

VII. 使用時安全上の注意、解毒法等

1. 使用時安全上の注意

- 1) 5%フルジオキシソニル水和剤（ウイスペクト水和剤 5）
 - 1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗すること。
 - 2) 使用の際は不浸透性手袋などを着用すること。

- 2) 20%フルジオキシソニル水和剤（セイビアーフロアブル 20）
 - 1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗すること。
 - 2) 使用の際は不浸透性手袋などを着用すること。

- 3) 50%フルジオキシソニル水和剤（メダリオン水和剤）
 - 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
使用後は洗眼すること。
 - 2) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。

- 4) 37.5%シプロジニル・25.0%フルジオキシソニル水和剤（スイッチ顆粒水和剤）
 - 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
 - 2) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをするとともに洗眼すること。
 - 3) かぶれやすい体質の人は取り扱いに十分注意すること。

- 5) 22.6%チアメトキサム・1.1%フルジオキシソニル・1.7%メタラキシル M 水和剤（クルーザーMAXX）
 - 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないように注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。使用後は洗眼すること。
 - 2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
 - 3) 使用の際は不浸透性手袋などを着用すること。
 - 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

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

6) 40%フルジオキシニル水和剤 (マキシム 40)

使用の際は不浸透性手袋などを着用すること。

7) 9.3%フルジオキシニル水和剤 (セレスト FS)

- 1) 本剤は眼に対して弱い刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗すること。
- 2) 使用の際は不浸透性手袋などを着用すること。

2. 解毒法および治療法

本剤に特有の解毒法および治療法は確立されていない。

3. 製造時、使用時等における事故例

報告例なし。

VIII. 毒 性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	旧版 ^{a)} の頁	新版 ^{b)} の頁
T-1 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	5000	>5000	(1991年)	t-9	t-9
T-2 [GLP]	急性毒性 14日間観察	マウス	♂5 ♀5	経口	5000	>5000	(1991年)	t-10	t-10
T-3 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	>2000	(1988年)	t-11	t-11
T-4 [GLP]	急性毒性 15日間観察	ラット	♂5 ♀5	吸入	0、2636 mg/m ³	>2636 mg/m ³	(1989年)	t-12	t-12
T-5 [GLP]	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂3 ♀3	貼付	0.5 g	刺激性なし	(1991年)	t-14	t-14
T-6 [GLP]	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂3	貼付	0.5 g	刺激性なし	(1988年)	t-15	t-15
T-7 [GLP]	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀3	点眼	非洗眼群 0.1 mL	刺激性なし	(1988年)	t-16	t-16
T-8 [GLP]	皮膚感作性 Maximization 法 48時間観察	モルモット	♂5 ♀5	皮内貼付	感作 I (皮内) : 0.1 mL 感作 II (貼付) : 0.4 g 惹起 (貼付) : 0.2 g	感作性なし	(1988年)	t-17	t-17
T-9-A [GLP]	急性神経毒性 7日間観察	ラット	♂3 ♀3	経口	0、500、1000、2000	♂500 ♀500	(2014年)	t-19	t-19
T-9-B [GLP]	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂10 ♀10	経口	0、500、1000、2000		(2014年)	t-23	t-23
T-10 [GLP]	亜急性毒性 90日間	ラット	♂10 ♀10	混餌	0、10、100、1000、7000、 20000 ppm 0、0.8、6.6、64、428、 1283	100 ppm 6.6 7.1	(1990年)	t-22	t-28
T-11 [GLP]	亜急性毒性 90日間	マウス	♂10 ♀10	混餌	0、10、100、1000、3000、 7000 ppm 0、1.3、13.9、144、 445、1052	1000 ppm 0、1.9、17.0、178、 559、1307	144 178	(1990年)	t-30 t-36
T-12 [GLP]	亜急性毒性 90日間	イヌ	♂6/4 ♀6/4	混餌	0、200、2000、 15000/10000 ppm 0、6.2、60.0、290.5	200 ppm 0、6.2、59.3、337.2	6.2 6.2	(1990年)	t-37 t-43
T-58 [GLP]	亜急性毒性 28日間	ラット	♂5 ♀5	経皮	0、40、200、1000	♂200 ♀40	(1990/1993)	—	t-55
T-13 [GLP]	反復投与 神経毒性	ラット	♂12 ♀12	混餌	0、500、3000、 8000ppm 0、34.8、206.6、 493.0	0、500、3000、 7000ppm 0、42.0、258.8、 610.9	3000 ppm 206.6 258.8	(2013年)	t-49 t-59

1. 原体 (つづき)

資料 No.	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群 当たり 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	旧版 ^{a)} の頁	新版 ^{b)} の頁
T-14 [GLP]	慢性毒性 12ヶ月間投与	ヌ	♂4 ♀4	混餌	0、100、1000、8000 ppm		1000 ppm		(1992年)	t-53	t-63
					0、3.1、 33.1、 297.8	0、3.3、 35.5、330.7	33.1	35.5			
T-15 [GLP]	慢性毒性 発がん性 24か月投与	ラット	♂70/60 ♀70/60	混餌	0、10、30、100、1000、 3000 ppm		1000 ppm		(1995年)	t-61	t-71
					0、0.37、 1.1、3.7、 37、113	0、0.44、 1.3、4.4、 44、141	37	44			
T-16 [GLP]	発がん性 18か月投与	マウス	♂60 ♀60	混餌	0、10、100、1000、3000 ppm		1000 ppm		(1993年)	t-95	t-105
					0、1.1、 11.3、112、 360	0、1.4、 13.5、133、 417	112	133			
T-17 [GLP]	発がん性 18か月投与	マウス	♂60 ♀60	混餌	3、30、5000、7000 ppm		発がん性なし		(1993年)	t-113	t-123
T-18 [GLP]	繁殖性 2世代	ラット	♂30 ♀30	混餌	0、30、300、 3000 ppm		親動物 300 ppm 児動物 300 ppm		(1992年)	t-134	t-144
					Fo世代		Fo世代				
					0、1.88、 18.9、190	0、1.81、 17.9、183	18.9	17.9			
					Fi世代		Fi世代				
					0、2.06、 21.1、213	0、2.24、 22.0、227	21.1	22.0	繁殖性に影響なし		
T-19 [GLP]	催奇形性 10日間投与	ラット	♀25	経口	—	0、10、100、 1000	親動物：100 胎児：1000 催奇形性なし		(1989年)	t-141	t-151
T-20 [GLP]	催奇形性 13日間投与	ウサギ	♀16	経口	—	0、10、100、 300	親動物：100 胎児：300 催奇形性なし		(1989年)	t-145	t-155
T-21 [GLP]	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2uvrA		in vitro	S-9mix 非存在下およ び存在下 20、78、313、1250、 5000 µg/0.1mL		S-9mix の有無に かかわらず 陰性		(1989年、 1991年)	t-149	t-159
T-59 [GLP]	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2uvrA+pKM101、 WP2pKM101		in vitro	S-9 mix 非存在下およ び存在下 50、150、500、1500、 5000µg/プレート		S-9mix の有無に かかわらず 陰性		(2009年)	—	t-162
T-22 [GLP]	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズ ハムスター 骨髄細胞	♂5 ♀5	経口	0、1250、2500、5000		陰性		(1993年)	t-152	t-165

1. 原体 (つづき)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	旧版 ^{a)} の頁	新版 ^{b)} の頁
T-23 [GLP]	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター 卵巣細胞		<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下 (3時間) 10.94、 21.88、43.75 µg/mL	構造異常：陽性 倍数性：陰性	(1989年)	t-154	t-167
					(24時間) 2.73、 5.47、10.94 µg/mL	構造異常：陰性 倍数性：陽性			
					S-9mix 存在下 (3時間) 5.47、 10.94、21.88、 43.75、87.5、175、 350 µg/mL	構造異常：陽性 倍数性：陽性			
T-24 [GLP]	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズハムスター 肺細胞		<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下 (6時間) 10、20、 40 µg/mL	構造異常：陰性 倍数性：陽性	(1996年)	t-157	t-170
					(24時間) 7.5、 15、30 µg/mL	構造異常：陰性 倍数性：陰性			
					(48時間) 3.8、 7.5、15 µg/mL	構造異常：疑陽性 倍数性：陽性			
					S-9mix 存在下 (6時間) 20、40、 80 µg/mL	構造異常：陰性 倍数性：陰性			
T-25 [GLP]	変異原性 (染色体数異常)	ラット 骨髄細胞	♂5 ♀5	経口	0、1250、2500、 5000 mg/kg	陰性	(1999年)	t-159	t-172
T-26 [GLP]	変異原性 (小核)	ラット 肝細胞	♂3	経口	0、1250、2500、5000 mg/kg	陰性	(1991年)	t-163	t-176
T-27 [GLP]	変異原性 (小核)	ラット 肝細胞	♂5	経口	0、50、250、1250 mg/kg	陰性	(1999年)	t-165	t-178
T-28 [GLP]	変異原性 (小核)	マウス 骨髄細胞	♂8 ♀8	経口	0、1250、2500、5000 mg/kg	陰性	(1990年)	t-167	t-180
T-29 [GLP]	変異原性 (不定期 DNA 出現)	ラット 肝細胞		<i>in vitro</i>	4.1、12.3、37、111、 333、1000、2500、 5000µg/mL	陰性	(1989年)	t-169	t-182
T-30 [GLP]	変異原性 (優性致死)	マウス	♂30 ♀60	経口	0、1250、2500、5000 mg/kg	陰性	(1992年)	t-171	t-184

1. 原体 (つづき)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	旧版 ^{a)} の頁	新版 ^{b)} の頁		
T-31 [GLP]	変異原性 (点突然変異)	チャイニーズハムスター V79 細胞		<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下 (21 時間) 初回: 0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10.0 µg/mL 確認: 1.0、2.0、4.0、8.0、12.0、16.0、20.0 µg/mL S-9mix 存在下 (5 時間) 初回: 1.5、3.0、6.0、12.0、18.0、24.0、30.0 µg/mL 確認: 3.0、6.0、12.0、24.0、36.0、48.0、60.0 µg/mL	陰性	(1989 年)	t-175	t-188		
T-32 [GLP]	変異原性 (不定期 DNA)	ラット肝細胞	♂4	経口	0、2500、5000 mg/kg	DNA 損傷: 陰性 複製 DNA 合成: 陰性 (低用量)	(1993 年)	t-179	t-192		
T-33	生体機能への影響に関する試験	中枢神経系	一般症状	マウス Irwin 法	♂12	経口	0、300、1000、3000	300	(1991 年)	t-182	t-195
			運動協調性・筋弛緩	マウス (ロータ・ロッド法)	♂11	経口	0、300、1000、3000	1000			
			睡眠延長作用	マウス (斜板法)	♂11	経口	0、300、1000、3000、10000	3000			
			体温	マウス	♂12	経口	0、30、100、300	100			
			体温	ラット	♂8	経口	0、300、1000、3000	300			
		呼吸循環器系	イヌ	♂3	腹腔内	0、5000	—				
		自律神経系	モルモット 摘出回腸	♂4	<i>in vitro</i>	1×10^{-3} 、 1×10^{-4} 、 1×10^{-5} 、 1×10^{-6}	直接作用: なし 抗アセチルコリン: なし 抗ヒスタミン: 1×10^{-5}				
消化器系 (腸管輸送能)	マウス	♂11~12	経口	0、300、1000、3000、10000	3000						
血液系	血液凝固	ラット	♂7~8	経口	0、300、1000、3000、10000	3000					
T-60 [GLP]								—	t-202		

2. 原体混在物及び代謝物

資料 №	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群 当たり 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	旧版 ^{a)} の頁	新版 ^{b)} の頁	
T-34 [GLP]	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	2000	>2000	(1994年)	t-191	t-208	
T-35 [GLP]	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	2000	>2000	(1994年)	t-192	t-209	
T-36 [GLP]	混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	2000	>2000	(1994年)	t-193	t-210	
T-37 [GLP]	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	2000	>2000	(1993年)	t-194	t-211	
T-38 [GLP]	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	2000	>2000	(1992年)	t-195	t-212	
T-39 [GLP]	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♀5/3	経口	200、500、1000、2000	1140	(1993年)	t-196	t-213	
T-40 [GLP]	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	2000	>2000	(1993年)	t-197	t-214	
T-41 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	2000	>2000	(2000年)	t-198	t-215	
T-42 [GLP]	代謝物 亜急性毒性 90日間	ラット	♂10 ♀10	経口	0、100、1000、7000 0、5.93、 57.48、 414.65	0、6.69、 66.18、 461.23	1000ppm 57.48 66.18	(2008年)	t-199	t-216
T-43 [GLP]	代謝物 亜急性毒性 90日間	ラット	♂10 ♀10	経口	0、10、100、800、2500、 7000ppm 0、0.7、7.1、 58.0、185、 513	0、0.9、8.7、 66.6、208、 601	800ppm 58.0 66.6	(2001年)	t-208	t-225

2. 原体混在物及び代謝物 (つづき)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	旧版 ^{a)} の頁	新版 ^{b)} の頁
T-44 [GLP]	混在物 変異原性: 復帰変異性	サルモネラ菌 TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下及び存在下とも 312.5~5000 µg/プレート	陰性	(1993年)	t-217	t-234
T-45 [GLP]	混在物 変異原性: 復帰変異性	サルモネラ菌 TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下及び存在下とも 312.5~5000 µg/プレート	陰性	(1993年)	t-220	t-237
T-46 [GLP]	混在物 変異原性: 復帰変異性	サルモネラ菌 TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下及び存在下とも 156.3~2500 µg/プレート	陰性	(1993年)	t-223	t-240
T-47 [GLP]	代謝物 変異原性: 復帰変異性	サルモネラ菌 TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下 312.5~5000 µg/プレート S-9mix 存在下 第1回試験 サルモネラ菌 78.125~1250 µg/プレート 大腸菌 321.5~5000 µg/プレート 確認試験 312.5~5000 µg/プレート	陰性	(1993年)	t-226	t-243
T-48 [GLP]	代謝物 変異原性: 染色体異常	ヒトリンパ球	<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下及び存在下とも 378.8~1160.0µg/mL	陽性	(2007年)	t-229	t-246
T-49 [GLP]	代謝物 変異原性: 遺伝子突然変異	マウスリンホーマ L5178YTK ⁺ 細胞	<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下及び存在下とも 126.2~2000µg/mL	陰性	(2007年)	t-233	t-250
T-50 [GLP]	代謝物 変異原性 小核	マウス ♂5	経口	0、500、1000、2000	陰性	(2007年)	t-237	t-254
T-51 [GLP]	代謝物 変異原性: 復帰変異性	サルモネラ菌 TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下及び存在下とも 312.5~5000 µg/プレート	陰性	(1992年)	t-239	t-256

2. 原体混在物及び代謝物 (つづき)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	旧版 ^{a)} の頁	新版 ^{b)} の頁
T-52 [GLP]	代謝物 変異原性: 復帰変異性	サルネリ菌 TA98、TA100 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2 uvrA	<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下及び存在下とも 312.5~5000 µg/7 ^レ ト	陰性	(1994年)	t-242	t-259
T-53 [GLP]	代謝物 変異原性 (復帰変異)	サルネリ菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2uvrA	<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下および存在下 312.5~5000 µg/7 ^レ ト	陰性	(1992年)	t-245	t-262
T-54 [GLP]	変異原性 (復帰変異)	サルネリ菌 TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌 WP2uvrA	<i>in vitro</i>	S-9mix 非存在下および存在下 312.5~5000 µg/7 ^レ ト	陰性	(2000年)	t-248	t-265
T-55 [GLP]	変異原性 染色体異常	チャイニース [*] ハムスター V79 細胞	<i>in vitro</i>	S-9 mix 非存在下 200~3200µg/mL S-9 mix 存在下 200~2400µg/mL	陽性	(2002年)	t-251	t-268
T-56 [GLP]	変異原性 遺伝子突然変異	マウスリンホーマ L5178YTK ^{+/+} 細胞	<i>in vitro</i>	S-9 mix 非存在下 400~3200µg/mL S-9 mix 存在下 200~3200µg/mL	陰性	(2001年)	t-257	t-274
T-57 [GLP]	変異原性 小核	ラット ♂5	経口	0、500、1000、2000	陰性	(2002年)	t-261	t-278

3. 製剤

(5%水和剤)

資料 No	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群 当たり 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
F-1 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経口	5000	>5000	(1990年)	f-1
F-2 [GLP]	急性毒性 14日間観察	マウス	♂5 ♀5	経口	5000	>5000	(1990年)	f-2
F-3 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂5 ♀5	経皮	2000	>2000	(1990年)	f-3
F-4 [GLP]	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♀6	貼付	0.5 g	刺激性なし	(1990年)	f-4
F-5 [GLP]	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♀9	点眼	0.1 g	刺激性なし	(1990年)	f-5
F-6 [GLP]	皮膚感作性 Buehler法 48時間観察	モルモット	♀20	経皮 貼付	0.2 ml	感作性なし	(1990年)	f-7

(20%フロアブル)

資料 No	試験の種類 ・期間	供試 動物	1群 当たり 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
F-1 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂10 ♀10	経口	5000	>5000	(1994)	f-9
F-2 [GLP]	急性毒性 14日間観察	マウス	♂10 ♀10	経口	5000	>5000	(1994)	f-11
F-3 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂10 ♀10	経皮	2000	>2000	(1994)	f-12
F-4 [GLP]	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♂6	貼付	0.5 g	刺激性なし	(1994年)	f-14
F-5 [GLP]	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	♂9	点眼	0.1 ml	刺激性なし	(1994)	f-15
F-6 [GLP]	皮膚感作性 Buehler法 48時間観察	モルモット	♂15	経皮 貼付	0.5 g	刺激性なし	(1994)	f-17

VIII. 毒性

1. 原体

(1) 急性毒性試験

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-1)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1991年

検体の純度：

供試動物： Hsd:Sprague-Dawley 系 ラット、体重；202～262 g、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を蒸留水に溶解して経口投与した。投与前に17～20時間絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。

死亡動物数及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	投与後1時間から発現 投与後1日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状としては、雄2匹、雌3匹に軟便が観察された。投与後1日には回復した。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-2)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1991年

検体の純度：

供試動物： Hsd:ICR 系マウス、体重；25.6～27.7 g、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

投与方法： 検体を蒸留水に溶解し経口投与した。投与前に4～5時間絶食した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。

全動物数及び試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	>5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間及び 消失時間	雄： 投与後1時間から発現、投与後25時間に消失 雌： 発現例なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状としては、雄1例に軟便が観察された。

剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

3) ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-3)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1988年

検体の純度：

供試動物： Tif:RAI f(SPF)系ラット、体重；220～259 g、1群雌雄各5匹

観察期間： 14日間観察

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロースと0.1%ポリソルベート混合溶液に溶解して、剃毛した背部に24時間塗布した。貼付終了後、塗布部を温水で洗浄した。

観察・検査項目： 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物数及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	投与日に発現 投与後7日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状としては、立毛、うずくまり姿勢、呼吸困難が認められたが、7日までに回復した。体重変化において塗布後2週目に雄2例、雌1例で体重減少が認められた。剖検所見では、主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

また、投与部位の皮膚に、刺激性変化及びその他の異常は認められなかった。

4) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.T-4)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1989年

検体の純度：

供試動物： Tif： RAI f 系ラット、体重；177～207 g、1 群雌雄各5匹

観察期間： 14日間

暴露方法： 検体はブラッシュフィールド微粉化ジェットミルを用いてエアゾールを発生させ、鼻端部暴露装置で4時間暴露した。2636 mg/m³はエアゾール発生可能な最高濃度であった。

設定濃度；4022 mg/m³

実際濃度；2636 mg/m³

暴露空気はGF92フィルターを用いて捕集し、暴露中5回、重量分析法で実際濃度を測定した。

暴露条件；

設定濃度 (mg/m ³)	4022
実際濃度 (mg/m ³)	2636
粒子径分布 (%)	
<7 μm	62～74
<3 μm	25～36
空気力学的質量中位径 (μm)	2.2～2.4
チャンバー容積 (L)	1
チャンバー内通気量 (L/分)	48
暴露条件	エアゾール、4時間、鼻端部

観察・検査項目： 暴露中、暴露終了後及び暴露14日間毎日、中毒症状及び死亡の有無を観察した。体重は、暴露直前、7日及び14日後に測定し、14日後には肉眼的病理検査を実施した。

暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。死亡動物数及び観察期間終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/m ³)	0、2636
LC ₅₀ (mg/m ³)	雄 >2636 雌 >2636
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	暴露終了後から発現 暴露後5日に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	>2636

中毒症状としては、立毛、うずくまり及び呼吸困難が認められたが、5日までに回復した。体重では、暴露群雄で曝露後1及び2週目に有意な体重増加抑制が認められた。

肉眼的病理検査では、死亡動物及び全生存動物とも何ら特記すべき変化は見られなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性試験

1) ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料.No.T-5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1991 年

検体の純度：

供試動物： 成熟白色ウサギ (Hra:(NZW))、体重 2036 g~2292 g、雌雄各 3 匹

観察期間： 72 時間

投与方法： 検体 0.5 g を刈毛した動物の皮膚に適用し 0.9%生理食塩水で湿らせ、2.5×2.5 cm のガーゼパッチで覆って半閉塞貼付した。暴露時間は 4 時間とし、皮膚に残った検体は水道水及び紙タオルで拭き取った。

観察項目： 暴露終了後 30 分 (4 時間とみなした)、24、48 及び 72 時間に適用部分の刺激性変化 (紅斑、浮腫) の有無等を観察し、Draize 法に従って評価した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			4 時間	24 時間	48 時間	72 時間
F35808	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
F35809	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
F35810	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
F35811	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
F35812	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
F35817	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均*	紅斑及び浮腫	4.0	0.0	0.0	0.0	0.0

*平均スコアは全例のスコア(紅斑及び浮腫)の合計を各観察期間の試験動物数 (6) で割ったものである。

暴露後に紅斑または浮腫の反応は認められず、検体は非刺激性と考えられた。

2) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.T-6)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1988年

検体の純度：

供試動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、約12～14週齢、体重：2300～2450 g、
1群雄3匹

観察期間： 7日間

投与方法： 検体を蒸留水で湿らせ、ガーゼパッチに0.5g塗布し、刈毛した動物の腹側部に貼付した。また、対照用のガーゼパッチを反対側の腹側部に貼付した。貼付時間は4時間とした。

観察項目： ガーゼパッチ除去1、24、48及び72時間並びに7日後に適用部分の刺激性変化（紅斑、浮腫）の有無等を観察し、OECDの採点方法に従って採点した。
EC指針83/467/1983 により、検体の刺激性／腐食性を分類した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

項目	最高評点	パッチ除去後時間				
		1 時間	24時間	48時間	72時間	7日目
紅斑	4	0.7	0.3	0.3	0	0
浮腫	4	0.3	0	0	0	0
合計	8	1.0	0.3	0.3	0	0

注) 表の点数は3 匹の平均値である

パッチ除去後1時間で軽度の紅斑、浮腫が認められたが、浮腫は24時間後に、紅斑は72時間後には消失した。

以上の結果から、フルジオキシニル原体はウサギの皮膚に対して刺激性を誘発したが、適用後72 時間に消失し、皮膚に対する刺激性はないものと考えられる。

3) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.T-7)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1988年

検体の純度：

供試動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ（約12～14週齢）、
体重：2550～2870g、1群雌3匹

