

エトフメセートのラットを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験  
(毒性資料 No. 原体-22)

試験機関：

報告書作成年： 1991年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物：SD系ラット(SPF)

試験開始時 5~6 週齢、体重：雄 160~217g、雌 118~151g、1 群雌雄各 20 匹

投与期間：52 週間(1989年3月22日~1990年3月23日)

投与方法：

検体を 0(対照群)、2000、7000 及び 20000ppm となるように粉末飼料に混ぜ、52 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

検査・観察項目および結果

1. 一般症状および死亡率

動物を 1 日 2 回(週末と休日は 1 回)観察し、臨床症状と異常を記録した。各個体の触診は週 1 回実施した。

全ての用量群において、臨床症状、腫瘍の発生頻度に検体投与に関連した所見は認められなかった。また全群で 12 例の死亡が認められたが、群間差は認められず、投与群に共通する死因も認められなかった。従って投与との関連はないものと考えられた。

表 1 死亡数(一群動物数：雌雄各 20 匹)

性別	群/投与用量(ppm)			
	0	2000	7000	20000
雄	2	1	4	1
雌	0	1	1	2

Fisher test で有意差なし。(申請者実施)

## 2. 体重変化(図 1a, 1b)

投与開始時から 13 週までは毎週、その後は 4 週間毎に生存動物の体重を測定した。また、臓器の対体重比の計算のため、計画屠殺直前に体重を測定した。

20000ppm 群の雌雄の体重は対照群に比べほぼ投与期間を通じて統計学的有意差を伴って低値を示し、対照群に比べ最大で雄 12%、雌 16%ほどの低値を示した。7000ppm 群の雌でも投与 41 週から試験終了時まで対照群に比べ 9%ほどの低値を示し、統計学的有意差を伴っていた。

図 1a. 体重(雄)

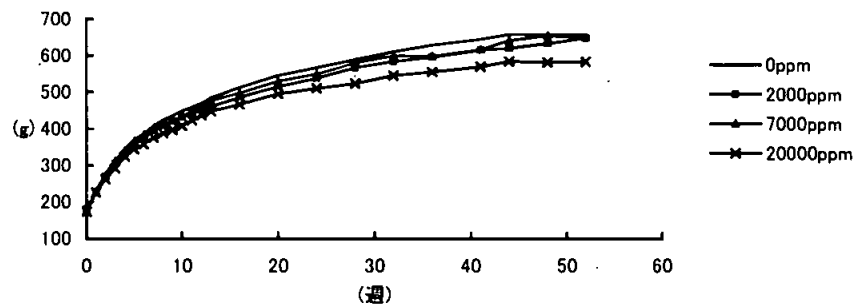
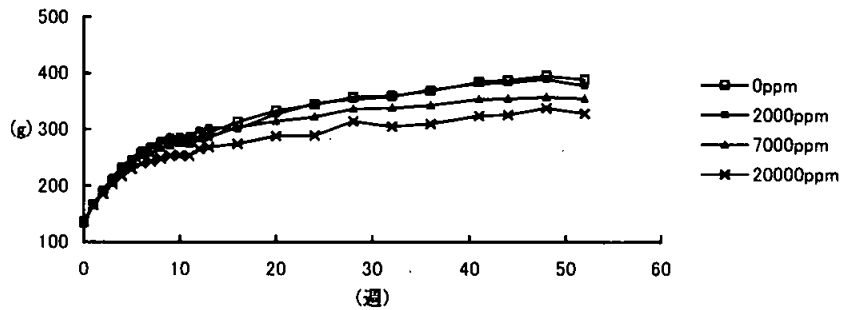


図 1b. 体重(雌)



試験期間全体の増体重を以下に示す。20000ppm 群雌雄の増体重は対照群より低下(雄 15%、雌 24%)、7000ppm 群の雌でも軽度(13%)に低下した。

表 2 体重増加量、0-52 週

投与量(ppm)		0	2000	7000	20000
増体重 g (対照群に対する%)	雄	479(100)	468(98)	471(98)	409(85)
	雌	254(100)	242(95)	221(87)	192(76)

### 3. 摂餌量及び検体摂取量 (表 3)

全動物について 13 週まで毎週 1 回、その後は 4 週毎に摂餌量を測定した。またこれを基に検体摂取量を算定した。

対照群に比べ、雄の高用量群で投与期間全体の総摂餌量が軽度に減少(対照群の 11%)した。雌では対照群との差はみられなかった。

算出した検体摂取量を以下に示す。

表 3 検体摂取量(mg/kg/日：第 1 週～52 週)

投与量(ppm)		2000	7000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	135	470	1338
	雌	164	630	1849

### 4. 飲水量

飲水量を週に 1 回、目視で観察した。

投与による影響は認められなかった。

### 5. 眼科学的検査

対照群と最高用量群の全生存例について投与前及び投与 51 週に眼科学的検査を行った。散瞳剤を点眼して瞳孔を散大させた後に、間接検眼鏡を用いて、眼のレンズ及び眼底を検査した。

いずれの時期にも雌雄ともに、検体の投与に関連した所見は認められなかった。

### 6. 臨床検査

各群の無作為に選抜した雌雄各 10 匹の動物について 25 週および 51/52 週に血液一般検査、血液生化学的検査および尿検査を行った。

#### 6-1. 血液学的検査 (表 4)

エーテル麻酔下の動物の眼窩静脈叢から採取した末梢血において、白血球百分率、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、血小板数(PLT)、およびトロンボプラスチン時間を測定又は算定した。なお、トロンボプラスチン時間測定用サンプルは無麻酔下の非絶食の動物の尾静脈から採血した。

雌の 20000ppm 群の血小板数が 25 週および 51/52 週に統計学的有意差を伴って増加し、検体投与との関連性が窺われた。しかし、雄ではみられないこと、関連するその他の所見がみられないことから、偶発的な変化と考えられた。

雌で見られたその他の変動及び雄でみられた変動はいずれも軽微であり、用量と関連せず、両検査時期で一貫しては認められないことから、毒性学的に意味のある差とはみなされなかった。

表4 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄				雌		
	2000	7000	20000		7000	20000	
投与量 (ppm)	2000	7000	20000		7000	20000	
検査時期	52週	52週	25週	52週	25週	25週	52週
MCHC			↑102		↑103		
MCH	↑104			↑105			
Hb				↑111			
PLT		↓68				↑133	↑131
トロンボプラスチン時間		↑109					

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (Student t-test/Kruskal-Wallis 検定による)

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。

## 6-2. 血液生化学的検査 (表5)

エーテル麻酔下の動物の眼窩静脈叢からヘパリン採血管に採血し血漿を用いて測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ビリルビン (Bil)、総蛋白 (TP)、尿素、クレアチニン (Cre)、クレアチンホスホキナーゼ (CK)、総コレステロール (T. Chol)、アルブミン (Alb)、A/G 比 (A/G)、カルシウム (Ca)、カリウム (K)、ナトリウム (Na)、塩素、無機リン (P)、グルコース (Glu) を測定した。

AST は、25 及び 52 週時に雄の 7000ppm 以上の群、雌は 25 週時検査時に 20000ppm 群で統計学的有意差を伴って低下した。ALT は雄の 25 週時検査時に 7000ppm 以上、雌の 20000ppm 群で統計学的有意差を伴っていた低下した。これらは投与との関連が窺われたが、対照群の値が高めであったことの影響が大きく、上昇ではなく低下していることから、毒性学的な意義は小さいと考えられた。

Alb が、雄の 20000ppm 群で両検査時に、A/G 比が雄の 7000ppm 以上の群で 52 週時に統計学的有意差を伴って増加した。これらは雌ではみられず、また関連するその他の所見が認められないことから、毒性学的な意義は不明であった。

Bil が、雄の 7000ppm 以上の群で 25 週時に、統計学的有意に低下したが、52 週時には変化が見られず、また、低下であることから、毒性学的に意義はないと考えられた。

雌の 7000ppm 群で 52 週時検査で Ca が統計学的有意差を伴って上昇したが一時的な変化であり、偶発的なものと考えられる。

表5 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄				雌	
	7000		20000		7000	20000
投与量 (ppm)						
検査時期	25 週	52 週	25 週	52 週	52 週	25 週
AST	↓69	↓66	↓60	↓50		↓57
ALT	↓68		↓67			↓51
Alb			↑105	↑109		
A/G 比		↑109		↑113		
Bil	↓55		↓55			
Ca					↑106	

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  
 ↑↓ : P<0.05, ↑↑↓ : P<0.01 (Student t-test/Kruskal-Wallis 検定による)

### 6-3. 尿検査

各動物とも血液採取日に、給水および給餌を絶ち 4 時間蓄尿した。血色素、ビリルビン、糖、ケトン体、pH、蛋白、沈渣、ウロビリノーゲン、比重、尿量を観察・測定した。

投与に関連した変化はみられなかった。

### 7. 臓器重量 (表6)

試験終了時に二酸化炭素で窒息させ放血死させた。副腎、脳、心臓、肝臓、腎臓、肺、下垂体、前立腺、脾臓、胸腺、子宮、精巣及び卵巣の臓器重量を測定した。また、体重の影響を考慮した共分散解析も行った。

以下の項目に統計学的有意差が認められた。体重との共分散解析を行った結果、20000ppm の雌での肝重量増加のみに統計学的有意差が認められ、投与に関連したものと考えられた。胸腺および心臓の重量は対応する影響が剖検時及び組織学的検査時に認められなかったことから、投与によるものとは考えられなかった。その他に群間差は認められなかった。

表6 臓器実重量 (有意差の認められた臓器)

性別	雄	雌
	20000	20000
肝臓		*↑112
胸腺		↓67
心臓	↓88	

↑↓ : P<0.05, ↑↑↓ : P<0.01 (ANOVA+t test, \*: 体重を勘案した共分散分析)  
 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。

## 8. 剖検

全動物を剖検した。

投与に起因すると考えられる肉眼所見は認められなかった。

## 9. 病理組織学的検査

途中死亡した動物や切迫屠殺動物及び最終屠殺動物について以下の臓器、組織の病理標本を作成し、HE染色を行った。

副腎、大動脈弓、膀胱、胸骨、脳、眼、耳、心臓、腸：十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、肝臓、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、大腿筋、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、皮膚、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、脾臓、胃(腺胃及び非腺胃)、顎下腺、精巢(及び精巢上体)、胸腺、甲状腺(上皮小体)、気管、子宮(卵管を含む)および全ての異常のみられた組織。

対照群及び 20000ppm 群の全生存動物及び途中死亡例について、上記の組織学的検査を行った。2000ppm 群及び 7000ppm 群の全例について、腎臓、肝臓及び肺の組織学的検査を行った。

### 9-1. 非腫瘍性病変 (表 7)

血管の変化を伴った巣状の肝細胞変化\*が雄の 7000ppm 以上の投与群で統計学的有意差を伴って認められた。本所見の程度は用量とともに強くなった。雄の 20000ppm 群のみで門脈周囲の細胞の細胞質の好酸性化が認められた。門脈周囲の肝細胞肥大は雌の 7000ppm 以上の群で認められた。

\*細胞が正常よりわずかに大きいことで境界が明瞭に認められる病巣にあって、細胞の膨化や、あるいは類洞の狭窄を伴っている。

雄の 20000ppm 群で腎症、色素沈着、雄の 7000ppm 群で輸尿管の好塩基性の発生頻度が、対照群に比べてやや高かった。色素沈着は雄の 20000ppm 群でやや高かったが、同群の雌では反対に低下していた。これらの所見は本系統の老齢ラットに通常認められるものであり、毒性学的意義はないものと考えられる。

甲状腺拡張性/のう胞性濾胞の発生頻度が、対照群に比べて雄の高用量群で高く統計学的有意差を伴っていたが、雌では反対に低かった。本所見は程度が軽度でもあり、偶発的なものと考えられた。

その他の変化は偶発的なものと考えられた。

### 9-2. 腫瘍性病変 (表 8)

腫瘍性病変の発生頻度に投与に関連した変化は認められなかった。

以上、エトフメセートをラットに 52 週間混餌経口投与した結果、20000ppm 群の雌雄及び 7000ppm 群の雌で増体重抑制がみられた。更に 20000ppm 群の雄では摂餌量の減少、同群の雌では肝臓実重量の増加も認められた。7000ppm 以上の雄では、血管の変化を伴った巣状の肝細胞変化が、また雄の 20000ppm 群では門脈周囲細胞の細胞質好酸性化、雌の 7000ppm 以上の群では門脈周囲細胞の肥大が認められた。従って無毒性量は 2000 ppm(雄 135mg/kg、雌 164 mg/kg)と考えられる。

表 7 主要な非腫瘍性病変 (全動物)

性別	雄				雌			
	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
投与群 (ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
<b>肝臓</b>	20	20	20	20	20	20	20	20
血管の変化を伴った巣状の細胞変化*								
程度 (+/-)	0	1	3	4	0	0	0	0
程度 (+)	0	0	2	3	0	0	0	0
所見合計	0	1	5*	7**	0	0	0	0
細胞質の好酸性化(門脈周囲)								
程度 (+/-)	0	0	0	5*	0	0	0	0
程度 (+)	0	0	0	6*	0	0	0	0
程度 (+)	0	0	0	3	0	0	0	0
所見合計	0	0	0	14**	0	0	0	0
門脈周囲の肝細胞肥大								
程度 (+/-)	0	0	0	0	0	0	4	2
程度 (+)	0	0	0	0	0	0	4	6*
程度 (+)	0	0	0	0	0	0	2	5*
所見合計	0	0	0	0	0	0	10**	13**
<b>腎臓</b>								
腎症	7	3	7	12	5	4	5	3
輸尿管の好塩基性化	0	1	5*	1	1	2	1	3
色素沈着	1	2	3	6	8	5	2	0**
<b>甲状腺: 拡張性/のう胞性濾胞</b>								
程度 (+/-)	1	0	1	5	3	1	0	5
程度 (+)	0	0	0	2	6	0	0	1
所見合計	1	0	1	7*	9	1	0	6

Fisher 検定; \*:p<0.05, \*\*:p<0.01

\*細胞が正常よりわずかに大きいことで境界が明瞭に認められる病巣にあって、細胞の膨化や、あるいは類洞の狭窄を伴っている。

表 8. 腫瘍性病変 全動物

性別	雄				雌			
	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
投与群 (ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
<b>肝臓</b>	20	20	20	20	20	20	20	20
肝細胞癌 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
<b>下垂体</b>	19	1	4	20	19	1	1	20
腺腫 (b)	3	0	0	2	7	0	0	3
<b>皮膚/皮下</b>	20	1	4	20	20	1	1	20
線維肉腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
皮内角化棘細胞腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
<b>乳腺</b>	20	1	4	20	20	1	1	19
腺癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
線維腺腫 (b)	0	0	0	0	4	0	0	1
多発性線維腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	2
<b>甲状腺</b>	19	1	3	20	20	1	1	20
ろ胞細胞腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
C-細胞腺腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
<b>上皮小体</b>	17	1	4	20	17	1	1	19
腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 Fisher検定で有意差なし



エトフメセートのラットを用いた混餌投与による2年間反復経口投与発がん性試験  
(毒性資料 No. 原体-23)

試験機関：

報告書作成年： 1991年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： SD系ラット(SPF)、試験開始時5～6週齢、  
体重：雄140～203g、雌112～163g、1群雌雄各50匹

投与期間： 24ヵ月(1989年3月22日～1991年3月20-26日)

投与方法：

検体を0(対照群)、2000、7000及び20000ppmとなるように粉末飼料に混ぜ、24ヵ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

検査・観察項目および結果

1. 一般症状および死亡率

動物を1日2回(週末と休日は1回)観察し、臨床症状と異常を記録した。各個体の触診は週1回実施した。

全ての用量群において、臨床症状、体表、開口部、一般行動、姿勢、呼吸及び排泄物に検体投与に関連した所見は認められなかった。また各群で下記の頻度で死亡が認められたが、群間差および投与群に共通する死因は認められず、検体との関連はないものと考えられた。

表1 死亡数(一群動物数：雌雄各50匹)

性別	群/投与用量(ppm)			
	0	2000	7000	20000
雄	22	16	13	20
雌	29	26	27	21

Wilcoxon 検定で有意差なし。

## 2. 体重変化(図 1a, 1b)

投与開始時から 13 週までは毎週、その後は 4 週間毎に体重を測定した。また臓器の対体重比の計算のため、計画屠殺直前にも体重を測定した。

20000ppm 群の雌雄、および 7000ppm 群の雌の体重はほぼ投与期間を通じて統計学的有意差を伴って対照群に比べ低値で推移した。

図 1a. 体重(雄)

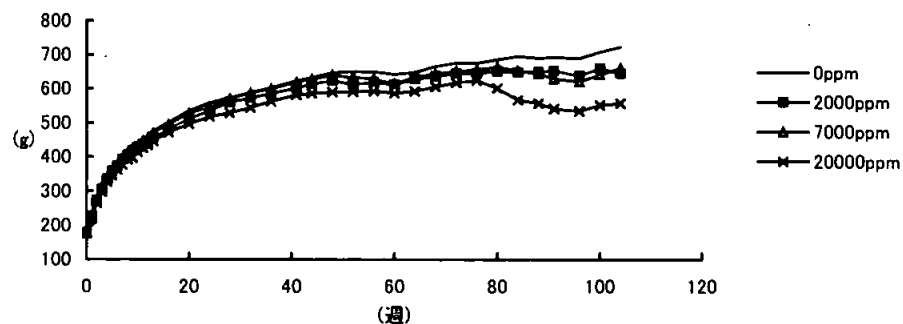
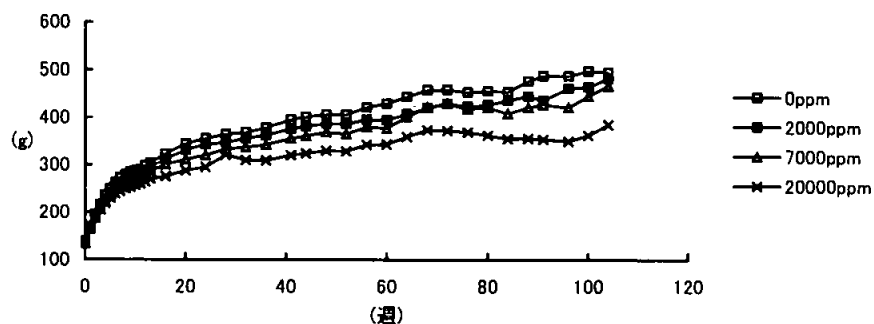


