mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性はないと判断される。



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

Dimethenamid-P

申請者注)

表 1 親動物に関する成績

投与群 (mg/kg/日)		対照 (0)	25	150	300
交配雌数		25	25	25 ^a	25
妊娠雌数 (率)		23	24	21 ^a	25
死亡雌数		0	0	0	0
全胚吸収/流産雌数 ^{BI}		0	0	0	0
生存児のいる雌数 ^{BI}		23	24	20 ^b	25
一般状態 (投与関連性の症状の有無)		—	無	無	有
体重 ^D (g)	妊娠 0日	268.0	266.0	267.0	267.8
	妊娠 6日	298.8	293.0	298.2	293.0
	妊娠 9日	312.0	303.5	300.6↓	288.4↓
	妊娠 12日	327.6	318.0	316.6↓	307.2↓
	妊娠 16日	358.4	344.2↓	346.9	337.5↓
	妊娠 18日	393.6	377.4↓	380.0	369.3↓
	妊娠 20日	429.0	414.4	418.0	411.0
体重増加 ^{D又はDU} (g)	妊娠 0-6日 ^D	30.8	26.9	30.6	25.2↓
	妊娠 6-9日 ^{DU}	13.2	10.5	2.4↓	-4.6↓
	妊娠 9-12日 ^K	15.6	14.4	166.0	18.8
	妊娠 12-16日 ^A	30.8	26.3	30.2	30.3
	妊娠 16-20日 ^D	68.6	67.8	72.1↑	72.1↑
	妊娠 6-12日 ^D	28.9	25.0	18.4↓	14.2↓
	妊娠 6-16日 ^D	59.6	51.3↓	48.7↓	44.5↓
	妊娠 6-20日 ^D	130.2	121.5	119.8↓	118.0↓
	妊娠 0-20日 ^D	161.0	148.4↓	150.5	143.2↓
摂餌量 ^{D又はDU} (g/kg/日)	妊娠 0-6日 ^A	80.3	76.8	79.2	76.3
	妊娠 6-9日 ^{DU}	78.4	72.9↓	62.0↓	56.3↓
	妊娠 9-12日 ^{DU}	77.6	74.0	69.6	67.5
	妊娠 12-16日 ^A	72.5	70.8	70.0	71.1
	妊娠 16-20日 ^D	68.6	67.8	72.1↑	72.1↑
	妊娠 6-12日 ^{DU}	78.0	73.4	65.8↓	61.9↓
	妊娠 6-16日 ^{DU}	75.7	72.3	67.6↓	65.7↓
	妊娠 6-20日 ^D	73.2	70.6	68.8↓	67.6↓
	妊娠 0-20日 ^{DU}	72.3	69.6	69.1	67.8↓
剖検所見	腎盂拡張 ^{BI}	1	0	0	0
臓器重量	肝臓対体重比 (対対照比%) ^D				108↑
着床所見 (腹当り)	検査親動物数	23	24	20 ^b	25
	黄体数 ^K	18.7	18.3	18.8	18.9
	着床数 ^K	17.0	16.1	16.7	16.8
	着床前吸収率 (%) ^K	9.1	12.0	13.8	11.1
	生存胎児数 ^K	16.1	15.4	15.5	16.1
	早期吸収胚数 ^K	0.8	0.7	1.2	0.7
	後期吸収胚数 ^F	0.0	0.0	0.0	0.0
	死亡胎児数 ^F	0	0	0	0
	着床後吸収率 (%) ^A	5.1	4.4	7.3	4.3

^a: 1例 (動物番号 2055) の胎児体重 (平均 1.72g) が極めて低く交配日を間違えた可能性があるために、この動物の値は計算から除いた。

^b: 上記 a の理由のために動物番号 2055 を除いた。

統計学的検定: ↑ ↓; P ≤ 0.05, ↓↑; P ≤ 0.01

A: 一元分散分析 (両側)

D: Dunnett 検定 (両側)

DU: Dunn 検定 (両側)

F: Fisher の直接検定 (片側)

K: Kruskal-Wallis 検定 (両側)