観察期間： 3日間

投与方法： 検体0.1 mlを左眼に点眼した。右眼は無処置対照とした。

観察項目： 適用後1、 24、 48 及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察しOECDの採点方法に従って採点した。

刺激性及び腐食性はEEC 委員会指針83/467に従い分類した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

観察項目	最高値	投与後時間			
		1 時間	24時間	48時間	72時間
角膜	4	0	0	0	0
虹彩	2	0	0	0	0
結膜発赤	3	1.0	0.7	0	0
結膜浮腫	4	0.3	0	0	0

注) 表の点数は3匹の平均値である

角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。

結膜の刺激性変化では、軽度の発赤及び浮腫が適用後1時間に認められたが、これらの変化適用後、浮腫は24時間後に、発赤は48時間後には消失した。

以上の結果、フルジオキソニル原体はウサギの結膜に軽度の刺激性変化を誘発したが、適用後48時間に消失し、眼に対する刺激性はないものと考えられる。

(3) 皮膚感作性試験

1) モットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.T-8)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 1988年

検体の純度：

供試動物： Pirbright White 系 (Tif:DHP)雌雄モルモット、約10週齢、
体重 301～407 g、対照群雌雄各5匹、投与群雌雄各10匹

観察期間： 48時間観察

試験操作： [MagnussonとKligmanのMaximization法]

投与量設定根拠；

感作1 (皮内投与)； 動物の剃毛した頸部の3ヶ所に同時に0.1 mlずつ皮内注射した。

- ① アジュバンドと生理食塩水 (1 : 1)
- ② 検体を1%の割合で落花生油に溶解した液
- ③ 検体を1%の割合でアジュバンド・生理食塩水等量混合液に溶解した液

感作2 (経皮投与)； 感作1の1週間後に検体をワセリンに30%の割合で混合し、頸部に約0.4gを48時間貼付した。

誘発 (経皮投与)； 感作2の2週間後に、検体をワセリンに1%の割合で混合し、腹側部に約0.2 gを24時間貼付した。

観察； 誘発の24及び48時間後に、Draize法により皮膚反応を評価した。

また、MagnussonとKligmanの基準にしたがって感作能を分類した。

非感作群では感作時にはアジュバンドと溶媒で処理し、誘発時には溶媒とともにアジュバンド処理動物に対する検体の刺激限界濃度を調べるため検体による処理も行なった。

さらに、試験開始時及び終了時に体重を測定した。

結果： 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

試験群		動物数	陽性反応 動物数	平均皮膚反応評点				陽性率 (%)
				紅斑		浮腫		
				24時間	48時間	24時間	48時間	
検体	感作群	20	0	0	0	0	0	0
	非感作群	20	0	0	0	0	0	0
陽性 対照 ^a	感作群	10	10	1.5	0.2	1.1	0	100
	非感作群	10	0	0	0	0	0	0

^a： 陽性対照群(2,4-Dinitrochlorobenzene)の試験は本試験の実施時期とは異なるが、同年に実施したものである。

検体感作群及び非感作群において、いずれの観察時においても皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。

一方、陽性対照群においては、全動物に明瞭な皮膚反応が見られた。

以上の結果から、フルジオキシニル原体はモルモットに対して皮膚感作性は陰性であると判断する。

(4) 急性神経毒性試験

①ラットを用いた急性神経毒性試験の予備試験

(資料 No.T-9-A)

試験機関：

報告書作成年：2014年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：SD ラット (CrI:CD)、約6週齢、1群雌雄各3匹

開始時体重：1回目の実験；雄 170～223g、雌 136～185g (雌雄各4群)

2回目の実験；雄 176～197g、雌 135～158g (雌雄各2群)

試験期間：1回目の実験；7日間観察 (2010年12月6日に最初の投与、12月15日に最後の屠殺)

2回目の実験；2日間観察 (2011年2月18日に投与、2月20日に屠殺)

[投与日を試験0日と起算した。]

投与方法：検体は、0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、5mL/kgの液量で投与した。

1回目の実験では、0、500、1000および2000mg/kg用量を1回強制経口投与したが、投与液の濃度分析結果より、2000mg/kg用量の投与液中の検体濃度が低いことが判明した(設定濃度の88.9%)。2回目の実験では、補足データを得るために0および2000mg/kg用量を1回強制経口投与した。

[投与量の設定根拠]

試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を1日2回観察した。

1回目および2回目ともに、死亡は認められなかった。

一般症状；試験0日の投与前に全動物について異常の有無を観察した。

1回目および2回目ともに、異常は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を試験0日の投与前、並びにその後は毎日測定した。

表1-1 (1回目の実験) および表1-2 (2回目の実験) に平均体重および平均体重増加量を示す。

検体投与に関連する変化として、1回目の実験において全投与群の雌雄で試験0～1日の体重増加量に低値がみられ、2回目の実験においても、2000mg/kg群の雌雄で同様の変化がみられた。2000mg/kg群の雌では、1回目および2回目ともに、観察期間を通して体重増

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

加抑制が認められ、累積体重増加量にも有意な低値がみられた。

表 1-1. 1 回目の実験の平均体重および平均体重増加量

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		500	1000	2000	500	1000	2000
平均 体重	試験 1 日	95	95	94	92	98	94
	試験 2 日	96	97	96	92	100	93
	試験 3 日	97	97	96	92	101	94
	試験 4 日	97	97	95	89	102	95
	試験 5 日	95	98	95	91	102	96
	試験 6 日	95	96	95	90	99	94
	試験 7 日	94	98	95	91	101	91
平均 体重 増加量	試験 0~1 日	↓(0) ^{a)}	↓(0) ^{a)}	↓(-1) ^{a)}	(-3) ^{b)}	↓(-9) ^{b)}	(-5) ^{b)}
	試験 1~2 日	111	133	133	86	129	57
	試験 2~3 日	113	88	75	(1) ^{b)}	(1) ^{b)}	(1) ^{b)}
	試験 3~4 日	100	125	100	(-2) ^{c)}	250	250
	試験 4~5 日	↓50	100	80	250	150	150
	試験 5~6 日	100	63	100	(0) ^{d)}	(-1) ^{d)}	(-1) ^{d)}
	試験 6~7 日	75	150	100	400	300	(-3) ^{e)}
試験 0~7 日	79	97	86	65	65	↓24	

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安。算出できない数値については、括弧内に群平均値 (g)を示した。その場合の対照群の群平均値：a)；7g、b)；0g、c)；2g、d)；4g、e)；1g
統計解析：Dunnett の検定 (↓p<0.05)

表 1-2. 2 回目の実験の平均体重および平均体重増加量

性別		雄	雌
投与量(mg/kg)		2000	2000
平均 体重	試験 1 日	97	97
	試験 2 日	98	96
平均 体重 増加量	試験 0~1 日	(-6) ^{a)}	↓(-8) ^{b)}
	試験 1~2 日	125	71
	試験 0~2 日	56	↓(-3) ^{c)}

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安。
算出できない数値については、括弧内に群平均値 (g)を示した。
その場合の対照群の群平均値：a)；1g、b)；0g、c)；7g
統計解析：2 標本の t 検定 (↓p<0.05)

摂餌量；摂餌量を毎日測定し、平均摂餌量 (g/ラット/日) を算出した。

表 2-1 (1 回目の実験) および表 2-2 (2 回目の実験) に平均摂餌量を示す。

検体投与に関連する変化として、1 回目の実験において全投与群の雌雄で試験 0~1 日の摂餌量に低値がみられ、2 回目の実験においても、2000mg/kg 群の雌雄で同様の変化がみられた。

表 2-1. 1 回目の実験の平均摂餌量

性別	雄			雌		
	500	1000	2000	500	1000	2000
投与量(mg/kg)	500	1000	2000	500	1000	2000
試験 0~1 日	83	↓83	↓↓70	80	↓67	↓67
試験 1~2 日	96	96	96	94	94	83
試験 2~3 日	100	96	92	94	100	88
試験 3~4 日	96	100	96	88	112	100
試験 4~5 日	88	100	92	112	112	100
試験 5~6 日	96	92	92	84	105	79
試験 6~7 日	85	96	93	159	141	82
試験 0~7 日	92	96	92	100	106	88

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安。

統計解析：Dunnett の検定 (↓p<0.05、↓↓p<0.01)

表 2-2. 2 回目の実験の平均摂餌量

性別	雄	雌
投与量(mg/kg)	2000	2000
試験 0~1 日	90	75
試験 1~2 日	105	83
試験 0~2 日	95	82

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安。

統計解析：2 標本の t 検定 (有意差なし)

詳細な一般状態の観察；試験 0 日の投与後 1、2、3、4、5、6、7 および 8 時間、その後は毎日 1 回、以下の所見を含む詳細な観察を実施した。

ケージからの取り出し易さ、ハンドリングし易さ、流涙／紅涙、流涎、立毛、被毛の状態、閉眼、呼吸数／呼吸異常、赤色／痂皮沈着、粘膜／眼／皮膚の色、眼球突出、筋緊張度、運動性、歩行、痙攣／振戦、覚醒度、身づくろい、排尿／排糞回数、異常／常同行動、後ずさり

表 3 (1 回目の実験) に検体投与の影響と考えられる項目を示す。

1 回目の実験において、2000mg/kg 群の雄 1 匹で歩行異常 (後肢開脚) および覚醒度低下、雌 1 匹で歩行異常 (爪先歩行、失調性歩行) および覚醒度低下が認められ、検体投与に関連する可能性が示唆された。また、反応がピークに達する時間は、投与後約 6 時間と考えられた。

2 回目の実験では、いずれの観察項目にも変化はみられなかった。

表 3. 1 回目の実験における詳細な一般状態の観察結果

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
検査動物数		3	3	3	3	3	3	3	3
歩行： 爪先	2 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
	3 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
	4 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
	5 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
	6 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
	7 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
	8 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
歩行： 失調性	5 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
	6 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
	7 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
	8 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
歩行： 後肢開脚	5 時間後	0	0	0	1	0	0	0	0
	6 時間後	0	0	0	1	0	0	0	0
覚醒度： 低下	5 時間後	0	0	0	1	0	0	0	1
	6 時間後	0	0	0	1	0	0	0	1
	7 時間後	0	0	0	0	0	0	0	1
	8 時間後	0	0	0	1	0	0	0	0
総発現動物数		0	0	0	1	0	0	0	1

表中の数字は発現動物数を示す。

統計解析：Fisher の検定（有意差なし）

以上より、本剤をラットに 1 回強制経口投与した予備試験の結果、2000mg/kg 群の雌雄で体重および摂餌量の低値、並びに一般状態の変化（歩行異常、覚醒度低下）が認められたことから、急性神経毒性試験の本試験における最高用量は、2000mg/kg（ガイドラインの上限）が望ましいと考えられる。また、詳細な機能検査および自発運動量の測定を実施する時期としては、反応がピークに達すると考えられる投与後約 6 時間が適切と考えられる。

②ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T-09-B)

試験機関 :

報告書作成年 : 2014 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : SD ラット (Cri:CD) 、約 6 週齢、開始時体重 : 雄 153~214g、雌 121~175g
1 群雌雄各 10 匹

試験期間 : 14 日間観察 (2011 年 5 月 16 日に投与、6 月 6 日に屠殺終了)
[投与日を試験 0 日と起算した。]

投与方法 : 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、500、1000 および 2000mg/kg
用量を 5mL/kg の液量で 1 回強制経口投与した。
[投与量の設定根拠]

試験項目および結果 :

死亡率 ; 全動物について生死を 1 日 2 回観察した。
死亡は認められなかった。

一般症状 ; 全動物について一般症状を毎日観察した。
検体投与に関連する変化はみられなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を試験-7、0、1、2、7、14 および 15 日に測定した。

表 1 に平均体重および平均体重増加量を示す。

平均体重には、雌雄ともに検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

体重増加量については、検体投与に関連する変化として、1000mg/kg 群の雄および 2000mg/kg 群の雌雄で、一過性 (試験 0~1 日) の有意な低値が認められた。また、1000mg/kg 群の

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

雌でも、試験0～1日のみに有意差はないものの低値が認められ(対照群0gに対して-2g)、同時期の摂餌量に有意な低値がみられていることから、検体投与に関連する可能性があった。

なお、500mg/kg 群の雄で試験0～15日の累積体重増加量に有意な低値がみられたが、より高用量では変化がなく、偶発的と考えられた。それ以外には、検体投与に関連する変化はみられなかった。

表 1. 平均体重および平均体重増加量

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		500	1000	2000	500	1000	2000
体重	試験0日	99	99	100	103	98	99
	試験1日	98	96	94	102	96	96
	試験2日	97	96	96	102	98	97
	試験7日	95	95	95	103	101	99
	試験14日	92	95	94	104	102	99
	試験15日	92	95	94	104	102	101
体重増加量	試験0～1日	67	↓↓(0) ^{a)}	↓↓(-7) ^{a)}	(-2) ^{b)}	(-2) ^{b)}	↓(-5) ^{b)}
	試験1～2日	89	111	144	100	150	150
	試験2～7日	81	90	88	120	140	130
	試験7～14日	83	92	90	116	111	100
	試験14～15日	100	140	120	100	150	200
	試験0～15日	↓82	90	85	109	120	106

表中の数字は対照群を100とした場合の変動の目安。算出できない数値については、括弧内に群平均値(g)を示した。その場合の対照群の平均値：a)：6g、b)：0g。

統計解析：Dunnettの検定(↓p<0.05、↓↓p<0.01)

摂餌量；摂餌量を試験0～1、1～2、2～7および7～14日の間隔で測定し、平均摂餌量(g/ラット/日)を算出した。

表2に平均摂餌量を示す。

検体投与に関連する変化として、1000および2000mg/kg群の雌雄で試験0～1日に摂餌量の有意な低値が認められ、2000mg/kg群の雌では試験1～2日にも有意な低値がみられた。

表 2. 平均摂餌量

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		500	1000	2000	500	1000	2000
試験0～1日		95	↓82	↓↓68	93	↓80	↓↓73
試験1～2日		96	100	100	100	100	↓84
試験2～7日		104	104	109	105	100	100
試験7～14日		90	97	93	106	100	94

表中の数字は対照群を100とした場合の変動の目安。

統計解析：Dunnettの検定(↓p<0.05、↓↓p<0.01)

詳細な機能検査；投与前、並びに試験0、7および14日に実施した。試験0日については投与後6時間(反応がピークに達すると予測される時期)に行った。以下の所見を含む詳細な観察をホームケージ内、ハンドリング時およびオープンフィールド内で実施した。

<ホームケージ内>

姿勢、痙攣／振戦、糞の硬さ、咬合、閉眼

<ハンドリング時>

取り出し易さ、流涙／紅涙、立毛、閉眼、眼球突出、赤色／痂皮沈着、ハンドリングし易さ、流涎、被毛の状態、呼吸数／呼吸異常、粘膜／眼／皮膚の色、筋緊張度

<オープンフィールド内：観察時間は2分間>

運動性、立ち上がり回数、痙攣／振戦、身づくろい、異常／常同行動、歩き始めるまでの時間（秒）、歩行、覚醒度、排尿／排糞回数、歩行障害の程度、後ずさり

<感覚運動機能の評価>

接近反応、驚愕反応、瞳孔反応、前肢伸展、空中立ち直り反応、接触反応、尾の疼痛反応、瞬目反応、後肢伸展、嗅覚反応

<神経筋機能の評価>

後肢の伸展力、着地開脚幅、前後肢の握力、ロータロッド

<生理的機能の評価>

カタレプシー、体温、体重

表3に統計学的有意差がみられた項目を示す。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

なお、試験0日に、500および2000mg/kg群の雄で、排糞回数の有意な減少がみられたが、用量段階に伴う変化ではなく、値は背景データの範囲内（表3の脚注参照）にあることから、偶発的なものと考えられた。試験0日に、1000mg/kg群の雌で後肢握力の有意な低値がみられたが、変化の程度はわずかであり（対照群に対して約15%の低下）、より高用量では同様の変化がなく、偶発的なものと考えられた。

試験7および14日には、いずれの投与群でも変化はみられなかった。

表3. 詳細な機能検査

性別			雄				雌			
投与量(mg/kg)			0	500	1000	2000	0	500	1000	2000
検査動物数			10	10	10	10	10	10	10	10
試験0日	オープンフィールド内	排糞回数(回) ^{a)}	0.9	+0.0	0.2	+0.0	0.4	0.1	0.2	0.1
	神経筋機能	後肢握力(g)	217.3	194.2	224.4	230.6	249.8	222.0	+213.4	233.4

Dunnettの検定 (+p<0.05)

a) : 背景データ : 0.9±0.70回 (0.0~3.0回)

自発運動量の測定；詳細な機能検査の終了後に、自動装置を用いて測定した。結果は、総運動量（身づくろい、フォトビームを1回さえぎるなどの細かい動きを含む）および歩行運動量（フォトビームを連続して2回以上さえぎった動きのみ）で表示した。

表4に結果を示す。

検体投与に関連する変化として、1000および2000mg/kg群の雌雄で、試験0日（投与後6時間）に、総運動量および歩行運動量の有意な減少が認められた。500mg/kg群の雄で

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

試験 0 日に総運動量および歩行運動量の有意な減少が認められたが、変化の程度はわずかであった。

なお、500mg/kg 群の雌で試験 0 日にみられた運動量の有意な減少は、主に 1 匹の低値に起因するものであり、検体投与には関連しないと考えられた。

試験 7 および 14 日には、いずれの投与群でも変化はみられなかった。

表 4. 自発運動量

性別		雄				雌				
投与量(mg/kg)		0	500	1000	2000	0	500	1000	2000	
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	
試験 0 日	総 ^{a)} 運動量 (回)	0~10分	1198	*862	*815	*650	1215	1021	*902	*804
		11~20分	499	*301	*218	*224	580	*379	*199	*204
		21~30分	155	85	60	110	240	65	135	*24
		31~40分	44	70	42	100	118	42	175	69
		41~50分	91	159	59	87	87	109	120	93
		51~60分	132	189	91	101	77	219	63	117
		合計	2118	*1667	*1285	*1271	2317	1836	*1594	*1312
	歩行 ^{b)} 運動量 (回)	0~10分	340	*262	*261	*196	430	331	*301	*255
		11~20分	75	41	23	33	143	88	*20	*38
		21~30分	15	3	1	22	52	2	27	0
		31~40分	1	3	0	17	18	0	23	0
		41~50分	11	10	0	14	4	1	0	14
		51~60分	4	2	4	7	1	6	1	14
		合計	445	*321	*288	*288	648	*428	*373	*320

統計解析：線形傾向検定、SAS version 9.2 (*p<0.05)

a)：フォトビームを 1 回さえぎった動作（身づくろいなど）を含む。

b)：フォトビームを 2 回以上連続的にさえぎった動作。

脳重量測定および大きさの計測；無作為選抜した各群雌雄各 5 匹を対象として、灌流固定後の脳重量を測定し、脳の大きさ（長さおよび幅）を計測した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

肉眼的病理検査；脳重量測定に供した動物を対象として、脳及び脊髄表面の肉眼的観察を実施した。

異常は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および 2000mg/kg 群の灌流固定した動物（各群雌雄各 5 匹）を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳（嗅脳、大脳皮質（2 か所）、海馬／歯状回、基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、橋、延髄）、脊髄（C3~C7 の頸膨大、T13~L4 の腰膨大）、三叉神経節／神経、腰部脊髄神経節（T13~L4）、腰部脊髄後根の線維（T13~L4）、腰部脊髄前根の線維（T13~L4）、頸部脊髄神経節（C3~C7）、頸部脊髄後根の線維（C3~C7）、頸部脊髄前根の線維（C3~C7）、頸部脊髄神経、腰部脊髄神経、坐骨神経（大腿部中央）、坐骨神経（分岐部）、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球、骨格筋（腓腹筋）

表 5 に全ての病理組織所見を示した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

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

表 5. 全ての病理組織学的所見

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg)		0	2000	0	2000
検査動物数		5	5	5	5
腓腹筋	筋肉変性	1	0	0	0
腰部脊髄後根の線維	軸索変性	1	0	0	3
腓骨神経	軸索変性	0	1	0	0
坐骨神経	軸索変性	2	0	1	1
脛骨神経	軸索変性	2	0	1	1

表中の数字は発現動物数を示す。

統計解析：Fisher の検定（有意差なし）

以上より、本剤をラットに 1 回強制経口投与した結果、1000 および 2000mg/kg 群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量低下および自発運動量の減少がみられた。500mg/kg 群の雄で、自発運動量の減少が認められた。

したがって、本試験における無影響量（NOEL）は、雄では 500mg/kg 未満、雌では 500mg/kg であった。また、本試験における無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに 500mg/kg と判断された。

(5) 90日間反復経口投与毒性試験

1) ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験

(資料No.T-10)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体の純度:

試験動物: Sprague-Dawley系ラット (6週齢)、1群雌雄各10匹

開始時体重 雄: 146~189g、雌: 116~160g

試験期間: 90日間 雄; 1988年11月15日~1989年2月15日

雌; 1988年11月17日~1989年2月17日

投与方法: 検体を飼料中に0、10、100、1000、7000及び20000 ppmの濃度で混和し、90日間にわたって随時摂食させた。検体混入飼料は3週間毎に調製した。

投与量の設定;

試験項目及び結果:

死亡率; 全動物について生死を1日2回観察した。

雄の20000 ppm群の1例が試験第36日目に死亡、7000 ppm群の1例が第50日目に切迫屠殺された。切迫屠殺例では、肉眼的病理検査で下垂体肥大が認められ、病理組織学的検査で下垂体腺腫が認められたが、死亡例の原因は不明であった。

一般状態及び身体検査; 全動物について一般状態を1日2回観察し、触診を含む詳細な身体検査を毎週1回実施した。

雄の7000及び20000 ppm群で、尾、陰のう、腹部及び後肢に青色色素沈着が試験第7日目に観察され、雌では第14日目に7000 ppm群で尾のみに観察された。

体重変化； 全動物の体重を毎週1回測定した。

20000 ppm群の雌雄及び7000 ppm群の雌で有意な体重減少及び体重増加抑制が認められた。

性 別	雄					雌				
	10	100	1000	7000	20000	10	100	1000	7000	20000
投与量(ppm)										
投与2週					↓↓ 86					↓↓ 82
投与5週					↓↓ 79				↓ 90	↓↓ 77
投与9週					↓↓ 75				↓↓ 85	↓↓ 71
投与13週					↓↓ 72				↓↓ 83	↓↓ 69
累積体重増加量					↓↓ 59				↓↓ 67	↓↓ 39

統計処理法： Dunnett's "t" test ; ↓ ; p<0.05、↓↓ ; p<0.01

摂餌量及び食餌効率； 全動物の摂餌量を毎週1回測定し、食餌効率を算出した。

雄では20000 ppm群で第1週目に摂餌量が有意に減少し（対照群の71%）、以後も低値（対照群の約80%）が認められた。

雌では7000 ppm群で試験期間を通じて対照群の約84%、20000 ppm群で、第1週56%、それ以後は72%と有意な減少が認められた。

食餌効率では、試験初期に20000 ppm群雄と1000 ppm以上の雌で有意な減少が認められた。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は、下表のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	100	1000	7000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.8	6.6	64	428	1283
	雌	1.0	7.1	70	462	1288

血液学的検査； 試験終了時に全生存動物を対象として、開腹後腹部大動脈から採血し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、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)、白血球数、血小板数、プロトロビン時間及び白血球分類。