図 1b. 体重(雌)



## 3. 摂餌量及び検体摂取量 (表 2)

全動物について 13 週まで毎週 1 回、その後は 4 週毎に摂餌量を測定した。またこれを基に検体摂取量を算定した。

対照群に比べ、雄の高用量群で投与期間中の総摂餌量がわずかに減少(対照群の 8%)した。雌では対照群との差はみられなかった。

算出した検体摂取量を以下に示す。

表 2 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)		2000	7000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	114.6	392.2	1161.0
	雌	143.3	528.6	1595.3

#### 4. 飲水量

飲水量を週に1回、目視で観察した。

投与による影響は認められなかった。

#### 5. 臨床検査

各群の無作為に選抜した雌雄各10匹の動物について78/79週および103/104週に血液一般検査、血液生化学的検査および尿検査を行った。

また50/51週、76週及び104週目に対照群と20000ppm群の全生存動物から血液塗末標本を作製し白血球画分を調べた。

##### 5-1. 血液学的検査 (表3)

血液塗末標本の計測結果から投与に関連した変化は認められなかった。

非絶食、麻酔下で眼窩静脈叢から採取した末梢血について、白血球百分率、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(HCT)、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)、血小板数(Plt)およびトロンボプラスチン時間(Hep)を測定又は算定した。なお、トロンボプラスチン時間測定用サンプルは無麻酔で尾静脈から採血した。

雄では対照群に比べ差がみられなかった。

雌の好中球が20000および7000ppm群で78週時に統計学的有意差を伴って低下したが、104週時には認められず、血液塗末標本の結果においても、いずれの検査時期にも、変化は認められなかったことから、検体投与に関連したものは考えられなかった。

20000群の雌で104週時にのみMCVの低下が認められた。本所見は軽度であり、関連するその他の変化がなく、偶発的なものと考えられた。雌のその他の項目に有意差はみられなかった。

表3 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雌		
	7000	20000	
投与量 (ppm)	7000	20000	
検査時期	78 週	78 週	104 週
好中球	↓47	↓59	
MCV			↓95

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (Student t-test/Kruskal-Wallis 検定による)  
 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。

## 5-2. 血液生化学的検査 (表 4)

非絶食、麻酔下で眼窩静脈叢からヘパリン採血した血漿を用いて測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ビリルビン (Bil)、総蛋白、尿素 (BUN)、クレアチニン (Cre)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、総コレステロール (T. Chol)、トリグリセリド (TG)、アルブミン (Alb)、A/G 比、カルシウム (Ca)、カリウム (K)、ナトリウム (Na)、クロリド (Cl)、無機リン (P)、グルコースを測定した。

ALT は雄の 7000ppm 以上でいずれの検査時期にも有意に低下した。しかし、雌ではこの傾向はみられず、むしろ 7000ppm 群の 104 週時検査では逆に有意に増加した。AST は 104 週時検査で、雄の 7000ppm 以上、雌の 20000ppm 群で統計学的有意差を伴っていた低下した。ALP は、78 週時検査で雄の全投与群で、雌の 20000ppm 群で統計学的有意差を伴って低下した。これらの項目は肝臓の毒性症状としてはむしろ上昇することが通常であり、毒性学的に意義があるものとは考えられない。

Bil が、雄の 20000ppm 群で 78 週時に、雌の 7000ppm 以上の群で 104 週時検査に統計学的有意に低下したが、これも肝臓の毒性症状としてはむしろ上昇することが通常であり、毒性学的に意義があるものとは考えられなかった。また、雄の 7000ppm 以上の群で 104 週時検査に総蛋白および Ca は低下、グルコースは上昇し、いずれも統計学的有意差を伴っていた。これらの変化はいずれも軽度で片性のみの所見であり、毒性学的に意義があるものとは考えられない。

表 4 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄					雌			
	2000	7000		20000		2000	7000	20000	
検査時期	78 週	78 週	104 週	78 週	104 週	104 週	104 週	78 週	104 週
グルコース			↑121		↑132				
AST			↓66		↓60				↓50
ALT		↓56	↓61	↓52	↓58		↑175		
ALP	↓76	↓67		↓70				↓62	
Na			↓98						
K						↑111			
総蛋白			↓93		↓93				
Ca			↓94		↓95				
Bil				↓45			↓61		↓44

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

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (Student t-test/Kruskal-Wallis 検定による)

### 5-3. 尿検査

各動物とも血液採取 2 日前に、4 時間蓄尿した。サンプリング中は、給水および給餌を絶った。潜血、ビリルビン、糖、ケトン体、pH、蛋白、沈渣、ウロビリノーゲンを半定量的に、比重、尿量を定量的に測定した。

投与に関連した変動はみられなかった。

### 6. 眼科学的検査

投与終了後に対照群と最高用量群の全生存例について眼科学的検査を行った。散瞳後に、間接検眼鏡を用いて、眼のレンズ及び眼底を検査した。

雌雄ともに、水晶体の混濁が対照群、20000ppm 群ともに認められた。対照群の別の雄の 1 例では両眼の結膜の角化及び血管新生も認められたが、検体投与に関連した変化とは認められなかった。

表 5 眼科学的検査所見

性別	雄		雌	
	0	20000	0	20000
投与量 (ppm)	0	20000	0	20000
検査した動物数*	22	20	29	21
水晶体混濁 (片側/両眼)	6	2	1	1
結膜の角化/血管新生	1	0	0	0

\*104週時生存動物数。

## 7. 臓器重量 (表 6)

試験最終屠殺例の副腎、脳、心臓、肝臓、腎臓、肺、下垂体、前立腺、脾臓、胸腺、子宮、精巣及び卵巣の臓器重量を測定した。また、体重の影響を考慮した共分散解析も行った。

以下の項目に統計学的有意差が認められた。体重との共分散分析を行った結果、20000ppmの雌での肝重量に統計学的有意差が認められ、投与に関連したものと考えられた。脳および心臓の重量は関連する所見が剖検時および組織学的検査時に認められなかったことから、投与によるものとは考えられなかった。その他に顕著な群間差は認められなかった。

表 6 臓器実重量 (有意差の認められた臓器)

性別	雄		雌
投与量 (ppm)	2000	20000	20000
脳	↑*108	↑*108	
肝臓			↑*102
心臓			↓88

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (ANOVA+t test, \*: 体重を勘案した共分散分析)  
表中の数値は対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

## 8. 剖検

全動物を剖検した。

雄で小型/軟化した精のうの発生頻度が対照群に比べて20000ppm群でわずかに高かった。しかし、病理組織学的検査において関連する所見がみられないことから、偶発的なものと考えられた。

雌の肺の淡色斑の発生頻度が対照群に比べて20000ppm群でわずかに高かった。本所見は病理組織学的検査で同群の雌雄に認められた肺のマクロファージに対応していると考えられ、検体投与との関連性が示唆された。しかし、本所見は軽微あるいは軽度であり、検体の毒性を示すものとは考えられなかった。

卵巣のう胞の発生頻度が対照群に比べて投与全群でわずかに高かった。本所見は病理組織学的検査でも確認されたが、病理組織学的検査では統計学的有意差を認めず、本所見はこの系統のラットに通常認められることから、検体の毒性を示すものとは考えられなかった。

その他に投与に起因すると考えられる肉眼所見は認められなかった。

表 7 主な剖検所見

性	雄				雌			
	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
投与量 (ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
臓器/所見動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
精のうの小型/軟化	2	2	5	10*	/	/	/	/
肺の淡色斑	8	6	3	9	8	5	6	16
卵巣のう胞	/	/	/	/	5	13*	11	15*

\*: P<0.05 (Fisher 検定、申請者により実施)

## 9. 病理組織学的検査

途中死亡した動物や切迫屠殺動物及び最終屠殺動物について以下の臓器、組織の病理標本を作成した。染色はヘマトキシリンエオジンで行った。

副腎、大動脈弓、膀胱、胸骨、脳、眼、耳、心臓、腸：十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、肝臓、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、大腿筋、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、皮膚、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、脾臓、胃(腺胃及び非腺胃)、顎下腺、精巣(及び精巣上体)、胸腺、甲状腺(上皮小体)、気管、子宮(卵管を含む)および 全ての異常のみられた組織。

対照群及び20000ppm群の全例について、上記の組織学的検査を行った。2000ppm群及び7000ppm群の全例について、腎臓、肝臓、肺及び精巣の組織学的検査を行った。また全群から数例を無作為に抽出した肝臓を Martius Scarlet Blue、過ヨウ素酸シッフ染色 およびギムザ染色を行い組織学的検査を行った。

### 9-1. 非腫瘍性病変 (表 9)

20000ppm 群雌雄で肝細胞肥大(小葉中心性)が認められ、更に同群雄では、門脈周囲で肝細胞質の好酸性化を示す例の増加がみられた。なお、好塩基性変異肝細胞巣や胆管過形成の頻度の低下が統計学的有意差を伴って認められたが、これらの所見は毒性学的に意味のないものと考えられた。雌の低用量群では門脈周囲性の肝細胞肥大が認められたが用量との関連性がなく、毒性学的に意義はないものと考えられた。

雌の腎尿細管の色素沈着の発生頻度が、対照群に比べて高用量群で高く、この所見は特殊染色法によって、リポフスチンの沈着であることが判明した。本所見は本系統の老齢ラットに通常認められるものであり、その他の腎臓所見に変化は認められなかったことから、投与に関連した変化とは考えられない。

肺泡マクロファージの増加の発生頻度が、対照群に比べて雌雄の 20000ppm 群で高く、全動物では統計学的有意差を伴っていた。本所見は剖検における肺の淡色斑と関連したのと考えられたが、程度が軽度であったこと、及び本系統

の老齢ラットに通常認められるものであることから本剤による毒性作用とは考えられない。

20000ppm 群雌の 49 例中 10 例で両側性の網膜萎縮がみられた。このうち 7 例がケージラックの最上段で飼育されていたことから照度との関連が示唆された。20000ppm 群雌で卵巣のう胞及び新黄体が欠如した個体がやや多くみられたが、本系統の老齢ラットに通常認められるものであることから投与による毒性作用とは考えられなかった。

胸腺の上皮過形成の発生頻度が雌において、20000ppm 群(28/46 例)で対照群(16/47 例)に比べてわずかに高かったがこの齢期及び系統のラットに一般的に認められる所見であり、増加の程度がわずかで細胞又は組織の損傷を伴わなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

その他の変化は偶発的なものと考えられた。

#### 9-2. 腫瘍性病変 (表 10-1~10-3, 11, 12)

雄の精巣の間質細胞腺腫の発生頻度が、対照群に比べて投与群で統計学的有意差を伴って上昇した。これらの群では限局性間質細胞過形成の増加を伴っていた。両所見は背景データの範囲内であり、発がん性を示すものとは考えられない。

表 8 精巣の病理組織学的検査所見(所見を有する動物数/一群動物数)

投与群 (ppm)	0	2000	7000	20000	背景データ
限局性間質細胞過形成	1/50	4/50	2/50	6/50	0/100~9/48
間質細胞腺腫(良性)	0/50	5/50	6/50*	8/50**	2/19~10/50

\*:p<0.05, \*\*:p<0.01; Fisher検定

雌では腫瘍性所見に群間差は認められなかった。

以上、エトフメセートをラットに 104 週間混餌経口投与した結果、20000 ppm 群の雌雄及び 7000ppm 群の雌で増体重抑制がみられた。20000 ppm 群の雌では肝臓実重量の増加も認められた。20000ppm 群の雌雄では肝臓小葉中心性の細胞肥大が認められた。更に同群雄では門脈周囲に肝細胞質の好酸性化を示す動物が増加した。発がん作用は認められなかった。無毒性量は雄 7000ppm(392.2mg/kg)、雌 2000 ppm(143.3mg/kg)と考えられる。

申請者注)本試験は 1976 年に 0、8、40、200、1000、5000ppm の用量段階で実施された 2 年間ラット発がん性試験(毒性資料 No. 原体-24)において、無毒性量は雌雄とも 1000ppm であったことから、両試験を総合的に評価し本試験における 2000ppm をラット 2 年間混餌投与試験における雌雄の無毒性量と判断した。



表 9 主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡・ 切迫殺	肝臓	22	16	13	20	28	26	27	21
	好塩基性変異肝細胞巢	10	10	6	3	18	19	18	12
	小葉中心性肝細胞肥大	2	1	1	10	0	0	4	12
	門脈周囲性肝細胞肥大	1	0	0	1	2	8	4	1
	細胞質の好酸性化(門脈周囲)	0	0	0	4	0	0	0	0
	胆管過形成	6	2	1	1	1	1	2	2
	心臓	22	16	13	20	29	26	27	21
	心筋症	12	11	9	10	8	8	7	6
	腎臓	22	14	12	20	26	26	26	21
	尿細管の色素沈着	0	0	0	0	4	3	3	8
	腎盂炎	6	2	1	1	0	1	0	1
	肺	22	16	12	20	29	26	26	21
	肺泡マクロファージ	1	9	1	10	8	6	5	11
	胸腺	17	14	12	20	29	25	26	20
	上皮過形成	0	0	0	0	8	3	4	10
	精巣	22	16	13	20				
	限局性間質細胞過形成	0	1	0	1				
	卵巣					29	26	27	21
	新黄体の欠如					9	9	14	8
	卵巣のう胞					3	7	9	7
眼	22	13	12	20	26	25	22	20	
両眼の網膜萎縮	0	1	0	0	1	0	1	3	
胃	22	16	12	20	28	26	25	21	
拡張性/のう胞性腺	4	5	4	8	7	11	5	3	
最終 屠殺	肝臓	28	34	37	30	21	24	23	29
	好塩基性変異肝細胞巢	19	21	16	10	19	21	19	16
	小葉中心性肝細胞肥大	3	4	10	11	1	0	3	9
	門脈周囲性肝細胞肥大	0	1	1	3	3	9	7	2
	細胞質の好酸性化(門脈周囲)	0	0	0	11	0	0	0	0
	胆管過形成	8	6	6	2	0	3	1	4
	心臓	28	0	0	30	21	0	0	29
	心筋症	23	0	0	13	7	0	0	6
	腎臓	28	34	37	29	21	24	23	29
	尿細管の色素沈着	0	0	0	0	5	5	4	14
	腎盂炎	2	3	0	0	0	1	1	1
	肺	28	34	37	30	21	24	23	29
	肺泡マクロファージ	14	12	8	18	5	6	10	15
	胸腺	27	0	0	28	18	0	0	26
	上皮過形成	2	0	0	1	8	0	0	18
	精巣	28	34	37	30				
	限局性間質細胞過形成	1	3	2	5				
	卵巣					21	0	0	29
	新黄体の欠如					5	0	0	13
	卵巣のう胞					8	0	0	14
眼	28	0	0	28	21	0	0	29	
両眼の網膜萎縮	0	0	0	2	0	0	0	7	
胃	28	0	0	28	21	0	0	29	
拡張性/のう胞性腺	15	0	0	21	12	0	0	18	

表 9 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	肝臓	50	50	50	50	49	50	50	50
	好塩基性変異肝細胞巢	29	31	22	13*	37	40	37	28
	小葉中心性肝細胞肥大	5	5	11	21**	1	0	7	21**
	門脈周囲性肝細胞肥大	1	1	1	4	5	17**	11	3
	細胞質の好酸性化(門脈周囲)	0	0	0	15**	0	0	0	0
	胆管過形成	14	8	7	3**	1	4	3	6
	心臓	50	16	13	50	50	26	27	50
	心筋症	35	11	9	23*	15	8	7	12
	腎臓	47	48	49	49	47	50	49	50
	尿細管の色素沈着	0	0	0	0	9	8	7	22**
	腎盂炎	8	5	1*	1*	0	2	1	2
	肺	49	50	49	50	50	50	49	50
	肺胞マクロファージ	15	21	9	28*	13	12	15	26*
	胸腺	44	14	12	48	47	25	26	46
	上皮過形成	2	0	0	1	16	3	4	28*
	精巣	50	50	50	50				
	限局性間質細胞過形成	1	4	2	6				
	卵巢					50	26	27	50
	新黄体の欠如					14	9	14*	21
	卵巢のう胞					11	7	9	21
	眼	49	13	12	48	45	25	22	49
	両眼の網膜萎縮	0	1	0	2	1	0	1	10**
	胃	50	16	12	48	49	26	25	50
拡張性/のう胞性腺	19	5	4	29*	19	11	5	21	

