

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

2) 急性経皮毒性

①ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-6)

試験機関：プロダクセフティラボラトリーズ

(米国) [GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：

供試動物： SD ラット、雌雄各 5 匹、開始時 10 週齢、体重；雄 287～317g、雌 200～230g

試験方法： 限界試験 (OECD402、EPA OPPT S870.1200)

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を蒸留水で湿らせて約 60%濃度のペーストとし、動物の剃毛した背部 (2×3 インチ) に 24 時間、半閉塞貼付した。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重を試験開始前、投与後 7 および 14 日に測定した。試験終了時に全動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果： 結果を下表に示す。

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD50 (mg/kg)	>2000	
死亡開始時間 および終了時間	発現せず	
症状発現時間および 消失時間	発現せず	
毒性徴候が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2000	

中毒症状は認められなかった。

体重変化では、全例で観察終了時に体重増加がみられた。

肉眼的病理検査では、全例とも肉眼的異常は全く認められなかった。

② ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-7)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験動物：ラット (Tif:RAIf (SPF))、7~8週齢、1群雌雄各5匹

開始時体重：224~250g

試験期間：14日間観察

方法：検体を落花生油に懸濁して、剃毛した背部皮膚に均一に塗布し、24時間半閉塞状態に保った。24時間後、適用部位を微温湯で洗浄した。

試験項目：症状および生死を14日間観察した。

投与開始時、7日後および14日後に個体別体重を測定した。試験終了時の全生存動物について、適用部位を含む肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	投与後1時間から発現 投与後5日に消失
死亡例の認められなかった最高用量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

雌雄とも死亡例はなかった。症状として、雌雄とも粗毛、呼吸困難、異常姿勢、自発運動低下が観察された。

体重および剖検所見では、特記すべき変化は認められなかった。

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

3)急性吸入毒性試験

①ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-8)

試験機関：セントラルキシコロジーラボラトリー

(英国) [GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：

供試動物：Wistar ラット (Alpk:APfSD)、8~9 週齢、体重：雄 271~304 g、雌 204~222 g
1 群雌雄各 5 匹

試験方法： OECD 403、EPA OPPTS870.1300

観察期間：14 日間

暴露方法：検体をエアロゾル発生装置（ロータリーブラシ式粒子発生器 1000、RBG）に供給してエアロゾル（ダスト）を発生させ、4 時間鼻部暴露させた。

暴露中にガラス繊維フィルターを用いて空気試料を捕集し、重量法により実際濃度を求めた。さらに、暴露中にカスケードインパクターを用いて別の空気試料 2 点を採取し、粒子径分布を求めた。

暴露条件； 暴露条件を表 1 に示す。

表 1. 暴露条件

設定濃度 (mg/m ³)	2000	
実際濃度 (mg/m ³)	2620	
粒子径分布 (重量%)	(1 回目)	(2 回目)
≥9.8 μm	2.0	2.2
9.8 - 6.0	24.8	24.9
6.0 - 3.5	47.5	44.9
3.5 - 1.55	21.5	24.7
1.55 - 0.93	1.3	1.1
0.93 - 0.52	0.2	0.4
≤0.52	2.8	1.9
吸入可能な粒子 (<6.0 μm) の割合 (%)	73.3	73.0
空気力学的質量中位径 (μm)	64 分後：3.53 175 分後：3.68	
チャンバー容積 (L)	27.6	
チャンバー内通気量 (L/分)	25	
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露	

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。

観察・検査項目：暴露中および暴露後 14 日間にわたり中毒症状および生死を観察した。体重を投与前、並びに投与後 7 および 14 日に測定した。全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：結果を表 2 に示す。

表 2. 試験結果の概要

投 与 方 法	吸 入	
	雄	雌
暴露濃度 (mg/m ³)	2620	
LC ₅₀ (mg/m ³)	>2620	>2620
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現および 消失時期	暴露中から発現 暴露後 2 日に消失	暴露中から発現 暴露後 2 日に消失
毒性徴候が認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	なし	なし
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m ³)	2620	2620

中毒症状として、暴露中および暴露直後に被毛湿潤および鼻部周囲の汚れが認められ、暴露直後およびその後の観察期間中に呼吸音の異常が認められた。

体重推移では、全例で観察終了時に体重増加が認められた。

肉眼的病理検査では、検体暴露に関連した異常は認められなかった。

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

② ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.T-9)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験動物：ラット (Tif:RAIf (SPF))、7~8 週齢、1 群雌雄各 5 匹

体重：178~331g

試験期間：14 日間観察

方法：検体を医用ネブライザー粉じん発生装置を用いてダストを発生させ、4 時間鼻部暴露させた。なお、 $2350 \pm 100 \text{mg/m}^3$ はダスト発生可能な最高濃度であった。また、対照群には同一条件下でフィルターを通した加湿空気を暴露した。

設定濃度； 3003mg/m^3

実際濃度； $2350 \pm 100 \text{mg/m}^3$

設定暴露濃度は、ダスト生成前後の固体化した被験物質重量をチャンバー内通過空気量で除し、サイクロン内に残留した粉体化した被験物質重量を減じて求めた。

実際濃度は、チャンバー内一定時間フィルターディスクを置き、その全量変化量から算出した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。

投与開始時、7 日後および 14 日後に個体別体重を計測した。

死亡動物および試験終了時の全生存動物について、呼吸器系器官を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

暴露条件；

設定濃度 (mg/m^3)	3003		
実際濃度 (mg/m^3)	2350 ± 100		
粒子径分布 (%)	測定 1	測定 2	平均*
>7 (μm)	16	5	10.5
7~3	32	22	27
<3	52	73	62.5
空気力学的質量中位径 (μm)	1.9~2.8 (標準偏差 2.2~2.5)		
チャンバー容積 (L)	1L/匹		
チャンバー内通気量 (L/分)	48		
暴露条件	ダスト 4 時間 鼻部暴露		

*APS-33 Aerodynamic Particle sizer により 2 回測定した平均

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

結 果 :

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/m ³)	雌雄とも 0、2350
LC ₅₀ (mg/m ³)	雌雄とも > 2350
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現および 消失時間	暴露後発現 暴露後 2 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)	雌雄とも 2350

中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛、円背位、呼吸困難が観察された。
肉眼的病理検査では、特記すべき変化は認められなかった。

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

(2) 眼および皮膚に対する刺激性

1)皮膚刺激性試験

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-10)

試験機関：プロダクトセーフティラボラトリーズ

(米国) [GLP 対応]

報告書作成年：2004 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、若齢成熟、雄 1 匹、雌 2 匹

試験方法：OECD ガイドライン 404、米国 EPA ガイドライン OPPTS 870.2500

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.5g を蒸留水で湿らせて約 60%濃度のペーストとし、動物の剃毛した背部皮膚 (6cm²) に適用した。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に皮膚の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点し、皮膚一次刺激指数 (PDII) を算出して評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、表 1 のとおりである。

適用 1 時間後に全例で紅斑 (評点 1) がみられたが、その後の観察時点では皮膚反応は全く認められなかった。

PDII は 0.3 であった。

表 1. 試験結果

項目		最高 評点	適用後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
動物番号 12486	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
動物番号 12487	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
動物番号 12488	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計		24	3	0	0	0
3 匹の平均		8	1	0	0	0

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に対して、ごく軽度の刺激性があると判断される。

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

②ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.T-11)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ、12～14週齢、1群 雌3匹

体重 2.25～2.51kg

試験期間：72時間観察

方法：検体塗布の24時間前にウサギの両腹側部 36cm²の範囲を剪毛した。あらかじめ5%カルボキシメチルセルロースおよび0.1%ポリソルベート80を含む蒸留水で湿らせたガーゼパッチ(20cm²)に、検体0.5gを塗布し、腹側部に適用した。対照のガーゼパッチは、反対側の腹側部に適用した。パッチをアルミホイル(36cm²)でかるく覆い、粘着テープで4時間保持した。

観察項目：皮膚の反応について、ガーゼパッチ除去1、24、48および72時間後にOECDの採点方法に従い評価した。EC指針83/467/1983により検体の刺激性を分類した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりである。

目的	最高 評点	パッチ除去後時間(時間)			
		1	24	48	72
紅斑	4	0.66	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0.66	0	0	0

(注) 表の点数は3匹の平均値

ウサギの皮膚に対し軽度の紅斑反応が認められたが、24時間後までに消失した。EC分類(適用24～72時間の平均値より)では、非刺激性物質であった。

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

2) 眼刺激性

①ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.T-12)

試験機関：プロダクセーフティラボラトリーズ

(米国) [GLP 対応]

報告書作成年：2004 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、若齢成熟、雌 3 匹

試験方法： OECD 405、EPA OPPTS870.2400

観察期間：72 時間

投与方法：検体を粉砕し、0.1mL を右眼に適用した。左眼を対照とした。

観察項目：適用 1、24、48 および 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点し、Kay & Calandra の方法で評価した。

結果：観察した刺激性変化の採点は、表 1 のとおりである。

適用 1 時間後に全例で結膜の発赤、浮腫および分泌物が認められたが、これらの変化は時間とともに軽減し、72 時間後には全く認められなかった。

最高平均評点は、適用 1 時間後の 8.0 であった。

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

表 1. 試験結果

項 目		最高* 評点	適用後時間				
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	
動物番号 12566	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0
動物番号 12567	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	1	0	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	1	0	0	0
動物番号 12568	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	2	1	0
		浮腫	4	1	0	0	0
		分泌物	3	1	1	0	0
合 計		660	24	10	2	0	
平均		110	8	3.3	0.7	0	

*最高 110 点 = 角膜混濁 × 範囲 × 5 + 虹彩異常 × 5 + (発赤 + 浮腫 + 分泌物) × 2

以上の結果から、検体はウサギの眼に対して、ごく軽度の刺激性があると判断される。

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

②ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.T-13)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度： %

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ、12～14週齢、1群 雄3匹
体重 2.41～2.64kg

試験期間：72時間観察

方法：眼球から下瞼をゆっくり引き離した後、検体 70mg を左眼に投与し、両眼を検体の損失を防ぐため約1秒間閉じた。
無処理の右眼を対照とした。

観察項目：眼の反応について点眼後 1、24、48 および 72 時間後に評価した。EC 指針 83/467/1983 により検体の刺激性を分類した。

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	最高点	投与後時間 (時間)				
		1	24	48	72	
角膜混濁	4	1.0	0	0	0	
虹彩	2	1.0	0	0	0	
結膜	発赤	3	1.0	0.33	0	0
	浮腫	4	0.66	0	0	0
合計	13	3.66	0.33	0	0	

(注) 表の点数は3匹の平均値

角膜、虹彩および結膜に対し軽微な刺激性が認められたが、投与後 48 時間までに全て消失した。

EC 分類 (24～72 時間の評価点の平均値より) では、非刺激性物質であった。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No.T-14)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度： %

試験動物：Pirbright White系 (Tif:DHP) 雌雄モルモット、約10週齢、
体重 340~436 g

非感作群雌雄各5匹、感作群雌雄各10匹

観察期間：48時間

方法：Magnusson and Kligman の Maximization 法を用いた。

(1) 感作Ⅰ (皮内投与) ；

動物の剃毛した頸部の3ヵ所に同時に0.1mLずつを皮内注射した。

①アジュバンドと生理食塩水 (1:1)

②検体を5%の割合で落花生油に溶解した液

③検体を5%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

陽性対照にはジニトロクロロベンゼン (DNBC) をワセリンに0.1%の割合で混合し、検体と同様に皮内注射した。

(2) 感作Ⅱ (経皮投与) ；

感作Ⅰ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。

陽性対照にはジニトロクロロベンゼン (DNBC) をワセリンに0.5%の割合で混合し、検体と同様に貼付した。

(3) 惹起 (経皮投与) ；

感作Ⅱの2週間後に、検体をワセリンに10%の割合で混合し、腹側部に約0.2gを24時間貼付した。

陽性対照にはジニトロクロロベンゼン (DNBC) をワセリンに0.1%の割合で混合し、検体と同様に貼付した。

(4) 観察；

検体除去24および48時間後に、皮膚反応を観察し、判定 (Draize法) を行った。

結果：各観察時間における感作性変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感 作		供 試 動 物 数	感作動物数				感 作 陽 性 率 (%)		
				24 時間		48 時間				
				皮膚反応評点 0 1 2 3 4		計	皮膚反応評点 0 1 2 3 4		計	
検 体	5%検体 (皮内)	10%検体 (塗布)	20	16 4 0 0 0		4/20	11 8 0 1 0		9/20	45
	30%検体 (塗布)	10%検体 (塗布)		10	10 0 0 0 0		0/10	10 0 0 0 0		
* 陽 性 対 照	0.1%DNCB (皮内)	0.1%DNCB (塗布)	10	0 5 5 0 0		10/10	0 9 1 0 0		10/10	100
	0.5%DNCB (塗布)	0.1%DNCB (塗布)	10	10 0 0 0 0		0/10	10 0 0 0 0		0/10	0

感作陽性率 (%) = 感作陽性動物数/供試動物数 × 100

*：試験実施期間 1988年2月15日～1988年3月17日

検体感作群では、惹起後24時間の観察で4/20例、48時間後の観察で9/20例に皮膚反応がみられ、陽性率は45%であった。溶媒感作群では、皮膚反応は観察されなかった。一方、陽性対照群については、感作陽性率は100%であった。

従って、本剤は Magnusson and Kligman の判定基準によると、白色モルモットに対して中等度の感作性物質であった。

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

- (4) 急性神経毒性
試験未実施

(資料No.T-15)

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。

これらのことから、

本薬の急性神経毒性試験は実施しなかった。

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

(5) 急性遅発性神経毒性
急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-16)

試験成績提出の除外

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。

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

(6) 90日間反復経口投与毒性

1) ビーグル犬を用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験

(資料No.T-17)

試験機関：ヘーゼルトン社

(フランス国) [GLP対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、開始時6か月齢、1群雌雄各4匹（対照群および50000ppm群は1群雌雄各6匹とし、13週間の投与終了後、雌雄各2匹は4週間の回復試験に供した）
体重範囲 雄6.4～9.1kg、雌5.4～9.6kg

試験期間：13週間（1988年9月7日～1989年1月4日）

投与方法：検体を0、200、3000および50000ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体混入飼料の調製頻度は、安定性試験の結果に基づいて週1回とした。

試験項目および結果：

死亡率：毎日（平日は午前、午後）観察した。

死亡動物はみられなかった。

一般状態：一般状態を毎日観察し、試験開始前、投与後13週および17週時に詳細に検査を行った。

投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査：試験開始前および試験開始後13および17週時に全動物を対象にして、検査した。

雌雄とも、検体投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化：週1回測定した。

体重増加量に投与に関連した変化は認められなかった。

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

摂餌量 ; 週1回測定した。

雌雄とも、摂餌量に投与に関連した変化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の通りであった。

表1. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		200	3000	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.8	121.6	2023
	雌	7.9	122.5	1933

血液学的検査 ; 投与前および投与開始後6、13および17週時（回復期間終了時）に全動物の頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球恒数（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））、赤血球指数（色素指数）、総白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間

統計学的有意差の認められた項目を表2に示す。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

50000ppm群の雄では、13週時に赤血球数の低下がみられたが、個体値（ $5.56 \times 10^6 \sim 7.15 \times 10^6 / \text{mm}^3$ ）は正常値の範囲（ $5.28 \times 10^6 \sim 7.68 \times 10^6 / \text{mm}^3$ ）にあるか、正常値の下限に近かった。

赤血球数が低値であったことにもないヘマトクリット値の低下、ならびに色素指数およびMCVの増加がみられた。これらの変化は、ヘモグロビン濃度と関連がなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。