表1に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

雌において20000 ppm群でヘマトクリット値、MCV、MCHの減少と7000 ppm以上の群でヘモグロビン濃度の減少が認められた。

表1. 血液学的検査

性 別	雄					雌				
	10	100	1000	7000	20000	10	100	1000	7000	20000
投与量(ppm)										
ヘモグロビン濃度									↓ 94	↓↓90
ヘマトクリット値										↓↓91
MCV										↓↓94
MCH										↓↓93

統計処理法：Dunnett's "t" test ; ↓ ; p<0.05、↓↓ ; p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、 γ -GTP、アルカリフォスファターゼ (ALP)、血中尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、5'ヌクレオチダーゼ、ソルビン酸脱水素酵素、総タンパク、アルブミン(A)、グロブリン(G)、A/G比、総ビリルビン、直接ビリルビン、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール

表2に対照群と比べ、総計学的に有意差のみられた項目を示す。

20000 ppm群雌雄でBUN、 γ -GTPの上昇とグルコースの減少、7000 ppm以上の投与群の雌雄でコレステロールの上昇、7000 ppm以上の投与群雄で総ビリルビンの上昇、20000 ppm群雌で総ビリルビンの上昇とALPの上昇並びに7000 ppm以上の投与群雌で5'ヌクレオチダーゼの減少が認められた。

その他、クレアチニン、トリグリセリド、カルシウム及びアルブミンの変化は背景データの範囲内 (表3) にあり、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表2. 血液生化学的検査

性 別	雄					雌				
	10	100	1000	7000	20000	10	100	1000	7000	20000
投与量 (ppm)										
グルコース					↓↓ 47					↓↓ 51
BUN					↑↑125					↑ 124
クレアチニン				↓ 78						
総ビリルビン				↑ 150	↑↑200					↑↑150
コレステロール				↑↑149	↑↑158				↑↑151	↑↑154
トリグリセリド				↓ 59						
γ -GTP					↑↑200					↑↑300
カルシウム				↑↑106			↓↓ 95	↓↓ 94		
アルブミン								↓ 92		
ALP										↑↑180
5'ヌクレオチダーゼ									↓ 67	↓↓ 57

統計処理法：Dunnett's "t" test ; ↑↓ ; p<0.05、↑↑↓ ; p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

表3. 測定値と背景データ

性別	項目(単位)	0 ppm	100 ppm	1000 ppm	7000 ppm	背景データ
雄	クレアチニン(mg/dL)	0.9 (0.6~1.1)			0.7 (0.6~0.9)	0.7 (0.6~1.2)
	トリグリセリド(mg/dL)	86 (56~138)			51 (30~85)	82 (45~200)
	カルシウム(mg/dL)	10.1 (9.3~10.8)			10.7 (10.3~11.1)	10.2 (9.5~11.1)
雌	カルシウム(mg/dL)	10.5 (10.1~11.1)	10.0 (9.6~10.4)	9.9 (9.3~10.2)		10.2 (9.5~10.9)
	アルブミン(g/dL)	3.9 (3.3~4.5)		3.6 (3.3~4.1)		3.7 (3.3~4.4)

尿検査； 試験終了時に全生存動物を対象として、一夜尿を採取し、外観、尿量、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン及び沈渣を調べた。

1000 ppm以上の投与群で琥珀色、褐色、青色あるいは緑色の尿が高頻度で認められた。

7000 ppm以上の投与群雌で一夜蓄積尿の容量が有意に減少し、同群雌雄でビリルビンが検出された。

眼科検査； 試験開始前及び試験終了時に全動物を対象として実施した。

試験終了時の検査で雄3例(7000 ppm群2例、20000 ppm群1例)と雌3例(100、1000及び20000 ppm群各1例)に水晶体あるいは角膜の混濁が観察されたが、投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量； 試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比及び脳重比を算出した。

肝、腎、脳、心、胸腺、精巣、卵巣、副腎及び脾。

表4に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

7000 ppm以上の投与群雌雄で肝の体重比の有意な増加、20000 ppm群の雌で肝の脳重比の増加が認められた。

その他に認められた変化は、低体重に関連するものと考えられた。

表 4. 臓器重量

性 別		雄					雌				
投与量(ppm)		10	100	1000	7000	20000	10	100	1000	7000	20000
副腎	体重比				↑131	↑↑153					
脳	重 量										↓ 5
	体重比				↑↑117	↑↑140				↑115	↑↑140
心	重 量										↓↓24
	脳重比				↓ 17	↓↓26					↓↓19
腎	体重比				↑120	↑↑139					↑↑134
肝	体重比				↑↑121	↑↑138				↑↑141	↑↑170
	脳重比										↑119
脾	重 量										↓↓22
	体重比					↑↑120					↑122
精巣	体重比				↑↑120	↑↑147					
胸腺	重 量				↓ 33	↓↓52					↓ 45
	体重比					↓ 32			↑145		
	脳重比				↓ 35	↓↓51					↓ 41

統計処理法：Dunnett's "t" test；↑↓；p≤0.05、↑↑↓↓；p≤0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

肉眼的病理検査； 死亡、切迫屠殺動物を含む全動物を対象として実施した。

20000 ppm 群で被毛、皮膚（尾、腹部、会陰、陰のう）並びに胃及び腸管粘膜に青色色素沈着が観察された。

7000 及び 20000 ppm 群で青緑から黒いタール様物質が消化管中に認められた。

また、腎に青色から黒色を呈する陥凹巣が 20000 ppm 群雄で 8/10 例に、雌で 9/10 例に、7000 ppm 群雄で 3/10 例にみられ、皮質から髓質へ線状に伸び、20000 ppm 群ではより顕著であった。

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

心、大動脈、唾液腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵、肝、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、骨髄（胸骨）、脾、リンパ節、皮膚、乳腺、骨格筋、骨、関節、脳、背髄、坐骨神経、気管、肺、鼻腔、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、膣、子宮、眼球、ハーダー腺及び肉眼的病変部。

表 5 に慢性腎症及び肝細胞肥大、表 6 に主な病理組織所見を示した。

慢性腎症は対照群と低用量群の雄でも低頻度に認められたが、7000 ppm 群の雄及び 20000 ppm 群雌雄で有意な増加を示し、また、活動性炎症を伴う慢性腎症も、7000 ppm 群雄及び 20000 ppm 群雌雄で有意な増加を示した。

小葉中心性の肝細胞肥大は 100 ppm 群の雌 1 例及び 1000 ppm 以上の投与群雌雄で認められ、7000 ppm 群雌及び 20000 ppm 群雌雄で有意な増加が認められた。

その他の病変では、その発生頻度に対照群と投与群との間に差はなく、投与による影響は認められなかった。それ以外に、7000 ppm 群の雄 1 例に下垂体腺種が認められた。

表5. 腎症及び肝細胞肥大

所 見		投 与 量 (ppm)					
		0	10	100	1000	7000	20000
	動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
慢性腎症	雄	3	3	2	4	10*	10**
	雌	0	0	0	0	0	10**
活動性炎症を伴う慢性腎症	雄	0	0	0	1	6**	9**
	雌	0	0	0	0	0	9**
小葉中心性肝細胞肥大	雄	0	0	0	5	5	9**
	雌	0	0	1	1	6*	10**

Fisherの正確確率検定法、* ; P<0.05、** ; P<0.01

以上の結果、本剤の3ヵ月間飼料混入投与の影響として、7000 ppm 群雌及び 20000 ppm 群雌雄で有意な体重減少、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。1000 ppm 以上の投与群雌及び 20000 ppm 群雄で食餌効率の減少、7000 ppm 以上の投与群雌雄で、尾、骨盤周囲、消化管粘膜の青色色素沈着と変色尿及び黒色巣を有する腎が認められた。20000 ppm 群雌雄で BUN の上昇がみられ、慢性腎症及び活動性炎症を伴う慢性腎症（7000 ppm 群雄と 20000 ppm 群雌雄）が高い出現率で認められた。7000 ppm 以上の投与群で肝の体重比の増加が、7000ppm 以上の投与群あるいは 20000 ppm 群で総ビリルビン、コレステロール、ALP 及び γ -GTP の上昇がみられた。小葉中心性細胞肥大は 7000 ppm 群雌及び 20000 ppm 群雌雄で有意な増加を示した。また、100 ppm 群の雌 1 例及び 1000 ppm 群雌雄で小葉中心性細胞肥大が認められ、対照群では 1 例も認められなかったことから、投与に関連したものと考えられた。

無毒性量は 10 ppm（雄：0.8 mg/kg/day、雌：1.0 mg/kg/day）であると判断された。

[申請者注-1]

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

[申請者注-2]

表6. 主な病理組織所見

所見	性別	雄						雌					
	投与量(ppm)	0	10	100	1000	7000	20000	0	10	100	1000	7000	20000
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
心	慢性炎症	3	7	3	6	4	3	0	0	0	1	1	0
腎	のう胞	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	活動性炎症を伴う慢性腎症	0	0	0	1	6*	9**	0	0	0	0	0	9**
	リンパ球浸潤を伴う炎症	2	4	3	1	0	0	0	0	0	0	3	0
	慢性腎症	3	3	2	4	10*	10**	0	0	0	0	0	10**
	腎盂のうっ血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	4	0
	腎盂拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	石灰沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	5	5	9**	0	0	1	1	6*	10*
	慢性炎症	3	1	2	0	1	0	3	1	2	1	0	1
	脂肪変性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	ペリオシス	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	石灰沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	慢性炎症	3	1	2	0	1	0	1	1	0	1	0	0
リンパ節	過形成-組織球症	5	4	2	1	0	1	1	0	0	2	1	0
	空胞変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	のう胞	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
唾液腺(耳下腺)	限局性の塩基性細胞浸潤	0	2	1	5	2	4	3	3	6	0	2	4
	線維化を伴う慢性炎症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	膿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維素化膿性の炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
盲腸	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胃	壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

Fisher の正確確率検定法 : * ; P<0.05, ** ; P<0.01

(B) : 良性腫瘍

2) マウスを用いた90日間反復経口投与毒性試験

(資料No.T-11)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検体の純度：

試験動物：ICR系 (CrI: CD-1 BR) マウス (6週齢)、1群雌雄各10匹

開始時体重 雄：23～29g、雌：19～24g

試験期間：90日間 雄：1988年12月6日～1989年3月7～8日

雌：1988年12月8日～1989年3月9～10日

投与方法：検体を飼料中に0、10、100、1000、3000及び7000 ppmの濃度で混和し、90日間
にわたって摂取させた。検体混入飼料は3週間毎に調製した。

投与量の設定；

試験項目及び結果：

死亡率；全ての動物について生死を毎日 (1日2回) 観察した。

試験期間中、いずれの群にも死亡例は認められなかった。

一般状態及び触診；全動物について、一般状態の観察を毎日 (1日2回) 実施し、触診を含む身体検査を週1回実施した。

1000 ppm以上の投与群雄で投与1～2週後から変色尿 (青) 及び/または骨盤周囲の青色色素沈着が認められ、高用量では高頻度に認められた。この所見は雌では認められなかった。

体重変化；毎週1回、全ての動物の体重を測定した。

7000 ppm群雌において、試験第9～12週 (投与開始週を試験第0週と起算する) に

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

対照群に比し有意な体重低下がみられ、また、体重増加抑制も認められた。

性 別	雄					雌				
	10	100	1000	3000	7000	10	100	1000	3000	7000
投与量(ppm)										
投与 9週*										↓94
投与11週*										↓91
投与12週*										↓91
累積体重増加量										↓73

統計処理法：Dunnett's "t" test；↓；p≤0.05

表中の数字は、対照群に対する変動率（%）を示す。

*投与開始週を試験第0週と起算する

摂餌量及び食餌効率； 毎週1回全例の摂餌量を測定し、食餌効率を算出した。

全期間を通じて、対照群と投与群との間に有意差は認められなかった。また、食餌効率も投与による影響を受けなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は、以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	100	1000	3000	7000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.3	13.9	144	445	1052
	雌	1.9	17.0	178	559	1307

血液学的検査； 試験終了時に全動物を対象として、開腹後腹部大動脈から採血し、以下の項目を測定した。

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

いずれの検査項目においても、投与に起因する変化は認められなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

アラントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、 γ -GTP、アルカリフォスファターゼ (ALP)、血中尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、5'ヌクレオチダーゼ、ソルビン酸脱水素酵素、総タンパク、アルブミン(A)、グロブリン(G)、A/G比、総ビリルビン、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、無機リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、直接ビリルビン (総ビリルビンが0.4 mg/dL以上の場合)。

表1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。

7000 ppm群の雌雄で5'ヌクレオチダーゼが有意に上昇した。

その他にみられた γ -GTP及び総ビリルビンの増加並びにカリウムの減少は用量相関性がなく、背景データ(表2)の範囲内にあり、投与による影響とは考えられなかった。

表1. 血液生化学的検査

性別	雄					雌				
	10	100	1000	3000	7000	10	100	1000	3000	7000
投与群 (ppm)										
γ -GTP	↑↑125	↑↑125								
5'ヌクレオチダーゼ					↑↑129					↑↑152
総ビリルビン								↑↑150	↑↑150	
カリウム										↓↓81

統計処理法: Dunnett's "t" test; ↑↑↓; p≤0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

表2. 測定値と背景データ

性別	項目(単位)	0 ppm	10 ppm	100 ppm	3000	7000	背景データ
雄	γ -GTP (IU/L)	4 (4~6)	5 (4~6)	5 (5~6)			4 (3~5)
	総ビリルビン (mg/dL)	0.2 (0.1~0.2)		0.3 (0.2~0.3)	0.3 (0.2~0.3)		0.1 (0.0~0.2)
雌	カリウム (m mol)	4.8 (4.2~5.7)				3.9 (3.4~4.2)	4.6 (3.7~5.3)

尿検査; 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣。

1000 ppm以上の投与群雄でビリルビン陽性の緑色、青色、褐色の尿が観察された。

雌では投与に関連する変化は認められなかった。

眼科的検査; 試験開始前及び試験終了前に全動物について実施した。

検体投与に起因する変化はいずれの群でも認められなかった。

臓器重量; 試験終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比及び脳重比を算出した。

肝、腎、脳、心、胸腺、精巣、卵巣、副腎、脾。

表3に対照群と比較して統計学的に有意な差の認められた項目を示す。
7000 ppm群雄で肝の体重比及び脳重比の増加が認められ、同群雌で肝重量、体重比及び脳重比の増加と胸腺重量及び脳重比の減少が認められた。
また3000 ppm雌では肝体重比の増加がみられた。
その他に1000 ppm雌で副腎重量と体重比の増加が見られたが、用量依存性のないものであり、投与による影響とは考えられなかった。

表3. 臓器重量

性別	投与群 (ppm)	雄					雌				
		10	100	1000	3000	7000	10	100	1000	3000	7000
肝	重量										↑ 112
	体重比					↑↑117			↑↑114		↑↑122
	脳重比					↑ 113					↑ 114
副腎	重量							↑↑136			
	体重比							↑139			
胸腺	重量										↓ 67
	脳重比										↓ 69

Dunnett の t 検定, ↑↓; P≤0.05, ↑↑; P≤0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

肉眼的病理検査； 試験終了時に全動物を対象として実施した。

雄では1000 ppm以上の投与群に腰部/胸部/腹部の青色色素沈着がみられ、7000 ppm群では9/10例であった。7000 ppm群の10例中6例に胃粘膜の青色色素沈着と腎の青色陥凹巣が認められた。1000 ppm以上の投与群で膀胱中の尿の青色変色が、7000 ppm群で盲腸の変色がみられた。また、雌では7000 ppm群で胆のう、盲腸、胃粘膜の青色色素沈着が観察された。

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

心、大動脈、唾液腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、肝、胆のう、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾、骨髄、リンパ節、皮膚、骨格筋、骨、関節、脳、脊髄、坐骨神経、気管、肺、鼻腔、眼球、ハーダー腺、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、卵巣、膣、子宮及び肉眼的病変部。

表4に腎及び肝における病理組織学的所見を、表5にその他の主な所見を示す。

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

尿細管腎症は全群にみられたが、雌雄とも7000 ppm群で有意に増加した。
また肝では小葉中心性肝細胞肥大が認められ7000 ppm群の雌雄で有意に増加した。

その他には、投与によると考えられる変化は認められなかった。

表4. 腎及び肝の病理組織学的所見

性 別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	10	100	1000	3000	7000	0	10	100	1000	3000	7000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腎	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	のう胞	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	水腎症	2	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	慢性炎症	1	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0
	尿細管腎症	2	2	2	2	1	10**	2	3	1	2	2	9**
	腎盂腎炎	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝	異常分葉	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	石灰沈着	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	のう胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	顆粒球形形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	7**	0	0	0	0	3	8**
	硬 塞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	慢性炎症	1	0	1	2	0	0	3	5	2	5	3	4
	壊死性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	空胞変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Fisherの正確確率検定法、** ; P<0.01

以上の結果、3ヵ月間飼料混入投与の影響として1000 ppm以上の投与群雄でビリルビン陽性の青色尿及び骨盤周囲の青色色素沈着が認められ、7000 ppm群雌雄に胃粘膜の青色色素沈着と腎の陥凹巣を伴う青色色素沈着、5'ヌクレオチダーゼ活性の上昇、肝の相対重量の増加が認められた。

雌では7000 ppm群で体重低下及び体重増加抑制、肝重量の増加及び胸腺重量と相対重量の減少が、3000 ppm群で肝の相対重量の増加が認められたことから、無毒性量は100 ppm (雄 : 13.9 mg/kg/day、雌 : 17 mg/kg/day) と判断された。

[申請者註]

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

表5. 腎及び肝を除く主な病理組織学的所見

性 別		雄						雌					
投与群 (ppm)		0	10	100	1000	3000	7000	0	10	100	1000	3000	7000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎	変性	4	2	1	3	3	2	8	7	6	8	6	6
	紡錘細胞増生	2	1	1	1	1	1	4	5	2	5	2	6
盲腸	過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
結腸	過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
空腸	アミロイド沈着	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0
十二指腸	過形成	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	2	0
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
心	急性炎症	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	3
	慢性炎症	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
	壊死	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3
	変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肺	慢性間質性炎症	0	1	1	0	1	0	2	4	1	2	1	4
	血管周囲の慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
下垂体	のう胞	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
直腸	急性炎症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾	慢性炎症	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	空胞化	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	顆粒球形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
傍脾リンパ節	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ様増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	過形成	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	0
胃	慢性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	壊死	1	1	0	1	2	1	0	1	0	2	0	0
	のう胞	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	出血	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	出血	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	急性炎症	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統計処理法：Fisherの検定で有意差なし

3) ビーグル犬を用いた13週間反復経口投与毒性試験 (資料No.T-12)

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年 : 1990年

検体の純度 :

試験動物 : ビーグル犬 (雌雄約11ヵ月齢)、
開始時体重 雄 ; 12.5 ± 3.3 kg 雌 ; 10.1 ± 1.9 kg
対照群及び最高投与群は雌雄各6匹(雌雄各2匹は投与期間終了後4週間の回復試験に供した。) 低用量及び中用量は雌雄各4匹。

試験期間 :

投与期間 ; 13週間 (91~93日間)、1988年11月24日~1989年2月21日~23日

回復期間 ; 4週間 (27日間)、1989年2月22日~1989年3月21日

投与方法 : 検体を飼料中に0、200、2000及び15000/10000 ppmの濃度で混和し、1日1回、ほぼ同時刻に週7日で13週間摂食させた。各投与飼料は、毎週調製した。最高投与群は試験開始より15000 ppm混入飼料を投与したが、顕著な体重減少及び摂餌量の減少が認められたため、18日目に10000 ppmに減じて試験終了時まで投与した。

投与量の設定 ;

試験項目及び結果 :

死亡率 ; 毎日 (1日2回) 観察した。

投与期間中及び回復期間中に、死亡あるいは瀕死動物の発生はなかった。

一般状態 ; 全動物の一般状態を毎日ほぼ同時刻に実施した。

2000及び15000/10000 ppm投与群の雌雄全例に糞の青色化が投与3～5日以降、投与終了時まで観察された。糞の青色化は、検体及びその代謝物が腸内に存在していることと関連しており、回復試験中には全く認められず、毒性学的意義のないものと考えられる。

2000及び15000/10000 ppm投与群のほとんどの動物に軽度から重度の青色化した下痢が観察された。観察された平均日数は、2000及び15000/10000 ppm群において雄では7.25日及び17.3日、雌では4.25日及び12日であった。回復試験の開始後1あるいは2日目で糞の状態は正常に戻った。

体重変化； 全動物の体重を週1回測定した。

15000 ppm群の雌雄で体重減少が投与開始より3週間認められ、雄で有意差がみられた。18日目に投与量を10000 ppmに減じた後、2週間は体重の増加が認められたが、投与前値までの回復はみられず投与終了まで低体重が続いた。回復期間に入っても投与期間と同程度で、回復はみられなかった。

性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	200	2000	15000/10000 *	200	2000	15000/10000 *
投与 2週			↓ 85			
投与 3週			↓ 84			
投与 4週			↓ 86			
投与 6週			↓ 87			
投与 7週			↓ 87			
投与 8週			↓ 87			
投与 9週			↓ 87			
投与10週			↓ 86			↓ 89
投与11週			↓ 86			↓ 89
投与12週			↓ 85			↓ 89
投与13週			↓ 86			

Mann-Whitney検定：↓；p<0.05

*投与18日以後、投与量を10000 ppmに減じた。

摂餌量； 摂餌量は毎日測定した。

15000 ppm群の摂餌量は投与開始3週間低値を示し、他の群の約50%であった。投与量を10000 ppmに減じた後は、摂餌量は回復し、他の群と同程度であった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		200	2000	15000/10000*
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.2	60.0	290.5
	雌	6.2	59.3	337.2

*投与18日以後、投与量を10000 ppmに減じた。

血液学的検査； 投与開始前、投与第4、8、13週及び回復期間終了時（17週）に一晩絶食した動物の頸静脈から採取した血液について、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）及びフィブリノーゲンを検査した。

表1に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

15000/10000 ppm群雌で13週時に赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少がみられた。4週間の回復期間後には弱いながらも回復がみられた。また、フィブリノーゲンの軽度増加が8週と13週時でみられたが、それらの個体別値（1.46～3.41 g/L）は背景データ（1.07～3.21 g/L）の正常範囲内にあり、投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他にみられた変動は軽微であり、用量相関性がみられず、個体別値が背景データ（表2）の正常範囲内にあることから毒性的意義はないと考えられた。

表1. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	200	2000	15000/ 10000*	200	2000	15000/ 10000*
投与 開始 前	プロトロンビン時間		↑↑106	↑ 105			
4 週	白血球数	↑↑115					
	赤血球数		↓ 79				
	ヘモグロビン濃度		↓ 91				
	ヘマトクリット値		↓ 91				
	MCV						↑↑105
	MCHC			↓↓ 96			↓↓ 97
	プロトロンビン時 間		↑↑ 106	↑↑ 106			
	APTT			↑↑ 122			
	リンパ球比 (量)	↑ 159	↑ 147				
	好中球比 (率)		↓ 92				
8 週	赤血球数		↓ 92				
	ヘマトクリット値		↓ 91				
	血小板数			↑↑132			
	MCV						↑↑105
	MCH				↑ 102	↑104	↑ 103
	MCHC				↑ 103		
フィブリノーゲン						↑ 144	
13 週	赤血球数						↓ 83
	ヘモグロビン濃度						↓ 84
	ヘマトクリット値						↓ 87
	MCV						↑↑105
	MCHC						↓↓ 95
	血小板数			↑↑ 142			↑ 133
	プロトロンビン時 間	↑ 105	↑↑ 112	↑↑ 105	↑ 108	↑ 111	
	APTT		↓ 76				
フィブリノーゲン						↑ 133	