BI: 二項分布-分散分析

表 2 胎児動物に関する成績

投与群 (mg/kg/日)		対照 (0)	25	150	300		
腹数		23	24	20 ^b	25		
生存胎児数 ^K		370	370	310	403		
性比 (平均雄%) ^A		48.5	49.8	53.6	50.1		
体重 (g) ^K	雄	3.47	3.43	3.38	3.33		
	雌	3.25	3.24	3.17	3.18		
全異常	検査胎児数	370	370	310	403		
	異常胎児を有する腹数 (%) ^{BI}	10 (43.5)	9 (37.5)	11 (55.0)	16 (64.0)		
	異常胎児数 (%) ^{BI}	13 (3.5)	12 (3.2)	20 (6.4) ↑	31 (7.7) ↑		
	腹当り異常胎児の割合 (%) ^K	3.4	3.2	4.5	7.5		
BI 外表異常	奇形	眼: 隆起低下			2 (8.0) / 2 (0.5)		
		臍帯ヘルニア			1 (4.0) / 1 (0.2)		
		浮腫			1 (4.0) / 1 (0.2)		
		小顎症	1 (4.3) / 1 (0.3)				
BI 内臓異常	検査胎児数		178	178	150	196	
	奇形	舌: 小型	1 (4.3) / 1 (0.6)				
		眼: 小眼症				2 (8.0) / 2 (1.0)	
変異	尿管: 拡張	2 (8.7) / 3 (1.7)		1 (4.8) / 1 (0.6)	3 (12.0) / 7 (3.6) ↑		
BI 骨格異常	検査胎児数		190	192	160	207	
	変異	奇形	前後肢彎曲				1 (4.0) / 1 (0.5)
		鼓室輪不完全骨化				1 (4.0) / 1 (0.5)	
		第7頸肋骨		2 (8.3) / 3 (1.6)	1 (4.8) / 1 (0.6)	4 (16.0) / 4 (1.9)	
		胸椎体 2分	1 (4.3) / 1 (0.5)	5 (20.8) / 6 (3.1)	2 (9.5) / 2 (1.2)	1 (4.0) / 1 (0.5)	
		胸椎体未骨化		1 (4.2) / 1 (0.5)			
		腰椎弓不完全骨化				2 (8.0) / 2 (1.0)	
		波状肋骨	1 (4.3) / 1 (0.5)		1 (4.8) / 1 (0.6)	2 (8.0) / 2 (1.0)	
		肋骨不完全骨化 (形成不全)	1 (4.3) / 1 (0.5)			1 (4.0) / 1 (0.5)	
		第1胸骨中心不完全骨化	4 (17.4) / 5 (2.6)	1 (4.2) / 1 (0.5)	4 (19.0) / 5 (3.0)	3 (12.0) / 7 (3.4)	
		第2胸骨中心不完全骨化				3 (12.0) ↑ / 4 (1.9) ↑	
		胸骨中心非対称			1 (4.8) / 1 (0.6)		
		第1胸骨中心未骨化		1 (4.2) / 1 (0.5)			
		肩甲骨不規則形状				1 (4.0) / 1 (0.5)	
恥骨不完全骨化	1 (4.3) / 2 (1.0)			5 (25.0) ↑ / 6 (3.6)			
坐骨不完全骨化		2 (8.3) / 2 (1.0)	1 (4.8) / 1 (0.6)	3 (12.0) / 4 (1.9)			

^b: 前記 a の理由のために動物番号 2055 を除いた。

外表、内臓及び骨格異常の表中の値は 腹数 (発生率) / 胎児数 (発生率) を示す。空欄は異常の該当がない。

統計学的検定: ↑; P ≤ 0.05, ↑↑; P ≤ 0.01

A: 一元分散分析 (両側)

F: Fisher の直接検定 (片側)

K: Kruskal-Wallis 検定 (両側)

BI: 二項分布-分散分析

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

Dimethenamid-P

9-3. ラットにおける催奇形性試験 (ラセミ体)

(資料 T-23 参考 既提出 6-2)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 :

被験物質の純度 :

供試動物: Sprague-Dawley (CD) 系妊娠雌ラット (12 週齢) 1 群 25 匹

試験期間: 投与期間 10 日間 ()