血小板数の増加が、6および13週時に3000および50000ppm群の雄でみられた。3000ppmの変化は、1例が異常な高値（6週時588、13週時634）を示したことに由来のものであった。3000ppm群では1例を除いた3例の動物ならびに50000ppm群の4例の個体別値は、いずれも正常値の範囲内（ $2 \times 10^5 \sim 5.08 \times 10^5 / \text{mm}^3$ ）にあったので、投与による影響ではないと考えられた。

3000および50000ppm群の雌で6週時に分葉核好中球比の増加およびリンパ球比の低下がみられ、相互の変化に関連性がみられたが、13週時にはこれらの変化は認められず、総白血球数に影響がなかったため、投与による影響ではないと考えられた。

表 2. 血液学的検査結果

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	200	3000	50000	200	3000	50000
6 週	分葉核好中球比					133 ↑	130 ↑
	リンパ球比					56 ↓	61 ↓
	血小板数		135 ↑↑ (125 ↑)	124 ↑↑			
13 週	赤血球数			86 ↓			
	ヘマトクリット値			94 ↓			
	MCV			108 ↑			
	MCH			110 ↑			
	色素指数 ^a			110 ↑			
	血小板数		143 ↑↑ (133 ↑)	123 ↑			

統計学的方法：Student 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 (%)

()：異常値を示した 1 匹を除いた場合の変動率 (%)

a：色素指数 $(CI = \frac{Hb(g/dl)}{\text{赤血球数 (100 万)} \times 3.2})$

血液生化学的検査；投与前および投与開始後 6、13 および 17 週時（回復期間終了時）に全動物の頸静脈から血液を採取し、得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

SGOT、SGPT、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、総ビリルビン、尿素窒素 (BUN)、グルコース、総コレステロール、クレアチニン、GGT、アルカリホスファターゼ (ALP)、カルシウム、クロール、無機リン、カリウム、ナトリウム

統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

3000 および 50000ppm 群の雌で 13 週時に認められたカリウムの低値、雌雄で 6 および 13 週時に認められた総コレステロールの高値および 6 週時の雌雄、13 週時の雌に認められた無機リンの低値は投与による影響と考えられる。

6 および 13 週時の 200 および 3000ppm 群の雌で ALP の上昇が認められたが 200ppm 群雌では、6 週時 (220~431 mU/mL)、13 週時 (202~398 mU/mL) 共に背景データ (102~476 mU/mL) の範囲内であった。ただし 3000ppm 群雌では 6 週時に 1 例 (488 mU/mL)、13 週時に 3 例 (481、688、1221 mU/mL) が、また 50000ppm 群の雌で 13 週時に 1 例 (653 mU/mL) が背景データ範囲を越えていたことから検体投与の影響の可能性が考えられた。

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。

その他の変化は正常値の範囲内であったので、投与に起因する変化ではないと考えられた。50000ppm 群雌のコレステロール値を除いて回復試験終了時に回復した。

表 3. 血液生化学的検査

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	200	3000	50000	200	3000	50000
6 週	無機リン		87 ↓	84 ↓		88 ↓	83 ↓
	グルコース			114 ↑↑			
	総コレステロール		163 ↑	185 ↑↑		161 ↑	158 ↑
	ビリルビン			133 ↑			
	ALP				153 ↑	196 ↑↑	
	GGT	80 ↓					
13 週	カリウム					86 ↓	88 ↓
	カルシウム			97 ↓			
	無機リン					76 ↓	81
	グルコース			114 ↑↑			
	BUN					89 ↓	
	総コレステロール		155 ↑	165 ↑↑		173 ↑	149 ↑
	アルブミン	93 ↓		93 ↓↓			
	A/G 比			86 ↓			
	ALP		155 ↑		160 ↑	387 ↑	
	SGOT		71 ↓	73 ↓			
	SGPT				179 ↑		

統計学的方法：Student 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 (%)

尿検査 ; 投与前および投与開始後 6、13 および 17 週時 (回復期間終了時) に全動物から採取した尿について、以下の項目を検査した。

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

検体投与に関連した変化は認められなかった。

50000ppm 群の雄で 6 および 13 週時、ならびに回復期間終了時および 17 週時に尿量の増加、それとともに比重の低下が認められたが、投与前の個体別データと比較して差は認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

臓器重量；投与終了時には対照群および各投与群とも雌雄各4匹、また回復期間終了時（17週）および最高投与群の雌雄各2匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重比を算出した。

副腎、脳、心、腎、肝、卵巣、脾、精巣、下垂体

統計学的有意差の認められた項目を表4に示す。

3000および50000ppm群の雌雄で、13週時に肝重量および体重比の増加が認められた。この肝重量増加は、回復期間終了時（17週時）にも認められた。

その他の臓器で認められた変化は、用量相関性が認められなかったため、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表4. 臓器重量

検査 時期	性別		雄			雌		
	投与量 (ppm)		200	3000	50000	200	3000	50000
13 週	肝	実重量		132 ↑	(131)		(125)	(132)
		体重比		142 ↑↑	142 ↑↑		131 ↑	131 ↑↑
		脳重比			135 ↑↑			
	脾	実重量			77 ↓			
		心	脳重比		82 ↓			
17 週	肝	実重量	-	-	(141)	-	-	(126)
		体重比	-	-	(123)	-	-	(118)

統計学的方法：Dunnettの検定、↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%）

()：統計的に有意ではないが増加がみられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群の全動物について、剖検を行った。

検体投与に起因する変化は認められなかった。

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

肺、気管、食道、唾液腺（顎下）、肝、胆嚢、膵、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、大動脈、心、脾、胸腺、リンパ節（頸部、腸間膜）、下垂体、上皮小体を含む甲状腺、副腎、精巣、前立腺、精巣上体、卵巣、子宮（子宮頸部を含む）、膣、乳腺（雌）、脳（大脳、小脳、延髄/脳橋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、眼および視神経、骨髄および関節を含む大腿骨、骨格筋（大腿筋）、骨髄を含む胸骨、皮膚（腹部乳腺部）、全ての肉眼的異常部位

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 に主な病理組織学的所見を示す。

投与に起因する病理組織学的変化は認められなかった。肝では 3000 および 50000ppm 群雌雄で重量が増加したが、これにともなう肝所見は認められなかった。

表 5. 病理組織学的所見

検査時期	性別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	200	3000	50000	0	200	3000	50000
13週	検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
	頸部リンパ節	うっ血	2	3	3	0	0	0	1	1
	皮膚	慢性炎症	0	1	1	0	3	2	3	1
		びらん/潰瘍	0	1	0	0	0	1	1	1
	下垂体	嚢胞	2	1	1	2	0	0	0	0
	大腸	鉍物沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	出血	0	0	0	0	0	0	0	1
17週	検査動物数		2	-	-	2	2	-	-	2
	頸部リンパ節	うっ血	0	-	-	1	2	-	-	2
	皮膚	慢性炎症	0	-	-	1	0	-	-	0

申請者注： p<0.05 で有意差なし (Fisher の検定)

以上の結果から、本剤をイヌに 13 週間飼料混入投与した影響として、3000ppm 以上の投与群にコレステロールの上昇、カリウムおよび無機リンの低下、肝重量の増加が認められた。

投与に関連した病理組織所見は認められなかった。

これらのことから無影響量および無毒性量は雌雄とも 200ppm (雄 7.8mg/kg/day、雌 7.9mg/kg/day) であると判断される。

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

2) ラットを用いた飼料混入投与による3か月間反復経口投与毒性試験

(資料No.T-18)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：

試験動物：Tif:RAIf (SPF) 系ラット、1群雌雄各10匹

(ただし、対照群および15000ppm群は1群雌雄各20匹)

開始時4~5週齢、体重範囲 雄91.27~133.1g、雌96.47~125.7g

対照群および15000ppm群の雌雄各10匹は、3か月間投与後1か月間の回復試験に供した。

試験期間：3か月間(1988年8月16日~1988年11月17日)

投与方法：検体を0、25、150、1500および15000ppmの濃度で飼料に混入し、ペレット状に造粒し、3か月間にわたって随時摂食させた。

試験項目および結果：

死亡率；毎日(平日は午前、午後)観察した。15000ppm群の雌1匹が試験98日目(回復試験期間中)に死亡した。

その他には検体投与に起因する死亡例は認められなかった(150ppm群の雌1匹が試験93日目に、雄1匹が試験92日目に、採血中の事故により死亡した)。

一般状態；毎日観察した。

15000ppm群では、雄で20匹中9匹(13週時に発現)、雌で20匹中8匹(12~13週に発現4匹、10~12、13週に発現2匹、8週から12週に発現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。

匹、4週～12週に発現1匹) および1500ppm群の雌では10匹中1匹(12～13週)に強直性/間代性痙攣が認められた。

15000ppm群の雄10匹中2匹では、回復期間中(16～17週に発現)にもこれらの症状が認められた。

その他には検体投与に起因する症状は認められなかった。

眼科学的検査; 15000ppm群および対照群の動物を対象に、試験開始前(投与開始6日前)、投与終了時(試験87日目)および回復試験期間終了時(試験114日目)に眼科学的検査を行った。

いずれの投与群とも検体投与による影響は認められなかった。

体重変化; 週1回、全ての動物の体重を測定した。

雄では、1500および15000ppm群で体重増加抑制が投与2週から認められ、13週間の体重増加量は対照群に比して1500ppm群で8%、15000ppm群で10%の低下であった。

雌では、1500および15000ppm群で体重増加抑制が認められたが、その程度は雄に較べて軽度で、13週間の体重増加量は対照群に比して1500ppm群で8%、15000ppm群で4%の低下であった。

15000ppm群雌雄でみられた体重増加抑制は、回復試験期間中に対照群と同等まで回復した。

25および150ppm群雌雄では、投与に関連した変化は認められなかった。

表1. 体重増加量(1～13週)

性別	雄					雌				
	0	25	150	1500	15000	0	25	150	1500	15000
投与量(ppm)	0	25	150	1500	15000	0	25	150	1500	15000
体重増加量(g)	361.0	352.3	374.5	331.1*	324.0**	183.0	197.4	180.7	168.5*	176.5
(変動率)	(100)	(98)	(104)	(92)	(90)	(100)	(108)	(99)	(92)	(96)

統計: Studentのt検定、*: p<0.05、**: p<0.01

摂餌量および摂餌効率; 全動物の摂餌量を週1回測定し、摂餌効率を算出した。

統計学的有意差は認められなかったが、1500および15000ppm群の雌雄では対照群と比較して全投与期間中の摂餌量に軽度の減少(4～6%程度)が認められた。15000ppm群雌雄の回復試験期間中の摂餌量は代償的に増加した。その他の投与群では、特記すべき変化は認められなかった。

投与期間中の摂餌効率には、投与による影響が認められなかった15000ppm群では雌雄とも回復試験期間中の摂餌量の代償的増加にともなって摂餌効率が高値であった。

検体摂取量；飼料中の検体濃度の分析値に基づいて補正した投与期間中の平均検体摂取量は表 2 の通りであった。

表 2. 検体摂取量 (mg/kg/day)

投与量 (ppm)		25	150	1500	15000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.60	9.68	101	998
	雌	1.70	10.2	103	1052

飲水量；週 1 回、ケージ毎に測定した。

雌雄とも、投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；試験 14 週（投与終了）時および 18 週（回復期間終了）時に、各群の全生存動物を対象として、眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、総白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間、赤血球形態

統計学的有意差が認められた項目を表 3 に示す。

1500 および 15000ppm 群の雌では投与終了時にヘマトクリット値の増加およびプロトロンビン時間の延長が認められた。これらの変化は回復期間中に正常に復した。

15000ppm 群の雌では投与終了時 (5.588~15.06/L) および回復期間終了時 (5.610~11.58/L) とも白血球数に高値を示したが、いずれも正常値 (3.755~9.432/L) の上限にあったため、投与の影響とは考えられなかった。その他の統計学的有意差の認められた変化は、いずれもこの系統の同齢のラットにおける正常値の範囲内であったので、生物学的意義はないと考えられる。

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

表 3. 血液学的検査

検査 時期	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)				投与量(ppm)			
		25	150	1500	15000	25	150	1500	15000
14 週	検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	10
	ヘモグロビン濃度					97 ↓	97 ↓		103 ↑
	ヘマトクリット値							104 ↑	105 ↑↑
	総白血球数								155 ↑↑
	MCV	101 ↑							
	リンパ球数	97 ↓							
	プロトロンビン時間							104 ↑↑	104 ↑↑
18 週	検査動物数	-	-	-	10	-	-	-	9
	ヘマトクリット値	-	-	-	101 ↑	-	-	-	
	総白血球数	-	-	-		-	-	-	167 ↑↑
	MCV	-	-	-	103 ↑	-	-	-	102 ↑
	MCH	-	-	-	104 ↑	-	-	-	104 ↑
	分葉核好中球数	-	-	-	171 ↑↑	-	-	-	
	リンパ球数	-	-	-	93 ↓↓	-	-	-	

統計学的方法：Lepage 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 (%) - : 検査せず

血液生化学的検査；試験 14 週（投与終了）時および 18 週（回復期間終了）時に、各群の全生存動物を対象として、眼窩静脈叢より血液を採取し、得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。

GOT、GPT、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、総ビリルビン、尿素窒素、グルコース、総コレステロール、クレアチニン、アルカリホスファターゼ（ALP）、カルシウム、クロール、無機リン、カリウム、ナトリウム

統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

15000ppm 群の雄では、投与終了時にコレステロール（1.800~3.220 m mol/L）が正常値の上限（1.520~2.610 m mol/L）に近かった。15000ppm 群の雌ではナトリウムおよびクロール値の低下、GPT および ALP 活性の軽度の上昇が認められた。

1500 および 15000ppm 群の雌ではアルブミン、総タンパクおよび A/G 比の軽度の低下ならびに無機リンの上昇が認められた。

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

無機リン、ナトリウムおよびALPの変化は、回復期間終了時にも引き続き認められた。

雌の投与群でクレアチニンの増加がみられたが、対照群雌の値が低値であったこと、腎機能関連項目に一貫した変化がみられないことから、投与に関連した変化ではないと考えられる。

その他の統計学的に有意な変化はいずれもこの系統の同齢のラットにおける正常値の範囲内にあり、投与に関連した変化ではないと考えられる。

表 4. 血液生化学的検査

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	25	150	1500	15000	25	150	1500	15000
14 週	検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	10
	尿素窒素				121 ↑↑	92 ↓			113 ↑
	クレアチニン				109 ↑↑	108 ↑	110 ↑	113 ↑↑	114 ↑↑
	総タンパク								95 ↓↓
	アルブミン							96 ↓↓	93 ↓↓
	A/G 比							95 ↓	95 ↓
	コレステロール				119 ↑				
	ナトリウム			99 ↓	99 ↓		99 ↓		98 ↓↓
	カルシウム			97 ↓	96 ↓↓				
	クロール	98 ↓			98 ↓↓				99 ↓
	無機リン							126 ↑↑	145 ↑↑
	GOT				110 ↑				
	GPT			127 ↑	131 ↑↑				128 ↑↑
	ALP			116 ↑					133 ↑↑
18 週	検査動物数	-	-	-	10	-	-	-	9
	グルコース	-	-	-	82 ↓	-	-	-	
	総タンパク	-	-	-	97 ↓	-	-	-	
	ナトリウム	-	-	-		-	-	-	97 ↓↓
	カルシウム	-	-	-	96 ↓	-	-	-	102 ↑
	無機リン	-	-	-		-	-	-	161 ↑↑
	ALP	-	-	-		-	-	-	(128)

統計学的方法 : Lepage 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 (%) - : 検査せず

() : 統計学的に有意ではないが増加がみられた。

脂肪中の検体濃度；剖検時に、各群の全動物から脂肪組織を採取し、検体の脂肪中濃度を分析した。

結果を表 5 に示した。

検体の脂肪中濃度は、投与量に依存した増加を示し、1500ppm の投与量で定常状態（脂肪中濃度 3000～4000mg/kg）に達した。また、1 か月間の回復期間で脂肪中濃度は 60%以下に減少した（15000ppm 投与群）。性差は認められなかった。