Mann-Whitney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を示す(%)。

*投与18日以後、投与量を10000 ppmに減じた。

表2. 測定値と背景データ (血液学的検査)

検査時期	項目 (単位)	雄			
		0 ppm	200 ppm	2000 ppm	15000/10000 ppm
投与開始前	プロトロンビン時間 S	6.4 (6.1~6.5)		6.8 (6.6~6.9)	6.7 (6.4~7.3)
4週	白血球数 G/L	8.4 (7.5~9.0)	9.7 (9.4)~10.1)		
	赤血球数 T/L	7.16 (6.61~7.91)		6.43 (6.20~0.85)	
	ヘモグロビン量 g/dL	17.1 (15.9~18.8)		15.5 (14.7~16.5)	
	ヘマトクリット値 L	0.55 (0.50~0.60)		0.50 (0.48~0.53)	
	MCHC g/dL	31.4 (30.7~32.0)			30.2 (29.6~30.8)
	プロトロンビン時間 S	6.6 (6.5~6.6)		7.0 (6.9~7.0)	7.0 (6.6~7.1)
	APTT S	10.1 (9.3~10.6)			12.3 (10.6~13.8)
	リンパ球比 (量) G/L	1.7 (1.3~2.4)	2.7 (1.8~3.2)	2.5 (2.3~2.9)	
好中球比 (率) %	72 (68~76)		66 (59~71)		
8週	赤血球数 T/L	7.3 (7.01~8.03)		6.71 (6.62~7.07)	
	ヘマトクリット値 L	0.58 (0.55~0.62)		0.53 (0.50~0.56)	
	血小板数 G/L	324 (266~391)			429 (384~471)
13週	血小板数 G/L	310 (261~337)			440 (379~518)
	プロトロンビン時間 S	6.5 (6.3~6.5)	6.8 (6.5~7.3)	7.3 (7.0~7.5)	6.8 (6.5~7.0)
	APTT S	20.5 (16.2~24.5)		15.9 (15.0~16.3)	
背景データ (13週時)	白血球数 G/L		12.3 (7.7~21.1)		
	赤血球数 T/L		6.43 (5.45~8.00)		
	ヘモグロビン量 g/L		14.3 (12.1~16.8)		
	ヘマトクリット値 L		0.50 (0.43~0.64)		
	血小板数 G/L		395 (120~608)		
	MCHC		28.3 (26.6~30.3)		
	プロトロンビン時間 S		6.9 (5.9~11.3)		
	APTT S		12.4 (10.1~14.9)		
	リンパ球比 (量) G/L		3.57 (1.10~7.20)		
好中球比 (率) %		62 (35~88)			
検査時期	項目 (単位)	雌			
		0 ppm	200 ppm	2000 ppm	15000/10000 ppm
4週	MCV fL	76 (75~78)			80 (78~82)
	MCHC g/dL	31.1 (30.7~31.5)			30.3 (30.0~30.9)
8週	MCV fL	79 (78~81)			83 (81~85)
	MCH pg	22.7 (22.4~23.1)	23.2 (22.9~23.6)	23.6 (22.8~24.6)	23.3 (22.7~23.5)
	MCHC g/dL	28.8 (28.4~29.3)	29.6 (29.1~30.5)		
	フィブリノーゲン g/L	1.68 (1.16~2.06)			2.42 (1.46~3.41)
13週	MCV fL	79 (77~80)			83 (80~85)
	MCHC g/dL	30.0 (29.4~30.8)			28.6 (28.0~29.4)
	血小板数 G/L	397 (318~463)			527 (378~608)
	プロトロンビン時間 S	6.4 (6.1~6.9)	6.9 (6.5~7.1)	7.1 (6.6~7.4)	
フィブリノーゲン g/L	1.72 (1.43~2.47)			2.28 (1.62~2.79)	
背景データ (13週時)	MCV fL		79 (70~84)		
	MCH pg		23.0 (19.4~27.2)		
	MCHC g/dL		29.0 (26.3~37.1)		
	血小板数 G/L		444 (246~679)		
	プロトロンビン時間 S		6.9 (5.7~10.5)		
フィブリノーゲン g/L		1.97 (1.07~3.21)			

血液生化学的検査； 投与開始前、投与4、8、13週目及び回復期間終了時（17週）に一夜絶食した動物の頸静脈から採取した血漿を用いて、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスアミナーゼ（AST/ASAT）、アラニンアミノトランスアミナーゼ（ALT/ALAT）及びアルカリフォスファターゼ^{*}を測定した。また、血清を用いてタンパクの電気泳動を実施し、アルブミン、 α 1-グロブリン、 α 2-グロブリン、 β -グロブリン、 γ -グロブリンの量と比（%）及びA/G比を測定した。

表3に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

コレステロール値の上昇が15000/10000 ppm群雌で8週及び13週時に認められた。この変化は回復期間終了時には回復していた。

その他にみられた変動は、個体別値が背景データ（表4）の正常範囲内にあり、投与による影響とは考えられなかった。

表3. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		200	2000	15000/ 10000*	200	2000	15000/ 10000*
4 週	ナトリウム	↑101					
	クロール			↑103			
	無機リン				↓89		
	総タンパク						↓94
	コレステロール				↓59		
	ALT						↓71
	α1-グロブリン比				↓↓60		↓68
	アルブミン量						↓93
	α1-グロブリン量			↓68	↓58		↓62
8 週	クロール			↑103	↑102		
	カルシウム					↑104	
	グルコース						↓93
	A/G 比		↓89				
	コレステロール						↑131
	ALT			↓80			
	アルブミン比		↓96				
	α1-グロブリン比						↑126
	α2-グロブリン比				↑↑120		↑↑147
	α1-グロブリン量						↑129
	α2-グロブリン量				↑↑120		↑↑151
13 週	ナトリウム					↓98	↓↓98
	カリウム	↑↑111					
	クロール					↓96	↓↓96
	グルコース		↓↓92				
	A/G 比						↓↓68
	コレステロール						↑↑157
	トリグリセライド					↓↓82	
	アルカリフォスファターゼ*						↑148
	ALT					↓77	↓73
	アルブミン比						↓↓88
	α1-グロブリン比						↑↑145
	α2-グロブリン比						↑131
	β-グロブリン比						↑114
	γ-グロブリン比				↑↑136	↑↑150	↑↑134
	アルブミン量						↓↓90
	α1-グロブリン量					↓84	↑↑144
	α2-グロブリン量						↑↑131
γ-グロブリン量				↑133	↑144	↑136	

Mann-Whitney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を示す（％）。

*投与18日以後、投与量を10000 ppmに減じた。

表4. 測定値と背景データ (血液生化学的検査)

検査時期	項目 (単位)	雄			
		0 ppm	200 ppm	2000 ppm	15000/10000 ppm
4週	ナトリウム mmol/L	148.1 (147.0~149.4)	149.4 (149.1~149.6)		
	クロール mmol/L	114.0 (109.5~116.6)			116.9 (114.9~118.8)
	α1-グロブリン量 g/L	2.2 (1.8~2.7)			1.5 (1.0~2.1)
8週	クロール mmol/L	112.6 (109.9~113.7)			
	A/G 比	1.71 (1.53~1.80)		1.52 (1.41~1.64)	
	ALT IU/L	30 (26~33)			24 (20~31)
	アルブミン比 %	63.0 (62.5~64.3)		60.3 (58.5~62.1)	
13週	カリウム mmol/L	4.09 (3.87~4.35)	4.55 (4.36~4.95)		
	グルコース mmol/L	6.25 (6.07~6.69)		5.73 (5.67~5.80)	
背景データ (13週)	ナトリウム mmol/L	145.5 (137.6~152.8)			
	カリウム mmol/L	4.35 (3.37~5.32)			
	クロール mmol/L	113.9 (105.6~122.4)			
	グルコース mmol/L	5.92 (3.50~7.36)			
	A/G 比	1.58 (0.90~4.62)			
	ALT IU/L	27 (10~81)			
	アルブミン比 %	61.7 (48.8~82.2)			
α1-グロブリン量 g/L	3.1 (1.2~8.3)				
検査時期	項目 (単位)	雌			
		0 ppm	200 ppm	2000 ppm	15000/10000 ppm
4週	無機リン mmol/L	1.85 (1.76~1.99)	1.64 (1.49~1.80)		
	総タンパク g/L	65 (62~68)			61 (53~65)
	ALT IU/L	28 (22~36)			20 (15~25)
	α1-グロブリン比 %	4.0 (3.3~5.0)	2.4 (2.1~2.8)		2.7 (1.9~3.9)
	アルブミン量 g/L	42.5 (41.0~43.7)			39.5 (36.4~41.6)
	α1-グロブリン量 g/L	2.6 (2.1~3.4)	1.5 (1.2~1.9)		1.6 (1.1~2.5)
8週	クロール mmol/L	113.4 (111.8~115.2)	115.6 (114.3~116.7)		
	カルシウム mmol/L	2.78 (2.98~2.88)		2.88 (2.86~2.91)	
	グルコース mmol/L	6.13 (5.90~6.58)			5.73 (5.19~6.03)
	α1-グロブリン比 %	4.3 (3.9~5.4)			5.4 (4.5~5.8)
	α2-グロブリン比 %	6.4 (5.6~6.8)	7.7 (7.3~8.0)		9.4 (8.2~11.7)
	α1-グロブリン量 g/L	2.8 (2.0~3.5)			3.6 (3.0~4.2)
	α2-グロブリン量 g/L	4.1 (3.4~4.4)	4.9 (4.6~5.0)		6.2 (5.1~7.5)

表4. 測定値と背景データ（血液生化学的検査）（続き）

検査時期	項目（単位）	雌			
		0 ppm	200 ppm	2000 ppm	15000/10000 ppm
13週	ナトリウム mmol/L	147.5 (145.6~148.9)		145.0 (143.2~146.5)	144.5 (144.1~145.7)
	クロール mmol/L	116.2 (114.7~118.8)		112.0 (110.1~114.9)	111.5 (109.6~113.1)
	A/G 比	2.17 (1.77~3.46)			1.48 (1.26~1.60)
	トリグリセライド mmol/L	0.39 (0.34~0.50)		0.32 (0.31~0.33)	
	アルカリフォスファターゼ IU/L	99 (84~142)			147 (127~186)
	ALT IU/L	30 (24~39)		23 (17~28)	22 (16~29)
	アルブミン比 %	67.6 (63.9~77.6)			59.6 (55.7~62.1)
	α1-グロブリン比 %	3.8 (3.3~4.4)			5.5 (4.9~6.4)
	α2-グロブリン比 %	6.4 (5.2~7.0)			8.4 (6.5~10.4)
	β-グロブリン比 %	16.7 (11.0~18.1)			19.1 (17.8~20.6)
	γ-グロブリン比 %	5.6 (2.2~6.8)	7.6 (6.8~8.7)	8.4 (6.8~9.7)	7.5 (6.0~8.8)
	アルブミン量 g/L	44.2 (40.5~48.9)			39.6 (36.4~42.5)
	α1-グロブリン量 g/L	2.5 (2.3~2.7)		2.1 (1.7~2.3)	3.6 (3.1~4.4)
	α2-グロブリン量 g/L	4.2 (3.3~4.8)			5.5 (4.8~7.0)
	γ-グロブリン量 g/L	3.6 (1.4~4.5)	4.8 (4.2~5.6)	5.2 (4.2~5.7)	4.9 (3.9~6.4)
背景データ（13週）	ナトリウム mmol/L		146.1 (138.4~154.9)		
	クロール mmol/L		113.5 (101.3~122.8)		
	カルシウム mmol/L		2.99 (2.36~4.45)		
	無機リン mmol/L		1.59 (0.92~2.36)		
	総タンパク g/L		60 (50~73)		
	A/G 比		1.68 (1.01~2.75)		
	ALT IU/L		25 (11~71)		
	グルコース mmol/L		5.94 (4.13~7.64)		
	トリグリセライド mmol/L		0.45 (0.18~0.86)		
	アルカリフォスファターゼ IU/L		127 (41~279)		
	アルブミン比 %		6.26 (50.3~70.9)		
	α1-グロブリン比 %		5.5 (2.1~13.1)		
	α2-グロブリン比 %		6.6 (3.6~13.6)		
	β-グロブリン比 %		19.9 (13.2~27.4)		
	γ-グロブリン比 %		6.0 (3.0~10.8)		
	アルブミン量 g/L		35.9 (29.1~47.2)		
	α1-グロブリン量 g/L		3.1 (1.2~7.7)		
α2-グロブリン量 g/L		4.0 (2.1~8.0)			
γ-グロブリン量 g/L		3.6 (1.6~6.3)			

尿検査； 投与開始前、投与13週目及び回復期間の終了時に一晚絶食した動物の一夜尿について尿量、外観、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、亜硝酸塩及び尿沈渣を検査した。
検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前、投与13週及び回復期間終了時（17週目）に視覚反射、附属器官、水晶体及び眼底について観察した。
検体投与に関連した異常は認められなかった。
水晶体の混濁が13週時に200及び2000 ppm群雄で各1例、13週時と回復期間終了時に15000/10000 ppm群雌1例にみられた。この所見は、一側性あるいは前面または後面のみに限局して発現しており、さらに投与開始前のみ15000/10000 ppm群雄1例で認められていることなどから、偶発的な発生であり、投与による変化ではなかった。

臓器重量； 投与期間終了時及び回復期間終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比も算出した。
体重、脳、心、肝、腎、副腎、卵巣、精巣、脾、下垂体及び甲状腺（上皮小体を含む）。
15000/10000 ppm群の雌雄で、肝の重量（雄：4%、雌：30%）及び体重比（雄：20%、雌：44%）の増加が13週時に認められた。
回復期間終了時には、回復傾向がみられた。
その他の臓器には検体投与による変化はみられなかった。

肉眼的病理検査； 投与期間終了時及び回復期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。
15000/10000 ppm群の雄4例中3例、雌4例中3例の盲腸、結腸及び直腸の粘膜に緑色内容物を認めた。回復期間終了時にはこの所見は認められなかった。
また、この所見は関連した病理組織学的所見が認められないことより、腸内に残存している検体あるいはその代謝物によるものと考えられた。

病理組織学的検査； 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製して検鏡した。
皮膚、乳腺、胸腺、リンパ節、大腿骨と関節、胸骨及び骨髄、骨格筋、

気管、肺、脳、心、大動脈、唾液腺、胆のう、肝、膵、食道、脾、胃、十二指腸、空腸、回腸、直腸、盲腸、結腸、腎、膀胱、精のう、前立腺、精巣上体、陰、子宮、卵巣、下垂体、副腎、坐骨神経、甲状腺及び上皮小体、脊髄、眼球及び肉眼的病変部。

表5に認められた主な病理組織学的所見を示す。

対照群を含む全群に胆管増生が同頻度で認められた。しかしながら、雄におけるこの所見の程度は、対照群のごく軽度(+)に対し、15000/10000 ppm群では中程度(++~+++)を示し、増強がみられた(所見の程度; +~+++++の5段階)。

4週間の回復期間終了後では胆管増生が観察されたものの、その程度はごく軽度(+)であり回復傾向がみられた。

門脈周辺の線維化が15000/10000 ppm群雄に3例みられたが、回復期間後の対照群で認められた所見と同じ程度であり、投与に起因する変化とは考えられなかった。

対照群の雌1例に、甲状腺のC-細胞腺腫が認められた。

その他観察された病理組織所見は、その発生頻度に対照群と投与群との間に差はなく、投与による影響は認められなかった。

以上の結果、本剤を3ヵ月間ビーグル犬に混餌投与した場合、15000/10000 ppm群及び2000 ppm群で下痢が観察され、15000/10000 ppm群で軽度の貧血、コレステロール値の上昇及び肝重量の増加がみられた。4週間の回復期間後には、いずれも回復傾向がみられた。このことより、無毒性量は200 ppm(雄: 6.2 mg/kg/day、雌: 6.2 mg/kg/day)と判断された。

表5. 主な病理組織学的所見

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	200	2000	10000	0	200	2000	10000
	検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
投与終了時	肝	円形細胞浸潤	2	1	2	0	2	2	1	2
		胆管増生	3	2	1	3	3	3	1	1
		門脈周辺の線維化	0	1	1	3	0	0	0	1
	下垂体	のう胞	0	2	1	1	0	0	2	0
	脾	小葉のうっ血	1	0	0	1	1	0	1	0
	肺	寄生虫による肉芽腫	2	0	0	0	0	0	0	1
		気管支肺炎	2	0	1	0	0	0	1	1
		間質の線維化	1	1	0	0	1	0	1	0
		無気肺	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨化生	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎	腎乳頭の鉍物沈着	3	2	4	2	4	3	3	4
		のう胞	0	0	0	0	0	0	1	0
	心	心内膜炎	0	1	1	0	0	0	0	0
		限局性の鉍物沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	C-細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		のう胞	1	0	0	1	1	0	0	0
	上皮小体	のう胞	0	0	0	0	1	2	0	1
回復終了時	検査動物数		2	-	-	2	2	-	-	2
	肝	円形細胞浸潤	1	-	-	1	1	-	-	2
		胆管増生	1	-	-	1	1	-	-	1
		門脈周辺の線維化	1	-	-	0	0	-	-	0
	下垂体	のう胞	0	-	-	0	0	-	-	2
	脾	小葉のうっ血	1	-	-	1	0	-	-	0
	肺	寄生虫による肉芽腫	0	-	-	1	0	-	-	2
	腎	腎乳頭の鉍物沈着	0	-	-	1	2	-	-	2
		間質性の腎炎	0	-	-	0	1	-	-	0
	心	心内膜炎	0	-	-	0	1	-	-	0

(B)良性腫瘍

χ^2 検定を実施した結果、有意差は認められなかった。

(6) 21 日間反復経皮投与毒性試験

ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-58)

試験機関 :

報告書作成年: 1990、1993*年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : SD 系ラット (Tif:RAIf) 、開始時体重 (投与前週) : 雄 251.9~279.4g、雌 224.1~263.3g
1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 28 日間 (1989 年 10 月 2 日投与開始、10 月 27 日投与終了、週 5 日間投与)

投与方法 : 検体を 0.1% (w/v) ポリソルベート 80/0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、0、40、200 および 1000mg/kg 用量で経皮適用した。投与は 1 日 6 時間で週 5 日間とし、体表面積の約 10%相当の範囲に閉塞貼付した。

[投与量の設定根拠]

試験項目および結果 :

死亡率 ; 全動物について生死を毎日観察した。

試験期間中、死亡例は認められなかった。

一般症状 ; 全動物について一般症状を毎日観察した。適用部位の皮膚の変化は、パッチ除去後約 17 時間に観察した。

検体投与に関連する変化は認められず、適用部位の皮膚にも変化はみられなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を毎週 1 回 (週の半ば) 測定した。

表 1 に平均体重を示す。

投与に起因した体重変化はみられなかった。

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

表 1. 平均体重

検査時期 (週)	雄(mg/kg)			雌(mg/kg)		
	40	200	1000	40	200	1000
1	101	98	98	98	99	94
2	101	↓96	99	98	99	97
3	101	96	98	98	102	98
4	99	95	97	99	102	98

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%) を示す。

群間比較: Lepage の検定 (↓p<0.05)、Jonckheere の検定 (有意差なし)

摂餌量および摂餌率; 摂餌量を毎週 1 回測定し、摂餌率を算出した。

$$[\text{摂餌率 (g 飼料/kg 体重/日)} = \text{週平均摂餌量(g)} / \text{週半ばの体重(g)} \times 1000 / 7]$$

表 2 に平均摂餌量を示す。

投与に関連する変化はみられなかった。

なお、投与 4 週に、1000mg/kg 群の雌の摂餌量および摂餌率に、有意差のないわずかな増加がみられた。

表 2. 平均摂餌量

検査時期 (週)	雄(mg/kg)			雌(mg/kg)		
	40	200	1000	40	200	1000
1	102	99	99	100	99	100
2	97	98	96	↓95	101	101
3	98	100	96	101	115	112
4	96	↓99	95	109	111	120

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%) を示す。

群間比較: Lepage の検定 (↓: p<0.05)

血液学的検査; 投与期間終了時に、全生存動物を対象として、一夜絶食下で眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。血球数測定用には EDTA を、凝固検査用には 3.8% クエン酸を抗凝固剤として用いた。

赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン量 (Hb)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、白血球数 (WBC)、白血球分画、血小板数 (PLT)、プロトロンビン時間 (PT)

表 3 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

投与に関連する変化はみられなかった。

表 3. 血液学的検査結果

項目	雄(mg/kg)				雌(mg/kg)			
	0	40	200	1000	0	40	200	1000
好酸球比	0.000	0.000	0.002	0.002	0.000	↑0.010	↑0.006	0.000

表中の数字は群平均値 (rel) を示す。

群間比較: Wilcoxon の検定 (↑: p<0.05)、Jonckheere の検定 (有意差なし)

血液生化学的検査; 血液学的検査の項で採取した血液から血漿 (抗凝固剤としてヘパリンを使用) を分取し、以下の項目について検査した。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロ

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

ブリン、A/G 比、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP

表 4 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

検体投与に関連する変化として、1000mg/kg 群の雄でクレアチニンの増加傾向が認められ、200 および 1000mg/kg 群の雌で総タンパクおよびグロブリンの増加傾向がみられた。それ以外には、投与に関連する変化はみられなかった。

表 4. 血液生化学的検査結果

項目	雄				雌			
	40	200	1000		40	200	1000	
クレアチニン	105	106	116	+	106	↑102	102	
総タンパク	100	101	103		102	↑107	105	+
グロブリン	100	98	102		100	↑109	107	+
カリウム	99	↓97	100		97	99	97	
クロール	101	↑102	101		100	99	101	
ALT(GPT)	89	90	96		88	122	↑104	

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%) を示す。

群間比較：Wilcoxon の検定 (↑↓：p<0.05)、Jonckheere の検定 (+：p<0.01)

臓器重量；投与期間終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器の重量を測定し、体重比および脳重量比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、精巣、卵巣、脾臓

表 5 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

投与に関連すると考えられる変化はなかった。

表 5. 臓器重量

項目	雄(mg/kg)			雌(mg/kg)			
	40	200	1000	40	200	1000	
最終体重	98	93	96	99	102	99	
心臓	絶対重量	96	94	98	97	102	105
	体重比	↓99	101	102	98	100	105
	脳重量比	96	96	100	99	100	105

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安 (%) を示す。

群間比較：Wilcoxon の検定 (↓：p<0.05)、Jonckheere の検定 (有意差なし)