\*:p<0.05, \*\*:p<0.01; Fisher検定

表 10-1. 腫瘍性病変 途中死亡・切迫屠殺動物

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
途中 死亡 動物	所見\検査動物数	22	16	13	20	29	26	27	21
	肝臓	22	16	13	20	28	26	27	21
	肝細胞癌(m)	1	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞腺腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	心臓	22	16	13	20	29	26	27	21
	傍神経節腫(m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	22	15	12	20	20	26	27	21
	皮質腺腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	褐色細胞腫(m)	0	2	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫(b)	2	3	1	2	2	2	1	0
	胸腺	17	14	12	20	29	25	26	20
	限局性浸潤性胸腺腫(m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	22	16	13	20	/	/	/	/
	間質細胞腺腫(b)	0	0	0	1	/	/	/	/
	子宮	/	/	/	/	29	26	27	21
	ポリープ(b)	/	/	/	/	1	1	0	0
	脳	22	16	12	20	29	26	27	21
	神経膠腫(m)	0	1	1	1	0	1	1	0
	脾臓	21	14	12	20	29	26	26	21
	島細胞癌(m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫(b)	3	0	0	1	0	0	1	0
	腺房腺腫(b)	0	0	0	2	0	0	0	0
	下垂体	22	15	13	20	28	26	27	21
	癌(m)	0	0	0	1	1	2	1	1
	腺腫(b)	17	11	12	9	18	18	17	14
	皮膚/皮下	22	16	13	20	29	26	27	21
	線維肉腫(m)	1	0	0	1	0	0	0	0
	線維腫(b)	3	3	3	2	0	1	1	1
	基底細胞腫瘍(m)	0	0	0	0	0	2	0	0
	基底細胞腫瘍(b)	0	1	0	0	0	0	2	0
	肉腫(原発不明)(m)	0	0	1	0	2	0	0	0
	扁平上皮細胞乳頭腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脂肪腫(b)	0	1	0	0	0	0	0	0
角化棘細胞腫(b)	1	2	0	0	0	0	0	0	
乳腺	22	16	13	19	29	26	27	21	
線維癌(m)	0	0	0	0	0	1	0	0	
線維腫(b)	0	0	0	0	13	13	14	11	
癌(m)	0	0	0	0	2	5	2	3	
腺腫(b)	0	0	0	1	1	3	2	1	

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍

表 10-1. 腫瘍性病変 途中死亡・切迫屠殺動物 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
途中 死亡 動物	甲状腺	20	14	12	18	26	25	25	21
	ろ胞細胞癌(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	ろ胞細胞腺腫(b)	1	1	0	0	0	0	0	0
	C-細胞癌(m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	C-細胞腺腫(b)	5	1	0	2	0	4	2	2
	上皮小体	19	13	10	19	26	23	21	20
	腺腫(b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ジンバル腺	2	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺癌(m)	2	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ網内/造血系	0	0	1	1	2	3	3	0
	転移性組織球肉腫(m)	0	0	0	1	2	0	2	0
	リンパ腫(m)	0	0	1	0	0	3	1	0
	血管系	1	0	0	0	0	0	0	1
	血管肉腫(m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腹部	1	0	0	0	1	0	0	0
	肉腫(原発不明)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸部	1	0	0	0	0	0	0	0
	転移性褐色細胞肉腫(m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	神経系								
	神経鞘腫(m)	1	0	0	0	0	0	1	1

表 10-2. 腫瘍性病変 最終屠殺動物

	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
	所見\検査動物数	28	34	37	30	21	24	23	29
最終 屠殺 動物	肝臓	28	34	37	30	21	24	23	29
	肝細胞癌(m)	1	0	0	1	0	1	0	0
	肝細胞腺腫(b)	0	2	2	1	0	1	1	2
	腎臓	28	34	37	29	21	24	23	29
	脂肪腫(b)	0	1	0	0	0	1	0	0
	副腎	28	1	0	30	21	1	0	29
	皮質癌(m)	0	0	0	0	0	1	0	1
	皮質腺腫(b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	褐色細胞腫(m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫(b)	6	0	0	5	1	0	0	0
	精巣	28	34	37	30				
	間質細胞腺腫(b)	0	5	6	7				
	子宮					21	0	0	29
	間質肉腫(m)					0	0	0	1
ポリープ(b)					0	0	0	2	

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍

表 10-2. 腫瘍性病変 最終屠殺動物 (続き)

	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
	所見\検査動物数	28	34	37	30	21	24	23	29
最終屠殺動物	脳	28	0	0	30	21	0	0	29
	神経膠腫(m)	2	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	28	0	0	30	21	0	0	29
	島細胞腺腫(b)	1	0	0	1	1	0	0	0
	腺房腺腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	28	0	0	30	21	0	0	29
	癌(m)	0	0	0	0	0	0	0	2
	腺腫(b)	13	0	0	20	15	0	0	21
	皮膚/皮下	28	0	0	30	21	0	0	29
	線維腫(b)	8	0	0	4	0	0	0	0
	基底細胞腫瘍(b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳頭腫(b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫(b)	2	0	0	0	1	0	0	0
	角化棘細胞腫(b)	4	0	0	3	0	0	0	0
	乳腺	27	0	0	30	21	0	0	29
	線維腫(b)	0	0	0	0	18	0	0	14
	癌(m)	0	0	0	0	4	0	0	1
	腺腫(b)	0	0	0	0	3	0	0	1
	甲状腺	28	0	0	30	21	0	0	29
	ろ胞細胞癌(m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ろ胞細胞腺腫(b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	C-細胞癌(m)	0	0	0	2	0	0	0	0
	C-細胞腺腫(b)	6	0	0	6	3	0	0	4
	上皮小体	25	0	0	26	19	0	0	28
	腺腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃	28	0	0	29	21	0	0	29
	癌(原発不明)(m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ網内/造血系	0	0	0	2	0	0	0	0
	転移性組織球肉腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腹部	0	0	1	0	1	1	0	0
	中皮腫(m)	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪腫(b)	0	0	0	0	1	0	0	0	
胸部	0	0	0	0	1	0	0	0	
褐色細胞腫(b)	0	0	0	0	1	0	0	0	
頭部	0	1	0	0	0	0	0	0	
頭蓋咽頭腫	0	1	0	0	0	0	0	0	

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍

表 10-3. 腫瘍性病変 全動物

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	肝臓	50	50	50	50	49	50	50	50
	肝細胞癌 (m)	2	0	0	1	0	1	1	0
	肝細胞腺腫 (b)	0	2	2	1	0	1	1	3
	心臓	50	16	13	50	50	26	27	50
	傍神経節腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	47	48	49	49	47	50	49	50
	脂肪腫 (b)	0	1	0	0	0	1	0	0
	副腎	50	15	12	50	50	27	27	50
	皮質癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	1
	皮質腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	1
	褐色細胞腫 (m)	1	2	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (b)	8	3	1	7	3	2	1	0
	胸腺	44	14	12	48	47	25	26	46
	限局性浸潤性胸腺腫 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣	50	50	50	50	/	/	/	/
	間質細胞腺腫 (b)	0	5	6	8	/	/	/	/
	子宮	/	/	/	/	50	26	27	50
	間質肉腫 (m)	/	/	/	/	0	0	0	1
	ポリープ (b)	/	/	/	/	1	1	0	2
	脳	50	16	12	50	50	26	27	50
	神経膠腫 (m)	2	1	1	1	0	1	1	0
	脾臓	49	14	12	50	50	26	26	50
	島細胞癌 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫 (b)	4	0	0	2	1	0	1	0
	腺房腺腫 (b)	0	0	0	2	0	0	0	0
	下垂体	50	15	13	50	49	26	27	50
	癌 (m)	0	0	0	1	1	2	1	3
	腺腫 (b)	30	11	12	29	33	18	17	35
	皮膚/皮下	50	16	13	50	50	26	27	50
	線維肉腫 (m)	1	0	0	1	0	0	0	0
	線維腫 (b)	11	3	3	6	0	1	1	1
	基底細胞腫瘍 (m)	0	0	0	0	0	2	0	0
	基底細胞腫瘍 (b)	0	1	0	1	0	0	2	0
	肉腫 (原発不明) (m)	0	0	1	0	2	0	0	0
扁平上皮細胞乳頭腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1	
乳頭腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0	
脂肪腫 (b)	2	1	0	0	1	0	0	0	
角化棘細胞腫 (b)	5	2	0	3	0	0	0	0	

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 \* = p < 0.05, \*\* = p < 0.01 (Fisher 検定)

表 10-3. 腫瘍性病変 全動物 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	乳腺	49	16	13	49	50	26	27	50
	線維癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維腫 (b)	0	0	0	0	31	13	14	25
	癌 (m)	0	0	0	0	6	5	2	4
	腺腫 (b)	0	0	0	1	4	3	2	2
	甲状腺	48	14	12	48	47	25	25	50
	ろ胞細胞癌 (m)	1	0	0	1	0	0	0	0
	ろ胞細胞腺腫 (b)	2	1	0	0	0	0	0	0
	C-細胞癌 (m)	0	1	0	2	0	0	0	0
	C-細胞腺腫 (b)	11	1	0	8	3	4	2	6
	上皮小体	44	13	10	45	45	23	21	48
	腺腫 (b)	1	1	0	0	0	0	0	1
	胃	50	16	12	48	49	26	25	50
	癌 (原発不明) (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	ジンバル腺	2	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺癌 (m)	2	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ網内/造血系	0	0	1	3	2	3	3	0
	転移性組織球肉腫 (m)	0	0	0	2	2	0	2	0
	リンパ腫 (m)	0	0	1	1	0	3	1	0
	血管系	1	0	0	0	0	0	0	1
	血管肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腹部	1	0	1	0	2	1	0	0
	中皮腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉腫 (原発不明)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脂肪腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸部	1	0	0	0	1	0	0	0
	転移性褐色脂肪肉腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	褐色脂肪腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	頭部	0	1	0	0	0	0	0	0
	頭蓋咽頭腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
神経系	3	0	0	2	0	0	1	1	
神経鞘腫 (m)	1	0	0	0	0	0	1	1	

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 \*= p < 0.05, \*\*\*= p < 0.01 (Fisher 検定)

表 11 最終計画屠殺用動物における良性/悪性腫瘍を有する動物数及び腫瘍数

性別	雄				雌			
	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
用量 (ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	途中死亡・切迫屠殺動物							
試験動物数	22	16	13	20	29	26	27	21
腫瘍を有する動物数	20	12	12	17	24	26	26	20
良性腫瘍のみを有する動物数	11	9	10	11	20	14	20	15
悪性腫瘍のみを有する動物数	2	1	0	2	0	5	2	0
良悪腫瘍を有する動物数	7	2	2	4	4	7	4	5
良性腫瘍数	31	11	17	22	37	42	40	33
悪性腫瘍数	8	3	2	7	4	14	7	6
腫瘍総数	49	14	19	29	41	56	48	39
	最終屠殺動物							
試験動物数	28	34	37	30	21	24	23	29
腫瘍を有する動物数	24	7	5	26	20	4	1	26
良性腫瘍のみを有する動物数	18	7	5	22	16	2	1	21
悪性腫瘍のみを有する動物数	1	0	0	1	0	2	0	1
良悪腫瘍を有する動物数	5	0	0	3	4	0	0	4
良性腫瘍数	42	8	5	47	42	2	1	44
悪性腫瘍数	6	0	0	5	4	2	0	5
腫瘍総数	48	8	5	52	46	4	1	49
	全動物							
試験動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍を有する動物数	44	19	17	43	44	30	27	46
良性腫瘍のみを有する動物数	29	16	15	33	36	16	21	36
悪性腫瘍のみを有する動物数	2	1	0	3	0	7	2	1
良悪腫瘍を有する動物数	12	2	2	7	8	7	4	9
良性腫瘍数	73	19	22	69	79	44	41	77
悪性腫瘍数	14	3	2	12	8	16	7	11
腫瘍総数	91	21	24	81	87	60	48	88

表 12 腫瘍を有する動物の経時的発生数

性	雄				雌			
	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
用量 (ppm)	0	2000	7000	20000	0	2000	7000	20000
途中死亡動物数	22	16	13	20	29	26	27	21
腫瘍を有する動物数	20	12	12	17	24	26	26	20
週								
～16								
17～32								
33～48	1					1		1
49～64			1		3		4	
65～80	4		2	3	9	6	8	3
81～96	9	8	4	8	9	6	7	7
97～剖検	6	4	5	6	3	13	7	9



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## エトフメセートのラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(毒性資料 No. 原体-24)

試験機関：

報告書作成年：1976年

検体の純度：

試験動物：ウイスター系(CFHB)ラット

投与開始時約8週齢、体重 雄 185-330 g、雌 138-218 g

対照群及び最高用量群は1群雌雄各60匹。その他の群は1群雌雄各40匹、

試験期間：投与期間2年間(1973年4月21日-1975年5月2日)

試験方法：検体の所定量を粉末飼料に混入し、2年間ラットに投与した。検体は融点が高いことから、取り扱いを容易にするため、最初カオリンと1:1に混合し、その後飼料に混合した。投与量は5000ppmを最高用量とし、以下公比5の中間用量として8、40、200、1000ppmを設定した。別に検体を含まない対照群を設定した。

試験項目及び試験結果：

### 1. 生死及び臨床症状

毎日、生死及び臨床症状を観察した。また、週1回、腫瘤について触診した。

その結果、臨床症状及び腫瘤の発生に検体に起因する変化は認められなかった。

5000ppm 群雄の生存率は試験開始1年後から低下し、試験終了時生存率は対照群に比べ有意( $p < 0.01$ )に低下した。表1に死亡数を示す。

表1 死亡数(死亡数/全動物数)

性別	群/投与用量(エトフメセート濃度 ppm)					
	0	8	40	200	1000	5000
雄	39/60	28/40	24/40	25/40	26/40	50*/60
雌	40/60	22/40	23/40	27/40	24/40	35/60

\* $p < 0.05$  Fisher 検定。(申請者実施)

一方、雄の対照群と5000ppm群の死亡例を死因別に比較すると、5000ppmと対照群との間に有意差は認められなかった。

表2に死因を以下に示す。

表2. 雄5000ppm群及び対照群の死因(途中死亡及び切迫屠殺動物)

死因	発生頻度	
	対照群	5000ppm群
慢性腎炎	23	31
腫瘍	9	8
種々の病変	5	5
不明	2	6
総数	39	50

Fisher 検定で有意差なし。(申請者実施)

申請者註)5000ppmで認められた死亡率の統計学的に有意な増加は、死因に統計学的に有意

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

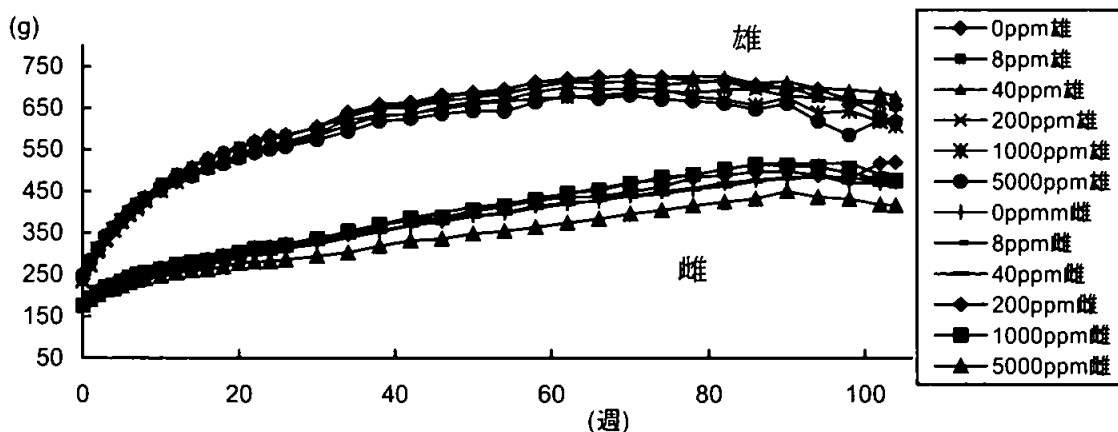
な群間差がないこと、そしてより高用量で実施された他の2試験(原体-参考1, 原体-23)において死亡率の増加が認められていないことから、検体の投与によるものではないものと考えられた。

## 2. 体重

動物の体重は投与開始前とその後8週目までは毎週、9-26週は隔週、その後は4週に1回測定した。また臓器対体重比を求める目的で、剖検前に体重を測定した。

雄の体重の推移に投与による明白な影響はみられなかった。雌の5000ppm群で4週目から対照群と比べ体重がやや低値を示し(対照群の10-12%低下)、その後も低い値で推移した。その他の群では体重に投与の影響はみられなかった。

図1.