表 5. 脂肪中検体濃度

投与量 (ppm)		25	150	1500	15000 (14 週)	15000 (18 週)
脂肪中検体濃度 (mg/kg)	雄	47	378	3025	3640	2080
	雌	44	447	3875	3660	2111

臓器重量；投与終了時（14 週）および回復期間終了時（18 週）の計画屠殺動物を対象として、以下の臓器について重量を測定し、対体重比および対脳重比を算出した。

最終体重、副腎、脳、心、腎、肝、卵巣、脾、精巣、胸腺

統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

1500ppm および 15000ppm 投与群雄の最終体重の減少がみられた。

15000ppm 群の雌では、投与終了時および回復期間終了時とも肝の絶対および相対重量に増加がみられた。同群の雄では投与終了時に肝の体重比に増加がみられた（Lepage の検定で統計的に有意ではなかった）が、回復試験後には対照群と同等の値であった。

15000ppm 群の雌雄および 1500ppm 群の雌で、投与終了時に副腎の絶対重量および相対重量に増加がみられた。回復期間終了時には対照群と同等の値まで回復した。

その他いくつかの臓器で統計学的有意差が認められたが、これらの変化の程度は小さいこと、体重増加抑制にともなう二次的変化と考えられ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 6. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		25	150	1500	15000	25	150	1500	15000
14 週	検査動物数		10	9	10	10	10	9	10	10
	体 重				91 ↓	90 ↓				
	脳	対体重比			111 ↑	115 ↑↑				
		対脳重比								107 ↑
	心	対体重比				110 ↑↑				
		対脳重比								
		実重量								116 ↑↑
	肝	対体重比				(113)			113 ↑	(113)
		対脳重比								114 ↑
		実重量								
	腎	対体重比			107 ↑↑	112 ↑↑				
		実重量				123 ↑↑			(112)	124 ↑↑
		対脳重比				120 ↑↑			(111)	121 ↑↑
	副腎	実重量								
対体重比					136 ↑↑			116 ↑	121 ↑↑	
対脳重比									121 ↑↑	
精巣	実重量	97 ↓		94 ↓						
	対脳重比	95 ↓↓	91 ↓	93 ↓↓	92 ↓↓					
脾	実重量			87 ↓	86 ↓				109 ↑↑	
	対脳重比			86 ↓	84 ↓	101 ↑↑			106 ↑	
18 週	検査動物数		-	-	-	10	-	-	-	9
	体 重		-	-	-		-	-	-	111 ↑
	脳	対体重比	-	-	-		-	-	-	92 ↓
		実重量	-	-	-		-	-	-	110 ↑
	肝	実重量	-	-	-		-	-	-	132 ↑↑
		対体重比	-	-	-	104 ↑	-	-	-	119 ↑
		対脳重比	-	-	-		-	-	-	130 ↑↑
	腎	対体重比	-	-	-	110 ↑	-	-	-	
	脾	実重量	-	-	-		-	-	-	132 ↑
		対脳重比	-	-	-		-	-	-	131 ↑

統計学的方法 : Lepage 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 (%) - : 検査せず

() : 統計学的に有意ではないが増加傾向を示した。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群の全動物について、剖検を行った。

検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

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

肺、気管、主気管支、顎下唾液腺、食道、胃、小腸、大腸、肝、膵、腎、膀胱、精巣、精巣上部、前立腺、子宮および子宮頸部、卵巣、下垂体、上皮小体、甲状腺、副腎、心、大動脈、脾、胸腺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、骨髄を含む胸骨、脳（大脳、脳橋、小脳、脳幹）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、眼球および視神経、乳腺、骨格筋（大腿二頭筋）、皮膚、全ての肉眼的異常部位

主な病理組織学的所見を表7に示す。

認められた変化は本系統のラットで通常認められる変化であり、投与に関連した変化は認められなかった。

表7. 主な病理組織学的所見

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (ppm)		0	25	150	1500	15000	0	25	150	1500	15000
14週	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	出血	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		肺胞泡沫細胞集簇	3	3	3	3	2	2	2	2	3	2
	心	心筋炎症性細胞浸潤	5	4	4	4	3	2	1	1	1	1
	肝	炎症性細胞浸潤	5	4	5	4	4	2	2	2	2	2
	腎	石灰沈着	0	0	0	0	0	9	10	9	10	10
		尿細管円柱出現	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0
18週	検査動物数		10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
	肺	出血	2	-	-	-	0	0	-	-	-	0
		肺胞泡沫細胞集簇	4	-	-	-	4	2	-	-	-	3
		間質肺炎	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	心	心筋炎症性細胞浸潤	2	-	-	-	1	0	-	-	-	1
	肝	炎症性細胞浸潤	3	-	-	-	2	3	-	-	-	2
	腎	石灰沈着	0	-	-	-	0	10	-	-	-	10
尿細管円柱出現		2	-	-	-	2	0	-	-	-	0	

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

以上の結果から、本剤をラットに3か月間飼料混入投与した影響として、1500ppm以上の投与群で強直性/間代性痙攣、体重増加抑制、摂餌量の低下、ヘマトクリット値の増加、プロトロンビン時間の延長、血液生化学的パラメータに対する影響がみられ、15000ppm投与群で肝および副腎重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、投与に関連した所見は認められなかった。

これらのことより無毒性量および無影響量は150ppm（雄9.68mg/kg/day、雌10.2mg/kg/day）であると判断される。

(7) ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 T-19)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体純度：

供試動物： SD ラット (Tif:RAIf)、1 群雌雄各 5 匹、開始時約 8 週齢
体重範囲；雄 237~281g、雌 205~241g

投与期間： 28 日間 (1989 年 1 月開始)

投与方法： 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース/0.1%ポリソルベート 80 [ポリオキシエチレン(20)ソルビタンオレイン酸エステル] 水溶液で湿らせ、0、100、300 および 1000mg/kg の用量を剃毛した背部の無傷皮膚 (体表面積の約 10%) に 1 日 6 時間、週 5 日間の割合で 4 週間にわたり塗布した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察し、適用部位の刺激性反応を観察し、Draize の方法に従って評価した。

死亡は発現せず、検体投与に関連すると考えられる一般状態の変化はなかった。
適用部位には刺激性反応は認められなかった。

体重変化；週 1 回測定した。

検体投与群の体重推移は、雌雄ともに対照群と同等であった (Lepage の検定で $P < 0.05$ の有意差なし)。

摂餌量；週 1 回測定し、摂餌率 (g 飼料/kg 体重/日) を算出した。

検体投与群の摂餌量推移は、雌雄ともに対照群と同等であった (Lepage の検定で $P < 0.05$ の有意差なし)。

検体投与群の摂餌率は、雌雄ともに対照群と同等の値で推移した。

血液学的検査；投与期間終了時に各群の雌雄全例を対象として、一夜絶食し、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、白血球数(WBC)、

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。

白血球百分率、血小板数 (PLT)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、プロトロンビン時間 (PT)、赤血球形態
 対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を表 1 に示す。

表 1. 血液学的検査結果

検査時期 (週)	投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
4	MCH		↓95				
	Hb						↑108
	WBC					↓92	

表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動の目安を示す。
 統計解析法：Lepage の検定 (↑↓：P<0.05)

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

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漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白 (TP)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、A/G 比、尿素窒素 (BUN)、グルコース (Glu)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST/GOT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)
 対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

表 2. 血液生化学的検査結果

検査時期 (週)	投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
4	ALP			↓93			
	Na						↓98

表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動の目安を示す。
 統計解析法：Lepage の検定 (↓：P<0.05)

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

1000mg/kg 投与群の雌でナトリウムの有意な低下がみられたが、変化の程度はわずかであり、他の検査項目で電解質に関連するような変化がなかったことから、偶発的なものと考えられた。

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

臓器重量；投与期間終了時に各群の雌雄全例を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および脳重量比を算出した。

脳、副腎、脾臓、心臓、腎臓、肝臓、胸腺、精巣、卵巣
統計学的有意差の認められた項目を表3に示す。

表3. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		100	300	1000	100	300	1000
最終体重							
心臓	絶対重量						
	体重比						↓98
	脳重量比						
脾臓	絶対重量						↑101
	体重比					↑101	
	脳重量比					↑105	

表中の数値は対照群を100とした場合の変動の目安を示す。
統計解析法：Lepageの検定 (↑：P<0.05)

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に各群の雌雄全例を対象として、剖検を行った。

検体投与に関連するような肉眼的病理変化はなかった。

病理組織学的検査；各群の雌雄全例を対象として、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、検鏡した。

適用部位の皮膚、適用部位から離れた皮膚、脳、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脾臓
認められた全ての病理組織学的所見を表4に示す。

検体投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

以上の結果から、ラットに対する4週間経皮投与毒性試験において、本剤の影響と考えられる変化はみられなかったことから、無毒性量 (NOAEL) は雌雄ともに1000 mg/kg/日であると判断される。

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

表 4. 全ての病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
適用部位の皮膚	膿疱		1						
	表皮肥厚	1	2						
適用部位から離れた皮膚	膿疱			1				1	
	表皮肥厚	1					1	1	
	潰瘍						1		
	炎症細胞浸潤						1	1	
肝臓	肉芽腫				1				
	炎症細胞浸潤	2	2	1	3	1	2	1	
腎臓	線維化		1						
	尿細管慢性病変	1				1	1		
	尿細管円柱	1							
	腎盂拡張		1						
	結石					3	2	4	3
副腎	リンパ組織球浸潤						2		

表中の数値は所見が認められた動物数を示す。空欄は該当がないことを示す。
統計解析は実施していない。

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。

(8) 90日間反復吸入毒性

90日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-20)

試験成績提出の除外

急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、著しく強い吸入毒性が認められないことから試験を省略した。

(9) 反復経口投与神経毒性

(資料No.T-21)

ラットを用いた飼料混入投与による4か月間反復経口投与神経毒性および検体濃度測定試験

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1992年

試験目的：ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験（資料No.T-25）において、1500ppm群の動物に強直性/間代性痙攣が発現したため、第15週時に切迫屠殺した。本症状は500ppm群の動物にも観察された。症状の発現は、投与4か月頃に最も強く、その後低下した。また雄での感受性が、雌と同等かわずかに高いことが示唆された。このことから、3か月投与ではなく4か月間投与し、本剤の神経毒性について雄ラットを用いて評価した。

検体の純度：

試験動物：Tif:RAIf (SPF) 系雄ラット

1群10匹（対照群と高用量群は1群20匹、回復試験を含む）

開始時8週齢、開始時体重233～322g

試験期間：投与期間：4か月間（1991年5月20日～1991年9月20日）

回復期間：2か月間（1991年11月25日に終了）

投与方法：検体を0、5、25、100および500ppmの濃度で飼料に混入し、4か月間にわたり随時摂食させた。

試験項目および結果：

死亡率；毎日観察し、死亡は1日2回観察した。

死亡はいずれの投与群にもみられなかった。

体重変化；投与開始前および投与期間中ならびに回復期間中に毎週1回、体重を測定した。

いずれの投与群にも検体投与による影響はみられなかった。

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。

摂餌量および摂餌効率；投与開始前および投与期間中ならびに回復期間中に毎週1回摂餌量を測定した。また、摂餌効率を算出した。

試験期間を通して、全群の摂餌量および摂餌効率はほぼ同等であった。

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。

表. 検体摂取量 (mg/kg/day)

投与量 (ppm)	5	25	100	500
雄	0.26	1.22	5.43	27.0

一般症状および詳細な症状観察；全動物を対象にして、ケージ脇からの観察とアリーナ内での観察を毎日実施した。

ケージ脇からおよびアリーナ内では、全身的外観、体勢を乱したときの回復性、ハンドリングに対する反応性、自律性症状、姿勢および歩行異常、異常行動およびその他について観察した。また、症状を筋緊張および平衡、中枢神経系の活性、中枢神経系の興奮性、自律神経系機能、生理学的機能、感覚神経機能、その他に分類した。

500ppm 群では、1例にハンドリングに対する過反応（13週）と攣縮（18週）が、他の1例に強直性/間代性痙攣（16週）がみられたが、発現回数は両動物とも1回の発現であった。

血涙、着色鼻汁および脱毛が5ppmを除く投与群に各1例認められた。

神経機能検査；全動物を対象にして、投与開始前および投与期間中ならびに回復期間中に毎月1回検査した。

前肢/後肢の握力、感覚神経機能（視覚、聴覚、痛覚、前庭機能）、自律神経機能（瞳孔、体温）、自発性協調運動（着地開脚幅測定）について検査または測定した。

いずれの検査項目においても投与の影響は認められなかった。

自発運動量測定；投与開始前および投与期間中ならびに回復期間中に毎月1回実施した。

自発運動量は、自動測定装置を用いて、水平方向および垂直方向の運動ならびに反復性、回転、中央滞在時間について検査した。

自発運動量に投与の影響はみられなかった。

音刺激慣習性；投与開始前および投与期間中ならびに回復期間中に毎月1回検査した。

音刺激に対する驚愕反応のピーク強度および持続時間について測定し、ピーク強度のみ評価した。

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

ピーク強度および音刺激に対する慣習性は、試験期間を通じて各投与群とも同等であり、投与の影響はみられなかった。

迷路学習試験；検体投与終了時および回復期間終了時に6方向放射状迷路を用いて実施した。誤認評点（迷路進入評点）、短いアームへの進入率および全てのアームへの進入完了時間について評価した。

いずれの実施時点においても、対照群と投与群との間に差はみられなかった。

ペンチレンテトラゾール増強反応；検体投与終了時および回復期間終了時に実施した。各群のラットに25mg/kgのペンチレンテトラゾールを腹腔内に投与し、その後30分間観察した。攣縮/痙攣の開始時間、持続時間、タイプおよび強さについて評価した。

検体投与終了時、500ppm群で後肢を含む全身性の強直性/間代性痙攣が最初の5分間に観察され、その後は抑制された。対照群および他の投与群では、頭部、頸部および後肢の攣縮が同等に認められた。

回復期間終了時では、500ppm群では全身性の強直性/間代性痙攣が最初の5分間に認められたが、痙攣評点の中央値は低下し回復性が認められた。

血中および組織中検体濃度；検体投与終了時および回復期間終了時に、1群5例から血液および腹腔内脂肪を採取し、検体濃度を測定した。

投与終了時の脂肪中検体濃度は、5、25、100および500ppm群でそれぞれ16、150、660および2600mg/kgであり、血中濃度はそれぞれ0.1、0.6、2.6および17mg/Lであった。回復試験終了時の500ppm群の脂肪中および血中検体濃度はそれぞれ、1600mg/kgおよび4.3mg/Lであった。このことは、本剤は脂肪組織に蓄積され、徐々に消失することを示唆している。

表. 脂肪中の検体濃度（雄）

	投与終了時				500ppm 投与群の 回復期間終了時
	5	25	100	500	
投与量 (ppm)	5	25	100	500	500/0
血液 (mg/L)	0.1	0.6	2.6	17	4.3
脂肪 (mg/kg)	16	150	600	2600	1600

神経系組織の病理学的検査；投与終了時および回復試験終了時に実施した。屠殺時、ヘパリンを添加したペントバルビタールの過剰量を投与し、5%グルタルアルデヒド（0.1Mリン酸緩衝液、pH7.4）で還流した。

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

<肉眼的病理検査>

全動物について脳（前脳、大脳中枢、中脳、小脳、橋、延髄）、脊髄（背側および腹側脊髄根、脊髄根神経節を含む頸部、胸部、腰部）、頭部（ガッセル神経節を含む頭骨底）および後肢（坐骨神経近位部、腓腹神経、脛骨神経、足底神経および腓腹筋神経）を調べた。