方 法: 検体を抱水シリカと混合し粉末とした後、0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁し、0、50、215、425mg/kg の用量で妊娠 6 日から 15 日までの 10 日間、毎日 1 回経口投与した。なお、膣スメア中に精子が観察された日、もしくは膣栓が認められた日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠 :

試験項目 :

親 動 物: 一般状態及び生死を毎日観察し、また体重を交配前は週 1 回、妊娠 0 日及び妊娠 6 ~20 までは毎日測定した。

妊娠 20 日に炭酸ガスで屠殺後開腹し、妊娠状況、着床、初期及び後期吸収胚、生存胎児と死亡胎児の数と位置、黄体数を検査した。

生存胎児: 性別・体重及び外表異常の観察を行った。

各同腹児群の約半数の胎児については Wilson の粗大切片法の変法を用いて内臓を検査し、残りの胎児は内臓を除去してアリザリンレッド S 染色後骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査した。

結 果: 結果の概要を次頁の表に示す。

被験物質投与に関連した母動物の変化として、425、215mg/kg/日投与群で投与期間中、流延の増加及び腹部被毛の汚れ、対照群と比べて有意な体重増加抑制、また、対照群と比べて有意な肝重量増加及び対体重比の増加が認められた。50mg/kg/日群において軽微な肝臓の対体重比の増加 (対照群と比し 106%) が認められたのみであり、生体外異物に適応している程度の毒性学的に意義のない増加であると判断される。

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

Dimethenamid-P

胎児において、425、215mg/kg/日投与群で統計学的に有意ではない早期吸収胚の増加傾向が認められた。425mg/kg/日群における早期吸収胚の増加は僅かに背景発生頻度を上回った。

以上の結果から、50mg/kg/日群において母動物の肝臓の対体重比の増加が認められたが、軽微であることより母動物に対するジメテナミドの最大無毒性量 (NOAEL) は 50mg/kg/日、胚/胎児動物に対する NOAEL は 215mg/kg/日であった。また催奇形性は高用量の 425mg/kg/日でも認められなかった。

(申請者注)

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

Dimethenamid-P

申請者注)

親動物に対する影響

投与群(mg/kg/日)		溶媒対照	50	215	425
1 群当り動物数		25	25	25	25
一般状態				流涎	流涎、腹部被毛の汚れ
死亡数		2 [#]	0	0	0
摂餌量 (g/kg/日)	0-6 日 ^A	79.9	80.3	79.1	81.4
	6-9 日 ^A	78.0	72.9	68.3	64.5
	6-16 日 ^K	77.3	74.9	73.6	73.0
	16-20 日 ^K	69.9	70.8	72.8	73.3
体重(g)	0 日 ^A	255.7	256.6	256.6	257.9
	6 日 ^A	290.8	293.6	293.3	296.9
	9 日 ^A	302.7	304.3	297.6	291.5
	12 日 ^D	317.3	319.4	312.7	301.1 ↓
	16 日 ^A	348.0 ¹⁾	345.4	341.1	334.1
	20 日 ^A	415.5 ¹⁾	413.1	409.3	401.0
体重増加(g)	0-6 日 ^{AC}	35.0	37.0	36.7	39.0
	6-9 日 ^D	12.0	10.7	4.3 ↓	-5.4 ↓
	9-12 日 ^D	14.6	15.1	15.1	9.6 ↓
	12-16 日 ^A	28.6 ¹⁾	26.0	28.4	33.0
	16-20 日 ^A	67.5 ¹⁾	67.6	68.2	67.0
	6-16 日 ^D	57.1 ¹⁾	51.8	47.8 ↓	37.2 ↓
	0-20 日 ^D	160.0 ¹⁾	156.5	152.7	143.2 ↓
	肝絶対重量(g) ^D	16.82	17.80	17.94 ↑	19.31 ↑
肝体重比(%) ^D	4.06	4.32 ↑	4.39 ↑	4.82 ↑	
妊娠数		24	25	23	23
妊娠率(%)		96.0	100	92.0	92.0
着床所見 (腹当たり)	検査親動物数	22 ^{##}	24 ^{###}	23	23
	黄体数 ^K	17.5±1.8	17.4±1.6	18.2±2.2	17.6±1.8
	着床数 ^K (%率)	15.9±2.1 (90.0)	15.8±3.4 (90.8)	16.3±2.3 (89.6)	16.0±2.4 (90.9)
	生存胎児数 ^K (%率)	15.2±2.0 (95.6)	14.8±3.4 (93.7)	14.9±2.9 (91.4)	13.9±4.2 (86.9) ²⁾ [14.5±3.0] (90.6)
	死亡胎児数 ^K	0.0	0.0	0.0	0.0
	吸収胚数 ^K	0.6±1.0	1.0±0.9	1.4±1.3	2.1±2.8 ²⁾ [1.5]
	早期吸収胚 ^K	0.6±1.0	0.9±0.8	1.4±1.3	2.0±2.8 ²⁾
	後期吸収胚 ^A	0.0±0.0	0.1±0.3	0.0±0.0	0.1±0.3 ²⁾
	吸収胚率(%) ^K	3.8±6.1	6.2±6.0	9.0±9.1	[10.7±10.4]
背景データ		平均 5.9, 範囲 2.1 - 9.4 (1985-1986 年, 対照動物 846 例)			
肉眼的病理検査		被験物質投与に起因する異常は認められなかった。			