## 3. 摂餌量および検体摂取量

試験開始から試験終了時まで、週1回、群単位で測定し、給餌量および残餌量の差から摂餌量を算出した。

全群の摂取量に差異はみられなかった。体重から算出した検体摂取量を以下に示す。

表3. 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)		8	40	200	1000	5000
検体摂取量	雄	0.29	1.47	7.36	37.6	207
	雌	0.36	1.73	8.68	44.5	236

## 4. 飲水量

試験開始26及び52週に各群雌雄7匹からなる2ケージの飲水量を測定した。

飲水量は全群でほぼ同様であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 5. 臨床検査

投与開始前に全動物について、投与開始6カ月時に各群10匹について、12ヶ月時には対照群と最高用量群の雌雄各5匹について、また、24ヶ月時には対照群と最高用量群の雌雄各10匹について血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。エーテル麻酔された動物の後眼窩静脈叢から採血した。

### 5-1. 血液学的検査

全検査時；ヘマトクリット、ヘモグロビン量、平均血球血色素濃度（MCHC）、白血球数、白血球分画

12ヶ月時；部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間

24ヶ月時；赤血球数、網状赤血球数、血小板

いずれの検査時、いずれの項目にも、投与の影響はみられなかった。

### 5-2. 臨床生化学的検査（血清）

全検査時；総蛋白、糖

6および12ヶ月時；尿素、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）

12ヶ月時；コレステロール

いずれの項目にも、投与の影響はみられなかった。

## 6. 尿検査

尿検査は一夜尿を採取し、投与開始6カ月時に各群10匹について、12ヶ月時には対照群と最高用量群の雌雄各5匹について実施した。

外観、糖、ケトン体、蛋白、比重、pH、沈渣、ポルホビリノーゲンさらに12ヶ月時には対照群の雌20匹の糖について追加検査した。

いずれの項目にも、検体投与に起因する変化は認められなかった。

## 7. 剖検

途中死亡・切迫屠殺動物、および24ヶ月後の最終屠殺動物の全動物を剖検した。

全群に、主な死因と考えられた以下の3つの所見が認められたが、いずれの変化も発生頻度に群間差はみられず、検体による影響は認められなかった。すなわち、全群の雄で腎臓の淡色あるいは茶色化、表面粗面あるいは大型化がみられ、これらは病理組織学的検査で慢性腎炎と判断された。つぎに全群の雌で下垂体の大型化がみられ、しばしば出血を伴っていた。これは病理組織学的検査で下垂体腫瘍と判定された。最後に皮下に組織塊が観察され、病理組織学的検査で雌では乳腺由来、雄では線維性結合組織由来と判定されたものが多かった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 8. 臓器重量

試験終了時の剖検時に、肝、腎、脾、心、肺、副腎、脳、精巣及び卵巣の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝対体重比が 5000ppm 群の雄で対照群に比べて統計学的に有意な増加 (114%;  $p < 0.05$ ) がみられ、検体投与によるものと考えられた。その他の変化はみられなかった。

## 9. 病理組織学的検査

検査は全群の全動物から以下の臓器について行った。

肝、腎、脾、心、肺、副腎、脳、精巣及び卵巣、胸腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、リンパ節、気管、唾液腺、食道、胃、腸(3部位)、膵臓、膀胱、子宮、前立腺、皮膚、横紋筋、胸骨、眼、

切片は HE 染色し、下垂体は PAS/Orange G 染色も行った。

### 9-1. 非腫瘍性病変(表 4)

本試験で認められた非腫瘍性病変は頻度、程度において対照群と投与群の間で差は認められず、この系統の正常範囲内にあり、検体の影響とは考えられなかった。

### 9-2. 腫瘍性病変(表 5, 6, 7)

腫瘍の発現率、種類、良悪、部位について分類した。

表 7 に示す様に、投与群の原発性腫瘍の分布からは、投与に起因した変動は認められなかった。

以上、5000ppm 群の雄で肝対体重比の軽度の増加が、5000ppm 群雌で軽度の低体重が認められた。従って、無毒性量は雄 1000ppm (37.6mg/kg/日)、雌 1000ppm (44.5mg/kg/日) と判断された。本検体に発がん作用は認められなかった。

申請者注) 本試験は 1991 年に 0、2000、7000、20000ppm の用量段階で実施された 2 年間ラット発がん性試験 (毒性資料 No. 原体-23) において、無毒性量は雄 7000ppm、雌 2000ppm であったことから、両試験を総合的に評価し 1991 年の試験における 2000ppm をラット 2 年間混餌投与試験における雌雄の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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4. 主な非腫瘍性病変

性別	所見/用量(ppm)	雄						雌					
		0	8	40	200	1000	5000	0	8	40	200	1000	5000
途中死亡動物	検査動物数	33	22	18	15	20	38	36	22	21	25	22	33
	肝臓												
	門脈周囲空胞化	0	0	0	0	0	0	9	1	6	8	5	7
	腎臓												
	慢性腎炎	33	23	20	19	17	39	29	17	19	23	15	20
	片側性水腎症	6	3	3	2	3	9	0	0	0	0	0	0
	膵臓												
	慢性膵炎	8	6	10	7	5	18	7	6	4	1	5	6
	動脈周囲炎	4	4	6	4	5	7	1	1	1	0	0	0
	脾臓												
	髓外造血	2	7	2	2	2	6	6	2	2	6	4	4
	腸間膜												
	動脈周囲炎	5	6	4	2	3	7	1	1	0	0	0	0
	脳												
	水頭症	1	0	0	1	1	0	6	5	4	4	6	6
心臓													
心筋線維症	15	9	15	16	12	28	4	1	1	3	2	3	
眼													
網膜萎縮	8	5	1	5	6	18	18	4	7	9	7	16	
骨格筋													
局所的萎縮	3	0	4	2	4	2	0	0	0	0	0	0	
副腎													
皮質嚢胞	0	0	0	0	0	0	22	9	8	5	7	13	
精巣													
輸精管萎縮	5	2	1	6	3	1							
動脈周囲炎	6	7	7	4	2	6							
子宮													
内膜ポリープ							2	2	1	1	4	2	
最終屠殺動物	検査動物数	21	12	16	15	14	10	20	18	17	13	16	25
	肝臓												
	門脈周囲空胞化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	5
	腎臓												
	慢性腎炎	21	0	0	0	0	10	16	0	0	0	0	19
	片側性水腎症	4	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1
	膵臓												
	慢性膵炎	6	0	0	0	0	4	2	0	0	0	0	5
	動脈周囲炎	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	脾臓												
	造血	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
	腸間膜												
	動脈周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳												
	水頭症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓													
心筋線維症	10	0	0	0	0	7	4	0	0	0	0	6	
眼													
網膜萎縮	9	0	0	0	0	5	5	0	0	0	0	13	
骨格筋													
局所的萎縮	3	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	
副腎													
皮質嚢胞	0	0	0	0	0	0	11	0	0	1	0	13	
精巣													
輸精管萎縮	2	0	0	0	0	3							
動脈周囲炎	2	0	0	0	0	1							
子宮													
内膜ポリープ							1	0	3	0	6	0	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4. 主な非腫瘍性病変(続き)

性別	雄						雌					
所見/用量(ppm)	0	8	40	200	1000	5000	0	8	40	200	1000	5000
全動物												
検査動物数	54	54	54	30	34	48	56	40	38	38	38	58
肝臓												
門脈周囲空胞化	0	0	0	0	0	0	10	1	6	8	5	12
腎臓												
慢性腎炎	54	23	20	19	17	49	45	17	19	23	15	29
片側性水腎症	10	3	3	2	3	12	0	0	0	0	0	1
脾臓												
慢性脾炎	14	6	10	7	5	22	9	6	4	1	5	11
動脈周囲炎	4	4	6	4	5	9	21	1	1	0	0	0
脾臓												
髓外造血	3	7	2	2	2	7	6	2	2	6	4	6
腸間膜												
動脈周囲炎	6	6	4	2	3	7	1	1	0	0	0	0
脳												
水頭症	1	0	0	1	1	1	6	5	4	4	6	6
心臓												
心筋線維症	25	9	15	16	12	35	8	1	1	3	2	9
眼												
網膜萎縮	17	5	1	5	6	23	23	4	7	9	7	29
骨格筋												
局所的萎縮	6	0	4	2	4	6	0	0	0	0	0	0
副腎												
皮質嚢胞	0	0	0	0	0	0	33	9	8	6	7	26
精巣												
輸精管萎縮	7	2	1	6	3	4						
動脈周囲炎	8	7	7	4	2	7						
子宮												
内膜ポリープ							3	2	4	1	10	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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 5. 腫瘍性病変 途中死亡・切迫屠殺動物

性別		雄						雌					
用量 (ppm)		0	8	40	200	1000	5000	0	8	40	200	1000	5000
検査数		33	22	18	15	20	38	36	22	21	25	22	33
軟部組織	所見 \ 検査数												
	皮下;線維腫 (b)	4	4	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	皮下;線維肉腫/線維粘液肉腫 (m)	1	5	2	1	5	2	0	0	1	0	0	0
下垂体	内臓;線維肉腫/紡錘型細胞肉腫 (m)	0	0	0	0	2	1	0	0	1	0	0	0
	所見 \ 検査数												
	嫌色素性腺腫 (b)	8	5	5	7	3	8	25	17	16	15	15	13
	嫌色素性腺癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	好酸性腺腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎	下垂体後葉腫瘍 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ラトケ嚢胞腺腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	所見 \ 検査数												
	髓質腺腫 (b)	4	0	0	1	0	3	0	0	0	0	0	0
脂肪	髓質腺癌 (m)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮質腺腫 (b)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1
	皮質腺癌 (m)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
途中死亡・切迫屠殺動物	所見 \ 検査数												
	脂肪腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
リンパ組織	所見 \ 検査数												
	骨腫 (b)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肺	骨肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	所見 \ 検査数												
	局所性リンパ腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (m)	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	2
肝	胸腺腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄性白血病 (m)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	所見 \ 検査数												
甲状腺	腺腫 (b)	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	紡錘細胞肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺	所見 \ 検査数												
	胆管肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	所見 \ 検査数												
脾臓	明細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0
	濾胞細胞腺腫 (b)	1	0	1	0	3	2	0	0	0	0	0	1
	濾胞細胞腺癌 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脳及び神経系	所見 \ 検査数												
	腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	所見 \ 検査数												
	島細胞腺腫 (b)	4	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	外分泌腺腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	所見 \ 検査数												
脳及び神経系	髓膜腫 (b)	1	1	1	0	2	1	0	0	1	0	1	0
	脳室上衣腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	星状膠細胞腫 (b)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	紡錘細胞肉腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	神経芽細胞腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 Fisher検定で有意差なし

表 5. 腫瘍性病変 途中死亡・切迫屠殺動物 (続き)

性別		雄						雌					
用量 (ppm)		0	8	40	200	1000	5000	0	8	40	200	1000	5000
検査数		33	22	18	15	20	38	36	22	21	25	22	33
途中死亡・ 切迫屠殺動物	精巢	所見 \ 検査数											
		間質腫瘍 (b)											
		0	0	0	0	0	2						
		乳頭中皮腫 (m)											
		0	0	0	0	1	1						
	卵巣	所見 \ 検査数											
		腺癌 (m)											
								0	1	0	0	0	0
		間葉系腫瘍 (b)											
								1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見 \ 検査数											
		腺腫、線維腺腫、線維腫 (b)											
								23	9	11	17	6	15
		腺癌 (m)											
								1	0	0	0	1	1
	子宮	所見 \ 検査数											
		肉腫/粘液肉腫 (m)											
								1	0	0	0	0	1
	膈	所見 \ 検査数											
		腺癌 (m)											
							0	0	0	0	0	1	
	線維粘液肉腫/混合 (m)												
							0	1	1	1	2	0	
	混合型扁平上皮/紡錘型細胞肉腫 (m)												
							0	0	1	0	0	0	
皮膚	所見 \ 検査数												
	扁平上皮乳頭腫 (b)												
	0	1	0	0	0	1							
	皮脂腺腺腫 (b)												
	0	0	0	1	0	0							
	毛包上皮腫 (b)												
	0	0	0	0	1	0							
	角化棘細胞腫 (b)												
	0	0	0	0	1	0							
	扁平上皮癌 (m)												
	0	0	0	0	0	1							
膀胱	所見 \ 検査数												
	乳頭腫 (b)												
	0	0	0	0	0	0							
唾液腺	所見 \ 検査数												
	線維肉腫 (m)												
	0	0	0	0	0	0							
咽頭	所見 \ 検査数												
	癌 (m)												
	0	0	0	0	0	0							
耳	所見 \ 検査数												
	肉腫 (m)												
	0	0	0	0	0	0							

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 Fisher検定で有意差なし



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 6. 腫瘍性病変 最終屠殺動物

性別		雄						雌					
用量(ppm)		0	8	40	200	1000	5000	0	8	40	200	1000	5000
検査数		21	12	16	15	14	10	20	18	17	13	16	25
最終屠殺動物	軟部組織	所見\検査数											
	皮下;線維腫(b)	4	1	1	0	6	0	0	0	0	0	0	0
	皮下;線維腺腫(b)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮下;線維肉腫/線維粘液肉腫(m)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	2
	内臓;線維肉腫/紡錘型細胞肉腫(m)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0
	下垂体	所見\検査数											
	嫌色素性腺腫(b)	4	2	3	3	3	3	9	13	6	6	8	12
	中葉腺腫(b)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体後葉腫瘍(b)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査数											
	髓質腺腫(b)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質腺腫(b)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	脂肪	所見\検査数											
	脂肪腫(b)	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
	骨	所見\検査数											
	軟骨腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ組織	所見\検査数											
	悪性リンパ腫(m)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見\検査数											
	腺腫(b)	1	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1
肝	所見\検査数												
腺腫(b)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
胆管腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
甲状腺	所見\検査数												
明細胞腺腫(b)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
濾胞細胞腺腫(b)	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
膵臓	所見\検査数												
島細胞腺腫(b)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脳及び神経系	所見\検査数												
髄膜腫(b)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
神経鞘腫(b)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
精巣	所見\検査数												
間質腫瘍(b)	1	1	0	0	1	2	/						
卵巣	所見\検査数												
血管肉腫(m)	/							1	0	0	0	0	0
腺癌(m)								1	0	0	0	0	0
乳腺	所見\検査数												
腺腫 線維腺腫 線維腫(b)	/							15	13	14	7	14	11
腺癌(m)								0	0	0	0	0	1
皮膚	所見\検査数												
扁平上皮乳頭腫(b)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
眼	所見\検査数												
メラノーマ(無色素性)(m)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
腎	所見\検査数												
皮質腺腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
唾液腺	所見\検査数												
線維肉腫(m)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 Fisher検定で有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 7. 腫瘍性病変 全動物

性別		雄						雌						
用量(ppm)		0	8	40	200	1000	5000	0	8	40	200	1000	5000	
検査数		57	37	37	35	37	54	58	40	39	39	39	59	
全動物	軟部組織	所見\検査数												
		皮下;線維腫(b)	8	5	3	1	7	1	0	0	0	0	0	0
		皮下;線維腺腫(b)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮下;線維肉腫/線維粘液肉腫(m)	1	5	3	1	5	3	0	0	2	0	0	2
		内臓;線維肉腫/紡錘型細胞肉腫(m)	0	1	0	0	2	2	0	0	2	0	1	0
	下垂体	所見\検査数												
		嫌色素性腺腫(b)	12	7	8	10	6	11	34	30	22	21	23	25
		嫌色素性腺癌(m)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		好酸性腺腫(b)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		中葉腺腫(b)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		下垂体後葉腫瘍(b)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ラトケ嚢胞腺腫(b)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	副腎	所見\検査数												
		髄質腺腫(b)	5	0	0	1	0	4	0	0	0	0	0	0
		髄質腺癌(m)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮質腺腫(b)	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0	0	1
	皮質腺癌(m)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	脂肪	所見\検査数												
		脂肪腫(b)	0	1	0	2	0	0	0	0	0	1	1	2
	骨	所見\検査数												
骨腫(b)		1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
骨肉腫(m)		0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	
軟骨腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
リンパ組織	所見\検査数													
	局所性リンパ腫(m)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫(m)	1	0	1	0	0	2	0	1	0	0	0	2	
	胸腺腫(m)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
骨髄性白血病(m)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
肺	所見\検査数													
	腺腫(b)	2	0	3	0	0	1	1	0	1	0	0	1	
紡錘細胞肉腫(m)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
肝	所見\検査数													
	腺腫(b)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	胆管肉腫(m)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
胆管腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
甲状腺	所見\検査数													
	明細胞腺腫(b)	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	2	
	濾胞細胞腺腫(b)	1	1	2	0	3	2	1	0	0	0	0	2	
濾胞細胞腺癌(m)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
副甲状腺	所見\検査数													
腺腫(b)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
膵臓	所見\検査数													
	島細胞腺腫(b)	6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
外分泌腺腫(b)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0		

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 Fisher検定で有意差なし

表7. 腫瘍性病変 全動物 (続き)

性別		雄						雌						
用量 (ppm)		0	8	40	200	1000	5000	0	8	40	200	1000	5000	
検査数		57	37	37	35	37	54	58	40	39	39	39	59	
全動物	脳及び神経系	所見\検査数												
	髄膜腫 (b)	1	1	2	0	2	1	0	1	0	1	1	0	
	脳室上衣腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	星状膠細胞腫 (b)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	紡錘細胞肉腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	神経芽細胞腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	神経鞘腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	精巢	所見\検査数												
	間質腫瘍 (b)	1	1	0	0	1	4							
	乳頭中皮腫 (m)	0	0	0	0	1	1							
	卵巣	所見\検査数												
	血管肉腫 (m)							1	0	0	0	0	0	
	腺癌 (m)							1	1	0	0	0	0	
	間葉系腫瘍 (b)							1	0	0	0	0	0	
	乳腺	所見\検査数												
	腺腫、線維腺腫、線維腫 (b)							38	22	25	24	20	26	
	腺癌 (m)							1	0	0	0	1	2	
	子宮	所見\検査数												
	肉腫/粘液肉腫 (m)							1	0	0	0	0	1	
	腫	所見\検査数												
腺癌 (m)							0	0	0	0	0	1		
線維粘液肉腫/混合 (m)							0	1	1	1	2	0		
混合型扁平上皮/紡錘型細胞肉腫 (m)							0	0	1	0	0	0		
皮膚	所見\検査数													
扁平上皮乳頭腫 (b)	0	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0		
皮脂腺腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
毛包上皮腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
角化棘細胞腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
扁平上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
眼	所見\検査数													
メラノーマ(無色素性) (m)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
腎	所見\検査数													
皮質腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
膀胱	所見\検査数													
乳頭腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
唾液腺	所見\検査数													
線維肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
咽頭	所見\検査数													
癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
耳	所見\検査数													
肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
合計	検査動物数	57	37	37	35	37	54	58	40	39	39	39	59	
	腫瘍数	良性	42	21	23	16	22	31	77	53	62	50	48	63
		悪性	6	8	7	2	10	11	4	5	6	2	5	8
	総腫瘍数	48	29	30	18	32	42	81	58	68	52	53	71	
	担腫瘍動物数	良性	28	13	21	8	14	19	47	33	30	32	31	41
		悪性	6	10	7	3	10	9	5	3	8	2	5	9
担腫瘍動物数	34	23	28	15	24	28	52	36	38	34	36	50		

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 \*\* = p < 0.05, \*\*\* = p < 0.01 (Fisher 検定)

担腫瘍動物数 (悪性) : 1個以上の悪性腫瘍を有する動物数。 担腫瘍動物数 (良性) : 良性腫瘍のみを有する動物数。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 3. 参考

#### エトフメセートのラットを用いた1年間反復経口毒性/発がん性併合試験

(毒性資料 No. 原体-参考1)

試験機関：

報告書作成年：1995年

本試験成績提出の背景：

申請者は本試験成績の利用権は有するものの、所有権は有さない。しかし、EUにおける本検体の評価(2002年)において、本試験がADIの設定根拠となっている。その評価においては、1000ppm以上で肝臓に対する影響がみられたことから、100ppm(7mg/kg/日)を本試験の無毒性量としている。しかしながら下記に示すように、肝臓に関連した毒性影響は雌雄ともにいずれの投与群でも認められなかった。従って申請者は雌雄ともに1000ppmを本試験の無毒性量と考える。また、イヌの2年間反復経口投与毒性試験(資料 No. 原体-21)で、より低い無毒性量が設定されているため、本試験成績がADI設定の根拠にはならないものとする。

検体の純度：

試験動物：ウイスター系ラット

(投与開始時約6週齢、体重 雄 76-126 g、雌 70-122 g)

本試験群；1群雌雄各50匹。0、100、1000、10000ppmの4群 24ヶ月時屠殺

衛星群；対照群1群(雌雄各10匹)、10000ppm群(1群雌雄各20匹)12ヶ月時屠殺

試験期間：投与期間2年間(1991年10月24日-1993年10月30日)

試験方法：検体の所定量を粉末飼料に混ぜ、衛星群は12ヶ月間、本試験群は24ヶ月間にわたり随時摂取させた。衛星群は12ヶ月時に屠殺し、非腫瘍性病変を検査した。

試験項目及び試験結果：

#### 1. 生死及び臨床症状

毎日2回、生死及び臨床症状を観察した。

本試験群、衛星群ともに臨床症状に検体に起因する変化は認められなかった。

衛星群では死亡はみられなかった。

本試験群の生存率に影響はみられなかった。本試験群の10000ppm群雄では平均生存期間\*が対照群に比べ有意に低下した。この他の群に変化はみられなかった。

\*申請者註) 報告書では life expectancy とされているが、計算式からみて『平均生存期間』と判断し、抄録にはそのように表記した。また、雄の10000ppm群でみられた『平均生存期間』の統計学的に有意な短縮は死亡数に差がみられなかったことから、毒性学的な意義は低いものと考え、また用量に明瞭な関連性がないことから、検体投与の影響とは考えなかったと判断した。

なお、“life expectancy”については、毒性学の分野で一般的に用いられる用語ではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1 平均生存期間 本試験群：24ヶ月投与

(ppm)	雄				雌			
	0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
群全体の平均生存時間	693	672	688	↓648	672	676	681	671

↓: p<0.05 t-test.