いずれの投与群にも投与の影響はみられなかった。

<病理組織学的検査>

投与終了時の対照群および 500ppm 群について、次の臓器/組織について鏡検した。前脳、大脳、中脳、小脳および橋、延髄、頸部脊髄、胸部脊髄、腰部脊髄、ガッセル神経節、背側神経節 L4、背側脊髄根 L4、腹側脊髄根 L4、坐骨神経、坐骨切痕近位部、腓腹神経（膝部）、腓骨神経（膝部）、足底神経、骨格筋（腓腹筋神経）。脳については、パラフィン包埋して H-E とクレシルバイオレットの重染色を施した。脊髄、根部、神経筋、末梢神経および筋肉については、エポン包埋してトルイジンブルー染色を施した。

対照群の 1 例に腰部脊髄髄鞘の腫脹、腹側脊髄根の脱髄化がみられた。

500ppm 群では、中枢神経系、末梢神経系および骨格筋に投与の影響は認められなかった。

なお、500ppm 群で神経系組織に投与の影響がみられなかったため、中用量および低用量群の神経系組織については検査しなかった。

以上の結果から、本剤をラットに 4 か月間餌料混入投与した神経毒性試験における影響として、500ppm 群の 1 例に強直性/間代性痙攣（発現回数 1 回）がみられ、同群ではペンチレンテトラゾール誘発性全身性痙攣が助長された。しかし、回復試験期間中には痙攣の発現は認められず、ペンチレンテトラゾール誘発性全身性痙攣も軽減した。神経機能検査、自発運動量および認識能力への障害を示唆する変化は認められなかった。さらに、神経系組織の病理学的検査の結果、末梢神経系、中枢神経系あるいは骨格筋への影響は認められなかった。痙攣誘発性作用が回復性であり、神経機能検査および神経系組織の病理学的検査で影響が認められなかった。

5、25 および 100ppm 群では検体投与による影響は認められなかった。

従って無影響量ならびに無毒性量は 100ppm（雄 5.43 mg/kg/day）と判断された。

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

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-22)

試験成績提出の除外

遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。

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

(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-23)

試験機関：ヘーゼルトン社

(フランス国) [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、1群雌雄各4匹、開始時5～6か月齢

開始時体重；雄5.6～9.7kg、雌5.5～7.5kg

試験期間：52週間（1990年3月20日～1991年3月22日）

投与方法：検体を0、100、2000および50000ppmの濃度で粉末飼料に混入し、52週間にわたって自由摂取させた。対照群には検体を含まない飼料を摂取させた。検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

試験項目および結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

2000ppm投与群の雄1匹が第33週に死亡し、雌雄各1匹を第37週に切迫屠殺した。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

振戦、痙攣、流涎、自発運動低下および不規則性歩行等の症状が、2000および5000ppm投与群で観察された。2000ppm投与群では、雄2例および雌1例に観察され、死亡あるいは切迫屠殺した。50000ppm投与群では、雄1例および雌2例に観察されたが、死亡例はなく、投与終了時まで生存した。50000ppm投与群の症状発現は、持続的な発現ではなく、一過性の発現であった。

被験物質投与の影響と思われる嘔吐が50000ppm投与群の雌で認められた。

表 1. 痙攣の発現回数と発現時期

投与量	性別	動物	発現回数	発現時期
2000 ppm	雄	No.367	1回	36週
		No.369	5回	29～32週
	雌	No.372	5回	26～36週
50000 ppm	雄	No.375	7回	46～52週
	雌	No.380	5回	20～28週
		No.382	7回	20～48週

眼科的検査；投与開始前、投与後 26 および 52 週時に全動物を検査した。

検体投与に関連する異常は認められなかった。

体重変化；投与期間中、毎週 1 回全生存動物の体重を測定した。

50000ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制がみられ、雌で 0～52 週の累積体重増加量の有意な低下がみられた。本群の 52 週時の体重は対照群に比して雄で 10%、雌で 13% の低値であった。2000ppm 投与群では、雄は 13 週以降、雌は 8 週以降に、軽度な体重低下および体重増加抑制がみられ、52 週時の体重は対照群に比して雄で 12%、雌で 6% の低値であった。

表 2. 体重変化および体重増加量 (kg)

性別	雄				雌			
	0	100	2000	50000	0	100	2000	50000
投与量(ppm)								
体重変化								
0 週	7.7	7.5	7.9	7.4	6.7	6.7	6.5	6.5
13 週	10.1	10.0	10.5	9.6	8.4	8.8	8.5	7.6
26 週	10.6	10.7	10.1	9.7	8.6	9.0	8.5	7.8
52 週	10.9	10.8	9.6	9.8	8.9	9.1	8.4	7.8
	(100)	(99)	(88)	(90)	(100)	(102)	(94)	(87)
体重増加量								
0 - 4 週	1.0	1.0	1.2	1.0	0.6	1.0	1.0	0.6
4 - 13 週	1.4	1.5	1.4	1.2	1.2	1.1	1.0	0.5*
13 - 26 週	0.6	0.7	-0.4	0.1	0.2	0.2	0.0	0.3
26 - 39 週	0.1	0.0	-0.1	-0.1	-0.1	-0.3	0.4	0.1
39 - 52 週	0.3	0.1	0.3	0.2	0.4	0.3	-0.1+	-0.1+
0 - 52 週	3.2	3.3	2.2	2.4	2.3	2.4	2.1	1.4*
	(100)	(103)	(69)	(75)	(100)	(104)	(91)	(61)

() : 対照群に対する割合を示す。

統計：t検定 ** : p<0.01、Dunnett の検定 +p<0.05

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

摂餌量および食餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定した。また、摂餌量と体重から食餌効率を算出した。

いずれの投与群の生存動物の摂餌量には被験物質投与の影響は認められなかったが、2匹の動物において食欲低下/食欲欠如が観察され、その直後に死亡した。食餌効率は各投与群に差はみられなかった。

検体摂取量；平均体重、平均摂餌量および被験物質理論濃度から算出した平均被験物質摂取量は表3のとおりであった。

表3. 検体摂取量

投与量 (ppm)		100	2000	50000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.97	65.35	1879.29
	雌	3.64	78.25	1977.35

血液学的検査；投与開始の1週間前、投与開始後13週、26週、39週および52週に全生存動物を対象として頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、総白血球数、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)

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

2000 および 50000ppm 投与群において血小板数の増加が認められた。

50000ppm 投与群の雌で、39週時に MCH および MCV の増加がみられたが、関連する赤血球項目に変動がみられないこと、統計学的有意であったのは39週時のみであったことから、MCH および MCV の変化は投与に関連したものとは考えられなかった。

表4. 血液学的検査

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	2000	50000	100	2000	50000
検査項目/動物数		4	4/2a	4	4	4/3a	4
MCH	39週						110 ↑
MCV	39週						110 ↑
血小板数	13週			169 ↑↑			
	26週			198 ↑↑			
	39週		162 ↑	223 ↑↑			168 ↑↑
	52週		184 ↑↑	222 ↑↑			165 ↑↑

Wilcoxon の検定 ↑ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

a : 39週時以降の動物数

血液生化学的検査；投与開始の1週間前、投与開始後13週、26週、39週および52週に全生存動物を対象として頸静脈から血液を採取し、得られた血清を用いて、以下の項目の測定を行った。

グルコース、尿素窒素、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、クレアチニン、アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（GOT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（GPT）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

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

総コレステロールの上昇が試験期間を通して2000ppm投与群雄および50000ppm投与群雌雄でみられた。

リン脂質の上昇が50000ppm投与群雌雄でみられ、またアルカリホスファターゼの上昇が50000ppm投与群雄でみられた。

カルシウムの低下が2000ppm投与群雄および50000ppm投与群雌雄でみられたが変動幅が小さく、用量相関性のみられない変化であったので検体投与によるものとは考えられなかった。

その他、有意差の認められた変化は一過性であり用量相関性がみられないことから検体投与によるものとは考えられなかった。

表 5. 血液生化学的検査

性 別		雄			雌		
投 与 量 (ppm)		100	2000	50000	100	2000	50000
検 査 項 目 / 動 物 数		4	4/2 ^a	4	4	4/3 ^a	4
カルシウム	26 週		92 ↓↓	92 ↓↓			
	52 週						92 ↓
尿素窒素	13 週				77 ↓		
総コレステロール	13 週		(135)	174 ↑			(150)
	26 週		(129)	169 ↑			(145)
	39 週		(138)	(143)			(154)
	52 週		(141)	182 ↑			142 ↑
リン脂質	13 週		(112)	142 ↑			(135)
	26 週		(114)	(130)			(128)
	39 週		(115)	(123)			148 ↑
	52 週		(119)	(133)			(124)
グロブリン	26 週						84 ↓
クレアチニン	39 週	90 ↓		86 ↓			
	52 週						73 ↓
ALP	39 週			(203)			
	52 週			255 ↑			
GOT	13 週						64 ↓
GGT	26 週	133 ↑					

Wilcoxon の検定 ↑ ↓ : p<0.05、↓↓ : p<0.01

() : 有意差はみられないが上昇を示した。

a : 39 週時以降の動物数

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。

尿量、尿比重、外観、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、還元物質、尿沈渣

検体投与に関連する変化は認められなかった。

組織中検体濃度 ; 34、37 および 52 週に血液を採取し、また 52 週の剖検時に脂肪および脳組織を採取し、検体濃度を分析した。結果を表 6 に示した。

死亡例や一般症状が認められ始めた 34 週に血液を採取し、検体濃度を測定した。34 週時の血液中検体濃度は、37 および 52 週の検体濃度とあまり差がなく、34 週で既にプラトーに達していたことが示された。また、2000ppm 投与群と 50000ppm 投与群では、血中、脂肪中および脳中の検体濃度がほぼ同じであったことから、2000ppm の投与で飽和に達すると考えられた。また、性差は認められなかった。

表 6. 検体の血液、脂肪および脳中濃度

組 織	週	性別	投与群 (ppm)		
			100	2000	50000
血液 (mg/L)	34	雄	5.8	31.7	29.2
		雌	4.3	29.7	26.7
	37	雄	5.6	33.3	33.7
		雌	4.7	29.2	30.7
	52	雄	5.1	42.5	55.5
		雌	6.3	34.7	41.7
脂肪 (mg/kg)	52	雄	670	6000	5025
		雌	797	4433	4925
脳 (mg/kg)	52	雄	15.5	250	242.5
		雌	9	282.5	197.5

臓器重量；死亡/屠殺動物および試験終了時生存動物を対象とし、以下の絶対重量を測定し、脳重比、体重比を算出した。

副腎、脳、心、腎、肝、卵巣、下垂体、脾、精巣、甲状腺

対照群と比較して統計学的有意差のみられた臓器および対照群に対する変動率 (%) を表 7 に示す。

2000、50000ppm 投与群の雌雄で副腎重量の増加がみられ、50000ppm 投与群雄と 2000ppm 投与群雌で統計的に有意であった（絶対重量および相対重量）。

100ppm 投与群雄と 2000、50000 ppm 投与群雌雄で甲状腺重量の増加が認められ、50000ppm 投与群雌では統計的に有意であった（相対重量）。

100ppm 投与群雄と 2000、50000ppm 投与群雌雄で肝重量の増加が認められ、2000、50000ppm 投与群雌雄で統計的に有意であった（相対重量、2000ppm 投与群雌は絶対重量含む）。

表 7. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投 与 量 (ppm)		100	2000	50000	100	2000	50000
臓器/動物数		4	2	4	4	3	4
副 腎	絶対重量		(119)	137 ↑		184 ↑↑	(107)
	脳重量比		(126)	135 ↑		186 ↑↑	(113)
	対体重比		(133)	154 ↑		192 ↑↑	(121)
甲 状 腺	絶対重量	(149)	(128)	(145)		(139)	(144)
	脳重量比	(151)	(135)	(145)		(142)	(151)
	対体重比	(167)	(145)	(162)		(144)	160 ↑
肝	絶対重量	(127)	(165)	(148)		160 ↑↑	(129)
	脳重量比	(127)	174 ↑↑	145 ↑		161 ↑↑	135 ↑↑
	対体重比	(141)	188 ↑↑	167 ↑↑		165 ↑↑	144 ↑↑

Dunnett の検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

() : 統計学的に有意ではないが増加がみられた。

肉眼的病理検査；死亡、切迫屠殺および被験物質投与終了時の全生存動物について剖検を行った。観察された所見および発現数を表 8 示す。

2000ppm 投与群の雌雄で副腎の腫大、2000 および 50000 ppm 投与群の雌雄で肺の部分退色が認められた。

その他の所見は自然発生的な変化であり、検体投与によるものではなかった。

表 8. 肉眼的病理検査

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	2000	50000	0	100	2000	50000
臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎	腫大	0	0	1	0	0	0	1	0
肺	部分的退色	0	0	1	2	0	0	1	1
	暗色化	0	0	1	0	0	0	1	0
	結節	0	0	0	1	0	0	0	0
乳腺	腫大	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚	結節	0	1	0	2	0	1	0	0
	脱毛	0	2	0	0	1	0	1	0
	腫張	0	0	0	0	0	0	0	2
	腫瘤	0	0	0	1	0	0	0	0
脾	部分的退色	1	0	1	0	0	0	1	0
甲状腺	矮小	0	0	1	0	0	0	0	0
第三眼瞼	突出	0	1	1	0	0	0	0	1

病理組織学的検査；全例を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、胸骨（骨髄を含む）、肋骨および肋軟骨、骨髄、主要気管支、脳（左半球）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、胆嚢、心、回腸、空腸、腎、涙腺、肝、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、食道、視神経、卵巣、膝、上皮小体、下垂体、前立腺、直腸、下顎腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮（子宮角および頸部）、全肉眼的異常部位

観察された所見および発現数を表 9 に示す。

2000 および 50000ppm 投与群雌雄では、軽度～中等度の肝細胞肥大、甲状腺の軽微～軽度な濾胞拡張、副腎の軽度～中等度の皮質過形成、肺の軽微～中等度の組織球浸潤が認められた。

100ppm 投与群雄でも、甲状腺の濾胞拡張が 1 例に認められた。

50000ppm 投与群雄 1 例に、皮膚の組織球腫が認められた。

その他の所見はいずれも対照群と投与群との間に差はなく、自然発生的な変化であり、発生頻度、分布および形態学的のいずれにも検体投与とは関連しないものであった。

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

以上の結果から、イヌに 52 週間飼料混入投与した慢性毒性試験における影響として、2000 および 50000ppm 群では痙攣、体重増加抑制、血小板数の増加、総コレステロールおよびリン脂質の上昇、副腎、甲状腺ならびに肝重量の増加、肝細胞肥大、副腎皮質の過形成、甲状腺の濾胞拡張が認められた。

50000ppm 群でアルカリホスファターゼの上昇が認められた。

100ppm 群の雄で甲状腺および肝重量の増加傾向が認められた。しかし、甲状腺については、資料No.T-24 のイヌ慢性毒性試験で、250 および 1000ppm 群で甲状腺重量増加がなく、病理組織学的所見もみられていないことから、肝については、本試験で肝重量増加に結びつく病理組織学的所見がみられなかったことから、投与の影響ではないと判断した。

従って、無影響量は雄では 100ppm 未満、雌では 100ppm であり、無毒性量は雌雄とも 100ppm (雄 3.97mg/kg/day、雌 3.64mg/kg/day) であると判断された。