*: 妊娠 16 日に 2 匹死亡発見、1 匹は誤投与による事故死であると判断された。残りの 1 匹は直接的な死因は特定できなかった。これら 2 匹の動物は剖検で妊娠が確認された。

#: 死亡個体 2 例を除く

###: 妊娠 18 日に 14 匹の胎児を出産した個体を除く

¹⁾: 16 日目に死亡した動物を除外した (n=22)。

²⁾: 全胚吸収の動物 (No. 2388) を含む。[]内の数値は No. 2388 を除いた値

統計学的検定: ↑ ↓; P ≤ 0.05, ↑ ↓; P ≤ 0.01

A: 一元分散分析 (両側)

D: Dunnett 検定 (両側)

F: Fisher の直接検定 (片側)

K: Kruskal-Wallis 検定 (両側)

AC: 共分散分析 (両側)

着床所見に有意差はみられなかった。

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

Dimethenamid-P

胎児動物に対する影響

投与群 (mg/kg/日)	溶媒対照	50	215	425	
検査した腹数	22	24	23	22	
胎 児 動 物	生存胎児数	335	355	342	320
	性別胎児数 (雄/雌)	160/175	180/175	163/179	160/160
	性比 (平均雄%) ^A	47.9	49.9	47.7	49.4
	平均体重 (g) ^K	3.67±0.23	3.67±0.43	3.63±0.20	3.60±0.42
	外表異常 ^{BI}				
	検査した動物数	335	355	342	320
	奇形数 (率)				
	紐状の尾		1 (4.2)/1 (0.3)		
	頭部水泡		1 (4.2)/1 (0.3)		
	骨格異常 ^{BI}				
	検査した動物数	175	183	175	166
	奇形数 (率)				
	頸肋骨	1 (4.5)/5 (2.8)	0 (0.0)/0 (0.0) ↓	1 (4.3)/1 (0.6) ↓	1 (4.5)/1 (0.6) ↓
	肋骨の短小				1 (4.5)/2 (1.2)
	胸骨不対称	1 (4.5)/1 (0.6)			
	大腿骨屈曲				1 (4.5)/1 (0.6)
	分化異常数 (率)				
	前頭骨の部分無骨化		1 (4.2)/1 (0.5)		
	前後側頭泉門拡大、変形		1 (4.2)/1 (0.5)		
	頭頂骨間化骨不全		1 (4.2)/1 (0.5)		
胸椎椎体二裂		1 (4.2)/1 (0.5)		1 (0.6)	
胸骨柄化骨不全				2 (1.2)	
胸骨分節化骨不全	4 (18.2)/6 (3.4)	2 (8.3)/4 (2.2)	2 (8.7)/2 (1.1)	3 (13.6)/3 (1.8)	
坐骨化骨不全 (両側)	1 (4.5)/1 (0.6)	1 (4.2)/1 (0.5)			
恥骨化骨不全	2 (9.1)/2 (1.1)	1 (4.2)/1 (0.5)			
内臓異常 ^{BI}					
検査した動物数	160	172	167	154	
奇形数 (率)					
胚中間葉、横隔膜葉欠如及び右胸心	1 (4.5)/1 (0.6)				
水頭症			1 (4.3)/1 (0.6)		
分化異常 (率)					
中等度の腎盂拡張				1 (4.5)/1 (0.6)	
検査した腹数	22	24	23	22	
評価した胎児数	335	355	342	320	
異常を有する胎児を有する腹数 (率) ^{BI}	6 (27.3)	7 (29.2)	4 (17.4)	7 (31.8)	
異常を有する胎児数 (率) ^{BI}	13 (3.9)	9 (2.5)	4 (1.2)	9 (2.8)	
腹あたりの異常を有する胎児% ^K	3.98	3.59	1.22	3.36	