## 2. 体重

本試験群、衛星群ともに体重は13週目までは毎週、その後は月1回測定した。

本試験群、衛星群ともに雄の体重の推移に投与による明白な影響はみられなかった。雌では本試験群、衛星群ともに10000ppm群で4週目から対照群と比べ体重がやや低値を示し、本試験群の雌10000ppm群では最大で対照群と比べ19%低値であり、試験期間を通じた増体重も有意に低下(24%)した。その他の群では体重に投与の影響はみられなかった。

図 1. 体重推移

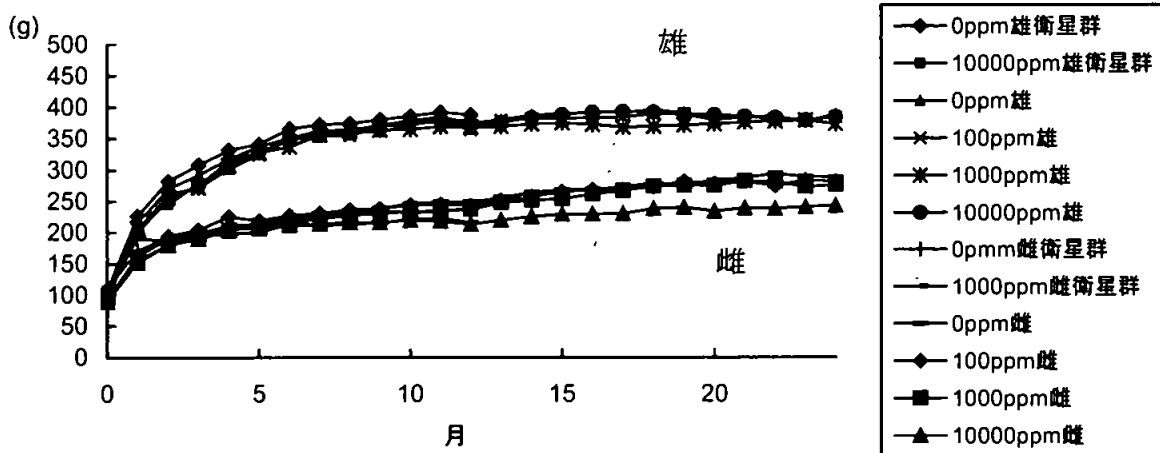


表 2 体重増加量

(ppm)	雄						雌					
	12ヶ月		24ヶ月投与				12ヶ月		24ヶ月投与			
	0	10000	0	100	1000	10000	0	10000	0	100	1000	10000
体重増加量 g	281	272	294	292	274	288	131	114	203	190	186	↓154
対照群に対する%	100	97	100	99	93	98	100	87	100	94	92	76

↓ p<0.05 Dunnet 検定.

### 3. 摂餌量および検体摂取量

本試験群、衛星群ともに摂餌量は13週目までは毎週、その後は月1回測定した。

雄では摂餌量が投与群で用量に伴って増加する傾向がみられ、本試験群の10000ppm群では対照群と比べ時に有意に増加した。雌では変化はあきらかではなかった。

摂餌量から算出した検体摂取量を示す。

表3. 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与期間		12ヶ月投与		24ヶ月投与		
投与量(ppm)		10000		100	1000	10000
検体摂取量 mg/kg 体重	雄	726.8		6.9	69.0	715.2
	雌	725.2		9.8	100.5	1168.8

### 4. 臨床検査

本試験群について、後眼窩静脈叢から採血し、以下の検査を実施した。

#### 4-1. 血液学的検査

3、6、12、18、24ヶ月時に本試験群の各群雌雄20匹を対象に、以下の測定を行った。

ヘマトクリット、ヘモグロビン量、白血球数、赤血球数、凝固時間(キャピラリー法)。白血球分画は対照群と10000ppm群について検査した。

以下に示す統計学的有意差が認められた。しかしこれらの変化はいずれも一過性であり、関連するその他の所見がみられないことから、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

表4. 血液学的検査(有意差の認められた項目)

性別	雄																				
	100				1000					10000											
投与量(ppm)																					
検査時期(週)	13週	6M	12M	18M	13週	6M	12M	18M	24M	13週	6M	12M	18M	24M							
白血球数											↑113										
赤血球				↑112			↑112	↑112					↑107								
ヘモグロビン			↑104				↑107		↑108												
ヘマトクリット							↑110				↑108	↑112									
凝固時間	↑110	↓86			↑113	↓83				↑112											
白血球:好中球	/				/									↓86							
リンパ球																				↑109	
好塩基球																		↑150			

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 4. 血液学的検査、続き (有意差の認められた項目)

性別	雌										
	100				1000			10000			
投与量 (ppm)											
検査時期 (週)	13週	6M	12M	24M	13週	12M	18M	6M	12M	18M	24M
白血球数			↑ 121	↓ 75			↑ 128		↑ 126		
赤血球											↓ 92
ヘモグロビン	↑ 106				↑ 109	↑ 103			↑ 104		
ヘマトクリット										↓ 87	
凝固時間		↓ 78						↓ 81			
白血球:好中球	/				/						
リンパ球											
好塩基球											

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnett 検定による)。

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。

#### 4-2. 臨床生化学的検査

6、12、18、24ヶ月時に本試験群の各群雌雄 10 匹を対象に、以下の項目について測定した。

総蛋白、糖、尿素、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)、アルブミン (Alb)、アルカリホスファターゼ (ALP)、GGT

表 5. 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄									
	100	1000				10000				
投与量 (ppm)										
検査時期 (週)	6M	6M	12M	18M	24M	6M	12M	18M	24M	
ALP	↑ 140			↓ 80				↓ 83		
AST										
ALP						↓ 64	↓ 68			
総蛋白				↓ 94				↓ 94		
Alb		↑ 106	↑ 117			↑ 109	↑ 110			
尿素								↑ 110		
血糖					↓ 87	↑ 115			↓ 84	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 5. 血液生化学的検査、続き (有意差の認められた項目)

性別	雌											
	100				1000				10000			
投与量 (ppm)												
検査時期 (週)	6M	12M	18M	24M	6M	12M	18M	24M	6M	12M	18M	24M
ALP												
AST			↑ 123									
ALP		↑ 134	↑ 163	↑ 143								
GGT								↓ 32				↓ 2
総蛋白					↓ 95							↓ 95
Alb									↓ 95		↓ 94	
尿素	↑ 113		↑ 114							↓ 86		
血糖				↑ 114	↓ 92	↓ 89	↑ 112		↓ 91			↑ 114

↑ ↓ : P<0.05 (Dunnett 検定による)

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。

上記の統計学的有意差が認められた変化は、用量と関連していないか、あるいは検査の時期を通じては認められず、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

## 6. 尿検査

本試験群を対象に、13 週、6、12、18 および 24 カ月時に腹部を圧迫して採尿し、以下の項目に分析した。

白血球、蛋白、ウロビリノーゲン、亜硝酸イオン、糖、ビリルビン、pH、ケトン体、赤血球、尿量、外観、沈渣、

僅かな変動はみられたが、一貫して用量に関連した差は認められず、検体投与に起因する変化は認められなかった。

## 7. 剖検

12 ヶ月後に衛星群、24 ヶ月後に本試験群の計画屠殺動物を剖検した。また本試験群の途中死亡・切迫屠殺動物についても剖検した。結果を以下に示す。

### 12 ヶ月屠殺時 衛星群 剖検所見

いずれの変化も投与群で増加は見られず、検体の影響とは認められなかった。

### 途中死亡・切迫屠殺動物 本試験群 剖検所見

いずれの変化も発生頻度に統計学的有意差は認められず、また通常認められる所見であり、用量との関連性、あるいは関連するその他の所見は見られないことから、検体投与によるものとは考えられなかった。



## 本試験群 計画屠殺時 剖検所見

いずれの変化も発生頻度に群間差はみられず、また通常認められる所見であり、用量との関連性、あるいは関連するその他の所見は見られないことから、検体投与によるものとは考えられなかった。

### 8. 臓器重量

本試験群、衛星群ともに計画屠殺時に、各群の動物番号の少ない順に各 10 匹から、腎、副腎、脳、精巣及び卵巣の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

いずれの項目にも統計学的に有意な群間差は認められず、検体投与に起因する変化は認められなかった。

### 9. 病理組織学的検査

全群の全動物から以下の臓器を採取した。

肝、腎、脾、心、肺、副腎、脳、精巣及び卵巣、胸腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、リンパ節、気管、唾液腺、食道、胃、腸、膵臓、膀胱、子宮、前立腺、皮膚、胸骨、眼、大腿筋、坐骨、大腿骨、骨髓スメア、雌の乳腺、脊髄、腫瘤切片は HE 染色した。

#### 9-1. 衛星群

表 6. 衛星群の病理組織学的所見 (12 ヶ月時剖検)

(ppm)	雄		雌	
	0	10000	0	10000
検査動物数	10	20	10	20
結腸 リンパ様増生	2	4	5	4
肝臓 脂肪性変性	2	1	3	1
明細胞巣	8	7	3	3
血管嚢胞性拡張	2	7	4	4
下顎リンパ節 リンパ細胞増生	2	4	7	1
腎臓 リンパ細胞浸潤	5	2	7	5

対照群と投与群の間で差は認められず、検体の影響とは考えられなかった。

#### 9-2. 本試験群 非腫瘍性病変(表 8)

本試験で認められた非腫瘍性病変は頻度、程度において対照群と投与群の間で差は認められず、検体の影響とは考えられなかった。

#### 9-3. 本試験群 腫瘍性病変(表 7、9、10、11)

腫瘍の発現率、種類、良悪、部位について分類した。

投与群の原発性腫瘍の分布からは、投与に起因した変動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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 7 良性、悪性腫瘍を有する動物数 (本試験群 動物数 50)

性	雄				雌			
	0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
用量 (ppm)								
	途中死亡動物							
試験動物数	21	29	21	27	25	23	23	22
腫瘍を有する動物数	11	19	13	14	15	13	10	6
良性腫瘍数	10	24	11	13	6	10	13	5
悪性腫瘍数	6	6	8	5	8	10	3	3
転移性腫瘍数	2	3	2	5	5	4	1	2
	最終屠殺動物							
試験動物数	29	20	27	23	25	25	27	28
腫瘍を有する動物数	25	13	19	12	22	22	24	13
良性腫瘍数	24	13	13	17	27	18	22	15
悪性腫瘍数	17	5	10	3	9	11	10	2
転移性腫瘍数	2	2	0	1	3	1	1	0
	全動物							
試験動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍を有する動物数	36	32	32	26	37	35	34	↓ 19
総腫瘍数	57	48	42	38	50	49	48	25
良性腫瘍を有する動物数	34	37	24	30	35	28	35	20
悪性腫瘍を有する動物数	23	11	18	8	15	21	13	5
良/悪性腫瘍を有する動物数	21	16	10	12	13	14	14	6

↓ p<0.05 (Z-test)

以上、10000ppm 群の雌で増体重が減少した。従って本検体の毒性は低く、無毒性量は雌雄ともに 1000ppm (雄 69.0mg/kg/日) (雌 100.5mg/kg/日) と判断された\*。

本検体に発がん作用は認められなかった。

申請者註

雄では何れの群でも検体による毒性影響がみられなかったことから、無毒性量は雄では 10000ppm (715.2mg/kg/日) を、雌では 10000ppm で増体重抑制がみられたため、1000ppm (100.5mg/kg/日) 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 8. 主な非腫瘍性病変

性別		雄				雌			
(ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
途中死亡・ 切迫屠殺動物	検査動物数	21	29	21	27	25	23	23	22
	結腸 リンパ球増生	0	2	3	4	4	1	4	4
	肝臓 脂肪変性	3	4	2	2	4	2	1	1
	出血	3	9	4	1	5	3	2	2
	明細胞巣	7	6	8	2	4	6	3	0
	明細胞 領域	8	14	5	2	2	4	1	3
	萎縮肝細胞	1	3	1	3	0	4	1	1
	肺 浮腫	4	0	0	2	0	0	0	2
	出血	5	3	2	2	0	1	1	1
	脾臓 リンパ球増生	1	3	1	0	4	3	1	4
	縦隔リンパ節 浮腫	0	4	2	6	1	0	3	1
	出血	4	7	8	11	8	5	3	4
	下顎リンパ節 出血	2	2	2	3	3	4	1	1
	腎臓 尿細管腎炎	2	6	4	4	1	2	3	3
	精巣 変性	6	7	5	9	—	—	—	—
	前立腺 嚢胞	11	17	14	14	—	—	—	—
	脳 化膿性髄膜炎	1	2	1	2	3	0	2	1
	副腎 皮質空胞化	1	0	1	8	4	1	0	4
	血液嚢胞	2	0	1	0	7	5	5	6
	最終屠殺動物	検査動物数	29	20	27	23	25	25	27
結腸 リンパ球増生		9	0	0	9	7	0	0	10
肝臓 脂肪変性		0	4	2	1	5	3	4	8
出血		1	0	0	0	1	1	0	0
好塩基性の領域		8	6	7	2	0	4	1	5
明細胞巣		23	12	11	11	16	12	13	3
明細胞 領域		25	8	11	10	12	9	8	1
萎縮肝細胞		0	0	0	1	0	1	0	0
肺 出血		0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓 リンパ球増生		0	0	0	0	1	0	0	0
縦隔リンパ節 浮腫		1	0	1	3	0	0	3	1
出血		8	0	2	3	7	0	1	8
リンパ球増生		2	2	5	3	0	0	2	2
下顎リンパ節 出血		2	0	3	3	3	7	2	4
リンパ球増生		9	7	3	3	6	5	4	3
腎臓 尿細管腎炎		3	0	0	1	4	0	0	3
精巣 変性		10	7	2	4	—	—	—	—
前立腺 嚢胞		18	1	2	17	—	—	—	—
副腎 空胞化		5	0	0	1	4	0	0	3
血液嚢胞		1	0	0	0	9	0	0	8

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性別		雄				雌			
		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
(ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000
全動物	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	結腸 リンパ球増生	9	2	3	13	11	1	4	14
	肝臓 脂肪変性	3	8	4	3	9	5	5	9
	出血	4	9	4	1	6	4	2	2
	好塩基性の領域	8	6	7	2	0	4	1	5
	明細胞巢	30	18	19	13	20	18	16	3
	明細胞 領域	33	22	16	12	14	13	9	4
	萎縮肝細胞	1	3	1	4	0	5	1	1
	肺 浮腫	4	0	0	2	0	0	0	2
	出血	5	3	2	3	0	1	1	1
	脾臓 リンパ球増生	1	3	1	0	5	3	1	4
	縦隔リンパ節 浮腫	1	4	3	9	1	0	6	2
	出血	12	7	10	14	15	5	4	12
	リンパ球増生	2	2	5	3	0	0	2	2
	下顎リンパ節 出血	4	2	5	6	6	11	3	5
	リンパ球増生	9	7	3	3	6	5	4	3
	腎臓 尿細管腎炎	5	6	4	5	5	2	3	6
	精巣 変性	16	14	7	13	—	—	—	—
	前立腺 嚢胞	29	18	16	31	—	—	—	—
	脳 化膿性髄膜炎	1	2	1	2	3	0	2	1
	副腎 皮質空胞化	6	0	1	9	8	1	0	7
血液嚢胞	3	0	1	0	16	5	5	14	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 9. 腫瘍性病変 途中死亡・切迫屠殺動物