表 9. 病理組織所見

性 別		雄				雌			
		0	100	2000	50000	0	100	2000	50000
投与量 (ppm)		0	100	2000	50000	0	100	2000	50000
臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
副 腎	皮質過形成	0	0	3	4*	0	0	4*	4*
	皮質空胞化	0	0	1	0	3	0	0	1
	囊 胞	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺	濾胞拡張	0	1	1	3	0	0	2	2
上皮小体	囊 胞	0	3	0	1	2	2	1	2
脳	鉍質沈着	1	2	0	1	0	1	0	0
胸 腺	囊 胞	2	1	1	0	0	2	2	3
	出 血	0	0	0	1	0	0	0	0
	萎 縮	0	1	2	0	0	0	2	0
腸間膜リンパ節	うっ血	3	4	3	1	3	2	2	3
	髓質形質細胞増生 /組織球浸潤	1	4	2	3	4	1	2	3
	浮 腫	1	2	0	1	2	1	0	0
下顎リンパ節	髓質形質細胞増生 /組織球浸潤	1	1	1	3	2	1	1	1
	色素沈着	2	0	1	2	3	2	2	0
	うっ血	0	0	1	0	0	0	0	1
食道	食道炎	1	0	0	0	0	2	0	0
	過形成	0	0	0	0	0	0	1	0
精 巢	変性/精細管萎縮	3	1	4	1	—	—	—	—
精巢上体	精子肉芽腫	0	1	0	1	—	—	—	—
前立腺	前立腺炎	0	1	2	2	—	—	—	—
腎	腎乳頭鉍質沈着	2	2	1	2	1	2	2	3
	単核細胞浸潤	1	1	0	0	0	0	0	0
	腎盂鉍質沈着	0	0	1	1	0	0	0	0
	硝子円柱出現	0	2	0	0	1	1	0	0
	腎盂炎	0	0	0	1	0	0	0	0
肝	単核細胞浸潤	1	1	0	0	0	0	0	1
	肝細胞肥大	0	0	3	4*	0	0	3	4*
	肝細胞空胞化	0	0	1	0	0	1	0	0
	単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
	細胞内色素沈着	0	0	1	1	0	0	0	1
皮膚	皮膚炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	毛嚢炎	0	0	0	0	1	0	0	1
	微細膿瘍	0	1	0	2	0	1	0	2
	表皮囊胞	0	0	0	1	0	0	0	1
	組織球腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
脾	出 血	2	1	3	2	1	1	1	2
	うっ血	0	1	3	3	2	3	2	4
	色素沈着	0	1	2	1	2	0	1	2
	リンパ濾胞の萎縮	0	0	1	0	0	0	1	0
	鉄斑症	1	0	0	0	0	0	1	1
肺	細気管支炎	1	1	0	0	0	1	1	1
	組織球浸潤	0	0	2	3	0	0	2	1
	コレステロール裂	0	0	0	2	0	0	1	1
	血管周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0
	うっ血/浮腫	0	0	1	0	0	0	0	0
	気管支肺炎	0	0	1	0	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍、 申請者注 ; * : p<0.05 (Fisher の検定)

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。

2) イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験

(資料No.T-24)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1995年

目的：イヌを用いた慢性毒性試験（資料No.T-23）で、低用量群（100ppm）の雄において統計学的に有意ではないが甲状腺重量と肝重量に軽度増加が認められ、無影響量が求められなかったため本試験を実施した。

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時週齢 雄 24～32週、雌 27～32週
開始時体重；雄 9.2～11.3kg、雌 7.8～11.3kg

試験期間：12か月間投与（1993年5月17日～1994年5月19日）

投与方法：検体を10、50、250および1000ppmの濃度で粉末飼料に混入、均一になるまで攪拌し、造粒して固型飼料を作製、12か月間にわたって自由摂取させた。対照群には検体を含まない飼料を摂取させた。検体を混入した飼料は12か月に13回（毎月約1回）調製した。

試験項目および結果：

死亡率；生死を毎日観察した。

1000 ppm 投与群の雌 1 匹が第 31 週に死亡、雌 1 匹および雄 2 匹を第 28、48 および 49 週に切迫屠殺した。

一般状態；一般状態および行動を毎日観察した。

1000ppm 投与群の死亡あるいは切迫屠殺動物において、痙攣、振戦、失調性歩行、自発運動低下、攻撃性、神経過敏、呼吸障害、嘔吐、流涎などが認められた。下痢およびその他の症状には検体投与との関連性が認められなかった。

表 1. 痙攣の発現時期

投与量	性別	動物	発現開始時期	死亡/屠殺
1000 ppm	雄	No.17	41 週	48 週
		No.19	49 週	49 週
	雌	No.37	26 週	28 週
		No.40	30 週	31 週

眼科学的検査；検体投与開始前および投与終了時に、全生存動物の外観、水晶体、虹彩および眼底を検眼鏡を用いて検査し、また瞳孔反射および瞬膜の観察も行った。

結膜、強膜、角膜、水晶体および眼底に検体投与に関連する変化は認められなかった。また、瞳孔反射の変化もみられなかった。

神経機能検査；第 13 週、第 26 週および第 52 週に全生存動物を対象として、着地反応、伸筋力、強直性頸反射、跳躍反応、膝蓋反射、屈筋反射、横臥位からの頸部反射、聴覚反応、視覚および触覚反応、直線歩行について検査を行った。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

体重変化；投与期間中、毎週 1 回全生存動物の体重を測定した。

検体投与期間の最初の 1/3 の期間では、どの群も対照群と同様な体重変化を示したが、その後 1000ppm 投与群において体重増加抑制がみられ、雌の第 27～30 週では統計的に有意 ($p < 0.05$) であった。1000ppm 投与群の雌雄各 1 匹（死亡あるいは切迫屠殺）および 250ppm 投与群の雄 1 匹に体重低下がみられた。

摂餌量および摂餌効率；全動物の摂餌量を毎日測定した。また、摂餌量と体重から摂餌効率を算出した。

1000 ppm 投与群で死亡あるいは切迫屠殺前の症状の悪化した時期を除いて、いずれの群の摂餌量にも対照群との差がみられなかった。

1000 ppm 投与群では投与期間の後半に、同群における体重増加抑制と関連する摂餌効率の増加が認められた。

検体摂取量；飼料中検体濃度、摂餌量および体重から求めた投与期間中の平均検体摂取量は表 2 の通りであった。

表 2. 検体摂取量

投与量(ppm)		10	50	250	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.31	1.42	7.02	29.8
	雌	0.33	1.55	7.72	31.8

血液学的検査；投与開始の 1 週間前、投与開始後 13 週、26 週および 52 週に全生存動物を対象として頸静脈から採血を行い、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、赤血球粒度分布幅、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血色素濃度分布幅、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間および網状赤血球数

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

1000ppm 投与群の雌雄において、投与期間をとおして血小板数の増加（軽度）がみられた。

その他の統計学的に有意な変化については、その測定値が対照群あるいは投与開始前の測定値と差がないこと、明確な用量相関性がないこと、継続した変化でないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

表 3. 血液学的検査

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		10	50	250	1000	10	50	250	1000
検査項目/動物数		4	4	4	4/2a	4	4	4	4/2a
赤血球数	13週	86 ↓	88 ↓	88 ↓					
ヘモグロビン濃度	13週	88 ↓	88 ↓	88 ↓					
ヘマトクリット値	13週	86 ↓	88 ↓	89 ↓					
	26週	92 ↓							
MCV	13週				103 +				
	26週				102 ↓				
MCHC	13週				98 -				
	26週	102 ↓							98 ↓
	52週			98 ↓	95 -				
血色素濃度分布幅	13週				91 ↓				
	52週			93 ↓	85 -				83 ↓-
網状赤血球	26週								200 ↓
好酸球比	26週	86 ↓			45 ↓				
好塩基球比	13週	60 ↓							
分類不能な細胞比	26週				217 ↓				
好酸球数	26週				38 ↓				
分類不能な細胞数	26週						73 ↓		
血小板数	13週				(126)				134 ↓
	26週	146 ↓	135 ↓	139 ↓	144 ↓				(154)
	52週				(148)				214 +

↓↓ : p<0.05 (Wilcoxon の検定)、+- : p<0.01 (Jonckheere の検定)

() : 統計学的有意差はみられないが増加を示した。

a : 52週時の動物数

血液生化学的検査；投与開始の1週間前、投与開始後13週、26週および52週に全生存動物を対象として、頸静脈から採取した血液から得られた血漿を用いて、以下の項目の測定を行った。

グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（GOT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（GPT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ（GGT）、クレアチンキナーゼ、サイロキシン、トリヨードサイロニン

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

1000ppm投与群において、コレステロールの増加（雄では試験期間を通して、雌では52週）、グルコースの増加（雌）がみられた。

また、同群雌雄でアルカリホスファターゼ活性の上昇（26および52週）がみられ、雄ではGGTの上昇（52週）もみられた。

さらに雄では試験期間を通して、無機リンおよびサイロキシンの軽度低下がみられた。

その他の統計学的に有意な変化は、その測定値が対照群あるいは投与開始前とほぼ同等であり、用量相関性にも乏しいため、検体投与の影響とは考えられなかった。

表 4. 血液生化学的検査

性 別		雄				雌			
投 与 量 (ppm)		10	50	250	1000	10	50	250	1000
検査項目/動物数		4	4	4	4/2a	4	4	4	4/2a
グルコース	13 週				117 ↑+				119 ↓
	26 週								157 ↓
	52 週								(124)
クレアチニン	13 週	86 ↓		89 ↓					
	52 週	86 ↓		86 ↓					
総ビリルビン	13 週		74 ↓			80 ↓			
総タンパク	52 週		95 ↓						
アルブミン	13 週		93 ↓						
	52 週			95 ↓					
A/G 比	52 週	87 ↓							
コレステロール	13 週				129 ↓				
	26 週				132 ↑+				
	52 週	81 ↓			(131)				(129)
ナトリウム	13 週			98 ↓					
カルシウム	13 週	94 ↓	93 ↓	93 ↓-	92 ↓-				
	26 週				93 ↓-				
	52 週		94 ↓						
塩 素	13 週		104 ↑+	103 ↑+	105 ↑+				
	52 週	102 ↓	103 ↑+		104 +		98 ↓		
無機リン	13 週				83 ↓				
	26 週			84 ↓	76 ↓-				
	52 週				(68)				
GOT	13 週								
	26 週								
	52 週								
GPT	26 週		149 ↓						
ALP	26 週				201 ↓				237 ↑+
	52 週				(270)				(362)
GGT	52 週				(179)				
クレアチンキナーゼ	13 週								62 ↓
サイロキシシン	13 週				(77)				
	26 週			75 ↓-	75 -				
	52 週				(67)				
トリヨードサイロニン	13 週	84 ↓							
	26 週						118 ↓		
	52 週			83 -	82 -				

↓↓ : p<0.05 (Wilcoxon の検定)、 + - : p<0.01 (Jonckheere の検定)
 () : 統計学的に有意差はみられないが増加あるいは減少を示した。
 a : 52 週時の動物

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

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

検体投与に関連する変化は認められなかった。

組織中検体濃度；26および52週に血液を採取し、また52週の剖検時に脂肪および脳組織を採取し、検体濃度を分析した。結果を表5に示した。

52週後の血中濃度は、26週後の値と同等かやや高く、26週までにほぼ定常状態に達したと考えられた。脂肪中濃度の対血中比は約100~150であった。脳中濃度の対血中比は低濃度の2群では約1であったが、高投与群ほど大きく1000ppm投与群では約5であった。また、性差は認められなかった。

表 5. 組織中検体濃度

組 織	週	性別	投 与 量 (ppm)			
			10	50	250	1000
血 液 (mg/L)	26 週	雄	0.15	1.8	18.8	40
		雌	0.23	1.5	18.3	42.8
	52 週	雄	0.19	1.9	24.3	68
		雌	0.18	1.9	24	64.3
脂 肪 (mg/kg)	52 週	雄	26	257.5	2425	9125
		雌	30	265	2525	8300
脳 (mg/kg)	52 週	雄	0.25	2.4	66.8	337.5
		雌	0.17	1.3	57.3	340

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、卵巣、精巣、脾、甲状腺（上皮小体を含む）および下垂体

対照群と比較して統計学的有意差のみられた臓器および対照群に対する変動率（%）を表6に示す。

250および1000ppm投与群雌雄で肝の重量および対体重比が用量相関的に増加し、1000ppm投与群雌雄で副腎重量および対体重比が用量相関的に増加した。また、同群雌では統計学的有意差を伴わない胸腺重量の低下がみられた。1000ppm投与群を除く投与群雄で腎の重量および対体重比が軽度増加したが、用量相関性がみられず、対照群の値が背景データの下限付近であったことから、偶発的变化であると考えられた。

表 6. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投 与 量 (ppm)		10	50	250	1000	10	50	250	1000
臓器/動物数		4	4	4	2	4	4	4	2
肝	重量			(127)	147+			126 ↓	(142)
	対体重比			(130)	(164)			135 ↓	172 +
腎	重量	121 ↓		119 ↓					
	対体重比	129 ↓	119 ↓	121 ↓					
副腎	重量				169+				(192)
	対体重比				186+				(236)
胸腺	重量								(36)
	対体重比								(43)
脾	重量	70 ↓							
	対体重比	74 ↓							

↓↓ : p<0.05 (Wilcoxon の検定)、+- : p<0.01 (Jonckheere の検定)

() : 統計学的に有意差はみられないが増加あるいは減少を示した。

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

観察された所見および発生数を表 7 に示す。

肝の腫大が 1000ppm 投与群の雌雄各 1 例に、副腎の腫大が同群雄 3 例および雌全例にみられた。

表 7. 肉眼的病理検査

性 別		雄					雌				
投 与 群(ppm)		0	10	50	250	1000	0	10	50	250	1000
臓 器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脾	腫大	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	結節	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0
肺	斑点	2	2	0	0	4	1	2	3	1	3
	出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝	腫大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	斑点	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣上体	矮小	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
副 腎	腫大	0	0	0	0	3	0	0	0	0	4

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理組織標本作製、鏡検した。

皮膚、乳腺、脾、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、膝窩リンパ節、胸骨（骨髄を含む）、肋骨および肋軟骨、骨格筋、舌、気管、肺、心、大動脈、下顎腺（両側）、肝、胆嚢、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎（両側）、膀胱、前立腺、精巣（両側）、精巣上体（両側）、膣、子宮、卵巣（両側）、下垂体、副腎（両側）、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼球および視神経（両側）、涙腺（両側）、肉眼的異常部位

観察された主な所見を表9に示すとともに、投与との関連性の考えられた所見については、その発生率を所見の程度別に示した（表8）。

250 および 1000ppm 投与群雌雄では軽度から中等度の肝細胞肥大がみられ、1000 ppm 投与群雄ではクッパー細胞の色素沈着もみられた。また、1000ppm 投与群では、雌雄に副腎皮質過形成、パイエル板の細胞低形成、腸間膜リンパ節の細胞低形成および肺胞の泡沫細胞集簇がみられた。

死亡または切迫屠殺動物では、雌2匹に副腎皮質の出血、胸腺萎縮がみられた。250 および 1000ppm 投与群雄で心に多発性動脈炎がみられたが、この所見は実験用ビーグルに自然発生することが知られており、検体投与とは関連しないと考えられた。

また唾液腺に組織球浸潤がみられたが、大部分が片側性で、しかも軽度であるので、検体投与と関連しないものと考えられた。

その他の所見はいずれも発生頻度に対照群と投与群の間に差はなく、自然発生的にみられる所見であり検体投与によるものではなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する12か月間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、1000ppm 投与群雌雄で一般状態の変化、死亡（切迫屠殺を含む）の他、体重低下、血小板数増加、コレステロール、グルコース（雌）およびアルカリホスファターゼの上昇、肝および副腎重量の増加と胸腺重量の低下がみられ、同群雄でGGTの上昇、無機リンおよびサイロキシンの低下が認められた。病理組織学的所見として肝細胞肥大、副腎皮質の過形成、パイエル板の細胞低形成、肺胞の泡沫細胞集簇がみられた。250ppm 群雌雄で肝重量の増加が、雄で無機リンおよびサイロキシンの低下が認められた。病理組織学的所見として肝細胞肥大が認められた。