統計学的検定: ↓; P ≤ 0.01

A: 一元分散分析 (両側)

K: Kruskal-Wallis 検定 (両側)

BI: 二項分布-分散分析

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

Dimethenamid-P

9-4. ウサギにおける催奇形性試験（ラセミ体）

（資料 T-24 代替 既提出 6-3）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

本試験はラセミ体を用いた試験成績で代替した。

被験物質の純度：

供試動物：New Zealand White 系妊娠雌ウサギ（約 6 ヶ月齢）1 群 20 匹

試験期間：試験期間 29 日間（ ）

投与期間 13 日間（妊娠 6 日目～12 日目）

方法：被験物質を抱水シリカとを混合した後、0.5%カルボキシメチルセルロース (CMC) に懸濁し、0、37.5、75、150mg/kg の用量で妊娠 6 日から 18 日までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、人工受精した日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠：

試験項目：

親動物：一般状態及び外観を、馴化期間中及び妊娠 0 日、6 日に観察した。また生死は 8 時間間隔で 1 日 2 回観察した。また、被験物質投与期間中は投与 1.5 時間後に、投与後の期間は毎日 1 回、臨床症状、流産及び生死を観察した。体重は試験開始前に 3 回及び妊娠 0 日と妊娠 6 日から 29 日にかけて測定記録した。また摂餌量は試験期間前と試験期間を通じて毎日測定記録した。

妊娠 29 日に全ウサギとも麻酔薬の静脈内投与により屠殺後開腹し、卵巣を摘出後各卵巣の黄体数を計測した。また、子宮を摘出し妊娠の有無、着床数と位置、初期及び後期吸収胚数、生存胎児と死亡胎児を検査した。

生存胎児：全生存胎児を対象として性別を調べ、外表異常を検査した後、摘出した臓器（頭部、腹部、胸部、腹腔内）の内臓異常の検査をし、さらにアリザリンレッド S 染色して骨格異常の検査を実施した。

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

Dimethenamid-P

結 果： 結果の概要を次頁の表に示す。

被験物質投与に関連した母動物への影響として、150 mg/kg/日投与群で 2 例の流/早産が認められた。また、150 及び 75mg/kg/日投与群で被験物質投与期間中体重増加の軽度な抑制が認められた。また、同群では摂餌量も対照群と比較して低下した。

胚/胎児の発生に関する毒性的影響は 150mg/kg/日群での低頻度の流/早産であった。

骨格異常検査において、150mg/kg にみられた前頂骨化不整及び角張った舌翼の胎児数の有意な増加は腹数では有意な増加ではなく、また、他の骨形成に影響がみられていないことから、偶発的なものと思われた。

内臓及び外表検査では被験物質投与に関連した変化は何等認められなかった。

以上の結果から、ジメテナミドの無毒性用量は母動物に対し、37.5mg/kg/日であり、胚/胎児動物に対しては 75mg/kg/日であった。また催奇形性は高用量の 150mg/kg/日でもみられなかった。

申請者注 1)

申請者注 2)