性別		雄				雌					
用量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000		
検査数		21	29	21	27	25	23	23	22		
途中死亡・切迫屠殺動物	唾液腺	所見 \ 検査数	21	28	20	27	25	23	23	22	
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	脾臓	所見 \ 検査数	21	29	20	27	25	23	23	22	
		島細胞腺腫 (B)	0	1	2	1	0	0	1	0	
	肝	所見 \ 検査数	21	29	21	27	25	23	23	22	
		胆管癌 (M)	0	0	1	1	1	1	0	0	
		肝細胞腺腫 (B)	6	13	5	3	3	5	5	1	
		肝細胞癌 (M)	4	4	5	0	1	3	0	0	
	肺	所見 \ 検査数	21	29	21	27	25	23	23	22	
		気管支肺胞腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		膀胱	所見 \ 検査数	21	29	21	23	25	22	23	21
			乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1
	精巣	所見 \ 検査数	21	29	21	27					
		ライディツヒ細胞腫瘍 (B)	0	0	0	1					
	子宮	所見 \ 検査数					25	23	22	22	
		腺癌 (M)					0	1	0	0	
	甲状腺	所見 \ 検査数	20	28	20	26	25	21	23	22	
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	副甲状腺	所見 \ 検査数	9	8	5	6	4	2	4	7	
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
下垂体	所見 \ 検査数	20	29	20	26	25	23	22	21		
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0		
	腺腫 (B)	2	5	0	4	3	2	4	1		
副腎	所見 \ 検査数	21	28	21	27	25	22	23	22		
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	0	0		
	皮質癌 (M)	0	0	0	1	0	1	0	0		
眼	所見 \ 検査数	21	28	21	27	25	23	23	22		
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0		
	乳腺	所見 \ 検査数					19	14	18	17	
腺腫 (B)						0	0	3	0		
腺癌 (M)						0	1	0	0		
乳頭腺癌 (M)						0	1	0	0		
皮膚	所見 \ 検査数	21	29	21	27	25	23	23	21		
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0		
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1		
全身性	所見 \ 検査数	21	29	21	27	25	23	23	22		
	中皮腫 (M)	1	0	2	1	2	0	0	1		

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 10. 腫瘍性病変 最終屠殺動物

性別		雄				雌				
用量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	
検査数		29	20	27	23	25	25	27	28	
最終屠殺動物	結腸	所見 \ 検査数	29	0	0	23	25	0	0	28
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	所見 \ 検査数	29	0	0	21	25	1	0	28
		島細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0
	肝	所見 \ 検査数	29	17	23	23	25	24	27	28
		胆管癌 (M)	0	0	0	0	2	1	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	10	9	10	7	11	11	15	7
		肝細胞癌 (M)	14	4	9	2	5	8	5	1
		胆管腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	所見 \ 検査数	29	3	8	23	25	5	5	28
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		未分化癌	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見 \ 検査数	29	7	4	23				
		ライディツヒ細胞腫瘍 (B)	2	1	0	2				
	子宮	所見 \ 検査数					25	14	12	28
		腺癌 (M)					0	0	1	1
	下垂体	所見 \ 検査数	29	0	2	23	25	6	5	27
		腺腫 (B)	2	0	0	4	10	5	3	4
	副腎	所見 \ 検査数	29	3	3	22	25	1	2	28
皮質腺腫 (B)		0	0	0	0	2	1	1	1	
褐色細胞腫 (B)		8	3	3	4	2	0	0	1	
胸腺	所見 \ 検査数	29	0	0	22	24	0	0	28	
	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
乳腺	所見 \ 検査数					24	20	13	23	
	腺腫 (B)					0	1	3	2	
	腺癌 (M)					1	1	3	0	
空腸	所見 \ 検査数	29	1	0	23	25	0	1	28	
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
直腸	所見 \ 検査数	29	0	0	23	25	1	0	28	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
皮膚	所見 \ 検査数	29	3	0	23	25	6	3	28	
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
全身性	所見 \ 検査数	29	20	27	23	25	25	27	28	
	中皮腫 (M)	1	0	0	0	2	0	0	0	

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 11. 腫瘍性病変 全動物

性別		雄				雌				
用量 (ppm)		0	100	1000	10000	0	100	1000	10000	
検査数		50	50	50	50	50	50	50	50	
全 動 物	唾液腺	所見 \ 検査数	21	29	20	27	25	23	23	22
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	結腸	所見 \ 検査数	29	0	0	23	25	0	0	28
		腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓	所見 \ 検査数	50	29	20	48	50	24	23	50
		島細胞腺腫 (B)	1	1	2	1	1	0	1	0
	肝	所見 \ 検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
		胆管癌 (M)	0	0	1	1	3	2	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	16	22	15	10	14	16	20	8
		肝細胞癌 (M)	18	8	14	2	6	11	5	1
		胆管腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見 \ 検査数	50	50	44	50	50	47	50	50
		腺癌 (M)	2	0	0	0	0	0	0	0
		未分化癌	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱	所見 \ 検査数	21	29	21	23	25	22	23	21
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1
	精巣	所見 \ 検査数	50	36	25	50				
		ライディッチ細胞腫瘍 (B)	2	1	0	3				
	子宮	所見 \ 検査数					50	37	34	50
		腺癌 (M)					0	1	1	1
		平滑筋腫 (B)					0	0	0	1
	甲状腺	所見 \ 検査数	20	28	20	26	25	21	23	22
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副甲状腺	所見 \ 検査数	9	8	5	6	4	2	4	7
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見 \ 検査数	49	29	22	49	50	29	27	48
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺腫 (B)	4	0	0	8	13	7	7	5
副腎	所見 \ 検査数	50	32	24	49	50	23	25	50	
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	2	3	1	1	
	皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
眼	所見 \ 検査数	21	28	21	27	25	23	23	22	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0	
	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
胸腺	所見 \ 検査数	29	0	0	22	24	0	0	28	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺	所見 \ 検査数					43	34	31	40	
	腺腫 (B)					0	1	6	2	
	乳頭腺癌 (M)					1	2	3	0	
直腸	所見 \ 検査数	29	0	0	23	25	1	0	28	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
皮膚	所見 \ 検査数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	
全身性	所見 \ 検査数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	中皮腫 (M)	2	0	2	1	4	0	0	1	

(M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍 Peto検定で有意差なし

## エトフメセートのマウスを用いた発がん性試験

(毒性資料No.原体-25)

試験機関：

報告書作成年： 1992年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物： ICR系マウス Cr1 : (CD-1)BR(VAF plus)

[試験開始時約 40 日齢、平均体重 雄 24-34g, 雌 18-27g]

1 群雌雄各 50 匹

投与期間： 約 19 カ月間 (81 週間、1989 年 10 月 5 日～1991 年 4 月 30 日)

### 【試験方法】

検体を 0 (対照群)、1000、3000 及び 10000ppm となるように粉末飼料に混ぜ 18 カ月間マウスに投与した。検体を混入した飼料は週毎に調製した。

### 【試験項目及び試験結果】

#### 1) 臨床症状

動物を少なくとも 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回) 観察し、臨床症状と異常を記録した。各個体の詳細な検査は週 1 回実施した。

その結果、全ての用量群において、臨床症状、行動及び腫瘍の発生に検体投与に関連した所見は認められなかった。

#### 2) 死亡率 (表 1, 図 1, 2)

本検体の投与は、10000ppm 群まで雌雄共に、死亡率に関して影響を示さなかった。

表 1. 死亡率 (80 週までの死亡数から求めた%)

投与量 (ppm)		0	1000	5000	10000
死亡率 (%)	雄	14	12	34	22
	雌	20	34	16	27



図 1. 生存曲線(雄)

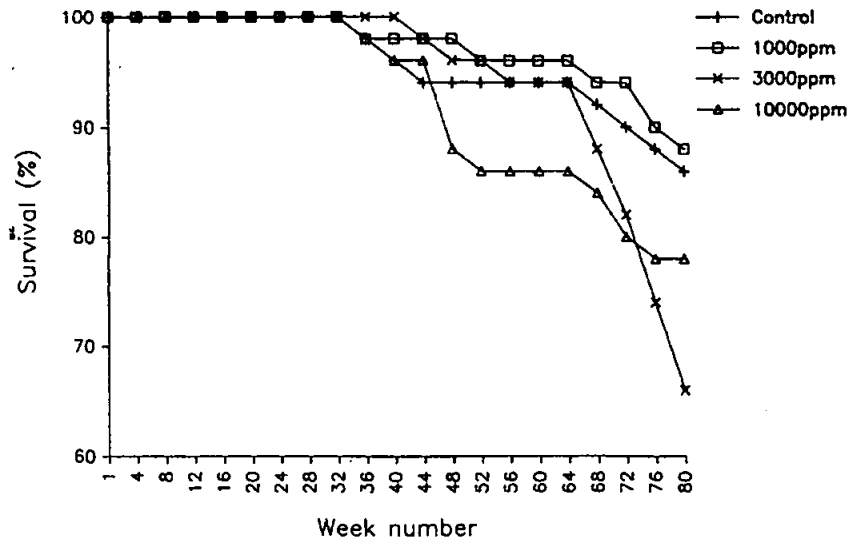
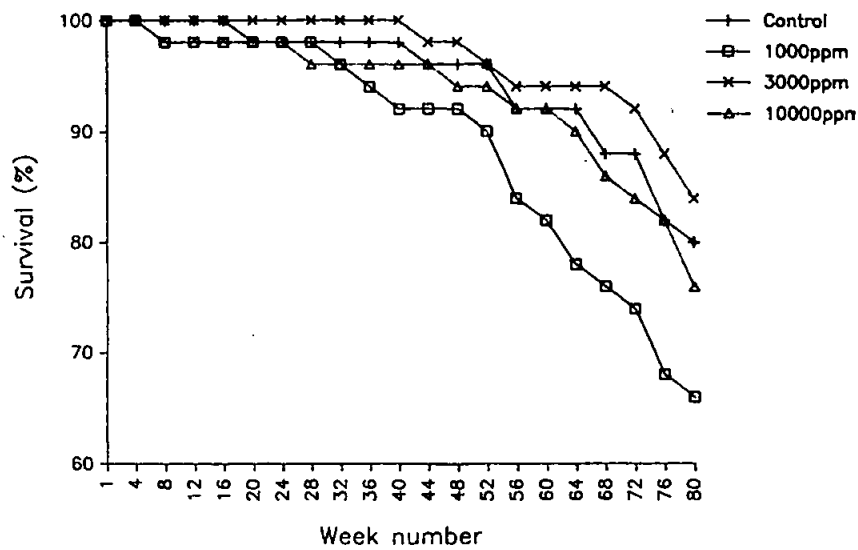


図 2. 生存曲線(雌)



3) 体重(図 3, 図 4)

投与日、開始前から 16 週まで週 1 回、その後は 4 週に 1 回、生存動物の体重を測定した。更に、臓器重量の対体重比の算出のため、計画屠殺直前に体重を測定した。

雌雄ともに全用量群で体重に変化は認められなかった。

図 3. 体重(雄)

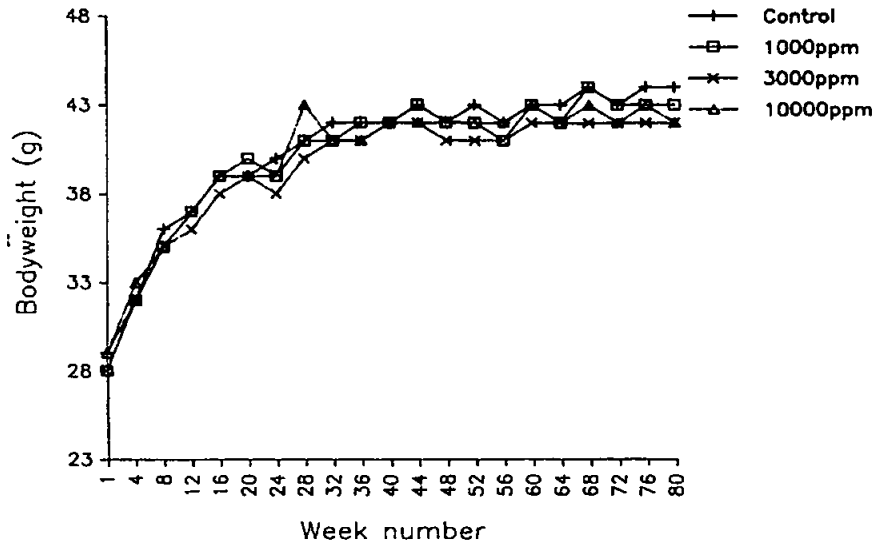
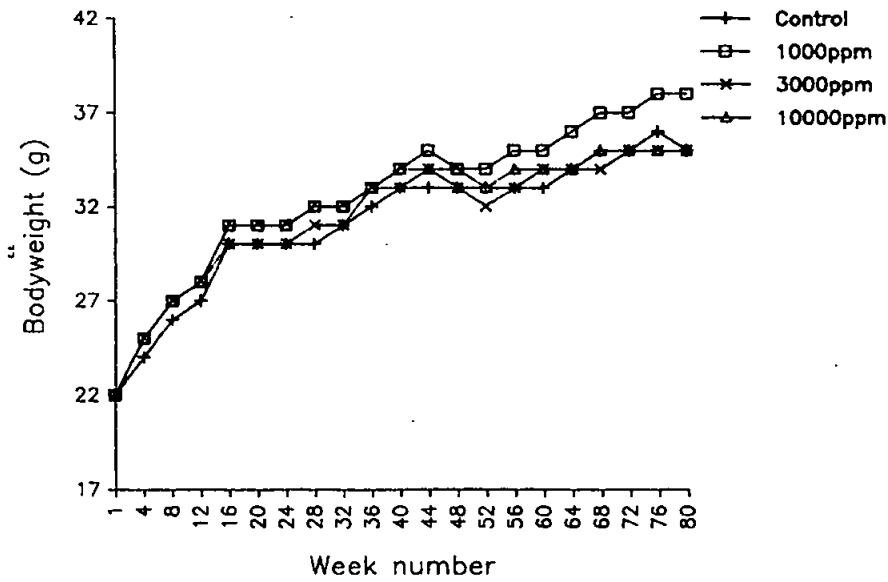


図 4. 体重(雌)



4) 摂餌量及び検体摂取量 (表 2)

摂餌量を 16 週まで週 1 回の間隔で、その後は 4 週に 1 回の間隔で測定し、これを基に検体摂取量を算定した。

摂餌量は全ての投与群で対照群と同様であった。以下に検体摂取量(mg/kg/日)を示す。

表 2. 検体摂取量(mg/kg/日)

投与量(ppm)		1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	161	477	1601
	雌	204	644	2145

#### 5) 血液学的検査

各群の番号の低い順に雌雄各 10 例の非絶食の動物について 52 週及び 80 週に血液塗抹標本を作成し、対照群及び高用量群について白血球分画を行った。

統計学的な有意性はみられず、投与との関連性が疑われた項目は認められなかった。

#### 6) 剖検

途中死亡動物及び 18 ヶ月投与した最終屠殺動物の全動物を剖検した。

雄で皮膚の黄色の汚れが用量に伴って僅かに増加し、10000ppm 群における黄色の汚れの増加は統計学的有意差を伴っていた。しかし雌には変化は認められず、毒性学的に重要なものとは考えられなかった。

表 3. 主な剖検所見

性別	雄				雌			
	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
皮膚	50	50	50	50	50	50	50	50
黄色の汚れ	12	15	17	↑26	16	14	9	14

↑ $p < 0.01$  Fisher 検定。申請者実施。

#### 7) 臓器重量

全例の脳、腎臓、肝臓、及び精巣の重量を測定し、対体重比も算出した。

統計学的有意差の見られた項目を以下に示す。肝臓の実重量及び対体重比は対照値に比較して雌で増加し、実重量は全投与群で、対体重比は 3000 及び 10000ppm 群で有意差が認められた。雌の 1000ppm 群における肝臓重量の増加は対体重比には有意差がみられなかったことから、毒性学的に重要なものとは考えられなかった。雄の 3000ppm 群でみられた肝臓重量及び腎臓実重量の低下は用量との関連性が認められないことから、偶発的なものと考えられた。その他の測定臓器では統計学的な有意差も認められず、対照群と同様であった。

表 4. 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性別		雄			雌		
		1000	3000	10000	1000	3000	10000
腎臓	実重量		↓92				
	対体重比						
肝臓	実重量		↓85		↑112	↑122	↑126
	対体重比		↓88			↑117	↑127

↑↓ : P<0.05, ↓↑ : P<0.01, t-test

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

#### 8) 病理組織学的検査 (表 5 ~ 9)

途中死亡した動物や切迫屠殺動物及び最終屠殺動物について以下の臓器、組織について緩衝ホルマリンに保存した。

副腎、大動脈、胸骨、脳、盲腸、結腸、精巢上体、食道、眼 (視神経を含む)、胆のう、心臓、大腿骨、腎臓、肝臓、肺、リンパ節 (下顎、腸間膜)、乳腺、筋肉、坐骨神経)、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、精のう、皮膚、十二指腸、空腸、回腸、脾臓、胃、精巢、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮 (頸部を含む)、膈、鼻腔、唾液腺、舌、全ての腫瘍及び腫瘍、肉眼的異常部位。

舌及び大腿骨を除き、対照群と高用量群の上記全臓器、組織について病理標本作製し、病理組織学的検査を行った。また、肺、肝臓、腎臓及び脾臓については全動物について検査した。

##### (1) 非腫瘍性病変 (表 8)

投与に関連した変化は認められなかった。

##### (2) 腫瘍性病変 (表 5 ~ 7)

腫瘍を有する動物数 (表 5)、良性及び悪性腫瘍の発生頻度 (表 6) に差は認められなかった。また、腫瘍動物の発生における経時的変化 (表 7) に用量依存性は認められなかった。