10 および 50ppm 群の雌雄では投与に関連した変化は認められなかった。

従って、無影響量および無毒性量は雌雄とも50ppm（雄1.42mg/kg/day、雌1.55mg/kg/day）であると判断した。

表 8. 検体投与の影響と考えられる所見の程度別分類

性別			雄					雌				
投与群 (ppm)			0	10	50	250	1000	0	10	50	250	1000
臓器	所見/検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肝	肝細胞肥大	軽度	0	0	0	4	1	0	0	0	3	0
		中等度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1
		計	0	0	0	4*	3	0	0	0	3	1
	クッパー細胞色素沈着	軽度	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		計	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0
	副腎	皮質過形成	軽度	0	0	0	0	3	0	0	0	0
中等度			0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
重度			0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
計			0	0	0	0	4*	0	0	0	0	4*
小腸	パイエル板細胞低形成	軽度	0	0	0	0	3	0	0	0	0	3
		中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		計	0	0	0	0	4*	0	0	0	0	3
腸間膜リンパ節	貪食細胞	軽度	4	2	4	4	1	0	0	0	0	0
		中等度	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0
		計	4	3	4	4	4	0	0	0	0	0
	細胞低形成	軽度	0	1	0	0	0	1	1	0	1	2
		中等度	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1
		計	0	1	0	0	3	1	1	0	1	3
胸腺	萎縮	軽度	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0
		中等度	0	0	0	0	0	1	1	1	2	1
		重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
		計	0	0	0	0	0	2	2	3	3	4
肺	肺胞泡沫細胞集簇	軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		中等度	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		計	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1

表 9. 主な病理組織学的所見

性 別		雄					雌				
投与群(ppm)		0	10	50	250	1000	0	10	50	250	1000
臓器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
皮膚	潰瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	3	4	2	2	2	3	4	3	3	1
	表皮棘細胞増生	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	真皮肉芽腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	毛包炎症細胞浸潤	1	1	2	0	0	1	3	3	1	0
骨 髄	過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
脾	ヘモジデリン沈着	3	2	4	4	4	4	4	4	4	2
	髓外造血	0	0	0	2	1	0	0	1	2	0
リンパ節 リンパ組織	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	貪食細胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	細胞低形成	0	1	0	0	3	1	1	0	1	3
頸 部 リンパ節	色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腸間膜 リンパ節	貪食細胞	4	3	4	4	4	3	2	4	4	4
膝 窩 リンパ節	急性反応性過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	色素沈着	0	0	0	1	0	0	2	1	1	0
舌	出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	潰瘍形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症細胞浸潤	1	1	0	2	1	2	1	1	1	0
骨格筋	筋変性	0	0	0	2	0	1	0	0	1	0
肺	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	慢性炎症	0	0	0	0	3	0	0	0	0	2
	肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
	異物肉芽腫	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	炎症性細胞浸潤	1	1	1	1	1	2	1	0	2	1
	線維化	2	3	1	0	1	0	2	3	1	0
	肺胞泡沫細胞集簇	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1
	肺胞上皮化	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	出血	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2
心	心筋出血	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	心筋炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	多発性動脈炎	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
唾液腺	組織球浸潤	0	0	0	1	2	0	3	1	0	0
肝	壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	小葉中心性壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胆管嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	0	0	1	1	0	2	1	0	1	0
	リンパ組織球浸潤	4	3	4	3	1	3	4	2	4	1
	クッパー細胞色素沈着	0	1	1	1	2	2	1	1	0	3
	肝細胞肥大	0	0	0	4*	3	0	0	0	3	1
	鬱血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
精巣上体	精子肉芽腫	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	精巣上体管肥厚	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-

表 9. 主な病理組織学的所見 (つづき)

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	10	50	250	1000	0	10	50	250	1000
臓 器	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
小腸	パイエル板細胞低形成	0	0	0	0	4*	0	0	0	0	3
	粘膜嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
大腸	リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1
	粘膜嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎	鬱 血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ球・組織球浸潤	2	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	尿管硝子変性	0	2	2	2	0	0	0	0	0	0
前立腺	慢性炎症	1	1	0	1	0	-	-	-	-	-
	腺胞拡張	3	1	1	4	1	-	-	-	-	-
子宮	萎縮	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
副腎	皮質壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮質過形成	0	0	0	0	4*	0	0	0	0	4*
	皮質出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
甲状腺	リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	C細胞過形成	1	1	1	1	2	1	0	0	1	0
胸腺	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	萎縮	3	3	4	3	3	2	2	3	3	4
脳	血管石灰化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管周囲の白血球集簇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脊髄膜	石灰化	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0
	骨化性	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

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

3) ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料No.T-25)

試験機関：チバガイギー社

(スイス国) [GLP 対応]

報告書作成年：1993年

検体の純度：

試験動物：Tif:RAIf (SPF) 系ラット、1群雌雄各80匹、開始時 約5週齢

体重範囲 雄 99.35～139.8g、雌 87.80～130.7g

各群の試験構成を下表に示した。

投与量		0ppm	5ppm	50ppm	500ppm	1500ppm
雄 / 雌	発癌性試験群 (24 か月)	50	50	50	50	50
	中間屠殺群 (12 か月)	10	10	10	10	10
	臨床検査用動物群*	20	20	20	20	20

*途中死亡動物が発生した場合は、発癌性試験群の動物から試料を採取した。

試験期間：24 か月間 (1990年1月22日～1992年1月24日)

中間屠殺日：1991年1月21～22日

投与方法：検体を0、5、50、500および1500ppmの濃度で飼料に混入し、24か月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、4週間ごとに調製した。

試験項目および結果：

死亡率；毎日（平日は午前、午後）観察した。

1500ppm 投与群の雌雄で認められた痙攣症状のため、投与後 14 週時にこの群の全動物を屠殺した。その他の投与群の試験終了時の生存率は、表 1 に示すように、対照群と同等であった。

表 1. 生存率

投与量(ppm)	雄		雌	
	生存数	生存率(%)	生存数	生存率(%)
0	35/70	50	36/70	51
5	32/70	46	40/70	57
50	40/70	57	41/70	59
500	41/70	59	43/70	61
1500	0/70	-	0/70	-

動物数は、中間屠殺動物を除く。

一般状態；毎日観察した。

500 および 1500ppm 群の雌雄では、試験 6~7 週時から全身性の強直性/間代性痙攣が高頻度に認められ、1500ppm 群では痙攣の発現程度が強く、14 週時に全例を屠殺した。500ppm 群の痙攣発現時期は、ばらつきがあるものの、概ね試験 15~52 週であり、試験の進行にともなって痙攣の発生頻度は減少した。500ppm 群で試験 53 週以降に初めて痙攣がみられた例数は、雄 2 例、雌 6 例であった。

500 および 1500ppm 群で痙攣が認められた動物では、尾の創傷が高頻度に認められた。この創傷は咬傷であったが、攻撃性または自虐行動の発現は認められなかった。

500ppm 群の雌では、試験の後半で膺分泌物を有する動物が高頻度に認められた。

50ppm 群の雄で眼瞼腫脹、500ppm 群の雌雄でしばしば眼の滲出物をともなった眼瞼の発赤および/または腫脹が認められたが、いずれも数週間以内に消失した。この変化は、片側でかつ一過性であったことから外部刺激によるものと考えられる。また、計画的に行った眼科学的検査では発生頻度がきわめて低かった。これらの変化および触診で認められた腫瘤の発生頻度を表 2-A~2-C に示す。

触診による腫瘤の発生頻度には、投与の影響が認められなかった。

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

表 2-A. 主要な一般状態の変化および触診腫瘍の発生頻度 a)

性別	雄					雌				
	0	5	50	500	1500 ^{c)}	0	5	50	500	1500 ^{c)}
投与量(ppm)	0	5	50	500	1500 ^{c)}	0	5	50	500	1500 ^{c)}
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
痙攣	7	1	5	47	46	2	6	4	58	57
眼滲出物	4	8	7	21	0	4	4	6	20	0
眼瞼発赤	1	2	1	4	0	0	0	1	15	0
眼瞼腫脹	0	0	10	22	0	6	0	2	14	0
尾病変/創傷	1	1	1	14	23	0	0	0	19	5
腫瘍 (単発性)	19	19	23	19	0	21	25	23	15	0
腫瘍 (多発性)	5	7	1	0	0	22	25	20	5	0
腫脹 ^{b)}	12	4	6	9	0	9	16	8	4	0

a) : 各症状を呈した動物数

b) : 触診腫瘍のうち、後の病理組織学的検査で非腫瘍性病変と診断されたもの

c) : 投与開始後 14 週に全例を切迫屠殺した

表 2-B. 痙攣が初めてみられた時期および発現動物数 (雄)

投与量	対照			5ppm			50ppm			500ppm			1500ppm ^{a)}		
	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5
検体摂取量	-			0.192mg/kg/day			1.93mg/kg/day			20.4mg/kg/day			108mg/kg/day		
痙攣発現回数	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5
発現時期	0~14 週								1	1	4	1	20	23	3
	15~52 週		5	1		1		1	1	7	17	15*			
	53~104 週		1					1		1	2				
	0~104 週		6	1			1	1	3	10	21	16	20	23	3
	合計		7			1		5		47		46			
1 匹当りの平均痙攣発現回数		3.7			7		3.8		4.1		2.1				

a) : 全例を試験 14 週に切迫屠殺した。

* : 最も多い個体は 14 回 (1 例)。

表 2-C. 痙攣が初めてみられた時期および発現動物数 (雌)

投与量	対照			5ppm			50ppm			500ppm			1500ppm ^{a)}		
	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5
検体摂取量	-			0.192mg/kg/day			1.93mg/kg/day			20.4mg/kg/day			108mg/kg/day		
痙攣発現回数	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5	1	2~4	>5
発現時期	0~14 週									1	6	4	18	35	4
	15~52 週			2	1	1	2*		3	13	22	6			
	53~104 週				1	1	1		1	4	2				
	0~104 週			2	1	2	3	1	3	18	30	10	18	35	4
	合計			2		6		4		58		57			
1 匹当りの平均痙攣発現回数			5.5		4.7		6		3.1		2.5				

* : 最も多い個体は 11 回 (1 例)。

眼科学的検査；試験開始前（対照群および 1500ppm 群）、投与後 6、12 および 18 か月時（対照群および 500ppm 群）ならびに 24 か月時（全群）に各群雌雄各 10 匹を対象に検査した。

投与群の動物数匹で眼瞼の発赤または腫脹、滲出物、眼瞼下垂等の眼の変化が認められたが、統計学的に有意な増加は認められず、発現頻度は通常の範囲内にあったので、投与に関連した変化とは考えられなかった。

また、5 および 500ppm 群の雌で、瞳孔反射喪失をともなった眼の混濁が 24 か月時に多く認められたが、毎日実施する一般状態の観察では群間でこれらの変化の発生頻度に差が認められなかったので、投与による影響とは考えられなかった。

体重変化；最初の 3 か月間は毎週、その後は月 1 回、全ての動物の体重を測定した。

1500ppm 群では、雌雄とも投与開始直後から統計学的に有意な体重増加抑制がみられ、12 週時には対照群より約 10%の体重減少があった。14 週時に全動物を屠殺した。

500ppm 群の雄では 7 週時から統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。一方、500ppm 群の雌では 27 週時まで体重増加抑制が認められたが、その後は対照群に比較して体重増加量が高かった。5 および 50ppm 群では、雌雄とも検体投与に関連した変化は認められなかった。

摂餌量および摂餌効率；最初の 3 か月間は毎週、その後は月 1 回、全ての動物の摂餌量を測定し、摂餌効率を算出した。

500 および 1500ppm 群の雌雄で、1 週時に摂餌量の増加が認められ、それにともなって摂餌効率も高かった。1500ppm 群では、その後早期屠殺時まで摂餌量の減少傾向が認められた。雄では対照群と比較してこの間の摂餌効率に差が認められなかったが、雌では 9 週時から早期屠殺時まで摂餌効率の高値が認められた。

500ppm 群の雄でもその後 26 週時まで摂餌量の減少が認められたが、その後は対照群と同等であった。この間の摂餌効率には対照群と比較して差が認められなかった。

500ppm 群の雌では 5～12 週時に摂餌量の低下傾向が認められたが、23 週時以降、対照群に比較して摂餌量が高かった。摂餌効率も 19 週時から高かったが、試験 2 年目には対照群と比較して差が認められなかった。

その他の投与群では、雌雄とも摂餌量および摂餌効率に投与による影響が認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表3の通りであった。

表3. 平均検体摂取量

投与量(ppm)		5	50	500	1500*
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.192	1.93	20.4	108
	雌	0.229	2.34	24.8	114

*：投与開始後14週に全例を切迫屠殺した。

飲水量；毎月1回各群ケージあたりの飲水量を測定した。

1500ppm群では、早期屠殺前の飲水量に検体投与に関連した変化は認められなかった。

500ppm群の雌では、16～28週時に飲水量の高値が認められた。

500ppm群の雄ならびに5および50ppm群の雌雄では投与による影響が認められなかった。

血液学的検査；投与開始後13、26、53、78および105週時に各群20匹を対象として検査し

た。血液は眼窩静脈洞より採取し、以下の項目の測定を行った。

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

さらに78および105週時には、以下の項目も検査した。

赤血球粒度分布幅(RDW)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、ヘモグロビン、濃度分布幅(HDW)、プロトロンビン時間(PT)および赤血球形態

統計学的有意差の認められた項目を表4に示す。

1500ppm群で、13週時(屠殺前)に、雄で血小板数、雌で白血球数の高値が認められた。

1500ppm群のその他の項目およびその他の投与群で統計学的有意な変化が認められたが、いずれも対照群と比較して差が小さく、生物学的意義はないと考えられた。

表 4. 血液学的検査結果

検査時期	検査項目	雄				雌			
		5	50	500	1500	5	50	500	1500
13週	ヘマトクリット値 総白血球数 MCH 血小板数 異型リンパ球比				102 ↑ 97 - 117 +		110 +	>999 ↑	125 +
26週	赤血球数 ヘモグロビン量 ヘマトクリット値 総白血球数 分葉核好中球比 リンパ球比 血小板数			69 - 109 ↑ +	- - - - - - -	104 ↑ +	105 ↑ + 104 + 105 ↑ +	105 ↑ + 126 ↑ + 133 +	- - - - - - -
53週	ヘモグロビン量 ヘマトクリット値 好酸球比				- - -		105 ↑ + 22 ↓	105 ↑ + 106 ↑ + 22 ↓	- - -
78週	RDW 総白血球数				- -			99 ↓ - 134 +	- -
105週	平均赤血球容積 ヘモグロビン量 ヘマトクリット値 MCHC			98 ↓	- - - -		104 + 108 ↑ + 110 ↑ + 99 ↓	104 + 106 ↑ 108 ↑ + 98 -	- - - -

↑ ↓ : p<0.01 (Lepage の検定)、+ - : p<0.01 (Jonckheere の検定)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

- : 14 週時に全動物を屠殺したので検査できなかった。

血液生化学的検査 ; 血液学的検査と同じ時期に各群雌雄各 10 匹を対象とし、血液学的検査

で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

GOT、GPT、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、総ビリルビン、尿素、グルコース、コレステロール、クレアチニン、GGT、アルカリホスファターゼ (ALP)、カルシウム、クロール、無機リン、カリウム、ナトリウム

統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

1500ppm 群の雌では、屠殺前の 13 週時にアルブミンの統計学的に有意な低下、カリウムおよび無機リンの有意な上昇が認められ、投与の影響と考えられた。

105 週時の 5、50、500ppm 群の雌においても、無機リンの有意な上昇が認められたが、いずれも背景データ (0.890~1.790 m mol/L) の範囲内であり、投与の影響ではないと考えられた。