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全動物を対象として実施した。

検体投与に関連する肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

適用部位の皮膚、適用部位から離れた場所の皮膚、肝臓、腎臓、胸腺

表 6 に全ての病理組織所見を示した。

検体投与に関連する変化として、1000mg/kg 群の雌で胸腺の皮質マクロファージの肥大(食

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

食細胞) が認められた。

それ以外には、投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

表 6. 全ての病理組織学的所見

性別		雄				雌			
		0	40	200	1000	0	40	200	1000
投与量 (mg/kg)		0	40	200	1000	0	40	200	1000
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
適用部位の皮膚	リンパ球組織球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
適用部位から離れた場所の皮膚	リンパ球組織球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
肺	慢性気管支肺炎	0	1	1	0	0	0	0	0
肝臓	被膜のリンパ球組織球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
	壊死	1	0	0	0	0	0	0	0
	髓外造血	0	0	0	0	0	0	0	1
	小葉辺縁部の髓外造血	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	慢性炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ球組織球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	1
	腎石灰沈着	0	0	0	0	5	5	4	5
胸腺	食食細胞 (皮質マクロファージの肥大)	0	0	0	0	0	0	0	5
精巣	精細管萎縮	0	0	0	1				

以上より、本剤をラットに 28 日間経皮投与した結果、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査の項目および臓器重量には、投与の影響はみられなかった。血液生化学的検査において、雄の 1000mg/kg 群でクレアチニンの増加傾向、雌の 200 および 1000mg/kg 群で総タンパクおよびグロブリンの増加傾向がみられ、病理組織学的検査において、雌の 1000mg/kg 群で胸腺の皮質マクロファージの肥大 (食食細胞) が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は 40mg/kg/日と判断された。

[申請者注]

(7) 反復経口投与神経毒性試験

ラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No.T-13)

試験機関 :

報告書作成年 : 2013 年 [GLP 対応]

検体の純度 :

試験動物 : SD ラット (CrI:CD) 、約 6 週齢、開始時体重 : 雄 181~238g、雌 115~170g
1 群雌雄各 12 匹

試験期間 : 13 週間投与 (2011 年 6 月 21 日に開始、2012 年 9 月 23 日に屠殺終了)
[投与開始日を試験 0 日と起算した。]

投与方法 : 検体を基礎飼料に混入し、雄に対しては 0、500、3000 および 8000ppm、雌に対しては 0、
500、3000 および 7000ppm の濃度で 13 週間にわたり自由摂取させた。
[投与量の設定根拠]

試験項目および結果 :

一般状態および死亡 ; 全動物について生死を 1 日 2 回観察し、詳細な身体検査を毎週実施した。

検体投与群では、死亡は発現しなかった。

対照群では、雄 1 匹が試験 34 日に切迫屠殺され、肉眼的病理検査に供されたが、状態が悪化した原因は不明であった。

検体投与に関連する一般状態の変化として、3000ppm 群の雌雄および 8000ppm 群 (雄) / 7000ppm 群 (雌) で、尾またはケージの敷紙の青色着色、並びに暗色または青色を呈する糞がみられ、8000ppm 群 (雄) で泌尿生殖器部位の青色物質が認められた。これらの変化は、検体およびその代謝物が排泄されたことが原因であり、有害影響ではないと考えられた。

体重変化 ; 全動物を対象として週 1 回測定した。

表 1 に平均体重および平均体重増加量を示す。

検体投与に関連する変化として、8000ppm 群 (雄) および 7000ppm 群 (雌) で投与開始から 3 週間の間に顕著な体重増加抑制が認められ、試験 91 日の平均体重および試験 0~91 日の体重増加量にも低値がみられた。

それ以外には、投与に関連する変化はみられなかった。なお、3000ppm 群の雌雄で、試験 77~84 日の体重増加量に有意な低値がみられたが、試験 91 日の平均体重および試験 0~91 日の体重増加量には変化がないことから、一過性の偶発的なものと考えられた。

表 1. 平均体重および平均体重増加量

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		500	3000	8000	500	3000	7000
体重	試験 0 日	100	100	100	100	99	101
	試験 7 日	99	99	97	102	99	98
	試験 14 日	97	97	95	101	97	97
	試験 21 日	99	97	93	98	96	93
	試験 28 日	99	99	94	99	96	93
	試験 56 日	99	98	94	100	96	92
	試験 84 日	98	96	92	99	94	91
	試験 91 日	98	96	↓90	100	95	92
体重増加量	試験 0~7 日	95	100	85	116	105	74
	試験 7~14 日	85	85	85	90	81	90
	試験 14~21 日	121	100	79	71	81	↓57
	試験 21~28 日	103	118	105	113	100	100
	試験 56~63 日	76	86	69	200	100	167
	試験 77~84 日	69	↓56	63	43	↓(0) ^{b)}	14
	試験 84~91 日	120	100	↓(-4) ^{a)}	(2) ^{c)}	(1) ^{c)}	(2) ^{c)}
	試験 0~91 日	98	94	↓85	99	90	83

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安。算出できない場合は、括弧内に群平均値(g)を示す。その場合の対照群の群平均値は次の通り：a)：5g、b)：7g、c)：0g
統計解析：Dunnnett の検定 (↓p<0.05)

摂餌量； 個体別摂餌量を毎週測定し、平均摂餌量 (g/ラット/日) を算出した。

表 2 に平均摂餌量を示す。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

なお、8000ppm 群 (雄) で試験 63~70 日に有意な低値がみられたが、変化は一過性であり、試験 0~91 日の総平均摂餌量にも影響がないことから、偶発的なものと考えられた。

表 2. 平均摂餌量

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		500	3000	8000	500	3000	7000
試験 0~7 日		96	96	96	106	106	106
試験 7~14 日		100	96	96	100	100	100
試験 14~21 日		104	100	96	95	100	95
試験 21~28 日		100	100	93	95	95	90
試験 56~63 日		100	100	100	95	95	95
試験 63~70 日		97	94	↓↓87	95	95	91
試験 77~84 日		91	88	91	95	95	95
試験 84~91 日		100	93	96	111	95	100
試験 0~91 日		100	97	97	100	95	95

表中の数字は対照群を 100 とした場合の変動の目安。
統計解析：Dunnnett の検定 (↓↓p<0.01)

検体摂取量； 個体別体重および個体別摂餌量から算出した投与期間中の平均検体摂取量は、次表のとおりであった。

<平均検体摂取量>

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		500	3000	8000	500	3000	7000
検体摂取量(mg/kg/日)		34.8	206.6	493.0	42.0	258.8	610.9

眼科学的検査； 全例を対象として、投与開始前および投与期間終了前に間接検眼鏡および細隙灯顕

微鏡を用いて実施した。
 検体投与に関連する変化はみられなかった。

詳細な機能検査；投与開始前、並びに試験 1、3、7 および 12 週に実施した。以下の所見を含む詳細な観察をホームケージ内、ハンドリング時およびオープンフィールド内で実施した。

<ホームケージ内>

姿勢、痙攣／振戦、糞の硬さ、咬合、閉眼

<ハンドリング時>

取り出し易さ、流涙／紅涙、立毛、閉眼、眼球突出、赤色／痂皮沈着、ハンドリングし易さ、流涎、被毛の状態、呼吸数／呼吸異常、粘膜／眼／皮膚の色、筋緊張度

<オープンフィールド内：観察時間は 2 分間>

運動性、立ち上がり回数、痙攣／振戦、身づくろい、異常／常同行動、歩き始めるまでの時間（秒）、歩行、覚醒度、排尿／排糞回数、歩行障害の程度、後ずさり

<感覚運動機能の評価>

接近反応、驚愕反応、瞳孔反応、前肢伸展、空中立ち直り反応、接触反応、尾の疼痛反応、瞬目反応、後肢伸展、嗅覚反応

<神経筋機能の評価>

着地開脚幅、前後肢の握力

<生理的機能の評価>

カタレプシー、体温、体重

表 3 に統計学的有意差がみられた項目を示す。

検体投与に関連する変化として、8000ppm 群（雄）および 7000ppm 群（雌）で平均体重の低値（有意差なし）が試験 3、7 および 12 週にみられた。

それ以外には、投与の影響と考えられる変化はなかった。

表 3. 詳細な機能検査の結果

性別		雄				雌				
投与量(ppm)		0	500	3000	8000	0	500	3000	7000	
検査動物数		12 ^{a)}	12	12	12	12	12	12	12	
試験 1 週	オープンフィールド内 排糞回数(回)	0.8	0.8	1.0	+3.0	0.0	0.0	0.0	0.1	
	感覚運動機能 (疼痛反応) ^{b)}	ゆっくりとからだの向きを変え、立ち去る	11	10	12	11	7	*12	7	9
		上記よりも活発な反応で発声を伴う場合がある	1	2	0	1	5	*0	5	3
試験 3 週	ホームケージ内 (姿勢) ^{c)}	正常な座位／立位	8	6	7	7	5	*11	6	10
		横向き／丸まった状態で寝ている	4	6	5	4	1	0	2	0
		観察者に向き合い、警戒している	0	0	0	1	6	1	4 ^{d)}	2
	立ち上がっている	0	0	0	0	0	0	1 ^{d)}	0	
生理的機能	平均体重(g)	360.0	359.3	357.2	343.4	207.3	205.2	201.3	195.4	
試験 7 週	生理的機能	平均体重(g)	492.6	483.3	474.1	454.9	256.1	253.0	243.6	235.8
試験 12 週	神経筋機能	前肢握力(g)	1284.3	1213.8	+1049.3	1174.0	919.1	867.2	808.9	847.1
	生理的機能	平均体重(g)	576.0	567.2	556.2	529.5	285.3	284.5	271.7	264.8

表中の数字は、特記しない限り発現動物数を示す。

統計解析：Fisher の検定 (*p<0.05)、Dunnnett の検定 (+p<0.05)

a)：試験 34 日に 1 匹を切迫屠殺したため、試験 7 および 12 週の検査動物数は 11 匹。

b)：尾の疼痛反応の分類：1：無反応 (no reaction)、2：ゆっくりとからだの向きを変え、立ち去る (animal may slowly turn, walk away)、3 上述よりも活発な反応で発声を伴う場合がある (more energetic response than above, with/without vocalization)、4：硬直、筋肉の収縮 (freeze, actual muscle contraction)、5：異常反応：ジャンプ、攻撃、噛みつきなど (bizarre reaction: jumps, attacks or bites) (次頁に続く)

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

- c): 姿勢の分類: 1: 正常な座位/立位 (sitting or standing normally)、2: 横向き/丸まった状態で寝ている (asleep, lying on side or curled up)、3: 観察者に向き合い、警戒している (alert, oriented toward observer)、4: 頭を低く垂れた座位 (sitting, head held low)、5: 腹這い、四肢を投げ出していることがある (flattened, limbs may be extended)、6: 横臥、肢を宙に浮かせている (lying on side, limbs in air)、7: 不動 (immobile)、8: 立ち上がっている (rearing)、9: 後肢を開いている (splayed hindlimbs)
- d): 両方の所見がみられた個体が 1 匹いた。

自発運動量の測定; 詳細な機能検査の終了後に、自動装置を用いて測定した。結果は、総運動量 (身づくろい、光センサーを 1 回さえぎるなどの細かい動きを含む) および歩行運動量 (光センサーを連続して 2 回以上さえぎった動きのみ) で表示した。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

なお、試験 1 週に、3000ppm 群の雌で測定全期間 (60 分間) の累積歩行運動量に有意な高値 (線形傾向検定 SAS version 9.2、 $p < 0.05$ 、対照群に対して 46.7%増加) がみられたが、各測定区間 (10 分) の値には有意差はみられず、より高用量でも変化はなく、投与とは無関係と考えられた。

脳重量測定および大きさの計測; 無作為選抜した各群雌雄各 5 匹を対象として、灌流固定後の脳重量を測定し、脳の大きさ (長さおよび幅) を計測した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

肉眼的病理検査; 灌流固定した動物 (各群雌雄各 5 匹) の脳および脊髄について、肉眼的観察を実施した。切迫屠殺した対照群の雄 1 匹については、全身の詳細な肉眼的病理検査に供した。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

なお、切迫屠殺した対照群の雄 1 匹の死因は、特定することができなかった。

病理組織学的検査; 対照群および最高用量群 (雄 8000ppm、雌 7000ppm) の灌流固定した動物 (各群雌雄各 5 匹) を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、鏡検した。

脳 (嗅脳、大脳皮質、海馬、基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、橋、延髄)、脊髄 (C3~C7 の頸膨大、T13~L4 の腰膨大)、三叉神経節/神経、腰部脊髄神経節 (T13~L4)、腰部脊髄後根の線維 (T13~L4)、腰部脊髄前根の線維 (T13~L4)、頸部脊髄神経節 (C3~C7)、頸部脊髄後根の線維 (C3~C7)、頸部脊髄前根の線維 (C3~C7)、頸部脊髄神経、腰部脊髄神経、坐骨神経 (大腿部中央)、坐骨神経 (分岐部)、腓腹神経、脛骨神経、腓骨神経、視神経、眼球、骨格筋 (腓腹筋)

いずれの群の雌雄でも、病理組織学的変化はみられなかった。

以上より、本剤をラットに 13 週間混餌投与した結果、8000ppm 群 (雄) および 7000ppm 群 (雌) で体重増加抑制が認められたことから、本試験における一般毒性に対する無毒性量は 3000ppm (雄 206.6mg/kg/日、雌 258.8mg/kg/日) と判断される。

なお、最高用量 (雄 8000ppm、雌 7000ppm) でも、神経毒性は認められなかった。

(8) 慢性毒性及び発がん性試験

1) ビーグル犬を用いた52週間反復経口投与毒性試験

(資料No.T-14)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1992年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬（雌雄6～7ヵ月齢）、1群雌雄各4匹

開始時体重 雄； 10.1 ± 0.8 kg、雌； 8.8 ± 0.5 kg

試験期間： 52週間（1990年5月14日～1991年5月13日～15日）

投与方法： 検体を飼料中に0、100、1000及び8000 ppmの濃度で混和し、1日1回、ほぼ同時刻に週7日で52週間摂食させた。各投与飼料は、毎週調製した。

投与量の設定；

試験項目及び結果：

死亡率； 毎日（1日2回）観察した。

試験期間中に死亡あるいは瀕死動物の発生はなかった。

一般状態； 全動物の一般状態を毎日ほぼ同時刻に実施した。

1000及び8000 ppm投与群の雌雄全例に糞の青色化が投与5日以降観察された。

この所見は、検体及びその代謝物が腸内に存在していることと関連しており、毒性学的意義のないものと考えられる。

全身性の脱毛が8000 ppm群の雄1例に第44週より認められた。

体重変化； 全動物の体重を週1回測定した。

検体投与に関連する変化として、8000 ppm群の雄では対照群に対して統計学的に有意差はなかったものの、投与52週後に投与前値に対して約0.4 kgの体重減少が認められた。また、同群の雌で投与期間中に有意な体重減少が認められ、52週後

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

には統計学的有意差はないものの、対照群と比較して51%の体重増加抑制が認められた。

その他の変化として、対照群の雄1例及び1000 ppm投与群の雌1例で著しい体重増加抑制がみられた（累積体重増加量：雄；0.0 kg、雌；0.2 kg）。1000 ppm投与群雌では、抑制のみられた雌に起因する平均累積体重増加量の低下（対照群に対して43%）がみられたものの、統計学的有意差はなかった。

[申請者注]

摂餌量； 摂餌量は毎日測定した。

全期間を通じて、対照群と投与群との間に有意差は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は表1のとおりであった。

表1 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		100	1000	8000
検体摂取量(mg/kg/day)	雄	3.1	33.1	297.8
	雌	3.3	35.5	330.7

血液学的検査； 投与開始前、投与第13、26及び52週に一夜絶食した動物の頸静脈から採取した血液について、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、白血球数、白血球百分率、網状赤血球数、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及びフィブリノーゲンを検査した。ただし、網状赤血球数については貧血の認められた動物のみ実施した。

表2に対照群と比べ有意差のみられた項目、表3に背景データを示す。

雄の8000 ppm群で血小板数、プロトロンビン時間、フィブリノーゲン及び白血球百分率に、また、100 ppmでMCHに対照群との間で差異が認められたが、軽微であること、明らかな経時的変化を欠くこと、また各々の個体別値が背景データの正常範囲内にあることから毒性学的意義はないと考えられた。

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

表2. 血液学的検査

検査時期	性別	雄			雌		
		100	1000	8000	100	1000	8000
投与開始前	好中球比		↓ 75				
26週	好中球比			↑ 125			
	リンパ球比			↓ 69			
52週	MCH	↑ 106					
	血小板数			↑ 131			
	プロトロンビン時間			↓ 90			
	フィブリノーゲン			↑ 149			

Dunn検定：↑↓；P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率を示す（％）。

表3. 測定値と背景データ

検査時期	項目 (単位)	雄				背景データ
		0 ppm	100 ppm	1000 ppm	8000 ppm	
投与開始前	好中球比 (%)	73 (67~80)		55 (42~67)		61 (32~84)
26週	好中球比 (%)	55 (52~63)			69 (54~75)	63 (53~79)
	リンパ球比 (%)	39 (34~41)			27 (19~37)	29 (17~37)
52週	MCH (pg)	21.8 (20.8~22.5)	23.0 (22.8~23.3)			21.9 (20.6~23.0)
	血小板数 (G/l)	316 (250~381)			413 (375~474)	530 (417~653)
	プロトロンビン時間 (S)	7.0 (6.5~7.8)			6.3 (6.1~6.4)	
	フィブリノーゲン (g/l)				2.78 (2.12~3.84)	

血液生化学的検査；投与開始前、投与13、26及び52週時に一夜絶食した動物の頸静脈から採取した血漿を用いて、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST/ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/ALAT)、アルカリホスファターゼ、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP/GGT) 及びクレアチンキナーゼを測定した。また、血清を用いて、タンパクの電気泳動を実施し、アルブミン、α1-グロブリン、α2-グロブリン、β-グロブリン、γ-グロブリンのそれぞれの量と比（％）及びアルブミン/グロブリン比を測定した。

表4に対照群と比べ有意差のみられた項目、表5に背景データを示す。

8000 ppm群雄でコレステロール値の軽度上昇が13、26及び52週時に観察された。

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

その他にみられた変動は、用量相関あるいは経時的変化を欠くこと、個体別値が背景データの範囲内にあり、投与による影響とは考えられなかった。

表4. 血液生化学的検査

検査時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	100	1000	8000	100	1000	8000
投与開始前	トリグリセリド					↓ 70	
13 週	クロール					↑ 102	↑ 102
	コレステロール			↑ 156			
	α1-グロブリン量			↑ 123			
	α2-グロブリン量					↓ 74	
26 週	クロール					↑ 104	
	総ビリルビン			↑ 400			
	総タンパク	↑ 108					
	コレステロール			↑ 161			
	α2-グロブリン比		↓ 81	↓ 77			
	α2-グロブリン量		↓ 81				
52 週	コレステロール			↑ 168			

Dunn検定：↑↓；P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率を示す (%)。

表5. 測定値と背景データ

検査時期	項目 (単位)	雄				
		0 ppm	100 ppm	1000 ppm	8000 ppm	背景データ
13 週	α1-グロブリン量 (g/L)	2.2 (1.9~2.4)			2.7 (2.5~2.8)	
26 週	総ビリルビン (μmol/L)	1 (1~2)			4 (3~4)	2 (1~3)
	総タンパク (g/L)	64 (62~65)	69 (66~72)			65 (57~75)
	α2-グロブリン比 (%)	12.6 (11.9~13.3)		10.2 (9.3~11.2)	9.7 (8.3~11.7)	8.2 (6.4~10.9)
	α2-グロブリン量 (g/L)	8.0 (7.5~8.3)		6.5 (5.8~7.2)		
検査時期	項目 (単位)	雌				
		0 ppm	100 ppm	1000 ppm	8000 ppm	背景データ
投与開始前	トリグリセリド (mmol/L)	0.56 (0.52~0.60)		0.39 (0.30~0.44)		0.44 (0.20~0.80)
13 週	クロール (mmol/L)	107.8 (107.2~108.3)		109.9 (109.0~110.6)	109.7 (108.5~110.5)	109.1 (104.6~113.9)
	α2-グロブリン量 (g/L)	5.3 (4.3~6.2)		3.9 (3.6~4.5)		
26 週	クロール (mmol/L)	108.9 (105.1~110.4)		112.9 (112.0~113.3)		109.4 (104.5~115.5)

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

尿検査；投与開始前、投与第13、26及び52週時に一夜絶食した動物の一夜尿について尿量、外観、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、亜硝酸塩及び尿沈渣を検査した。

表6に対照群と比べ有意差のみられた項目、表7に背景データを示す。

8000 ppm群雌で尿比重の軽度上昇がみられたが、背景データの範囲内にあり、投与に起因するものではなかった。

その他には、検体投与に関連した変化は認められなかった。

表6. 尿検査

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	100	1000	8000	100	1000	8000
13週	尿 比 重						↑ 101

Dunn検定：↑↓；P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率を示す（％）。

表7. 測定値と背景データ

検査 時期	項 目	雌			
		0 ppm	1000 ppm	8000 ppm	背景データ
13週	尿比重	1006 (1000~1015)		1021 (1020~1025)	1018 (1010~1030)

眼科学的検査；投与開始前、投与13、26及び52週時に視覚反射、附属器官、水晶体及び眼底について観察した。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

脳、心、肝、腎、副腎、卵巣、精巣、脾、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）

表8に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

8000 ppm群において、肝の体重比の増加（雄：28%、雌：36%）が認められた。

その他の変化として、8000 ppm投与群雄で心の重量が有意に低下し、副腎の体重比が有意に増加したが、対応する病理組織所見がみられないことから、投与とは無関係な偶発的な変動と考えられた。

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

表8. 臓器重量

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		100	1000	8000	100	1000	8000
52 週	肝 体重比			↑ 128			↑ 136
	心 重 量			↓↓ 75			
	副腎 体重比			↑ 127			

Dunnett検定： ↑； P<0.05, ↓↓； P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率を示す (%)。

肉眼的病理検査； 投与期間終了時に全動物を対象として剖検を実施した。

肝の腫大が、8000 ppm 群雌の 4 例中 2 例にみられた。

8000 ppm 群の雄 4 例中 3 例、雌 4 例中 2 例の盲腸、結腸及び直腸の粘膜に緑色沈着を認めた。この所見は関連した病理組織学的所見が認められないことより、腸内に残存している検体あるいはその代謝物によるものと考えられた。

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

皮膚、乳腺、胸腺、脾、リンパ節、胸骨及び骨髄、骨格筋、気管、肺、心、脳、大動脈、唾液腺、肝、胆嚢、膵、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、直腸、盲腸、結腸、腎、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、卵巣、陰、子宮、副腎、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、坐骨神経、脊髄、眼球及び肉眼的病変部。

表 9 に認められた所見を示す。

観察された病理組織所見は、その発生頻度、程度及び形態学的特徴に対照群と投与群との間で差異はなく、投与による影響は認められなかった。

以上の結果、本剤を 52 週間ビーグル犬に飼料混入投与した場合、雄の 8000 ppm 群で体重減少、コレステロール値の軽度上昇、肝の体重比の増加がみとめられた。また、雌の 1000 及び 8000 ppm 群で体重減少が、8000 ppm 群で肝重量及び体重比の増加と肝の腫大が認められた。このことより、無毒性量は 100 ppm（雄：3.1 mg/kg/day、雌：3.3 mg/kg/day）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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表9. 主な病理組織所見