表 5. 良性、悪性腫瘍を有する動物数 (最終計画屠殺用動物 動物数 50)

性	雄				雌			
	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
用量 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
	途中死亡動物							
試験動物数	9	6	18	11	11	17	8	13
腫瘍を有する動物数	9	2	13	5	15	13	20	10
良性腫瘍のみを有する動物数	4	0	5	0	9	5	9	5
悪性腫瘍のみを有する動物数	5	2	6	5	5	7	9	4
良/悪性腫瘍を有する動物数	0	0	2	0	1	1	2	1
	最終屠殺動物							
試験動物数	41	44	32	39	39	33	41	37
腫瘍を有する動物数	15	18	16	16	6	6	3	11
良性腫瘍のみを有する動物数	9	12	13	11	0	0	0	1
悪性腫瘍のみを有する動物数	4	6	2	3	6	6	3	8
良/悪性腫瘍を有する動物数	2	0	1	2	0	0	0	2
	全動物							
試験動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍を有する動物数	24	20	29	21	21	19	23	21
良性腫瘍のみを有する動物数	13	12	18	11	9	5	9	6
悪性腫瘍のみを有する動物数	9	8	8	8	11	13	12	12
良/悪性腫瘍を有する動物数	2	0	3	2	1	1	2	3

表 6. 全動物の腫瘍数

性	雄				雌			
	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
用量 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
良性腫瘍数	15	13	20	17	9	6	11	10
悪性腫瘍数	12	9	11	10	13	15	14	15
総腫瘍数	27	22	31	27	22	21	25	25

表 7. 腫瘍を有する動物の経時的発生数

性	雄				雌			
	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
用量 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
途中死亡動物数	9	6	18	11	11	17	8	13
腫瘍を有する動物数	9	2	11	5	6	6	3	9
週								
5~12								
13~25								
26~38	1							
39~51	2		2	3		1	1	1
52~64					2	3		2
65~77	3	2	7	2	3	1	1	4
78~剖検	3		2		1	1	1	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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 80 週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、3000 及び 10000ppm の雌で肝臓重量の増加が認められた。その他の項目はいずれも検体投与による影響を受けなかった。本剤の雌雄マウスに対する無毒性量は、雄 10000 ppm(1601mg/kg/日)、雌 1000ppm(204mg/kg/日)と考えられた。本剤に発がん作用は認められなかった。

表 8. 主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
	所見\検査動物数	9	6	18	11	11	17	8	13
死亡・ 切迫 殺動物	副腎	9	6	18	11	11	17	8	13
	紡錘細胞の過形成	1	1	1	0	5	10	6	5
	腎臓	9	6	18	11	11	17	8	13
	皮質のう胞	0	0	0	0	0	2	1	0
	肝臓	9	6	18	11	11	17	8	13
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	1	1	0	0
	慢性炎症	0	0	0	0	2	1	0	0
	脾臓	9	6	18	11	11	17	8	12
	ヘモジデリン沈着	1	1	2	1	1	1	0	0
	卵巣	/	/	/	/	11	17	8	13
	濾胞のう胞	/	/	/	/	5	9	6	7
	子宮	/	/	/	/	11	17	8	13
	のう胞性内膜過形成	/	/	/	/	9	10	7	6
	所見\検査動物数	41	44	32	39	39	33	42	37
最終 屠殺 動物	副腎	41	1	1	39	39	1	1	37
	紡錘細胞の過形成	8	0	1	6	29	0	1	32
	腎臓	41	42	31	39	39	33	41	37
	皮質のう胞	8	9	5	4	9	2	1	4
	肝臓	41	44	32	39	39	33	42	37
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	5	6	4	6
	慢性炎症	5	7	4	3	6	7	7	10
	肝細胞空胞化	14	12	5	8	1	1	3	0
	脾臓	41	44	32	39	39	33	42	37
	ヘモジデリン沈着	8	9	8	8	9	7	10	9
	卵巣	/	/	/	/	39	31	39	37
	濾胞のう胞	/	/	/	/	30	23	27	23

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 8. 主要な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	副腎	50	7	19	50	50	18	9	50
	紡錘細胞の過形成	9	1	2	6	34	10	7	37
	腎臓	50	48	49	50	50	50	49	50
	皮質ののう胞	8	9	5	4	9	4	2	4
	肝臓	50	50	50	50	50	50	50	50
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	6	7	4	6
	慢性炎症	5	7	4	3	8	8	7	10
	肝細胞空胞化	14	12	5	8	1	1	3	0
	脾臓	50	50	50	50	50	50	50	49
	ヘモジデリン沈着	9	10	10	9	10	8	10	9
	卵巣	/	/	/	/	50	48	47	50
	濾胞のう胞	/	/	/	/	35	32	33	30
	子宮	/	/	/	/	50	45	45	50
	のう胞性内膜過形成	/	/	/	/	9	10	7	6

Fisher 検定、全動物のみ。申請者実施。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 9-1. 腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
	所見\検査動物数	9	6	18	11	11	17	8	13
死 ・ 切 迫 殺 動 物	肝臓	9	6	18	11	11	17	8	13
	血管肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞腺腫 (b)	2	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	9	6	18	11	11	17	8	13
	腺腫 (b)	1	0	2	0	0	0	0	1
	肺癌 (m)	2	1	2	2	0	1	1	1
	唾液腺	9	6	18	11	11	17	8	13
	筋上皮腫瘍 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	9	6	18	11	11	17	8	12
	血管腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	9	6	18	11	/	/	/	/
	間質細胞腺腫 (b)	0	0	1	0	/	/	/	/
	副腎	9	6	18	11	11	17	8	13
	皮質腺腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	頭蓋骨	0	0	0	0	0	1	1	0
	腺癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	/	/	/	/	11	17	8	13
	平滑筋腫 (b)	/	/	/	/	0	0	0	1
	骨								
	骨肉腫 (m) 後肢	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下組織	1	0	2	1	5	1	1	2
	乳腺腺癌 (m)	0	0	0	0	1	0	0	1
	腹腔内	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	頸部								
	平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
全身腫瘍									
悪性リンパ腫 (m)	1	0	2	1	1	2	1	5	
組織球肉腫 (m)	1	0	2	0	2	2	1	1	
単球性白血病 (m)	0	1	0	1	1	1	0	0	

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 Peto検定で有意差なし

表 9-2. 腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
	所見\検査動物数	41	44	32	39	39	33	42	37
最 終 屠 殺 動 物	結腸	41	1	0	39	39	0	0	37
	腺癌 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	のう胞腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	十二指腸	41	0	0	39	39	0	0	37
	腺癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	41	44	32	39	39	33	42	37
	血管腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞腺腫 (b)	5	8	5	8	0	0	2	1
	肝細胞癌 (m)	1	5	1	2	0	0	0	0
	肺	41	44	32	39	39	33	42	37
	腺腫 (b)	4	4	5	4	5	3	2	4
	肺癌 (m)	4	1	1	2	1	1	2	0
	精巣	41	4	4	39				
	間質細胞腺腫 (b)	0	0	1	1				
	副腎	41	1	1	39	39	1	1	37
	紡錘細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質腺腫 (b)	2	0		0	2	0	0	0
	精巣上体	41	1	1	39	/	/	/	/
	平滑筋肉腫 (m)	0	0	0	1	/	/	/	/
	膵臓	41	3	0	39	39	2	2	37
	島細胞腺腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダー氏腺	0	0	1	0	0	1	0	1
	腺腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	39	0	0	39	39	0	1	37
	腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	盲腸	41	0	0	39	39	0	0	37
	乳頭腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脊髄	41	0	0	39	39	0	0	37
	悪性神経鞘腫 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	/	/	/	/	39	28	37	37
	平滑筋腫 (b)	/	/	/	/	1	1	3	0
	血管腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
血管肉腫 (m)	/	/	/	/	0	0	1	0	
腺癌 (m)	/	/	/	/	0	1	0	0	
子宮内膜肉腫 (m)	/	/	/	/	0	0	1	0	
腺腫 (b)	/	/	/	/	0	0	0	1	

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 Peto検定で有意差なし

表 9-2. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
	所見\検査動物数	41	44	32	39	39	33	42	37
最 終 屠 殺 動 物	卵巣	/	/	/	/	39	31	39	37
	血管肉腫 (m)	/	/	/	/	0	0	0	1
	顆粒膜細胞腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
	黄体腫 (b)	/	/	/	/	0	2	0	0
	乳頭状嚢胞腺腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
	包皮腺	7	4	4	3	0	0	1	0
	腺癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨								
	骨腫 (b) 胸骨	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下組織	1	2	2	3	2	1	1	0
	脂肪腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	褐色脂肪腫 (b)	0	0	2	0	0	0	0	0
	乳腺腺癌 (m)	1	0	0	1	0	1	1	0
	繊維肉腫 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺棘細胞腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	頸部								
	平滑筋腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	平滑筋肉腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	全身腫瘍								
	悪性リンパ腫 (m)	2	0	1	0	2	1	2	1
組織球肉腫 (m)	0	0	0	0	1	1	2	3	

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 Peto検定で有意差なし

表 9-3. 腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	結腸	50	7	18	50	50	17	8	50
	腺癌 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	のう胞腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	十二指腸	50	6	18	50	50	17	8	50
	腺癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	50	50	50	50	50	50	50	50
	血管肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞腺腫 (b)	7	8	6	8	0	0	2	1
	肝細胞癌 (m)	1	5	2	2	0	0	0	0
	肺	50	50	50	50	50	50	50	50
	腺腫 (b)	5	4	7	4	5	3	2	5
	肺癌 (m)	6	2	3	4	1	2	3	1
	唾液腺	50	8	18	50	50	17	8	50
	筋上皮腫瘍 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脾臓	50	50	50	48	50	50	50	49
	血管腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	50	50	50	50	/	/	/	/
	間質細胞腺腫 (b)	0	0	2	1	/	/	/	/
	副腎	50	7	19	50	50	18	9	50
	紡錘細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質腺腫 (b)	3	0	0	2	0	0	0	0
	精巣上体	50	7	19	50	/	/	/	/
	平滑筋肉腫 (m)	0	0	0	1	/	/	/	/
	膵臓	50	9	18	50	50	19	10	50
	島細胞腺腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダー氏腺	0	0	1	0	0	2	0	1
	腺腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	48	6	17	50	49	17	9	50
	腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	盲腸	50	5	18	50	50	17	8	50
	乳頭腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
脊髄	50	6	18	50	50	17	8	50	
悪性神経鞘腫 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0	
頭蓋骨	0	0	0	1	0	1	1	1	
腺癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0	

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 Peto検定で有意差なし

表 9-3. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	1000	3000	10000	0	1000	3000	10000
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
全	子宮	/	/	/	/	50	45	45	50
	平滑筋腫 (b)	/	/	/	/	1	1	3	1
	血管腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
	血管肉腫 (m)	/	/	/	/	0	0	1	0
	腺癌 (m)	/	/	/	/	0	1	0	0
	子宮内膜肉腫 (m)	/	/	/	/	0	0	1	0
	腺腫 (b)	/	/	/	/	0	0	0	1
	卵巣	/	/	/	/	50	50	47	50
	血管肉腫 (m)	/	/	/	/	0	0	0	1
	顆粒膜細胞腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
	黄体腫 (b)	/	/	/	/	0	2	0	0
	乳頭状嚢胞腺腫 (b)	/	/	/	/	0	0	1	0
動	包皮腺	9	4	8	3	0	0	1	0
	腺癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨								
	骨腫 (b) 胸骨	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨肉腫 (m) 後肢	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下組織	2	2	4	4	7	2	2	2
	脂肪腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	褐色脂肪腫 (b)	0	0	2	0	0	0	0	0
	乳腺腺癌 (m)	1	0	0	1	1	1	1	1
	繊維肉腫 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺棘細胞腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	物	腹腔内	0	0	0	1	0	0	0
骨肉腫 (m)		0	0	0	1	0	0	0	0
頸部									
平滑筋腫 (b)		0	0	0	0	1	0	0	0
平滑筋肉腫 (m)		0	0	0	0	0	1	0	1
全身腫瘍		50	50	50	50	50	50	50	50
悪性リンパ腫 (m)		3	0	3	1	3	6	3	6
組織球肉腫 (m)		1	0	2	0	3	3	3	4
単球性白血病 (m)		0	1	0	1	1	1	0	0

(m) : 悪性腫瘍 (b) : 良性腫瘍 Peto検定で有意差なし

(12) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

エトフメセートのラットを用いた三世代繁殖試験

(毒性資料 No. 原体-26)

試験機関：

報告書作成年：1980年[GLP 対応]

検体の純度：

供試動物： CD系ラット、1群雌雄各30匹、週齢不明  
(試験開始時、平均体重 雄137g、雌117g)

世代数： 3世代、第2産児で継代

試験期間： 1977年3月7日～1978年12月6日

投与方法：

検体を0、200、1000及び5000ppm含有した飼料を動物に自由に摂取させた。

投与期間は以下の通りである。

P世代 交配前14週からF1児の離乳まで

F1世代 離乳からF2児の離乳まで

F2世代 離乳からF3児の離乳まで

交配・調整及び観察・検査項目：概要を次々頁の表にまとめた。

材料および方法

[親動物]

1. 一般状態および死亡率

全試験期間に一般状態および生死を毎日観察した。

2. 体重、摂餌量及び検体摂取量、飲水量

雄は試験期間を通じて毎週体重測定した。雌は交配前は毎週、母体の妊娠中の体重測定は、交配後1、3、7、14および21日に測定した。摂餌量及び摂水量は、交配期間及び妊娠期間を除き週1回記録した。検体摂取量を算定した。

3. 発情周期の確認

雌動物について交配前の10日間、発情周期を観察した。

4. 交配および妊娠の確認

雌雄1対1で同居させた翌朝、膈塗抹標本を作製し精子を検査することにより交尾を確認した。精子を確認した日を妊娠1日とした。親世代はいずれも2回交配・分娩させた。F1世代以降2回目の分娩胎児を次世代の繁殖に用いた。

## 5. 繁殖性に関する指標

以下の項目について算出した。

$$\text{交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾した雌動物数}}{\text{雄と同居させた雌動物数}} \times 100$$

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

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{生存児数を有する雌動物数}}{\text{妊娠した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{4日生存率 (\%)}^{\S} = \frac{\text{4日目の調整前の生存児数}}{\text{出生時生存児数}} \times 100$$

$$\text{離乳児率 (\%)}^{\S} = \frac{\text{25日後における生存児数}}{\text{1日目の生存児数}} \times 100$$

<sup>§</sup>各群の指標の算出は各群の新生児総数に基づく。

2回目の交配後母動物をほぼ同数の2群にわけ、一方を妊娠21日目に屠殺し、以下の観察を行った。

黄体数、子宮内所見（子宮内死亡、黄体数、着床数、発達遅延胎児、吸収胚、腹重量、胎児体重）

## 6. 臓器重量の測定

2回目の交配後、妊娠21日目に屠殺した親動物について、解剖時に、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、甲状腺、子宮の重量を測定し、それぞれ対体重比も算出した。

## 7. 剖検

P、F1B及びF2B世代親動物について、それぞれF1B、F2BまたはF3B新生児を離乳後、CO<sub>2</sub>窒息し放血屠殺後、肉眼的に剖検した。

## 8. 病理組織学的検査

親動物は第2産児離乳後、雌雄各10匹について、児動物は生後25日にF2Bは雌雄各5匹、F3Bは雌雄各10匹について詳細な肉眼的病理検査に供した。

また、各世代親動物の対照群と高用量群雌雄5例について、下記の臓器/組織を病理組織学的検査に供した。

副腎、全ての腫瘍、大動脈、脳、骨髄塗抹標本（風乾後、無水メタノールで固定）、盲腸、十二指腸、眼及び視神経、心臓、回腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺（後部）、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮

[児動物]

1. 母動物の分娩により出生した児動物

出生時；同腹児数、出生児体重、死亡動物、異常の有無、性別、  
 哺育期間；分娩後 1, 4, 10, 14, 21, 25 日目に生存率、体重、発達の指標（耳介伸展、  
 毛生、歯牙萌出、眼瞼開裂及び聴覚にたいする驚愕反応、瞳孔収縮反応）

2. 母動物の屠殺により得た胎児

胎児性別、胎児外表検査、胎児骨格検査（同腹児半数）、胎児内臓検査（同腹児残り  
 の半数）。

3. 離乳した胎児の剖検

継代用として選択された以外の児動物は、生後 25 日目に屠殺し剖検した。

表 1. 概要

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育(90日間) (交配前)		症状観察(毎日), 体重及び摂餌量・摂水量の測定(毎週)
	交配(最長21日間)	雌雄1対1で交配、交配 は 膣塗抹による精子の確認 (妊娠1日)	交配状況の観察
	妊娠(約21日間) 出産(F1A)...	.....	症状の観察(毎日), 体重(交配後1, 3, 7, 14, 21日) 出産状況の観察 新生児数, 死亡児数, 性比の算定、新生児の体 重測定と外表の観察
	哺育(4週間)	.....	親動物 症状観察(毎日), 雌体重測定(毎週), 摂餌量・ 摂水量(毎週) 新生児 一般状態の観察(毎日), 生存数及び死亡数(毎 日), 体重測定(1, 4, 10, 14, 21, 25日)。胎児の発 育(耳介伸展/毛生/歯牙萌出/眼瞼開裂等)
	離乳 休養(10日間)	.....	離乳後 F1A 児屠殺、剖検
	交配(最長21日間)	交配後母動物を2群に分 け一方を妊娠21日後に屠 殺、他方は正常に分娩・ 哺育させた。	交配状況の観察
	妊娠(約21日間) 出産(F1B)...	.....	症状の観察(毎日), 体重(交配後1, 3, 7, 14, 21日) 妊娠21日後に屠殺した母動物及び胎児; 黄体数、 子宮内検査、胎児の性別、半数を骨格検査、残 りを内臓検査。
	哺育(4週間)	(F1A 児に準ずる)	分娩させた母動物及び胎児; (F1A 児に準ずる)
	離乳	F1B 児について各群雌雄 30匹ずつ各腹から無作為 に選抜	P 世代親動物雌雄各 10 匹及び出産した雌につい て病理組織検査