その他の統計学的に有意な変化は、対照群と比較して差が小さく、生物学的意義はないと考えられた。

5、50 および 500ppm 群では血液生化学的プロフィールに投与の影響は認められなかった。

表 5. 血液生化学的検査結果

検査時期	検査項目	雄				雌			
		5	50	500	1500	5	50	500	1500
13 週	グルコース グロブリン アルブミン A/G 比 コレステロール カリウム 無機リン	86 - 106 +		82 ↓				93 -	95 - 114 ↑ 138 ↑+
26 週	クレアチニン アルブミン ナトリウム カルシウム クロール ALP				— — — — — —		106 ↑	108 ↑ 94 ↓- 98 - 97 - 98 - 136 +	— — — — — —
53 週	尿素 アルブミン 無機リン				— — —			119 + 92 ↓- 128 +	— — —
78 週	コレステロール GGT			59 -	— —			>999 ↑	— —
105 週	カリウム GOT GPT 無機リン ALP			119 + 43 ↓ 62 ↓	— — — — —	117 +	122 ↑+ 130 +	124 ↑+	115 ↑ — — — —

↑ ↓ : p<0.01 (Lepage の検定)、+ - : p<0.01 (Jonckheere の検定)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

— : 14 週時に全動物を屠殺したので検査できなかった。

尿検査 ; 血液生化学的検査と同一時期に、同一動物群から採取した尿について、以下の項目を検査した。

外観、尿量、比重、pH、蛋白、ビリルビン、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 52 週時の中間屠殺および 104 週時の最終屠殺時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、腎、肝、卵巣、精巣

統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

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

50 および 500ppm 群の雌では、53 週時の中間屠殺動物で副腎の絶対重量および体重比の増加が、最終屠殺時には 500ppm 群雌の副腎の絶対重量増加が認められた。統計学的有意差が認められたその他の臓器の変化も対照群と比較して差が小さく、付随した病理組織学的変化も認められなかったため、生物学的意義はないと考えられた。

表 6. 臓器重量

検査 時期	検査項目	雄				雌			
		5	50	500	1500	5	50	500	1500
53 週	脳 重量				—			109 +	—
	体重比				—				—
	副腎 重量				—		124 +	140 ↑ +	—
	体重比				—		132 +	130 +	—
	卵巣 重量	/	/	/	/		97 ↓		—
	体重比	/	/	/	/				—
105 週	体 重				—			124 ↑ +	—
	脳 重量				—			105 ↑ +	—
	体重比				—			88 ↓	—
	肝 重量				—	112 +			—
	体重比	101 ↑	104 ↑		—			86 ↓ -	—
	副腎 重量				—			134 ↑ +	—
	体重比				—			—	
	精巣 重量			85 -	—	/	/	/	/
	体重比				—	/	/	/	/
	卵巣 重量	—	—	—	—			94 ↓	—
	体重比	—	—	—	—				—

↑ ↓ : p<0.01 (Lepage の検定)、+ - : p<0.01 (Jonckheere の検定)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

— : 1500ppm 群では、14 週時に全動物を屠殺したため検査できなかった。

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

500ppm 群の雌雄で、斑状肺の発生頻度が高く、投与に関連があると考えられた。この病変の発生頻度を表 7 に示す。

表 7. 斑状肺の発生頻度

性別	雄					雌					
	群 (ppm)	0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
斑状肺を有する動物数	7	7	5	17	-	13	8	8	26	-	
斑状肺を有する動物の割合(%)	9	9	6	21	-	16	10	10	33	-	

a : 1500ppm 群は 14 週時に屠殺した。

1500ppm 群の雌雄では、剖検時（14 週時）に斑状胸腺が高頻度で認められた（雄で 14/80 匹、雌で 11/80 匹）。これらの動物のうち約半数の動物では病理組織学的検査で胸腺に変化は認められなかったが、残りの動物では軽微から中等度の比較的新しい出血が認められ、痙攣に関連した変化と考えられ、投与による変化ではないと考えられた。

500ppm 群の雌ならびに 500 および 1500ppm 群の雄では、尾の創傷（咬傷）に関連した皮膚の痂皮形成が比較的高頻度に認められた。

腫瘍および小結節の発生頻度を表 8 に示す。

表 8. 腫瘍および小結節の発生頻度

性別	雄					雌					
	群 (ppm)	0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
総数	全身	70	54	60	44	0	99	128	92	42	0
	体表	39	34	30	22	0	84	110	78	29	0

a : 1500ppm 群は 14 週時に屠殺した。

1500ppm 群は投与後 3 か月で屠殺したため、腫瘍または小結節は認められなかった。500ppm 群の動物、特に雌では腫瘍および小結節の発生総数が対照群に比較して少なく、特に体表の腫瘍/小結節で顕著な差が認められた。

その他の肉眼的変化は、発生頻度が対照群と同等か、当研究所の同一系統のラットで自然発生的に認められる変化と同等であったので、投与に起因するものではなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について

病理標本を作製し、検鏡した。

皮膚、乳腺部位、脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、膝窩リンパ節、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（関節を含む）、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、顎下唾液腺（両側）、肝、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎（両側）、膀胱、前立腺、精囊、精巣（両側）、精巣上体（両側）、子宮、膣、卵巣（両側）、下垂体、副腎（両側）、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼（両眼、視神経を含む）、眼窩腺（両側）、眼窩外涙腺（両側）、ジンバル腺（両側）、鼻鏡、舌および肉眼的異常部位

<非腫瘍性病変> 主要な非腫瘍性病変の発生頻度を表 14 に示す。

肝：500ppm 群の雌で、肝小葉周辺性部に脂肪変性が高頻度（36/80 匹）に認められた。雄では、脂肪変性は認められなかった。1500ppm 群雌雄は早期（投与後 14 週）に屠殺したため、肝細胞の脂肪変性は認められなかった。

肺：500 および 1500ppm 群の雌雄で肺泡に泡沫細胞集簇が高頻度で認められた。泡沫細胞集簇の程度は、500ppm 群雌雄でより重度であった。また重度の所見は最終屠殺動物に認められた。投与 14 週で屠殺した 1500ppm 群の雌雄では軽度の泡沫細胞集簇であった（表 9）。

表 9. 肺泡の泡沫細胞集簇の発生頻度と程度

性 別	雄					雌					
	群 (ppm)	0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
中間屠殺動物		1	4	1	2	0	2	5	6	8*	0
死亡動物		17	19	13	24	67**	17	15	12	17	74**
最終屠殺動物		19	17	20	28	0	24	23	25	40**	0
全動物		37	40	34	54**+	67**+	43	43	43	65**+	74**+
程度											
軽度		20	24	19	24	61	21	25	21	22	69
中等度		12	12	10	19	6	14	15	16	24	5
重度		5	4	5	11	0	8	3	6	19	0

+ : p < 0.05 (Peto の検定)、* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher の検定)

a : 14 週時に屠殺した。

心：500ppm 群の雌で右心室の拡張が高頻度（12/80 匹）で認められたが、この所見の
 大多数は死亡動物にのみ認められた（表 10）。

表 10. 右心室の拡張と肺胞の泡沫細胞集簇

性 別	雄					雌				
	0	5	50	500	1500a	0	5	50	500	1500a
投与量 (ppm)	0	5	50	500	1500a	0	5	50	500	1500a
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
<右心室の拡張がみられた動物数>										
中間屠殺	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡動物	5	5	3	4	0	4	1	4	10*	0
最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
全動物	6	5	3	4	0	4	1	4	12*+	0
<右心室の拡張のみがみられた動物数>										
全動物	4	3	2	1	0	1	0	2	4	0
<肺胞の泡沫細胞集簇がみられた動物数>										
中間屠殺	1	4	1	2	0	2	5	6	8*	0
死亡動物	17	19	13	24	67**	17	15	12	17	74**
最終屠殺	19	17	20	28	0	24	23	25	40**	0
全動物	37	40	34	54***	67***	43	43	43	65***	74***
<肺胞の泡沫細胞集簇のみがみられた動物数>										
全動物	3	36	34	51	67	40	42	41	57	74
<右心室の拡張および肺胞の泡沫細胞集簇の両方がみられた動物数>										
全動物	1	2	0	3	0	3	1	2	8	0

+: p < 0.05 (Peto の検定) *: p < 0.05, **p < 0.01 (Fisher の検定)
 a: 14週に屠殺した。

前胃：500ppm 群の雌雄で、潰瘍、炎症性水腫、炎症性細胞浸潤および慢性炎症等の
 潰瘍性および炎症性病変の発生頻度が高かった。

大腸：500 および 1500ppm 群の雌雄では、盲腸および結腸に出血性、壊死性、潰瘍性
 または炎症性の限局性病変が高頻度に認められた。

消化管病変の発現頻度

所見		♂ (ppm)					♀ (ppm)				
		0	5	50	500	1500	0	5	50	500	1500
前胃	慢性炎症 (限局性)	2			2		1	4	1	10	
	慢性炎症 (多発性)			1			1		1		
	潰瘍形成 (限局性)			1	4				1	2	
腺胃	潰瘍形成(限局性)									1	
小腸	炎症細胞浸潤 (限局性)	1			1		2				
結腸	慢性炎症(多発性)								1		
	潰瘍形成(限局性)				1		1				
	出血性梗塞(限局性)									1	
盲腸	慢性炎症				1						
	慢性炎症(び慢性)								1		
	潰瘍形成(限局性)									1	
	炎症性浮腫 (限局性)					9				1	
	出血(限局性)					2					
	出血性梗塞 (限局性)									4	

500 および 1500ppm 群で消化管の病変の発現頻度がやや増加した。1500ppm 群は、全例が投与 14 週に切迫屠殺されたことから、大腸にみられた変化は、全身状態の悪化を反映するものと考えられた。前胃の炎症性変化が対照群を含む各群で認められ、その発現頻度が 500ppm 群で増加した。500ppm 群では潰瘍形成も発現したことから、検体投与による神経系への影響（痙攣の発現）との関連性が示唆された。しかしながら、消化管病変が認められた 500ppm 群の動物を個別別にみると、痙攣が全く発現しなかった個体があり、さらには痙攣の発現だけでなく慢性腎症、悪性腫瘍等の全身性疾患や一般状態の悪化を示す個体があった。一方、痙攣がみられなかった 5 および 50ppm 群でも同様の消化管病変が認められており、それらを個別別にみると、慢性腎症、悪性腫瘍等の全身性疾患と一般状態の悪化が認められた。従って、500 および 1500ppm 群でみられた消化管病変の発生増加には、検体投与の何らかの影響があると思われるものの、神経系への影響が直接的な原因とは考えられなかった。

精のう：500ppm 群雄で生理的変化の発生頻度が高かった。この生理的変化とは、分泌活性の低下を示し、また、この分泌活性が認められた以外、形態学的には正常であった。さらにその発生時期をみるとほとんどの動物で試験の後期に認められ、加齢に伴う変化と考えられた。

表 11. 精のうの生理的变化

投与量 (ppm)	0	5	50	500	1500 ^a
検査動物数	80	80	80	80	80
死亡動物	5	5	3	7	3
最終屠殺	1	1	1	7*	0
全動物	6	6	4	14*+	3

* : $p < 0.05$ (Fisher の検定) + : $p < 0.05$ (Peto の検定)

a : 14 週に屠殺した。

泌尿器 : 500ppm 群の雌では、膀胱の慢性炎症、腎盂の慢性炎症および腎盂腎炎が高頻度に認められた。(表 12)

表 12. 泌尿器における炎症性病変の発生頻度

性 別	雄					雌					
	群 (ppm)	0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
膀胱慢性炎症		10	5	3	1	0	1	2	2	22***+	0
腎盂慢性炎症		11	5	2	2	0	2	4	2	20*+	0
腎盂腎炎		0	0	0	0	0	1	0	0	3	0

+ : $p < 0.05$, ++ : $p < 0.01$ (Peto の検定)

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisher の検定)

a : 1500ppm 群は 14 週時に屠殺した。

皮膚 : 500ppm 群の雌雄および 1500ppm 群の雄で、皮膚に潰瘍性および炎症性病変が高頻度に認められたが、そのほとんど大部分が肉眼的検査で認められた尾部皮膚の痂皮形成と関連があり、投与による直接的影響ではないと考えられた。

<腫瘍性病変>腫瘍性病変の発生頻度を表 15 に示す。

500ppm 群の雄では、精巣における良性間質細胞腫 (5/80、6.25%) および大脳髄膜における良性顆粒細胞腫 (3/80、3.75%) の発生頻度に統計学的有意な増加傾向が認められた。これらの病変の発生頻度は当研究所における歴史的背景データの範囲内 (精巣良性間質細胞腫 : 0.00~7.50%、髄膜良性顆粒細胞腫 : 0.00~5.00%) にあり、被験物質投与による変化ではなく、偶発的変化と考えられた。

その他に認められた腫瘍性病変の発生は投与群との間に差はなく、また組織型についても本系統のラットに通常認められる所見であり、投与との関連性を示唆するものではなかった。

表 13. 雌の乳腺腫瘍

投与量 (ppm)	0	5	50	500	1500 ^a
検査動物数	80	80	80	80	80
線維腫					
死亡動物	2	3	0	0	0
最終屠殺	2	0	0	0	0
全動物	4	3	0	0	0
線維腺腫					
中間屠殺	0	0	1	1	0
死亡動物	13	15	16	1	0
最終屠殺	17	16	10*	4**	0
全動物	30	31	27	6**	0
腺腫					
死亡動物	8	2	4	1	0
最終屠殺	3	12*	9	2	0
全動物	11	14	13	3*	0
癌					
死亡動物	4	7	7	4	0
最終屠殺	7	2	2	4	0
全動物	11	9	9	8	0

* : p<0.05 ** : p<0.01 (Fisher の検定)

a : 14 週に屠殺した。

以上の結果、本剤のラットに対する 24 か月飼料混入投与による慢性毒性/発癌性併合試験における影響として、1500ppm 投与群の雄で血小板数の増加、雌で白血球数、カリウムおよび無機リンの増加、アルブミンの低下が認められた。

500ppm 以上の投与群の雌雄で全身性の強直性/間代性痙攣、体重増加の一時的抑制、肺胞の泡沫細胞集簇、大腸の出血性、壊死性、潰瘍性または炎症性限局性病変の発生頻度の増加が認められた。

500ppm 投与群の雌で副腎重量の増加、雌雄で前胃の潰瘍性および炎症性病変、雌で肝小葉周辺部の脂肪変性、膀胱の慢性炎症、腎盂の慢性炎症、腎盂腎炎の発生増加が認められた。

5ppm 群の雌雄では投与に関連した変化は認められなかった。

これらのことより、無影響量は雌雄とも 5ppm であり、無毒性量は雌雄とも 50ppm (雄 1.93mg/kg/day、雌 2.34mg/kg/day) であると判断された。また、発癌性はないものと考えられた。