性 別		雄				雌			
投 与 群 (ppm)		0	100	1000	8000	0	100	1000	8000
検 査 動 物 数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝	単球集簇	1	2	3	2	3	4	3	3
	炎症細胞集簇	2	2	1	1	3	3	3	1
	ヘモジデリン沈着	1	0	1	1	1	1	0	0
	肝細胞空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
	肉芽腫	0	1	0	1	0	0	1	0
	胆管上皮増生	0	0	0	0	0	0	0	1
脾	被膜下の血腫	0	0	1	0	1	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0
	被膜下の線維化	0	0	0	0	0	1	0	0
	被膜の出血	0	1	0	1	1	0	1	1
	硬化症	1	2	1	0	1	1	0	1
	ヘモジデリン沈着	3	2	1	0	1	3	1	1
胆のう	単球集簇	1	2	1	2	3	2	3	1
肺	肺泡出血	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺泡/泡沫大食細胞出現	0	0	0	3	0	0	0	0
	肺気腫	1	3	0	1	0	1	0	0
	肺炎	2	3	0	2	1	2	1	0
	好中球浸潤	2	1	0	0	0	1	0	1
	肉芽腫	1	2	0	3	1	1	0	2
	急性気管支炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	亜急性気管支周囲炎	4	2	1	1	1	3	0	2
	気管支周囲の閉塞	2	1	0	2	0	1	0	0
	亜急性気管支肺炎	1	0	0	0	0	0	0	1
	慢性間質性肺炎	1	1	1	0	1	0	2	3
腎	被膜のう胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎盂上皮細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂炎(組織球、白血球)	0	0	0	0	1	0	0	0
	間質/単球集簇	0	1	1	1	0	0	1	0
	動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	糸球体係蹄の萎縮	2	2	2	2	3	4	4	0
	糸球体の脂肪沈着	2	2	0	0	0	0	2	0
	タンパク円柱出現	0	1	0	2	1	0	0	1
	尿細管上皮細胞空胞化	0	1	0	0	0	0	0	0
	尿細管好塩基性化	2	2	0	0	3	0	0	1
	尿細管拡張	0	1	1	0	1	0	0	0
	腎石灰沈着	3	3	4	2	3	2	2	4
	皮質の癬痕	1	1	0	0	0	0	0	0
心	血液のう胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	動脈周囲炎	0	0	1	0	1	0	0	0
副腎	皮質の硝子化	0	0	1	1	0	0	1	1
十二指腸	腺の拡張	1	0	1	1	2	0	0	0
空腸	腺の拡張	0	0	0	0	0	1	0	0

統計処理法: χ^2 検定

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

性 別		雄				雌			
投 与 群 (ppm)		0	100	1000	8000	0	100	1000	8000
検 査 動 物 数		4	4	4	4	4	4	4	4
盲腸	出血	0	0	0	0	0	0	1	0
直腸	急性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	粘膜の石灰沈着	0	0	1	0	0	0	0	0

統計処理法： χ^2 検定

2) ラットを用いた24ヵ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (資料No.T-15)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1993年 (最終報告書及び修正報告書1)
1994年 (修正報告書2)
1995年 (修正報告書3)

検体の純度:

試験動物: Cri: CD R(SD)BRラット (約7週齢)

開始時平均体重; 雄160 g、雌141 g

各群の試験構成を下表に示した。

投与量 (ppm)	動物数				
	中間 屠殺群 12ヵ月	回復試 験群 ^{a)} 13ヵ月	発がん性 試験群 24ヵ月	臨床 検査用	衛星群 ^{b)} (代謝試験)
0	10	10	50	20	9
10	10	—	50	20	9
30	10	—	50	20	9
100	10	—	50	20	9
1000	10	—	50	20	9
3000	10	10	50	20	9

^{a)} 12ヵ月間検体混入飼料投与後、1ヵ月間基礎飼料を投与した。

^{b)} 雄動物のみ使用、代謝試験 (資料No.M-4) に供した。

試験期間: 24ヵ月間 雄1989年9月5日~1991年9月6日

雌1989年9月7日~1991年9月13日

中間屠殺群 雄1990年9月12日、雌1990年9月14日に投与終了。

回復試験群 雄1990年10月10日、雌1990年10月12日に投与終了。

投与方法: 検体を飼料中に0、10、30、100、1000及び3000 ppmの濃度で混和し、24ヵ月間にわたって随時摂食させた。

検体混入飼料は毎週調製した。飲料水は水道水を自由に摂取させた。

投与量の設定;

試験項目及び結果：

死亡率； 全動物について生死を1日2回観察した。

最終屠殺時の生存率を下表に示した。

投与量 (ppm)	0	10	30	100	1000	3000
雄 (%)	14/50 (28)	17/50 (34)	14/50 (28)	17/50 (34)	14/50 (28)	18/50 (36)
雌 (%)	20/50 (40)	20/50 (40)	16/50 (32)	14/50 (28)	19/50 (38)	21/50 (42)

生存率に検体投与の影響を認めず、24ヵ月時で25%としているガイドラインの基準にも適合していた。

また、Kaplan-Meierの生存率検定でも雌雄の投与群間で差異を認めなかった。

一般状態及び身体検査； 全動物について、一般状態を1日2回観察し、触診を含む詳細な身体検査を毎週1回実施した。

雄では、1000 ppm以上の投与群で暗色の糞便、青色尿並びに尾、陰茎、陰のう及び骨盤の着色が観察され、これらは3000 ppm群で発生率が高く、発現時期もはやかった。3000 ppm群では下痢が高い頻度で認められた。雌では、3000 ppm群に尾部及び骨盤部の青色着色が観察された。この所見は、検体の代謝物によるものであった。触知腫瘍の発生率や発生部位は投与群と対照群との間に差異は認められなかった。

体重変化； 全動物について、最初の13週間は毎週、その後は隔週に測定した。

雄では3000 ppm群の体重が50週までは低く、それ以降は有意に低下した。対照群に比して有意な累積体重増加量の減少が、試験の全期間を通じて認められ、累積体重増加量は最初の13週間で対照群の74~91%であり、53週時では90%であった。

1000 ppm群の累積体重増加量は最初の13週間、有意に低い値であった。

雌では3000 ppm群の体重は、全試験期間中、有意な低下がみられた。累積体重増加量は12週以降有意に低く、53週時では対照群の84%であった。

回復試験群では、対照群と3000 ppm群との間に差異はみられなかった。

摂餌量及び食餌効率； 最初の13週間は毎週、その後は4週毎に測定し、食餌効率を57週まで算出した。

摂餌量については、散発的に対照群より低値あるいは高値を認めたが、差異は小さく投与に起因する変化とは考えられなかった。

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

回復試験群では、対照群と3000 ppm群との間に差異を認めなかった。

食餌効率は、最初の13週間、1000 ppm以上の投与群雄で低値であった。その他の雌雄の動物に散発的に差がみられたが一貫した差はなく、時間の経過に伴い減少した。

摂水量； 臨床検査用動物（各群雌雄10匹まで）を用いて2、3、50、51、102及び103週時に測定した。

検体投与に起因する変化はみられなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は、下表のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	30	100	1000	3000
検体摂取量 mg/ kg/day	雄	0.37	1.1	3.7	37	113
	雌	0.44	1.3	4.4	44	141

血液学的検査； 臨床検査用ラットを用いて投与開始後3、6、12、18日及び24ヵ月時に各群雌雄各20匹について（検査用動物が不足した場合には発がん性試験群及び衛星群の動物より補充し、1群20匹とした。）、また、回復期間終了時（13ヵ月後）の生存動物について、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、網状赤血球数（ヘマトクリット値が37%以下の場合）及びプロトロンビン時間（12、13及び24ヵ月時のみ測定）

表1に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

雌の3000 ppm群の12ヵ月時に赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及びMCHの減少がみられ、軽度の貧血が認められた。しかし、回復期間終了後の検査では対照群と3000 ppm群の間に差異はみられず、可逆的変化であった。

その他、雌でみられた白血球、プロトロンビン時間及び単球比の減少は見かけの変動であり投与に関連しないものと考えられた。

また、雄の投与群にみられた変化は、一貫した用量相関性や経時的相関性はなく投与に起因する変化とは考えられなかった。

表1. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与群 (ppm)	雄					雌				
		10	30	100	1000	3000	10	30	100	1000	3000
3ヵ月	MCV					↑↑104					
6ヵ月	白血球数							↓↓76		↓↓80	↓↓77
	赤血球数				↓96	↓97					
	血小板数		↓91								
12ヵ月	赤血球数										↓95
	ヘモグロビン濃度										↓94
	ヘマトクリット値										↓96
	MCH					↓98					↓98
	単球比		↓↓-								
	好酸球比		↓50		↓50	↓50					
	プロトロンビン時間						↓92	↓92	↓92	↓92	↓92
18ヵ月	単球比						↓-	↓-		↓-	

統計処理法：Dunnett's "t" test；↓；P<0.05、↑↑↓；P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す

-；測定値が0のため計算不能

血液生化学的検査；臨床検査用ラットを用いて、投与開始後6、12、18及び24ヵ月時に各群雌雄各10匹について（検査用動物が不足した場合には発がん性試験群及び衛星群の動物より補充し、1群10匹とした。）、また回復期間終了時（13ヵ月後）の生存動物について、以下の項目を測定した。

血中尿素窒素（BUN）、γ-GTP、クレアチニン、総ビリルビン、コレステロール、アラントランスアミナーゼ（ALT）、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（AST）、ソルビン酸脱水素酵素、アルカリフォスファターゼ（ALP）、5'ヌクレオチダーゼ、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、グルコース、トリグリセリド、直接ビリルビン（総ビリルビン値が0.4mg/dl以下の場合）、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール及びクレアチンキナーゼ

表2に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

雌雄の投与群と対照群との間に認められた変動は、いずれも経時的あるいは用量相関性に一貫性がなく、また、ほとんどの値は背景データの範囲内（表3）の変化であり、投与に起因するものとは考えられなかった。

表2. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与群 (ppm)	雄					雌				
		10	30	100	1000	3000	10	30	100	1000	3000
6 ヵ月	無機リン								↓74		
	グルコース									↓84	
	クレアチニン	↑114	↑114	↑114		↑114	↓↓80			↓↓80	
	総ビリルビン	↑200	↑200	↑200	↑200	↑200					
	コレステロール				↑139						
	γ-GTP		↑↑167	↑113	↑133	↑133	↑↑133	↑↑167	↑↑167	↑↑167	↑↑133
	トリグリセリド										↓58
	カリウム							↑116	↑116		
12 ヵ月	アルブミン						↓↓90		↓↓93		
	クレアチンキナーゼ								↑↑187		
	5'ヌクレオチダーゼ									↓65	
13 ヵ月	カルシウム									↓96	
18 ヵ月	γ-GTP	↑140	↑140		↑140	↑140		↑↑200	↑↑200	↑↑200	↑↑200
	クレアチンキナーゼ		↓59	↓↓49	↓↓41	↓↓46					
	カリウム	↓↓89	↓↓89								
24 ヵ月	γ-GTP	↑↑200	↑↑200		↑↑200	↑↑233	↑140	↑140	↑140	↑140	↑140
	ナトリウム								↓98		

統計処理法：Dunnett's "t" test；↑↓；P<0.05、↑↑↓↓；P<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

表3. 測定値と背景データ

検査 時期	性 別	雄						
		投与量 (ppm)	0	10	30	100	1000	3000
6 ヵ月	クレアチニン [mg/dL]	0.7 (0.6-0.9)	0.8 (0.7-1.0)	0.8 (0.7-0.9)	0.8 (0.7-0.9)		0.8 (0.7-0.8)	0.8 (0.7-0.9)
	総ビリルビン [mg/dL]	0.1 (0.0-0.2)	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.2)	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.2-0.3)	0.2 (0.1-0.3)
	コレステロール [mg/dL]	80 (57-102)				111 (93-139)		93.3 (75-108)
	γ-GTP [U/L]	3 (2-4)		5 (4-6)	4 (4-5)	4 (4-6)	4 (4-5)	1.1 (0-4)
18 ヵ月	γ-GTP [U/L]	5 (3-9)	7 (5-9)	7 (5-11)		7 (5-13)	7 (5-9)	5.1 (0-20)
	クレアチンキナーゼ [U/L]	678 (420-1447)		400 (206-731)	333 (110-728)	281 (122-693)	309 (83-627)	417.2 (359-501)
	カリウム [mmol/L]	4.6 (4.1-5.4)	4.1 (3.4-4.7)	4.1 (3.6-4.4)				4.9 (4.5-5.1)
24ヵ月	γ-GTP [U/L]	3 (1-5)	6 (3-9)	6 (5-7)		6 (4-10)	7 (4-14)	3.2 (1-7)
検査 時期	性 別	雌						
		投与量 (ppm)	0	10	30	100	1000	3000
6 ヵ月	無機リン [mg/dL]	6.2 (5.1-9.1)				4.6 (3.9-6.1)		5.9 (4.1-6.9)
	グルコース [mg/dL]	127 (89-167)				107 (84-127)		121.7 (91-168)
	クレアチニン [mg/dL]	1.0 (0.8-1.3)	0.8 (0.7-0.9)			0.8 (0.7-0.9)		0.9 (0.8-1.0)
	γ-GTP [U/L]	3 (2-4)	4 (3-5)	5 (4-5)	5 (4-6)	5 (4-5)	4 (3-5)	1.3 (0-5)
	トリグリセリド [mg/dL]	106 (45-185)					61 (43-86)	106.2 (54-179)
	カリウム [mmol/L]	3.7 (3.1-4.2)				4.3 (3.3-4.8)	4.3 (3.6-5.6)	4.1 (3.8-4.3)
12 ヵ月	アルブミン [g/dL]	4.1 (3.8-4.3)	3.7 (3.4-4.0)			3.8 (3.5-4.1)		4.2 (3.8-4.9)
	クレアチンキナーゼ [U/L]	260 (178-431)				487 (317-856)		326 (215-478)
	5αクレオチナーゼ [U/L]	23 (12-35)					15 (12-23)	21.8 (20-24)
13ヵ月	カルシウム [mg/dL]	11.0 (10.6-11.6)					10.6 (10.4-10.9)	
18ヵ月	γ-GTP [U/L]	2 (1-3)		4 (2-5)	4 (3-9)	4 (3-5)	4 (3-5)	3 (0-8)
24 ヵ月	γ-GTP [U/L]	5 (3-5)	7 (5-8)	7 (6-9)	7 (6-9)	7 (5-16)	7 (5-8)	2.2 (0-6)
	ナトリウム [mmol/L]	144 (142-146)				141 (138-143)		144.4 (142-148)

尿検査； 臨床検査用ラットを用いて、投与開始後3、6、12、18及び24ヵ月時に各群雌雄各10匹について（検査用動物が不足した場合には発がん性試験群及び衛星群の動物より補充し、1群10匹とした。）、並びに回復期間終了時（13ヵ月後）の生存動物について一夜尿を採取し以下の項目を測定した。

外観、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン及び沈渣。

表4に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

1000 ppm以上の投与群で琥珀色、褐色、青色あるいは緑色の尿が高頻度に認められ、3000 ppm群雌雄でウロビリノーゲンの軽度上昇がみられた。

尿量の増加が100 ppm群雄（24ヵ月）と30 ppm群雌（12ヵ月）に、比重の減少が3000 ppm群雌（12ヵ月）に認められ、また雄の尿沈渣に上皮細胞の軽度の増加（3000 ppm群、3ヵ月）あるいは減少（1000 ppm群、6ヵ月）が認められたが、これらは偶発的な変化と考えられ、投与に起因するものではなかった。

表4. 尿検査

検査時期	性別 投与群 (ppm)	雄					雌				
		10	30	100	1000	3000	10	30	100	1000	3000
3ヵ月	ウロビリノーゲン(+)									*	*
6ヵ月	ウロビリノーゲン(+)					**					*
12ヵ月	ウロビリノーゲン(+)					**					**
	尿量							↑↑266			
	比重										↓96
18ヵ月	ウロビリノーゲン(+)					**					**
24ヵ月	ウロビリノーゲン(+)					**					**
	尿量			↑222							

Dunnett's "t" test (↑↓; P<0.05, ↑↑↓↓; P<0.01)

Fisher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 (%) を示す。

眼科検査； 試験開始前及び12、13及び24ヵ月時に計画屠殺の全動物について実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量； 12、13及び24ヵ月時に屠殺した動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比及び脳重比を算出した。

肝、腎、脳、心、精巣、卵巣、副腎及び脾。

表5に对照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示す。

3000 ppm群雌の13ヵ月時に最終体重の有意な減少がみられた。

雄の3000 ppm群で肝（12ヵ月）、腎（13ヵ月）、精巢（24ヵ月）の体重比の増加と、100 ppm群で脾の重量及び脳重比（24ヵ月）の増加がみられ、雌の3000 ppm群で腎及び肝の体重比の増加（13ヵ月）と脳の体重比の減少（13ヵ月）並びに10 ppm群で心の重量及び脳重比の増加（12ヵ月）がみられたが、これらは低体重に関連するものあるいは偶発的な変化であり、投与に起因するものではなかった。

表5. 臓器重量

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		10	30	100	1000	3000	10	30	100	1000	3000
12ヵ月	肝	体重比					↑113					
		心	重量					↑117				
		脳重比						↑118				
13ヵ月	体重											↓82
	腎	体重比					↑113					↑115
		肝	体重比									↑111
	脳	体重比										↓83
24ヵ月	脾	重量			↑134							
		脳重比			↑136							
	精巢	体重比					↑118					

Dunnett's "t" test ; ↑↓ ; P<0.05

表中の数値は对照群に対する変動率 (%) を示す。

肉眼的病理検査； 発がん試験群、中間屠殺群及び回復試験群の全動物を対象として実施した。

雄では、1000 ppm以上の投与群で被毛、皮膚、陰茎の青色化及び腎のう胞が、3000 ppm群で肝肥大、腎の変色巣あるいは腎全体の変色が高頻度でみられた。

雌では1000 ppm以上の投与群で腎全体の変色が、3000 ppm群で皮膚と被毛の青色化、消化管の青色化がみられた。

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

心、大動脈、唾液腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵、肝、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾、リンパ節、骨髄、皮膚、乳腺、骨格筋、骨、関節、脳、脊髄、坐骨神経、鼻腔、気管、肺、眼、ハーダー腺、腎、

膀胱、精巣、精巣上部、前立腺、精のう／凝固腺、卵巣、腔、子宮及び肉眼的病変部。

<非腫瘍性病変>

表10に肝臓を除く主な非腫瘍性病変を示した。

表6に投与に起因した腎の非腫瘍性病変を示した。

3000 ppm群雄では腎のう胞及び慢性腎症の発生率の増加とそのグレードの増強がみられた。

表6. 腎の投与に起因した非腫瘍性病変

性別	雄						雌					
	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
投与量(ppm) (検査動物数)	(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)	(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)
腎のう胞	18	6*	5*	7	11	28*	0	1	2	1	0	3
平均グレード*	1.7	1.8	2.6	2.0	2.2	1.9	0	2.0	2.0	2.0	0	2.0
慢性腎症	59	45	47	49	51	67**	23	26	21	22	21	27
平均グレード*	1.9	2.1	2.0	2.3	2.4	2.3	1.4	1.6	1.9	1.5	1.5	1.6

Mann-Whitney test, * : P<0.05, ** : P<0.01

*グレードは5段階 (1 ; 軽微、2 ; 軽度、3 ; 中等度、4 ; 顕著、5 ; 強度)

表7及び8に投与に起因したと考えられる肝の非腫瘍性病変を示し、また、肝臓に認められた非腫瘍性病変の全所見を表11にまとめた。

3000 ppm群雌雄で肝の小葉中心性の変性/萎縮/壊死の発生率の増加とそのグレードの増強、同群雄で肝細胞肥大の発生率の増加とそのグレードの増強がみられた。また、3000 ppm群雌で好塩基性小増殖巣の発生率に軽度の増加が認められた。

表7. 肝の投与に起因した非腫瘍性病変

性別	雄						雌					
	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
投与量(ppm) (検査動物数)	(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)	(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)
肝												
小葉中心性の変性/萎縮/壊死	4	8	4	5	9	16**	8	5	9	9	13	21**
平均グレード*	1.3	1.8	1.8	1.6	1.4	1.3	1.8	1.8	1.7	2.3	2.0	2.0
肝細胞肥大	17	16	15	21	16	27**	19	13	4*	5*	13	15
平均グレード*	1.2	1.2	1.2	1.2	1.4	1.6	1.4	1.2	1.5	2.0	1.5	1.4

Mann-Whitney test, * : P<0.05, ** : P<0.01

*グレードは5段階 (1 ; 軽微、2 ; 軽度、3 ; 中等度、4 ; 顕著、5 ; 強度)

表8. 好塩基性小増殖巣

性別	雄						雌					
	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
投与量(ppm)	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
動物数	(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)	(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)
0-12ヵ月途中死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
12ヵ月中間屠殺	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
13ヵ月中間屠殺	0	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0
13-24ヵ月途中死亡	1	0	0	2	0	3	2	8	1	8	3	7
24ヵ月最終屠殺	1	0	0	1	3	3	5	6	5	3	8	11
合計	2	0	0	3	3	6	8	14	7	11	12	19*
(%)	(2.9)	(0)	(0)	(5.0)	(5.0)	(8.6)	(11.4)	(23.3)	(11.7)	(18.3)	(20.0)	(27.1)

Mann-Whitney test (*P<0.05)

*グレードは5段階 (1; 軽微、2; 軽度、3; 中等度、4; 顕著、5; 強度)

その他、投与に関連すると考えられる非腫瘍性病変の発生はなく、観察された非腫瘍性病変はSprague-Dawley系ラットに通常観察される所見であった。

肝臓組織のピアレビュー (修正報告書3); 上述の病理組織学検査結果を確認するために、ブラインド法で第三者機関 (EPL、米国) による全動物の肝臓の病理組織標本のピアレビューを実施した。

ピアレビューの結果、投与に起因したと考えられる肝の非腫瘍性病変は認められず、表8に示した好塩基性小増殖巣の増加についても投与の影響は認められなかった。表9に同所見のピアレビュー後の結果を示す。また、ピアレビューにより表11に示した肝の非腫瘍性病変の発生数が修正されたので、その結果を表12に示した。

表9. 好塩基性小増殖巣 (ピアレビュー結果)

性別	雄						雌					
	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
投与量 (ppm)	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
動物数	(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)	(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)
0-12ヵ月途中死亡	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0
12ヵ月中間屠殺	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2	0	0
13ヵ月回復試験	0	-	-	-	-	0	2	-	-	-	-	1
13-24ヵ月途中死亡	0	0	0	0	0	0	1	6	8	9	1	2
24ヵ月最終屠殺	0	2	0	0	2	2	11	12	6	4	10	8
合計	0	2	0	0	2	2	15	20	15	15	11	11
(%)	(0)	(3.3)	(0)	(0)	(3.3)	(2.9)	(21.4)	(33.3)	(25)	(25)	(18.3)	(15.7)

統計処理法: Fisherの検定 (有意差なし)

<腫瘍性病変>

表13に認められた腫瘍性病変を示した。

乳腺の線維腺腫では、最終屠殺時期に30、100及び3000 ppm群雌で対照群と比して発生率に有意な減少がみられたが、全動物で比較すると差は認められなかった。

肝細胞腫の発生頻度を表14にまとめた。

雄では、肝細胞腫の発生頻度あるいは発生時期に対照群と投与群の間で有意な差はみられなかった。

雌では3000 ppm群での腺腫及び癌それぞれの発生率あるいは発生時期には対照群と比べて有意な差は認められなかった。腺腫と癌とを合計した場合には3000 ppm群で発生率にわずかな増加が認められたが、この発生率を背景データ（表15）と比較すると、いずれも背景データの範囲内にあった。