表 1. 概要 (続き)

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F1B	生育 (90日間交配前)		(P世代に準ずる)
	交配(最長20日間)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(約21日間)		(P世代に準ずる)
	出産(F2A)……		(P世代に準ずる)
	哺育(25日間)	(P世代に準ずる)	
	……		
	離乳		離乳後 F2A 児屠殺、剖検
……	休養(10日間)		
	交配(最長21日間)	(P世代に準ずる)	交配状況の観察
	妊娠(約21日間)		(P世代に準ずる)
	出産(F2B)……		(P世代に準ずる)
	哺育(25日間)	生後25日目に F2B児について各群雌雄5 匹ずつ各腹から無作為に 選抜し、剖検	
	……		
	離乳		F1B世代親動物について臓器重量測定(肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 精巣, 卵巣), と病理組織検査。死亡動物についても病理組織検査。
F2B	生育 (100日間交配前)		(P世代に準ずる)
	交配(最長20日間)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(約21日間)		(P世代に準ずる)
	出産(F3A)……		(P世代に準ずる)
	哺育(4週間)	(P世代に準ずる)	
	……		
	離乳		(F1B児に準ずる)
……	休養(10日間)		
	交配(最長21日間)	(P世代に準ずる)	交配状況の観察
	妊娠(約21日間)		(P世代に準ずる)
	出産(F3B)……		(P世代に準ずる)
	……		
	……		
	……		生後25日目に F3B児について各群雌雄 10匹ずつ各腹から無作為 に選抜し、剖検

結果

[親動物に対する影響]

1. 臨床所見および死亡率

P世代では投与期間中に雄5匹(0, 200, 1000, 5000ppmで各々1, 1, 2, 1例)、雌5匹(同じく1, 0, 2, 2例)が、また、F2世代親では雄5匹(同じく0, 2, 1, 2例)、雌1匹(200ppm)が死亡または瀕死動物であったため屠殺された。死因は肉眼的には判定できず、投与との関連は明らかではなかった。検体投与に起因すると考えられる中毒症状はいずれの世代においても認められなかった。

## 2. 摂餌量及び検体摂取量、摂水量

摂餌量、摂水量に投与の影響はみられなかった。算出した検体摂取量を示す。

表 2. 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

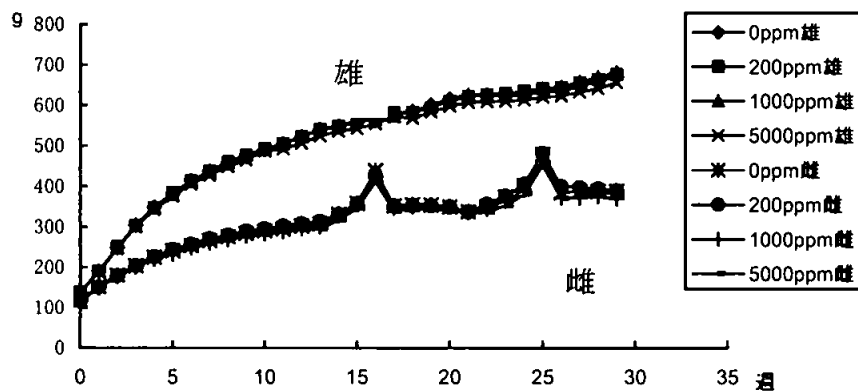
世代	性別	雄				雌			
	(ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
P世代		0	14.7	73.4	389.4	0	17.5	89.2	447.5
F1B世代		0	15.8	79.2	401.1	0	18.4	93.3	471.8
F2B世代		0	16.2	80.2	400.0	0	18.0	91.1	468.0

P世代:交配前期間の平均。F1B/F2B世代:離乳後交配までの期間の平均。

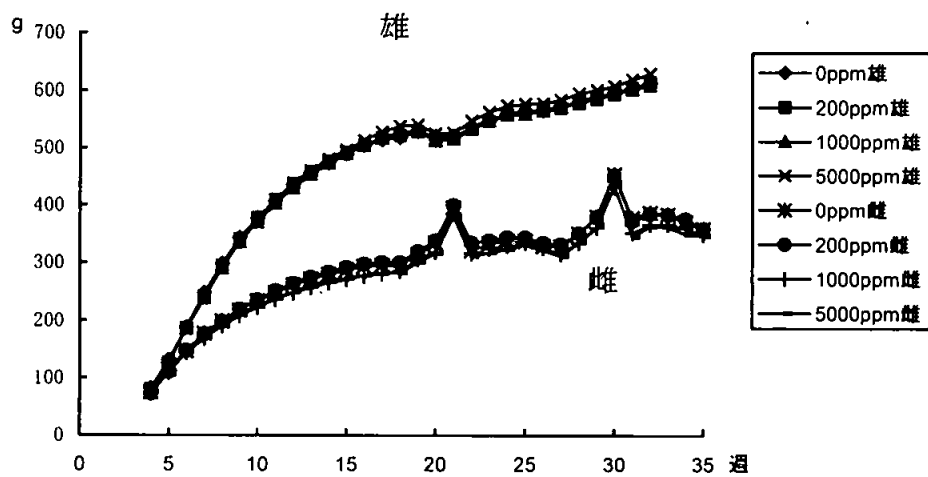
## 3. 体重

P世代 5000ppm 群雌は F1B 児の妊娠末期の妊娠 21 日目に低値(対照群の 94%、 $p < 0.05\%$ )であったが、対照群との差は小さく、一時的であることから毒性学的な意義はないものと考えられた。これを含めいずれの世代でも雌雄に投与による明白な影響はみられなかった。

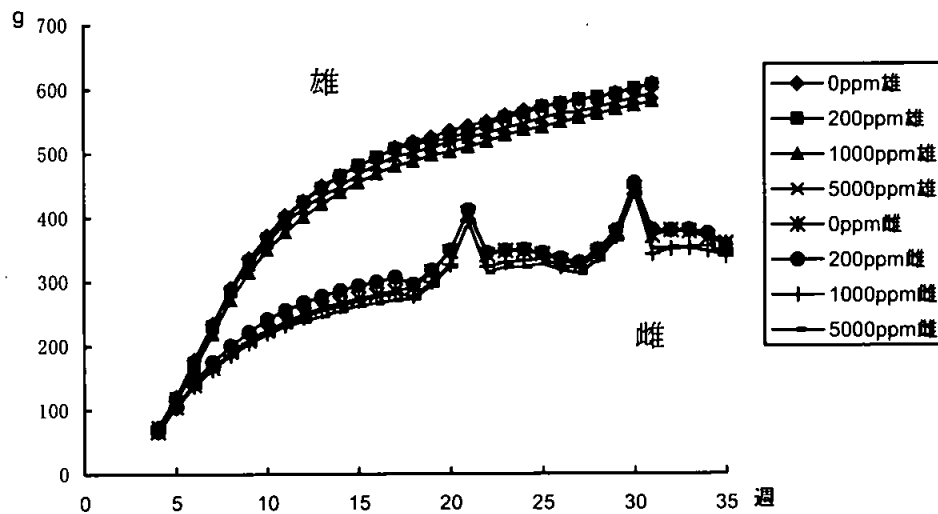
P世代の体重推移



F1世代の体重推移



## F2 世代の体重推移



### 4. 繁殖成績

F2 親世代の 200ppm 群では、統計学的有意差は認められないものの F3A、F3B の両方を得るための交配時に交配率がやや低下 (F3A、F3B でそれぞれ対照群 93、97% に対し 73、77%) したが、1000 及び 5000ppm 群ではそのような変化はみられず偶発的なものと考えられた。また、同群の F3B 児の分娩後の子宮内所見で着床前胚死亡数が有意に増加 (対照群 5.0 に対し 14.3、 $p < 0.05$ ) したが、対照群の値が低かったこと及び用量との関連がないことから投与との関連はないものと考えられた。

P 親世代の 5000ppm 群でも、統計学的有意差は伴わないものの、F1B 児の分娩後の子宮内所見で着床前胚死亡数が増加 (対照群 8.4 に対し 16.9) したが、これは、生存胎児 1 例以外の着床を認めなかった母動物 2 例のためと考えられ投与に関連したものとは考えなかった。

上記を除き P、F1 及び F2 世代において交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間に統計的に有意な変化を認めず、検体の影響はみられなかった。

### 5. 親動物の剖検

剖検時に異常所見を認めず、検体の影響は認められなかった。

### 6. 臓器重量

散発的に有意差がみられたが用量と関連していないあるいは、各世代に共通してみられないことから、検体に起因した変化とは判断されなかった。

### 7. 病理組織学的検査

検体に起因した臓器の変化はみられなかった。

[児動物に対する影響]

1. 新生児数と性比

F1A、F1B、F2A 及び F2B 児動物のいずれも新生児数及び性比は対照群と同等であったことから、検体投与の影響はみられなかった。死亡児数にも検体の影響はみられなかった。

2. 同腹児数及び出生児 4 日生存率

平均同腹児数、4 日生存率に、検体の影響はみられなかった。

3. 離乳児生存率

25 日後の児動物の生存率には検体の影響がみられなかった。

4. 出生時と哺育中の児動物の体重

妊娠 21 日目に屠殺した母動物の子宮内観察における出生時胎児体重については、200ppm 群 F1B 児動物についてのみで、対照群に比べ統計学的有意差を伴って低下 (91%、 $p < 0.05$ ) したが、1000ppm 以上の群では差異がみられないことから、毒性学的な意義はないものと考えられた。また哺育期間中の児動物体重は F3A 及び F3B 児動物のみ 25 日目に対照群に比べ統計学的有意差に低値であったが、21～25 日目の増体重は同様であり、また発達の指標に関する項目に差異はみられないことから、影響はみられなかった。

5. 児動物の臨床所見と奇形検査

F1A、F1B、F2A、F2B、F3A 及び F3B 児動物の出生時に投与に関連した奇形はみられず、成長段階に差異はみられなかった。

6. 児動物の剖検

次世代のために使用しない F1B 児動物と F2B 児動物、及び F3B 児動物は生後 25 日目に全て屠殺し剖検した。投与に関連した所見はみられなかった。

7. 病理組織学的検査

5000ppm 群と対照群の所見に、検体に起因した臓器の変化はみられなかった。

以上のことから、5000ppm までの混餌投与の結果、親動物の一般毒性はみられず、受胎能力を含む繁殖毒性を示唆する所見はなく、また児動物においても出生時の発育に一貫した悪影響はみられなかった。

従って、親動物及び児動物に対する無毒性量、ならびに繁殖能についての無毒性量はいずれも 5000ppm (P 世代: 雄 389.4 mg/kg/日、雌 447.5 mg/kg/日、F1 世代: 雄 401.1 mg/kg/日、雌 471.8 mg/kg/日、F2 世代: 雄 400.0 mg/kg/日、雌 468.0 mg/kg/日) であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結果の概要

世代		親：P、児：F1A、F1B				親：F1B、児：F2A、F2B				親：F2B、児：F3A、F3B			
投与量 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
死亡	♂	1	1	2	1	0	0	0	0	0	2	1	2
	♀	1	0	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0
一般観察		変化なし				変化なし				変化なし			
摂餌量, 摂水量		変化なし				変化なし				変化なし			
検体摂取量	♂	0	14.7	73.4	389.4	0	15.8	79.2	401.1	0	16.2	80.2	400
	♀	0	17.5	89.2	447.5	0	18.4	93.3	471.8	0	18.0	91.1	468
体重増加	♂	変化なし			♀F1B 妊娠 21 日のみ94%↓	変化なし		♀F2B 妊娠 14 日のみ95%↓	変化なし	変化なし			
	♀	変化なし				変化なし				変化なし			
交尾率 (%)	Ⓐ	100	93	90	100	97	87	97	93	93	73	97	100
	Ⓑ	100	97	97	100	93	83	93	97	97	77	97	100
受胎率 (%)	Ⓐ	83	93	89	87	76	85	93	86	86	89	90	100
	Ⓑ	97	93	97	97	93	88	93	100	83	83	97	97
出産率 (%)	Ⓑ	100	100	100	100	100	100	100	93	100	100	100	100
妊娠期間 (日)	Ⓐ	22~24.5	22~23.5	22~24	22~23.5	21.5~24	21.5~24.5	22~23.5	22~24.5	22~23.5	22~24.5	22~26	22~23.5
	Ⓑ	22~23	21.5~23.5	22~23.5	22~23	22~23.5	22~23.5	22~23.5	22~23.5	22~23.5	22~23	22~23.5	22~23.5
臓器重量 <sup>2)</sup>			① ②	① ②	① ②		① ②	① ②	① ②		① ②	① ②	① ②
	甲状腺												
	♂												
	♀				↓83 ↓81								
肝臓	♂						↑113						
	♀										↑117	↑116 ↑121	
肺	♂								↑113				
腎臓	♂								↑112				
副腎	♂		↓79										
	♀										↑120		
卵巣	♀										↑132		
子宮	♀						↑129		↑129 ↑129				
精巣	♂								↓90				
脾臓	♀												↑121
剖検/病理組織所見													
子宮内所見							F2B 児体重 91%↓				*↑着床前 死亡胚数		

1) 最初の交配までの摂餌量及びそれを基に算出。 2) 第2産児交配後21日目に屠殺した母動物10匹についての結果 ↑↓: p<0.05、◆♣: p<0.01 (ANOVA, Fisher)  
 Ⓐ: F1A または F2A の結果 Ⓑ: F1B 又は F2B の結果 ①: 実重量、②: 対体重比 空欄は投与に関連した所見が認められなかったことを示す。\*F3B 分娩後の着床前死亡胚数増加、本文参照。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

結果の概要 (続き)

世代		親 : P、児 : F1A、F1B				親 : F1B、児 : F2A、F2B				親 : F2B、児 : F3A、F3B				
投与量 (ppm)		0	200	1000	5000	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000	
児動物	産児数	③	309	319	303	327	258	242	276	286	245	196	298	366
		④	192	193	153	181	142	122	146	151	146	106	161	178
	生存児数	③	304	304	295	321	250	236	264	284	239	186	292	361
		④	188	190	150	180	141	121	145	148	143	105	159	178
	死産児数	③	5	15	8	6	8	6	12	2	6	10	6	5
		④	4	3	3	1	1	1	1	3	3	1	2	0
	外表異常	③④												
	出生時性比	③	105	0.85	0.85	1.17	0.95	0.79	0.93	0.99	0.94	0.83	0.87	1.18
	雌/雄	④	1.06	1.03	1.15	1.15	1.15	0.77	0.76	1.04	0.70	0.80	1.04	1.00
	平均同腹児数	③	12.9	12.3	12.7	12.6	11.7	11.0	11.5	11.9	9.8	10.3	11.5	12.2
	(出生時)	④	12.8	12.9	11.8	12.9	11.8	12.2	12.2	11.6	12.2	13.3	11.5	12.7
	離乳時の同	③	12.1	10.9	12.2	11.4	10.5	10.1	10.0	11.2	9.0	9.7	10.9	11.3
	腹児数(25日)	④	11.2	10.5	10.6	12.0	11.4	11.4	10.9	11.3	11.2	12.4	10.0	12.2
	4日目	③	98	96	98	96	96	94	87	96	95	96	89	93
	生存率	④	92	92	95	99	99	91	93	100	97	99	89	93
	離乳時生	③	97	93	95	92	93	90	84	95	95	94	86	91
	存率(25日)	④	89	83	92	93	97	85	88	98	94	94	82	89
	体重(g)1日目	③	6.0	6.0	6.0	6.1	5.9	5.9	5.9	6.3	6.3	6.2	6.3	6.2
		④	6.2	5.9	6.1	6.2	6.4	6.1	6.6	6.4	6.2	6.0	6.1	6.2
	4日目	③	8.7	8.3	8.5	8.6	8.9	8.4	8.7	9.1	9.7	8.8	8.9	8.7
		④	8.6	7.9	8.5	8.4	8.2	8.3	9.1	9.3	8.8	8.2	7.9	8.4
	10日目	③	18.3	17.7	17.8	17.9	18.1	17.3	17.6	18.1	19.5	18.1	18.0	17.5
		④	18.4	17.4	18.1	17.3	18.4	17.7	19.1	19.0	18.4	16.6	16.7	17.1
	14日目	③	25.3	24.9	25.0	25.4	25.2	24.3	24.4	25.0	27.8	25.6	25.4	24.6
		④	26.0	25.5	25.9	24.9	26.2	24.8	27.0	26.1	25.9	23.5	24.6	24.2
	21日目	③	43.6	42.9	43.3	43.3	41.7	38.8	40.4	41.1	45.1	41.1	40.7	39.6
	④	43.3	43.6	44.4	41.0	41.4	40.1	42.2	41.2	42.5	39.4	40.2	39.6	
25日目	③	62.3	61.1	62.1	62.5	60.8	56.3	57.4	59.0	63.6	60.4	59.5↓	57.7♣	
	④	61.6	62.1	62.4	60.4	55.2	54.6	57.2	55.3	62.9	56.0↓	58.5	57.7↓	
剖検	③④													
児動物内臓/骨格異常	④													

③: F1A, F2A または F3A の結果 ④: F1B, F2B 又は F3B の結果、交配母動物の半数を自然分娩させ、残りを 21 日目に屠殺し、胎児を内臓・骨格検査した。↑ ↓ : p<0.05、♣ : p<0.01 (ANOVA, Fisher)  
空欄は投与に関連した所見が認められなかったことを示す。