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

Dimethenamid-P

親動物に対する影響

投与群 (mg/kg/日)		溶媒対照	37.5	75	150	
親動物	1 群当り動物数	20	20	20	20	
	一般状態 ^{BI} (日数/例数)	局所脱毛 53/5	47/4	25/3	92 ↑ /10	
	死亡数	死亡なし				
	摂餌量 (g/日)	0-6 日 ^K	180.1	177.8	176.3	179.2
		6-19 日 ^K	165.8 [16]	157.1	155.2	125.7 ↓ [16]
		19-29 日 ^A	122.5 [17]	120.2	105.6	134.8 [14]
	体重比摂餌量 (g/kg/日)	0-6 日 ^A	42.8	42.9	42.6	42.7
		6-19 日 ^{DU}	37.8 [16]	36.2	35.8	28.9 ↓ [16]
		15-19 日 ^K	36.0 [16]	32.2 [14]	29.8	21.6 ↓ [16]
		19-29 日 ^A	26.9 [17]	26.8	23.7	30.0 [14]
	体重 ^A (kg)	0 日	4.14	4.05	4.06	4.11
		6 日	4.31	4.22	4.24	4.30
		9 日	4.30	4.21	4.27	4.29
		19 日	4.49	4.34	4.38	4.27
		29 日	4.54	4.41	4.37	4.51 [15]
	体重増加 (kg)	0-6 日 ^A	0.17	0.17	0.18	0.20
		6-9 日 ^A	-0.02	-0.01	0.03	-0.02
		6-19 日 ^K	0.18	0.12	0.14	-0.3
		19-29 日 ^A	0.05	0.07	-0.10	0.18
	0-29 日 ^A	0.40	0.36	0.31	0.40	
妊娠数	18	16	16	17		
妊娠率 (%)	90.0	88.0	88.0	85.0		
流産/早産数	0	0	0	2		
吸収胚のみられた母動物数 ^{BI}	4	8	6	7		
全胚吸収母動物数 ^{BI}	0	2	0	0		
着床所見 (腹当たり)	検査親動物数	18	16	16	15 [#]	
	黄体数 ^K	11.4 ± 2.6	11.2 ± 2.2	11.7 ± 2.5	12.0 ± 2.1	
	着床数 ^K	7.6 ± 3.9	7.5 ± 3.2	7.9 ± 2.6	8.4 ± 3.7	
	着床率 (%)	66.7	67.0	67.5	70.0	
	生存胎児数 ^K	7.2 ± 3.6	6.8 ± 3.6	7.5 ± 2.4	7.4 ± 2.9	
	生存胎児率 (%)	94.7	90.7	94.9	88.1	
	死亡胎児数 ^K	0.0	0.0	0.0	0.0	
	吸収胚数 ^K	0.4 ± 1.0	0.7 ± 0.9	0.4 ± 0.6	1.0 ± 1.2	
	初期吸収胚数 ^K	0.3 ± 1.0	0.5 ± 0.8	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.6	
	後期吸収胚数 ^K	0.0 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.7 ± 1.2	
吸収胚又は死亡胎児率 (%) ^K	3.9 ± 8.8	6.6 ± 8.8	5.0 ± 7.1	9.2 ± 10.7		
肉眼的病理検査	被験物質投与に関連した肉眼的異常は認められなかった。					

[#]: 妊娠した母動物 17 例中、流産/早産した 2 例を除いた。

[]内の数値はこの項目での動物数を示す。

統計学的検定: ↑ ↓; P ≤ 0.05, ↑ ↓; P ≤ 0.01

A: 一元分散分析 (両側)

K: Kruskal-Wallis 検定 (両側)

DU: Dunn 検定 (両側)