また、肝細胞腫は、発生時期別にみると投与の後半の死亡あるいは24ヵ月の最終屠殺の動物にみられた。

表14. 肝細胞腫の発生頻度

性別 投与量(ppm) 動物数	雄						雌					
	0 (70)	10 (60)	30 (60)	100 (60)	1000 (60)	3000 (70)	0 (70)	10 (60)	30 (60)	100 (60)	1000 (60)	3000 (70)
<u>0~12ヵ月途中死亡</u>	(4)	(8)	(5)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)	(2)	(1)	(1)	(3)
腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<u>12ヵ月中間屠殺</u>	(10)	(9)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)
腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<u>13ヵ月中間屠殺</u>	(9)					(8)	(10)					(9)
腺腫	0	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—	0
癌	0	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—	0
<u>13~24ヵ月途中死亡</u>	(33)	(26)	(32)	(32)	(36)	(33)	(29)	(30)	(32)	(35)	(30)	(28)
腺腫	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
癌	0	1	0	2	2	1	0	0	0	0	0	1
<u>24ヵ月最終屠殺</u>	(14)	(17)	(13)	(17)	(14)	(17)	(20)	(20)	(16)	(14)	(19)	(21)
腺腫	0	0	0	1	2	3	0	1	0	1	1	3
癌	0	3	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
合計												
腺腫	2	1	1	1	2	3	0	1	0	1	2	3
癌	0	4	1	2	2	2	0	0	0	0	0	2
総腫瘍数	2	5	2	3	4	5	0	1	0	1	2	5*
(%)	(2.9)	(8.3)	(3.3)	(5.0)	(6.7)	(7.1)	(0)	(1.7)	(0)	(1.7)	(3.3)	(7.1)

Fisherの検定* : P<0.05

表15. 肝腫瘍発生率の背景データ (%)

<雄>								
所見	本試験 (投与量 ppm)						チャールズ リバー ^{a)}	EHC (7試験)
	0	10	30	100	1000	3000		
腫瘍性結節	0	0	0	0	0	0	8.0~10.2	N.A. ^{b)}
腺腫	2.9	1.7	1.7	1.7	3.3	4.3	1.3~18.2	0 ~13.3
癌	0	6.7	1.7	3.3	3.3	2.9	1.1~ 9.1	0 ~ 5.0
腺腫+癌	2.9	8.3	3.3	5.0	6.7	7.1	N.A.	1.4~15.0
<雌>								
所見	本試験 (投与量 ppm)						チャールズ リバー ^{a)}	EHC (7試験)
	0	10	30	100	1000	3000		
腫瘍性結節	0	0	0	0	0	0	8.0~10.0	N.A. ^{b)}
腺腫	0	1.7	0	1.7	3.3	4.3	1.0~ 5.5	0 ~10
癌	0	0	0	0	0	2.9	1.0~ 4.4	0 ~1.7
腺腫+癌	0	1.7	0	1.7	3.3	7.1	N.A.	0 ~10

a : CrI:CD BR ラット、1992年2月

b : not available

EHC : Ciba-Geigy Environmental Health Center

肝臓組織のピアレビュー (修正報告書3) ; 上述の病理組織学検査結果を確認するために、ブラインド法で第三者機関 (EPL、米国) による全動物の肝臓の病理組織標本のピアレビューを実施した。

ピアレビューにより表14に示した肝細胞腫の発生数が修正されたので、その結果を表16に示す。

3000ppm投与群の雌で総腫瘍数がわずかに増加したが、統計学的有意差はないものとされた。

表16. 肝細胞腫の発生頻度 (ピアレビュー結果)

性別 投与量(ppm) 動物数	雄						雌					
	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
	(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)	(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)
<u>0~12か月途中死亡</u>	(4)	(8)	(5)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)	(2)	(1)	(1)	(3)
腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<u>12か月中間屠殺</u>	(10)	(9)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)
腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<u>13か月回復試験</u>	(9)					(8)	(10)					(9)
腺腫	0	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—	0
癌	0	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—	0
<u>13~24か月途中死亡</u>	(33)	(26)	(32)	(32)	(36)	(33)	(29)	(30)	(32)	(35)	(30)	(28)
腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
癌	0	2	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0
<u>24か月最終屠殺</u>	(14)	(17)	(13)	(17)	(14)	(17)	(20)	(20)	(16)	(14)	(19)	(21)
腺腫	0	3	0	0	1	2	0	2	0	0	0	3
癌	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
<u>合 計</u>												
腺腫	1	3	1	0	1	2	0	2	0	0	0	4
癌	0	3	1	2	2	2	0	0	0	0	0	1
<u>総腫瘍数</u>	1	6	2	2	3	4	0	2	0	0	0	5
(%)	(1.4)	(10)	(3.3)	(3.3)	(5)	(5.7)	(0)	(3.3)	(0)	(0)	(0)	(7.1)

統計処理法：Fisherの検定（有意差なし）

肝細胞における細胞増殖性検査（肝臓組織のPCNA検査、修正報告書2）；細胞増殖活性を確認するために、肝臓組織のPCNA検査を行った。12か月時で屠殺した中間屠殺群および1か月の休薬期間を設け13か月時に屠殺した回復試験群の全例の肝臓組織標本を用いてPCNA染色を行い、各例1000細胞を観察し、S期の細胞数を計測後、細胞1000個当たりのS期細胞の割合（陽性率）を算出した。

PCNA染色結果のまとめを表17に示す。

雌雄ともいずれの群でも陽性率の統計学的に有意な増加は認められなかった。12か月投与後の雌の1000ppmおよび3000ppm投与群には有意差は認められなかったが、陽性率が増加した。しかし、1000ppm投与群の陽性率が最高値であったことから、用量相関性は認められず、投与の影響ではないと考えた。

表17-1. PCNA染色結果 (雄)

投与量 (ppm)		0	10	30	100	1000	3000
12か月 中間屠殺	動物数	10	9	10	10	10	10
	平均陽性率	0.41±0.06	0.33±0.10	0.26±0.06	0.25±0.04	0.36±0.07	0.38±0.08
	陽性率の順位*	48.6±5.53	38.0±9.12	34.1±7.14	32.4±4.93	43.2±6.55	44.5±7.24
13か月 回復試験	動物数	9	—	—	—	—	8
	平均陽性率	0.22±0.07	—	—	—	—	0.26±0.07
	陽性率の順位*	27.6±7.44	—	—	—	—	34.5±8.34

表中の数字は平均値±S.E.を示す。

*統計処理法：Dunnettの検定およびDuncanの多重比較検定 (有意差なし)

表17-2. PCNA染色結果 (雌)

投与量 (ppm)		0	10	30	100	1000	3000
12か月 中間屠殺	動物数	10	9	10	9	10	9
	平均陽性率	0.35±0.13	0.14±0.06	0.37±0.15	0.49±0.16	0.67±0.18	0.56±0.19
	陽性率の順位*	36.8±5.87	23.9±6.03	37.3±5.97	46.4±9.15	55.5±5.30	50.7±6.22
13か月 回復試験	動物数	10	—	—	—	—	9
	平均陽性率	0.17±0.06	—	—	—	—	0.21±0.06
	陽性率の順位*	26.0±6.62	—	—	—	—	31.3±6.26

表中の数字は平均値±S.E.を示す。

*統計処理法：Dunnettの検定およびDuncanの多重比較検定 (有意差なし)

以上の結果、本剤の24ヵ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験の影響として、3000 ppm群の雌雄で体重及び体重増加量の低下と同群の雌で軽度の貧血 (12ヵ月時) が認められた。また3000 ppm群雄では腎のう胞及び慢性腎症の発生率の増加とそのグレードの増強が認められた。

これらのことより、無毒性量は1000 ppm (雄: 37 mg/kg/day, 雌: 44 mg/kg/day) であると判断された。また、発がん性はないと考えられた。

[申請者注1]

表 10. 肝臓を除く主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別 投 与 群 (ppm)	雄						雌						
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000	
12 か 月 中 間 屠 殺	検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	
	心 進行性心筋症	6	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	5	
	腎 のう胞	水腎症	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		鉍物沈着	2	0	1	1	3	1	0	0	0	1	0	0
		慢性腎症	0	0	1	0	0	0	0	3	2	0	1	0
			7	8	10	9	9	10	5	3	5	4	5	5
	肺	腺腫症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞/組織球症	7	3	1	4	3	4	0	2	0	0	1	3
		炎症	1	4	6	5	7	0	4	4	9	8	6	8
		間質性慢性炎症/線維化	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		鉍物沈着	0	0	1	0	0	0	4	1	1	1	2	5
		線維化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	副腎	血管拡張	0	0	0	0	0	0	5	1	5	2	0	4
		萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質の過形成	1	2	1	2	1	2	2	0	1	4	1	2
		髄質の過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	のう胞	0	0	0	1	2	0	0	0	1	0	0	0
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		過形成	2	1	0	2	0	0	1	2	1	2	2	2
精巣	鉍物沈着	0	1	0	2	0	0	1	-	-	-	-	-	
13 か 月 回 復 試 験	検査動物数	9	-	-	-	-	8	10	-	-	-	-	9	
	心 進行性心筋症	7	-	-	-	-	3	2	-	-	-	-	2	
	腎 のう胞	慢性腎症	0	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0
			8	-	-	-	-	7	1	-	-	-	-	0
	肺	肺胞/組織球症	6	-	-	-	-	5	0	-	-	-	-	0
		間質性慢性炎症/線維化	3	-	-	-	-	3	0	-	-	-	-	0
	副腎	血管拡張	0	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	1
		皮質の過形成	3	-	-	-	-	2	3	-	-	-	-	4
髄質の過形成		0	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0	
下垂体	過形成	1	-	-	-	-	3	0	-	-	-	-	0	

Fisher の検定 (*p<0.05)

- 実施せず

表 10. 肝臓を除く主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄						雌					
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
	投 与 群 (ppm)												
	検査動物数	37	34	37	33	36	35	30	30	34	36	31	31
途中 死亡 動物	心												
	進行性心筋症	29	23	26	24	27	30	11	6	3	9	1	13
	鉍物沈着	3	1	3	4	2	0	0	0	2	1	2	1
	腎												
	うっ血	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	2
	のう胞	11	1	3	2	9	16	0	0	1	0	0	2
	脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	硝子滴	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	水腎症	1	3	3	8	6	3	2	1	1	2	1	2
	白血球増加症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	鉍物沈着	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1
	慢性腎症	31	21	26	25	28	33	6	11	12	11	9	14
	腎盂上皮の過形成	0	0	0	0	0	1	3	1	2	1	0	2
	腎盂腎炎	2	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0
	尿管上皮の過形成	1	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1
	炎症	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
	肺												
	腺腫症	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	4
	うっ血	4	4	7	2	6	2	2	4	2	5	5	1
	浮腫	4	8	10	4	7	5	2	4	2	3	5	4
	出血	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1
	肺胞/組織球症	12	6	4	8	16	18	14	4	2	4	9	8
	炎症	4	2	2	0	0	4	5	1	2	5	1	2
	間質性慢性炎症/線維化	8	6	5	5	6	9	6	3	2	4	4	6
	鉍物沈着	0	1	0	2	1	1	1	0	3	2	2	2
	副腎												
	血管拡張	1	0	0	1	5	1	13	15	17	12	14	8
委縮	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	
うっ血	1	2	2	1	0	1	0	0	1	1	2	2	
皮質の過形成	11	5	5	7	7	11	14	16	9	18	15	16	
髓質の過形成	1	0	3	1	8	3	2	0	0	0	1	0	
下垂体													
うっ血	0	1	2	2	0	0	0	1	0	0	1	0	
のう胞	0	0	0	2	1	3	0	1	1	0	0	0	
出血	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
過形成	3	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
ヘモジデリン沈着	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
精巣													
鉍物沈着	10	7	6	7	3	5	—	—	—	—	—	—	
精細管変性	6	2	4	6	4	5	—	—	—	—	—	—	
精細管鉍物沈着	1	0	1	0	0	1	—	—	—	—	—	—	

Fisher の検定 (* p < 0.05)

表 10. 肝臓を除く主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄						雌					
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
	投 与 群 (ppm)	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
	検査動物数	14	17	13	17	14	17	20	20	16	14	19	21
最 終 屠 殺 動 物	心												
	進行性心筋症	11	2	0	2	0	15	6	0	0	0	0	4
	鉍物沈着	3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎												
	のう胞	7	5	1	4	1	11	0	1	1	1	0	1
	脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
	硝子滴	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	水腎症	2	9	1	4	2	2	2	0	3	0	4	1
	炎症	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	慢性腎症	13	16	11	15	14	17	11	12	4	7	7	8
	腎盂上皮の過形成	1	0	0	0	0	1	0	1	1	2	1	3
	腎盂腎炎	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	尿細管上皮の過形成	2	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	3
	肺												
	腺腫症	0	1	0	2	1	1	1	0	2	0	1	0
	出血	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	肺胞/組織球症	10	5	3	4	8	11	12	2*	2*	2*	6	11
	炎症	0	0	0	0	0	1	7	1	0	0	0	0*
	間質性慢性炎症/線維化	5	4	2	4	5	8	8	2	1	1	4	7
	副腎												
	血管拡張	1	1	0	3	7*	1	26	22	31*	17	22	20
	委縮	1	0	0	0	0	2	1	2	3	1	1	2
	うっ血	2	2	2	1	0	2	0	0	1	2	3	2
	皮質の過形成	23	14	13	13	14	27	32	29	15*	29	22	37
	髓質の過形成	2	4	5	3	12**	6	2	0	0	0	1	1
	下垂体												
うっ血	0	2	2	3	0	0	0	1	1	1	3	0	
のう胞	1	0	0	4	4	7*	0	1	1	0	0	0	
出血	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
過形成	7	1	1	3	0*	5	3	2	1	2	2	3	
ヘモジデリン沈着	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
精巣													
鉍物沈着	18	11	7*	11	5**	9*	—	—	—	—	—	—	
精細管変性	10	3	5	7	6	6	—	—	—	—	—	—	
精細管鉍物沈着	3	0	1	0	0	3	—	—	—	—	—	—	
萎縮	0	0	1	0	0	2	—	—	—	—	—	—	
炎症	0	0	0	2	0	1	—	—	—	—	—	—	
乳腺													
炎症を伴う乳のう胞	8	5	7	8	7	7	27	23	16	15	15	22	

Mann-Whitney test, * : P<0.05

表 10. 肝臓を除く主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別 投 与 群 (ppm)	雄						雌					
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
全 動 物	検査動物数	70	60	60	60	60	70	70	60	60	60	60	70
	心 進行性心筋症	53	25	26	26	27	53	21	6	3	9	1	24
	鈣物沈着	6	1	3	4	2	1	0	0	2	1	2	1
	腎 うっ血	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	3
	のう胞	18	6*	5*	7	11	28**	0	1	2	1	0	3
	脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0
	硝子滴	1	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	水腎症	5	12*	5	13*	11*	6	4	1	4	3	5	3
	白血球増加症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	炎症	2	0	0	0	0	0	1	1	0	1	2	2
	鈣物沈着	1	1	2	1	0	0	2	3	3	1	2	3
	慢性腎症	59	45	47	49	51	67**	23	26	21	22	21	27
	腎盂上皮の過形成	1	0	0	0	0	2	3	2	3	3	1	5
	腎盂腎炎	3	0	0	3	0	2	1	0	0	0	0	0
	尿細管上皮の過形成	3	0	0	0	0	0	1	2	0	2	0	4
	肺 腺腫症	1	2	0	2	3	2	1	0	3	0	1	4
	うっ血	4	4	7	2	6	2	2	4	2	5	5	1
	浮腫	4	8	11*	4	7	5	2	4	2	3	5	4
	出血	1	0	1	0	2	2	0	0	0	0	0	1
	肺胞/組織球症	35	14**	8**	16*	27	38	26	8**	4**	6**	16	22
	炎症	5	6	8	5	7	5	16	6	11	13	7	10
	間質性慢性炎症/線維化	18	10	7*	9	11	21	0	0	0	0	0	0
	鈣物沈着	0	1	1	2	1	1	5	1	4	3	4	7
	線維化	0	0	0	0	0	0	14	6	3*	5	8	13
	副腎 血管拡張	1	1	0	3	7*	1	26	22	31*	17	22	20
	委縮	1	0	0	0	0	2	1	2	3	1	1	2
	うっ血	2	2	2	1	0	2	0	0	1	2	3	2
	皮質の過形成	23	14	13	13	14	27	32	29	15*	29	22	37
	髓質の過形成	2	4	5	3	12**	6	2	0	0	0	1	1
	下垂体 うっ血	0	2	2	3	0	0	0	1	1	1	3	0
	のう胞	1	0	0	4	4	7*	0	1	1	0	0	0
	出血	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
過形成	7	1	1	3	0*	5	3	2	1	2	2	3	
ヘモジデリン沈着	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
精巣 鈣物沈着	18	11	7*	11	5**	9*	—	—	—	—	—	—	
精細管変性	10	3	5	7	6	6	—	—	—	—	—	—	
精細管鈣物沈着	3	0	1	0	0	3	—	—	—	—	—	—	
萎縮	0	0	1	0	0	2	—	—	—	—	—	—	
炎症	0	0	0	2	0	1	—	—	—	—	—	—	
乳腺 炎症を伴う乳のう胞	8	5	7	8	7	7	27	23	16	15	15	22	

Mann-Whitney test (*P<0.05、**P<0.01)、Fisher の検定 (*p<0.05)

表 11. 肝の非腫瘍性病変（最終報告書；ピアレビュー前）

検査 時期	性 別 投 与 群 (ppm)	雄						雌					
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
12 か 月 中 間 屠 殺	検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
	うっ血	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0
	のう胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	小葉中心性の変性/萎縮/炎症/壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脂肪変性	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	3
	線維性シデローシス	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	好塩基性小増殖巣	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
	好酸性小増殖巣	2	2	1	2	0	0	2	3	3	2	1	0
	混合型小増殖巣	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	空胞性明細胞小増殖巣	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0
	肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	髓外造血	2	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0
	線維化を伴う胆管増生	4	4	2	5	4	3	5	3	1	4	3	4
	炎症	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝ペリオーシス	0	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
	海綿状変性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
毛細血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
13 か 月 回 復 試 験	検査動物数	9	—	—	—	—	8	10	—	—	—	—	9
	小葉中心性の変性/萎縮/炎症/壊死	0	—	—	—	—	2	0	—	—	—	—	2
	脂肪変性	1	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—	0
	好酸性小増殖巣	0	—	—	—	—	1	0	—	—	—	—	1
	髓外造血	1	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—	0
	肝細胞肥大	0	—	—	—	—	2	1	—	—	—	—	0
	線維化を伴う胆管増生	4	—	—	—	—	4	0	—	—	—	—	2
	壊死	0	—	—	—	—	1	0	—	—	—	—	0
肝ペリオーシス	0	—	—	—	—	0	2	—	—	—	—	0	
海綿状変性	1	—	—	—	—	2	0	—	—	—	—	0	

表 11. 肝の非腫瘍性病変（最終報告書；ピアレビュー前）（続き）

検査 時期	性 別 投 与 群 (ppm)	雄						雌					
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
	検査動物数	37	34	37	33	36	35	30	30	34	36	31	31
途 中 死 亡 動 物	うっ血	5	6	16	7	12	4	4	4	3	4	1	4
	のう胞	2	0	0	1	0	1	1	0	0	1	2	3
	小葉中心性の変性/萎縮/炎症/壊死	3	7	2	2	6	11	8	3	8	9	11	13
	脂肪変性	13	7	6	10	11	9	11	10	11	12	14	12
	線維性シデローシス	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	好塩基性小増殖巣	1	0	0	2	0	3	2	8	1	8	3	7
	好酸性小増殖巣	5	3	1	7	3	6	5	3	3	4	3	4
	混合型小増殖巣	1	0	0	1	0	1	1	0	2	0	0	0
	空胞性明細胞小増殖巣	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	髓外造血	12	5	3	9	6	16	10	10	8	2	5	3
	出血	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞肥大	5	6	6	8	9	10	10	2	3	3	8	5
	線維化を伴う胆管増生	17	13	12	8	20	14	11	15	6	10	4	12
	グリコーゲン浸潤	1	1	0	1	1	2	2	1	1	1	1	1
	炎症	3	0	1	1	1	1	2	0	0	1	1	2
	白血球増加症	2	1	1	0	1	2	2	3	1	4	2	1
	壊死	2	4	2	0	1	1	3	3	0	3	1	2
	肝ペリオーシス	10	3	5	8	7	8	5	8	11	9	10	5
	色素沈着	5	1	0	0	1	4	1	0	1	0	0	1
	毛細血管拡張	0	1	1	1	1	3	2	3	1	4	3	2
海綿状変性	9	7	5	4	11	9	1	1	0	0	0	1	

表 11. 肝の非腫瘍性病変（最終報告書；ピアレビュー前）（続き）

検査 時期	性 別 投 与 群 (ppm)	雄						雌					
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
最 終 屠 殺 動 物	検査動物数	14	17	13	17	14	17	20	20	16	14	19	21
	うっ血	1	3	2	1	1	2	3	4	1	1	0	0
	のう胞	2	1	0	1	0	1	2	0	1	3	1	1
	小葉中心性の変性/萎縮/炎症/壊死	1	1	2	3	3	3	0	2	1	0	2	5*
	脂肪変性	2	0	3	2	1	2	6	6	2	5	7	8
	線維性シデロシス	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0
	好塩基性小増殖巣	1	0	0	1	3	3	5	6	5	3	8	11
	好酸性小増殖巣	6	3	5	5	9	8	4	7	3	3	5	7
	混合型小増殖巣	0	1	0	0	0	0	2	1	1	2	0	1
	空胞性明細胞小増殖巣	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1	3	1
	髓外造血	6	1	2	8	3	9	2	2	2	1	5	7
	肝細胞肥大	12	10	9	13	7	15	8	9	1	2	5	10
	線維化を伴う胆管増生	13	8*	8	8	8	6**	10	6	9	5	7	13
	グリコーゲンの浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	炎症	2	0	0	0	0	1	2	1	1	0	3	0
	白血球増加症	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	壊死	2	0	0	1	2	0	1	0	1	1	1	2
	肝ペリオーシス	4	5	5	7	4	6	4	10	11*	6	11	8
	色素沈着	3	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	海綿状変性	5	9	5	8	9	8	1	2	0	1	3	2
毛細血管拡張	2	3	0	2	1	1	4	4	2	2	2	2	

Mann-Whitney test (* : P<0.05, ** : P<0.01)

表 11. 肝の非腫瘍性病変（最終報告書；ピアレビュー前）（続き）

検査 時期	性 別 投 与 群 (ppm)	雄						雌					
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
	検査動物数	70	60	60	60	60	70	70	60	60	60	60	70
全 動 物	うっ血	6	9	18**	8	14*	6	8	8	4	5	3	4
	のう胞	4	1	0	2	0	2	3	1	1	4	3	5
	小葉中心性の変性/萎縮/炎症/壊死	4	8	4	5	9	16**	8	5	9	9	13	21**
	脂肪変性	16	7	9	12	15	13	17	16	13	18	21	23
	線維性シデロシス	1	0	1	2	0	2	0	0	0	2	1	0
	好塩基性小増殖巣	2	0	0	3	3	6	8	14	7	11	12	19*
	好酸性小増殖巣	13	8	7	14	12	15	11	13	9	9	9	12
	混合型小増殖巣	1	1	1	1	0	1	3	1	3	2	0	1
	空胞性明細胞小増殖巣	1	0	1	0	0	3	1	2	1	2	3	2
	髓外造血	21	6**	6**	17	9	28	12	12	10	3*	10	10
	出血	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞肥大	17	16	15	21	16	27*	19	13	4**	5*	13	15
	線維化を伴う胆管増生	38	25	22	21*	32	27	26	24	16	19	14	31
	グリコーゲンの浸潤	1	2	0	1	1	2	2	1	1	1	1	2
	炎症	5	1	2	1	1	2	4	1	1	1	4	2
	白血球増加症	3	2	2	1	2	2	2	3	2	3	2	2
	壊死	4	4	2	1	3	2	4	3	2	3	2	4
	肝ペリオーシス	14	9	11	15	12	14	11	19	22	16	21	13
	色素沈着	8	1*	2	0*	1*	4	2	0	1	0	0	1
	海綿状変性	15	16	11	12	20	19	2	3	0	1	3	3
毛細血管拡張	2	4	1	3	2	4	6	7	4	6	5	4	

Mann-Whitney test (* : P<0.05, ** : P<0.01)

表12. 肝の非腫瘍性病変（ピアレビュー結果）

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄						雌						
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000	
12 か 月 中 間 屠 殺	検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
	細胞質空胞化、小葉中心性	1	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	細胞質空胞化、多発性	2	4	5	8	4	5	1	2	3	1	5	3	
	細胞質空胞化、門脈周囲	3	1	2	1	1	1	1	3	0	2	0	0	
	好塩基性小増殖巣、限局性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
	好塩基性小増殖巣、多発性	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0	
	好酸性小増殖巣、限局性	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	混合型小増殖巣、限局性	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	
	多核肝細胞、多発性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	のう胞状胆管	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	胆管増生、多発性	5	4	3	5	3	2	5	2	1	2	2	0*	
	慢性胆管周囲炎、多発性	10	7	8	8	10	8*	6	2	0*	1	4	8	
	慢性炎症、多発性	3	3	3	6	7	7	3	3	2	1	4	7	
	洞様血管拡張、被膜下、限局性	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	0	
	肝ペリオシス、限局性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
色素沈着、多発性	0	0		0	0	0	0	1	0	0	0	0		
海綿状変性、限局性	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
13 か 月 中 間 屠 殺	検査動物数	9	0	0	0	0	8	10	0	0	0	0	9	
	細胞質空胞化、多発性	6	—	—	—	—	1*	2	—	—	—	—	3	
	細胞質空胞化、門脈周囲	0	—	—	—	—	0	2	—	—	—	—	1	
	好塩基性小増殖巣、限局性	0	—	—	—	—	0	2	—	—	—	—	1	
	胆管増生、多発性	4	—	—	—	—	6	1	—	—	—	—	0	
	慢性胆管周囲炎、多発性	5	—	—	—	—	8	2	—	—	—	—	5	
	慢性炎症、多発性	3	—	—	—	—	2	1	—	—	—	—	2	
	洞様血管拡張、被膜下、限局性	0	—	—	—	—	0	1	—	—	—	—	0	
	壊死、限局性	0	—	—	—	—	0	1	—	—	—	—	0	
	壊死、多発性	0	—	—	—	—	1	0	—	—	—	—	0	
	色素沈着、多発性	1	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—	0	
	海綿状変性、限局性	0	—	—	—	—	2	0	—	—	—	—	0	
海綿状変性、多発性	1	—	—	—	—	0	0	—	—	—	—	0		

Fisherの検定 (* p<0.05)

表12. 肝の非腫瘍性病変（ピアレビュー結果）

検査 時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
	検査動物数	37	34	37	33	36	35	30	30	34	36	31	31
途 中 死 亡 動 物	うっ血、び漫性	14	12	16	9	17	10	3	6	7	8	5	8
	のう胞、限局性	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	変性/壊死、小葉中心性	0	1	2	0	0	0	3	1	3	4	6	4
	細胞質空胞化、小葉中心性	0	0	0	2	1	1	0	0	2	2	2	1
	細胞質空胞化、び漫性	8	4	3	5	4	1	0	3	3	1	5	5*
	細胞質空胞化、多発性	3	9*	7	3	5	9	2	4	4	5	3	5
	細胞質空胞化、門脈周囲	11	5	9	10	7	7	10	12	9	12	6	2*
	好塩基性小増殖巣、限局性	0	0	0	0	0	0	1	2	1	2	0	2
	好塩基性小増殖巣、多発性	0	0	0	0	0	0	7	8	8	10	2	4
	好酸性小増殖巣、限局性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	明細胞小増殖巣、限局性	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	混合型小増殖巣、限局性	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
	肝細胞肥大、小葉中心性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	多核肝細胞、多発性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	細胞分裂像の増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	出血、限局性	0	0	1	1	0	0	0	3	0	2	3	1
	のう胞状胆管	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
	胆管増生、多発性	23	17	18	15	20	15	10	14	6	10	3*	3
	慢性胆管周囲炎、多発性	15	13	17	12	17	23	13	12	4**	7	9	7
	慢性炎症、多発性	9	4	4	6	6	9	6	10	7	12	12	7
	洞様血管拡張、被膜下、限局性	5	4	1	3	6	4	3	7	10	7	3	3
	壊死、限局性	1	3	0	0	0	1	3	3	0	1	1	0
	壊死、多発性	1	1	1	1	1	0	3	0	1	2	1	1
	被膜線維化、限局性	1	2	0	1	0	0	0	1	0	0	2	0
	肝ペリオシス、限局性	0	2	1	1	2	1	2	1	1	2	1	1
	肝ペリオシス、多発性	1	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0
色素沈着、多発性	10	8	7	8	6	8	3	4	4	4	2	3	
海綿状変性、限局性	3	3	4	3	6	6	0	0	0	0	0	1	
海綿状変性、多発性	3	3	2	2	4	4	0	0	0	0	0	0	
尾状葉の梗塞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisherの検定 (* p<0.05、**p<0.01)

表12. 肝の非腫瘍性病変 (ピアレビュー結果)

検査 時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
最終 屠殺 動物	検査動物数	14	17	13	17	14	17	20	20	16	14	19	21
	のう胞、限局性	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	変性/壊死、小葉中心性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細胞質空胞化、小葉中心性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細胞質空胞化、び漫性	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	細胞質空胞化、多発性	6	9	8	8	5	6	11	3	9	6	5	9
	細胞質空胞化、門脈周囲	2	1	0	2	3	3	4	10	2	5	9	4
	好塩基性小増殖巣、限局性	0	1	0	0	0	2	4	1	0	0	1	1
	好塩基性小増殖巣、多発性	0	1	0	0	2	0	7	11	6	4	9	7
	好酸性小増殖巣、限局性	0	2	1	3	3	2	0	3	1	1	3	2
	好酸性小増殖巣、多発性	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1
	明細胞小増殖巣、限局性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	混合型小増殖巣、限局性	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	肝細胞肥大、小葉中心性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	髓外造血、多発性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血、限局性	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
	のう胞状胆管	1	0	0	1	0	0	2	0	0	3	1	1
	胆管増生、多発性	13	13	9	15	12	15	10	6	11	7	11	10
	慢性胆管周囲炎、多発性	13	14	11	15	14	14	4	9	8	6	10*	10
	慢性炎症、多発性	4	5	4	7	7	5	6	3	3	2	7	5
	脈管炎、限局性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脈管異常、限局性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	洞様血管拡張、被膜下、限局性	4	3	4	1	3	2	3	11*	8*	5	7	7
	壊死、限局性	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
	壊死、多発性	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
	被膜線維化、限局性	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝ペリオシス、限局性	1	2	0	1	1	1	5	1	2	4	2	0*
肝ペリオシス、多発性	2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
色素沈着、多発性	3	2	2	4	1	1	2	0	2	3	3	1	
海綿状変性、限局性	3	5	3	6	0	6	1	1	0	0	1	0	
海綿状変性、多発性	4	5	2	2	8	6	0	0	0	0	0	0	

Fisherの検定 (* p < 0.05)

表12. 肝の非腫瘍性病変（ピアレビュー結果）

検査 時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
	検査動物数	70	60	60	60	60	70	70	60	60	60	60	70
全 動 物	うっ血、び漫性	14	12	16	9	17	10	3	6	7	8	5	8
	のう胞、限局性	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	変性/壊死、小葉中心性	0	1	3	0	0	0	3	1	3	4	6	4
	細胞質空胞化、小葉中心性	1	0	1	2	3	3	0	0	2	2	2	1
	細胞質空胞化、び漫性	8	5	4	5	4	1*	0	3	3	1	5*	6*
	細胞質空胞化、多発性	17	22	20	19	14	21	16	9	16	12	13	20
	細胞質空胞化、門脈周囲	16	7	11	13	11	11	17	25	11	19	15	7*
	好塩基性小増殖巣、限局性	0	1	0	0	0	2	7	4	1	3	1	4
	好塩基性小増殖巣、多発性	0	1	0	0	2	0	15	20	15	15	11	11
	好酸性小増殖巣、限局性	1	4	1	3	3	2	0	3	1	2	5*	3
	好酸性小増殖巣、多発性	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	明細胞小増殖巣、限局性	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0	1	0
	混合型小増殖巣、限局性	1	1	1	1	0	1	2	0	0	1	2	1
	肝細胞肥大、小葉中心性	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	多核肝細胞、多発性	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	細胞分裂像の増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	髓外造血、多発性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血、限局性	0	0	1	1	1	1	0	3	0	2	3	2
	のう胞状胆管	1	0	0	1	0	0	3	2	0	3	2	2
	胆管増生、多発性	45	34	30	35	35	38	26	22	18	19	16	13*
	慢性胆管周囲炎、多発性	43	34	36	35	41	53	25	23	12	14	23	30
	慢性炎症、多発性	19	12	11	19	20	23	16	16	12	15	23	21
	脈管炎、限局性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脈管異常、限局性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	洞様血管拡張、被膜下、限局性	9	7	5	4	10	6	8	19**	18*	13	11	10
	壊死、限局性	2	3	0	0	0	1	5	3	0	2	1	1
	壊死、多発性	1	1	1	1	1	1	3	1	2	2	2	2
	被膜線維化、限局性	1	3	0	2	0	0	0	1	0	1	2	0
	肝ペリオシス、限局性	1	4	1	2	3	3	7	2	3	6	3	1
	肝ペリオシス、多発性	3	0	1	2	1	3	0	0	0	0	0	0
	色素沈着、多発性	14	10	10	12	7	9	5	5	6	7	5	4
	海綿状変性、限局性	6	8	8	10	6	14	1	1	0	0	1	1
海綿状変性、多発性	8	8	4	4	12	10	0	0	0	0	0	0	
尾状葉の梗塞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
梗塞	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

Fisherの検定 (* p < 0.05, ** p < 0.01)

表13. 腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
0-12 か 月 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	(検査動物数)	(4)	(8)	(5)	(1)	(0)	(2)	(1)	(0)	(2)	(1)	(1)	(3)
	骨髓(胸骨)												
	: リンパ腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心 : 良性心内膜神経鞘腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	: 悪性心内膜神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺 : 腺癌、乳腺(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	: 線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
	下垂体: 腺腫(B)	0	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髓(仙脊)												
	: 神経線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髓(胸脊)													
: 脳室上衣腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脾 : リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
子宮 : 子宮内膜腺癌(M)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0	
12 か 月 中 間 屠 殺	(検査動物数)	(10)	(9)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(9)
	副腎 : 良性褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝@ : 肝細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺 : 腺癌、乳腺(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	: 線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	0
	膵 : 腺癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	: ラ氏島腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体: 腺腫(B)	1	0	3	0	1	1	1	0	0	0	0	1	
甲状腺: 傍濾胞細胞腺腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
13 か 月 回 復 試 験	(検査動物数)	(9)					(8)	(10)					(9)
	子宮頸部												
	: 間質性ポリープ(B)	-					-	1					0
	乳腺 : 線維腺腫(B)	0					0	1					1
	下垂体: 腺腫(B)	1					1	1					1
	精巣 : 間細胞腫(B)	0					1	-					-
膣 : 間質性ポリープ(B)	-					-	1					0	

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍
@ピアレビュー後の結果を示す。

Fisherの検定で有意差なし

- 実施せず

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
	(検査動物数)	(33)	(26)	(32)	(32)	(36)	(33)	(29)	(30)	(32)	(35)	(30)	(28)
13-24 か 月 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 1	腹腔 : 血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎 : 腺癌、皮質(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺腫、皮質(B)	0	0	1	1	1	1	2	2	0	2	0	0
	良性褐色細胞腫(B)	1	2	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0
	悪性褐色細胞腫(M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝@ : 胆管線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞癌(M)	0	2	0	2	2	1	0	0	0	0	0	0
	大動脈(胸部)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	: 脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	傍神経節腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髓(胸骨): リンパ腫(M)	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	骨(他)* : 骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳 : 星細胞腫(M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	混合型膠腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	顆粒細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	細網症(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣上体: 脂肪腫(B)	0	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	眼 : 扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心 : 良性心内膜神経鞘腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性心内膜神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎 : 血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
咽頭 : 扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺 : 腺癌、乳腺(M)	0	1	0	0	1	0	4	4	8	3	8	8*	
腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
線維腺腫(B)	1	3	0	0	2	0	19	14	16	25	15	12	
乳頭状嚢胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	2	3	0	0	1	
扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	

@ピアレビュー後の結果を示す。

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

* 指定検索部以外の骨の意味

Fisher の検定 (*p<0.05)

— 実施せず

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

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄						雌							
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000		
13- 24 か 月 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 2	筋(他) ^b : 腹腔横紋筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	鼻腔 : 扁平上皮癌(M)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	卵巣 : 中皮腫(B)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0	1		
	脾 : 腺腫、外分泌(B)	ラ氏島腺腫(B)	2	2	0	2	0	2	1	1	1	0	1	1	
		ラ氏島癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		下垂体 : 腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	下垂体 : 腺腫(B)		22	19	21	17	24	18	21	23	28	28	25	23	
		唾液腺(顎下腺) : 線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	か 月 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 2	皮膚(他) ^c : 基底細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
		扁平上皮癌(M)	1	1	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	
		線維腫(B)	2	3	2	3	2	1	0	0	0	0	0	0	
		神経線維腫(B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		角化棘細胞腫(B)	3	0	0	2	2	1	1	0	0	0	0	0	
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
		線維肉腫(M)	1	0	0	1	1	3	0	0	4	0	1	0	
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		組織球性肉腫(M)	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
		毛包上皮腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		脾 : 血管腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			白血病(M)	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		精巣 : 間細胞腫(B)		1	0	2	1	4	1	—	—	—	—	—	—
	胸腺 : リンパ腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	胸腺 : 良性胸腺腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺 : 腺癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
傍濾胞細胞腺癌(M)		2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
傍濾胞細胞腺腫(B)		2	1	1	1	1	2	0	0	0	4	2	3		
濾胞細胞腺腫(B)		0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0		
子宮 : 腺癌(M)		—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	0		
	平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	0		
	中皮腫(M)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	0		
	間質性ポリープ(B)	—	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0	1		
血管肉腫(M)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	0			

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

^b : 指定検索部以外の筋の意味

^c : 指定検索部以外の皮膚の意味

Fisher の検定で有意差なし

— 実施せず

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

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄						雌						
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000	
(検査動物数)		(14)	(17)	(13)	(17)	(14)	(17)	(20)	(20)	(16)	(14)	(19)	(21)	
最 終 屠 殺	副腎 : 腺癌、皮質(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	
	腺腫、皮質(B)	0	1	0	0	0	0	2	2	0	2	3	3	
	良性褐色細胞腫(B)	3	6	2	4	0	4	0	0	0	0	1	0	
	悪性褐色細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肝@ : 肝細胞腺腫(B)	0	3	0	0	1	2	0	2	0	0	0	3	
	肝細胞癌(M)	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
	骨髓(胸骨) : 白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	子宮頸部 : 平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0	1	0
	陰核腺 : 扁平上皮癌(M)	—	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0	1	0
	脳 : 星細胞腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	結腸 : 粘膜性腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	神経節 : 傍神経節腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎 : 乳頭状嚢胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺 : 腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	気管支腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ : 血管腫(B)	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺 : 腺癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌、乳腺(M)	0	0	0	1	0	0	5	4	4	4	2	2	2
	線維腺腫(B)	1	0	1	0	0	1	18	16	7**	8*	16	12*	12*
	乳頭状嚢胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	2	1	1
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	鼻腔 : 扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣 : 顆粒膜/莢膜細胞腫(B)	—	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0	0	1
	膵 : 肺癌、外分泌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	ラ氏島腺腫(B)	0	0	1	2	2	3	1	1	0	1	1	0	0
腺種、外分泌(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
陰茎 : 神経線維腫(B)	0	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—	—	
下垂体 : 腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
腺腫(B)	9	11	6	7	10	8	15	19	11	12	16	12	12	
直腸 : 粘液性腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
坐骨神経 : 神経線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

@ピアレビュー後の結果を示す。

Fisher の検定 (* : P<0.05, ** : P<0.01)

— 実施せず

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

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000
最 終 屠 殺	皮膚(他) [°] : 皮脂腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	基底細胞腫(B)	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫(B)	0	0	2	5	3	3	0	0	0	0	0	0
	神経線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫(B)	2	0	0	1	2	2	1	0	1	0	0	1
	脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫(B)	1	2	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
	神経線維肉腫(M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾 : 白血病(M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃 : 線維上皮ポリープ(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣 : 間細胞腫(B)	1	0	1	1	2	1	-	-	-	-	-	-
	中皮腫(B)	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
	胸腺 : リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性胸腺腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺 : 傍濾胞細胞腺癌(M)	1	0	0	0	1	2	0	0	1	0	0	1
	傍濾胞細胞腺腫(B)	0	3	2	2	1	0	3	1	3	2	4	1
	濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
膀胱 : 移行上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
子宮 : 間質性ポリープ(B)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	
組織球性肉腫(M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1	
膣 : 平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

[°] : 指定検索部以外の皮膚の意味

Fisher の検定で有意差なし

- 実施せず

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄						雌								
		投与量 (ppm)		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000	
		(検査動物数)		(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)	(70)	(60)	(60)	(60)	(60)	(70)	
全 動 物	腹腔	: 血管肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	副腎	: 腺癌、皮質(M)		1	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0
		: 腺腫、皮質(B)		0	1	1	1	1	1	4	4	0	4	3	3	
	肝@	: 良性褐色細胞腫(B)		4	8	2	5	2	4	0	0	1	1	1	0	
		: 悪性褐色細胞腫(M)		1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		: 胆管線維腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		: 肝細胞腺腫(B)		1	3	1	0	1	2	0	2	0	0	0	0	4
		: 肝細胞癌(M)		0	3	1	2	2	2	0	0	0	0	0	0	1
	大動脈(胸部)	: 脂肪腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		: 傍神経筋腫(B)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨髓(胸骨)	: 白血病(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		: リンパ腫(M)		0	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨(他)*	: 骨腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		: 骨肉腫(M)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳	: 星細胞腫(M)		1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		: 混合型膠腫(M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		: 顆粒細胞腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		: 骨腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		: 細網症(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮頸部	: 平滑筋腫(B)		—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	0	
		: 間質性ポリープ(B)		—	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	0	
	陰核腺	: 扁平上皮癌(M)		—	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1	0	
	結腸	: 粘液性腺癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	精巣上体	: 脂肪腫(B)		0	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—	
	眼	: 扁平上皮癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		: 線維腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	神経節	: 傍神経筋腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	心	: 良性心内膜神経鞘腫(B)		0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		: 悪性心内膜神経鞘腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
	腎	: 乳頭状嚢胞腺腫(B)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		: 血管腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	咽頭	: 扁平上皮癌(M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
肺	: 腺癌(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	: 気管支腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
腸間膜リンパ	: 血管腫(B)		1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0		
乳腺	: 肺癌(M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
	: 腺癌、乳腺(M)		0	1	0	1	1	0	9	8	12	9	11	10		
	: 腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2		
	: 線維腺腫(B)		2	3	1	0	2	1	39	30	25	35	33	26		
	: 乳頭状嚢胞腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	2	2	4	1	2	2		
	: 扁平上皮癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0		
	: 線維腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	1		

(B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

@ピアレビュー後の結果を示す。

*: 指定検索部以外の骨の意味

Fisher 検定で有意差なし

— 実施せず

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

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄						雌						
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000	
全 動 物	筋(他) ^b : 腹腔横紋筋肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	鼻腔 : 扁平上皮癌(M)	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	卵巣 : 顆粒膜/莢膜細胞腫(B)		—	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0	1
		中皮腫(M)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0	1
	膵 : 腺癌(M)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌、外分泌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺腫、外分泌(B)	2	1	0	4	1	1	0	0	0	0	0	0
		ラ氏島腺腫(B)	2	2	1	4	2	5	2	2	1	1	2	2
		ラ氏島癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	陰茎 : 神経線維腫(B)	0	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—	
	下垂体 : 腺癌(M)		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺腫(B)	33	32	31	24	35	29	38	42	39	40	41	37
		癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	直腸 : 粘液性腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	唾液腺(顎下腺) : 線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	坐骨神経 : 神経線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	皮膚(他) ^c : 皮脂腺腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		基底細胞腫(B)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	0	0
		扁平上皮癌(M)	1	2	0	0	2	0	0	2	2	0	0	0
		線維腫(B)	2	3	4	8	5	4	0	0	0	0	0	0
		神経線維腫(B)	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫(B)	5	0	0	3	4	3	2	0	1	0	0	1
		脂肪腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	1	2	1	2	0	4	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	1	0	0	1	1	3	0	0	4	0	1	0
		血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
組織球性肉腫(M)		0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
神経線維肉腫(M)		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
毛包上皮腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

^b : 指定検索部以外の皮膚の意味

^c : Fisher の検定で有意差なし

— 実施せず

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

表 13. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄						雌						
		0	10	30	100	1000	3000	0	10	30	100	1000	3000	
全 動 物	脊髄(仙脊) : 神経線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脊髄(胸脊) : 脳室上皮腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脾	: 血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		: 白血病(M)	1	1	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0
		: リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		: 血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃 : 線維上皮ポリープ(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	精巣	: 間細胞腫(B)	2	0	3	2	6	3	-	-	-	-	-	-
		: 中皮腫(B)	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
		: リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	胸腺	: 良性胸腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		: 悪性胸腺腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		: 腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	: 傍濾胞細胞腺癌(M)	3	0	1	0	1	2	1	0	1	0	0	1
		: 傍濾胞細胞腫(B)	3	4	3	4	2	2	3	1	3	6	6	4
		: 濾胞細胞腺腫(B)	0	0	0	0	2	1	1	0	2	1	1	0
	膀胱	: 移行上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	: 腺癌(M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0
		: 子宮内膜腺癌(M)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0
		: 平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
		: 中皮腫(M)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
		: 間質性ポリープ(B)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1	1
		: 血管肉腫(M)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
: 組織球性肉腫(M)		-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1	
膣	: 平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	
	: 間質性ポリープ(B)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

Fisher の検定で有意差なし

- 実施せず