BI: 二項分布-分散分析

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

Dimethenamid-P

胎児動物に対する影響

投与群 (mg/kg/日)	溶媒対照	37.5	75	150
検査した腹数	18	14	16	15
生存胎児数	129	109	120	111
性別胎児数 (雄/雌) ^A	59/70	66/43	55/65	60/51
性比 (雄%) ^A	43.8	60.4	45.6	51.7
平均体重 (g) ^A				
雄	43.47	42.05	38.94	40.48 _[n=14] ¹⁾
雌	43.88	40.00	39.26	38.62
外表異常 ^{BI}				
検査した動物数	130	109	120	111
奇形				
浮腫			1(6.2)/1(0.8)	
鼻腔閉鎖を伴った短 鼻嘴			1(6.2)/1(0.8)	
骨格異常 ^{BI}				
検査した動物数	130	109	120	111
頭蓋骨				
前、後泉門骨化不整			1(12.5)/3(2.5) ↑	
鼻骨化骨不整	8(44.4)/13(10.1)	7(50.0)/10(9.2)	9(56.2)/13(10.8)	6(40.0)/10(9.0)
前頭骨化骨不整	11(61.1)/20(15.5)	10(71.4)/11(10.1)	9(56.2)/12(10.0)	5(33.3)/8(7.2)
前頂骨化骨不整	4(22.2)/5(3.9)	1(7.1)/1(0.1)	3(18.8)/4(3.3)	5(33.3)/11(9.9) ↑
眼窩閉鎖			1(6.2)/1(0.8)	
口蓋の不完全化骨			1(6.2)/1(0.8)	
前頭骨小孔			1(6.2)/1(0.8)	
前頂骨小孔		1(7.1)/(0.9)	3(18.8)/8(6.7) ↑	1(6.7)/1(0.9)
前、後泉門拡大	1(5.6)/1(0.8)		1(6.2)/9(7.5) ↑	1(6.7)/3(2.7)
舌骨				
角張った舌翼	3(16.7)/3(2.3)		2(12.5)/3(2.5)	5(33.3)/8(7.2) ↑
脊椎骨				
頭部中心部の 化骨不完全				1(6.7)/1(0.9)
胸部脊椎一部欠損		1(7.1)/1(0.9)	1(6.2)/1(0.8)	1(6.7)/1(0.9)
胸部中心部の二裂		1(7.1)/1(0.9)		
腰部脊椎一部欠損				1(6.7)/1(0.9)
尾部癒着		1(7.1)/1(0.9)		
尾部不整	1(5.6)/1(0.8)			2(13.3)/2(1.8)
肋骨				
部分的肥厚	3(16.7)/4(3.1)	1(7.1)/1(0.9)		1(6.7)/1(0.9)
癒着		1(7.1)/1(0.9)		
分裂		1(7.1)/1(0.9)		1(6.7)/1(0.9)
過剰肋骨				1(6.7)/1(0.9)

表中の数値；腹数（発生率）／胎児数（発生率）。空欄は異常の該当がない。¹⁾：雌胎児のない親動物を除いた。

統計学的検定：↑；P ≤ 0.01

A：一元分散分析（両側）

BI：二項分布-分散分析

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

Dimethenamid-P

胎児動物に対する影響（続き）

投与群 (mg/kg/日)		溶媒対照	37.5	75	150
胎 児 動 物	生存胎児数	129	109	120	111
	骨格異常（続き） ^{BI}				
	その他				
	柄（楕骨、胸骨） 不完全化骨	1 (5.6) / 1 (0.8)			
	胸骨分節癒着	1 (5.6) / 1 (0.8)			
	胸骨分節不対称	1 (5.6) / 1 (0.8)			
	骨盤恥骨部無骨化			1 (6.2) / 1 (0.8)	
	内臓異常 ^{BI}				
	検査した動物数	130	109	120	111
	奇形				
	肺胚中間葉欠損	1 (5.6) / 3 (2.3)	2 (14.3) / 3 (2.8)	1 (6.2) / 1 (0.8)	1 (6.7) / 1 (0.9)
	水頭症			1 (0.8)	
	変異				
	角膜周囲出血				1 (6.7) / 1 (0.9)
壁肥厚を伴う暗色/ 硬化した空の胆嚢				1 (6.7) / 1 (0.9)	
検査した腹数	18	14	16	15	
評価した胎児数	130	109	120	111	
奇形・変異のある胎児を有する 腹数(率%) ^{BI}	14 (77.8)	13 (92.8)	13 (81.2)	13 (86.7)	
奇形・変異を有する胎児数 (率%) ^{BI}	46 (35.6)	24 (22.0)	39 (32.5)	41 (36.9)	
腹あたりの奇形・変異を有する 胎児% ^A	37.49	24.71	35.11	37.49	

表中の数値：腹数（発生率）／胎児数（発生率）。

統計学的検定：有意差は認められなかった。

A：一元分散分析（両側）

BI：二項分布-分散分析