表 14. 主な非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
	検査動物数		9	9	9	7	0	10	9	10	10	0
中間層殺 53週	肺	出血	3	1	1	0	0	0	0	1	0	0
		肺胞泡沫細胞集簇	1	4	1	2	0	2	5	6	8*	0
	心	心室の拡張	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		右心室の拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		心筋の線維化をともなった炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝	肝内胆管線維症	5	3	4	4	0	3	5	1	4	0
		肝小葉周囲の脂肪変性	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
	副腎	類洞の嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	4	2	6	3	0
		皮質の脂肪化	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		皮質の過形成	1	1	2	1	0	1	2	0	0	0
	腎	慢性進行性ネフローゼ	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		石灰沈着	0	0	0	0	0	10	9	10	10	0
	脾	ヘモジデリン沈着	2	0	0	1	0	7	6	5	5	0
	前立腺	慢性炎症	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
	精巣	精細管萎縮	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	卵巢	萎縮	—	—	—	—	—	1	1	4	0	0
	胸腺	萎縮	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
出血		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

a : 14 週時に全動物を屠殺した。

表14. 主な非腫瘍性病変（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
	検査動物数		36	39	31	32	80	34	31	29	27	80
死亡・ 切迫 屠殺	皮膚	潰瘍	0	0	1	1	3	0	0	1	0	0
		慢性炎症	0	1	1	2	2	1	1	0	3	0
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		鼻表面の慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾	ヘモジデリン沈着	4	6	8	2	0	12	5	10	7	1
		髄外造血	10	18	9	9	2	19	24	22	12	0
	肺	出血	3	3	3	1	3	4	4	4	1	3
		肺胞泡沫細胞集簇	17	19	13	24	67**	17	15	12	17	74**
	心	心室の拡張	5	6	4	3	0	5	6	5	2	0
		右心室の拡張	5	5	3	4	0	4	1	4	10*	0
		左心室の拡張	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		心筋の線維化を ともなった炎症	24	26	23	12*	0	9	8	9	13	0
	肝	脂肪変性	4	5	3	2	0	0	1	1	0	0
		肝内胆管線維症	19	18	21	12	0	23	21	14	12	0
		肝小葉周囲の脂肪変性	3	2	6	2	0	2	2	1	18**	0
	胃	前胃の潰瘍	0	0	1	4*	0	1	0	0	1	0
		前胃の慢性炎症	2	0	1	2	0	1	2	1	8**	0
		腺胃の炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	結腸	潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		炎症性水腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
		線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

a : 14 週時に全動物を屠殺した。

表14. 主な非腫瘍性病変（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
	検査動物数		36	39	31	32	80	34	31	29	27	80
死亡・ 切迫 屠殺	盲腸	出血	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		炎症性水腫	0	0	0	0	7	0	0	0	0	1
		慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
	腎	慢性進行性ネフローゼ	15	16	10	10	0	10	9	7	9	0
		石灰沈着	0	0	1	0	0	34	31	29	26	80
		腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂の慢性炎症	5	4	0	1	0	0	2	1	10**	0
	前立腺	慢性炎症	12	10	5	4*	0	-	-	-	-	-
	精巣	精細管萎縮	5	10	6	9	1	-	-	-	-	-
	精嚢	生理的变化	5	5	3	7	3	-	-	-	-	-
	膀胱	慢性炎症	5	4	1	0	0	0	0	1	10**	0
	卵巢	萎縮	-	-	-	-	-	14	15	13	12	0
	副腎	類洞の嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	23	16	18	20	0
		皮質の脂肪化	3	11*	10	0	3	9	4	4	3	0
		皮質の過形成	13	15	8	9	1	8	6	3	2	0
	胸腺	萎縮	26	26	20	19	0	23	18	18	20	1
		出血	5	7	3	2	6	3	5	0	1	5

a : 14 週時に全動物を屠殺した。

表14. 主な非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a	
	検査動物数		35	32	40	41	0	36	40	41	43	0	
最終屠殺 105週	皮膚	潰瘍	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	1	2	2	7*	0	0	0	0	4	0	0
	脾	ヘモジデリン沈着	7	6	6	8	0	23	25	23	20	0	0
		髓外造血	10	6	3	7	0	17	26	23	22	0	0
	肺	出血	4	4	5	5	0	9	5	2	6	0	0
		肺胞泡沫細胞集簇	19	17	20	28	0	24	23	25	40**	0	0
	心	心室の拡張	1	0	0	1	0	1	0	5	4	0	0
		右心室の拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		左心室の拡張	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		心筋の線維化を ともなった炎症	27	27	34	22*	0	17	21	10*	14	0	0
	肝	脂肪変性	7	2	4	9	0	0	0	3	0	0	0
		肝内胆管線維症	26	21	21	25	0	30	32	32	35	0	0
		肝小葉周囲の脂肪変性	1	0	0	0	0	0	0	0	15**	0	0
	胃	前胃の潰瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		前胃の慢性炎症	0	0	0	2	0	0	2	0	3	0	0
		腺胃の炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	3	0	1	0	0
	結腸	潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		炎症性水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	盲腸	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		炎症性水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
		炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
腎	慢性進行性ネフローゼ	17	16	21	19	0	15	17	14	17	0	0	
	石灰沈着	0	0	0	0	0	34	40	40	41	0	0	
	腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	
	腎盂の慢性炎症	6	1	2	1*	0	2	2	1	10*	0	0	

a : 14 週時に全動物を屠殺した。

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

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
	検査動物数		35	32	40	41	0	36	40	41	43	0
最終屠殺 105週	盲腸	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		炎症性水腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
		炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	腎	慢性進行性ネフローゼ	17	16	21	19	0	15	17	14	17	0
		石灰沈着	0	0	0	0	0	34	40	40	41	0
		腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0
		腎盂の慢性炎症	6	1	2	1*	0	2	2	1	10*	0
	前立腺	慢性炎症	11	13	13	13	0	-	-	-	-	-
	精巣	精細管萎縮	9	7	8	8	0	-	-	-	-	-
	精囊	生理的变化	1	1	1	7*	0	-	-	-	-	-
	膀胱	慢性炎症	5	1	2	1	0	1	2	1	12**	0
	卵巢	萎縮	-	-	-	-	-	15	23	15	20	0
	副腎	類洞の嚢胞状拡張	1	1	0	1	0	30	33	32	31	0
皮質の脂肪化		14	13	8*	8*	0	9	9	4	9	0	
皮質の過形成		18	18	24	21	0	6	9	14	9	0	
胸腺	萎縮	26	22	24	33	0	27	32	33	27	0	

a : 14週時に全動物を屠殺した。

表14. 主な非腫瘍性病変（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
全動物	皮膚	潰瘍	1	0	1	1	3	0	0	1	0	0
		慢性炎症	1	3	3	9***+	2	1	1	0	7*+	0
		肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		鼻表面の慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾	ヘモジデリン沈着	13	12	14	11	0	42	36	38	32	1
		髄外造血	20	24	12	16	2	36	50	45	34	0
	肺	出血	10	8	9	6	3	13	9	7	7	3
		肺胞泡沫細胞集簇	37	40	34	54***+	67***+	43	43	43	65***+	74***+
	心	心室の拡張	7	6	4	4	0	8	6	10	6	0
		右心室の拡張	6	5	3	4	0	4	1	4	12*+	0
		左心室の拡張	2	1	1	2	0	0	0	0	0	0
		心筋の線維化をともなった炎症	52	53	57	34**	0	26	29	19	28	0
	肝	脂肪変性	11	7	7	11	0	0	1	4	0	0
		肝内胆管線維症	50	42	46	41	0	56	58	47	51	0
		肝小葉周囲の脂肪変性	4	2	6	2	0	2	2	1	36***+	0
	胃	前胃の潰瘍	0	0	1	4+	0	1	0	1	2	0
		前胃の慢性炎症	2	0	1	4+	0	1	4	1	11***+	0
		腺胃の炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	0	2	3	1	1	0
	結腸	潰瘍	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
		炎症性水腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
炎症性細胞浸潤		0	0	0	0	1	0	0	0	2+	0	
線維化		0	0	0	2+	0	0	0	0	1	0	

a : 14週時に全動物を屠殺した。

表14. 主な非腫瘍性病変（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
全動物	盲腸	出血	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		炎症性水腫	0	0	0	0	7	0	0	0	0	1
		慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
		炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	1	0	0	1	2	0
	腎	慢性進行性ネフローゼ	33	32	31	29	0	26	26	21	26	0
		石灰沈着	0	0	1	0	0	78	80	79	77	80
		腎盂腎炎	0	0	0	0	0	1	0	0	3	0
		腎盂の慢性炎症	11	5	2**	2**	0	2	4	2	20*+	0
	前立腺	慢性炎症	23	24	18	17	0	-	-	-	-	-
		化膿性炎症	20	18	19	14	0	-	-	-	-	-
	精巣	精細管萎縮	14	17	15	17	1	-	-	-	-	-
	精囊	生理的変化	6	6	4	14*+	3	-	-	-	-	-
	膀胱	慢性炎症	10	5*	3**	1**	0	1	2	2	22*++	0
	卵巢	萎縮	-	-	-	-	-	30	39	32	32	0
	副腎	類洞の嚢胞状拡張	1	1	0	1	0	57	51	56	54	0
		皮質の脂肪化	18	24	19	8*	3**	18	14	8*	12	0
		皮質の過形成	32	34	34	31	1	15	17	17	11	0
	胸腺	萎縮	52	48	45	52	0	50	51	51	47	1
出血		5	7	3	2	6	3	5	0	2	5	

a : 14週時に全動物を屠殺した。

表 15. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
中間 屠殺 53週	検査動物数		9	9	9	7	0	10	9	10	10	0
	下垂体	腺腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	良性髓質腫瘍(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		C-細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳	星細胞膠腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
死亡・ 切迫屠殺	検査動物数		36	39	31	32	80	34	31	29	27	80
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		良性毛胞上皮腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		石灰化上皮腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

a : 14 週時に全動物を屠殺した。

表15. 腫瘍性病変（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	5	500	1500 ^a
死亡・切迫屠殺	検査動物数		9	9	9	7	0	10	9	10	10	0
	皮下組織	肉腫(M)	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
		分類不可能な悪性腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		未分化肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫(B)	9	11	10	7	0	1	4	2	3	0
		線維肉腫(M)	2	0	1	1	0	0	0	0	1	0
		悪性線維性組織球腫(M)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		粘液肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性神経腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	乳腺	癌(M)	1	0	0	0	0	4	7	7	4	0
		線維腫(B)	0	2	0	0	0	2	3	0	0	0
		線維腺腫(B)	1	1	0	0	0	13	15	16	1	0
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	8	2	4	1	0
	リンパ細網組織	悪性リンパ腫(M)	0	2	1	1	0	1	0	0	1	0
	造血系組織	リンパ性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾	組織球性肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	血管腫(B)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨	軟骨肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		骨原性肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	癌(M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心	血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	血管腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0

(B)：良性腫瘍
(M)：悪性腫瘍

a：14週時に全動物を屠殺した。

表 15. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
死亡・ 切迫屠殺	検査動物数		9	9	9	7	0	10	9	10	10	0
	リンパ細網組織	悪性リンパ腫(M)	0	2	1	1	0	1	0	0	1	0
		造血系組織	リンパ性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨髄性白血病(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾	組織球性肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	血管腫(B)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨	軟骨肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		骨原性肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺	癌(M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心	血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	血管腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	卵巣	輸卵管腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		良性顆粒膜/莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		線維腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		良性奇形腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	睪	腺腫(B)	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	4	2	2	2	0	2	2	1	1	0
	包皮腺	癌(M)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	精巣	良性間質細胞腫(B)	1	0	0	2	0	-	-	-	-	-
	下垂体	腺腫(B)	13	11	7	6	0	10	9	11	10	0
	副腎	皮質の癌(M)	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0
		皮質の腺腫(B)	3	1	0	0	0	1	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

a : 14 週時に全動物を屠殺した。

表15. 腫瘍性病変（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
死亡・切迫屠殺	検査動物数		36	39	31	32	80	34	31	29	27	80
	副腎	良性髄質腫(B)	1	2	1	1	0	2	0	0	0	0
		悪性髄質腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経節細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	癌(M)	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺腫(B)	1	0	1	2	0	1	1	0	0	0
		C-細胞腺腫(B)	2	1	1	0	0	1	1	1	1	0
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	良性胸腺腫(B)	2	1	0	1	0	0	0	2	1	0
		癌肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性胸腺腫(M)	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0
	大脳髄膜	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		良性顆粒細胞腫(B)	0	0	1	2	0	0	0	0	1	0
	脳	上衣細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脊髄	悪性星細胞膠腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳神経	神経腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性神経腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	涙腺	扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	原発部位不明	悪性神経腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		分類不可能な悪性腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
癌(M)		0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

a : 14週時に全動物を屠殺した。

表15. 腫瘍性病変（つづき）

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
最終屠殺 105週	検査動物数		35	32	40	41	0	36	40	41	43	0
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	1	4	3	1	0	0	0	0	1	0
		石灰化上皮腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織	未分化肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫(B)	5	3	4	6	0	0	3	3	1	0
		血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	1	4	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	癌(M)	1	0	0	1	0	7	2	2	4	0
		線維腫(B)	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0
		線維腺腫(B)	2	0	0	1	0	17	16	10*	4**	0
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	3	12*	9	2	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	造血系組織	リンパ性白血病(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
	骨	骨腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝	胆管癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
腺腫(B)		0	0	0	0	0	3	12*	9	2	0	
扁平上皮癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

(B)：良性腫瘍

(M)：悪性腫瘍

a：14週時に全動物を屠殺した。

表 15. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
最終屠殺 105週	検査動物数		35	32	40	41	0	36	40	41	43	0
	卵巢	良性顆粒膜/莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	1	1	0
		悪性顆粒膜/莢膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	膵	腺腫(B)	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞癌(M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫(B)	1	3	1	1	0	1	2	1	0	0
	精巣	良性間質細胞腫(B)	1	2	1	3	0	-	-	-	-	-
	下垂体	腺腫(B)	9	11	11	10	0	11	14	14	12	0
		癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	皮質の癌(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮質の腺腫(B)	1	0	0	2	0	1	2	0	0	0
		良性髄質腫(B)	0	0	6*	1	0	1	1	1	1	0
		悪性髄質腫(M)	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
		神経節細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
		C-細胞腺腫(B)	1	3	5	4	0	1	4	1	0	0
		C-細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	良性胸腺腫(B)	0	2	1	0	0	2	2	2	1	0
		悪性胸腺腫(M)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		胸腺リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
大脳髄膜	良性顆粒細胞腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

a : 14週時に全動物を屠殺した。

表 15. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
全動物	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	皮膚	角化棘細胞腫(B)	3	4	3	1	0	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		良性毛胞上皮腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		石灰化上皮腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	癌(M)	2	0	0	1	0	11	9	9	8	0
		線維腫(B)	0	2	1	0	0	4	3	0	0	0
		線維腺腫(B)	3	1	0	1	0	30	31	27	6**	0
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	11	14	13	3*	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ細網組織	悪性リンパ腫(M)	0	2	1	1	0	1	0	0	1	0
	造血系組織	リンパ性白血病(M)	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮下組織	肉腫(M)	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0
		分類不可能な悪性腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		未分化肉腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫(B)	14	14	14	13	0	1	7*	5	4	0
		線維肉腫(M)	2	0	1	1	0	0	0	0	1	0
		悪性線維性組織球腫(M)	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		粘液肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脂肪腫(B)		0	1	4	0	0	0	1	0	0	0	
悪性神経腫(M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脾	組織球性肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

a : 14週時に全動物を屠殺した。

表 15. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a	
全動物	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
	腸間膜リンパ節	血管腫(B)	1	3	1	0	0	0	1	1	0	0	
		骨	軟骨肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			骨原性肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肺	癌(M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
		腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	心	血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		神経腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肝	胆管癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		肝細胞癌(M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	小腸	癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	腎	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
	子宮	血管腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
	卵巣	輸卵管腺腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
		良性顆粒膜/莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	1	1	1	1	0	
		悪性顆粒膜/莢膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
		線維腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
		良性奇形腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
	膵	腺腫(B)	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	
		島細胞癌(M)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	
		島細胞腺腫(B)	5	5	3	3	0	3	4	2	1	0	
	包皮腺	癌(M)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	
	精巣	良性間質細胞腫(B)	2	2	1	5+	0	-	-	-	-	-	
	下垂体	腺腫(B)	24	22	18	16	0	21	23	25	22	0	
		癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍
(M) : 悪性腫瘍

a : 14 週時に全動物を屠殺した。

表15. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量(ppm)		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a
全動物	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	副腎	皮質の癌(M)	1	4	2	0	0	0	0	0	0	0
		皮質の腺腫(B)	4	1	0	2	0	2	2	0	1	0
		良性髄質腫(B)	2	2	7	2	0	3	1	1	1	0
		悪性髄質腫(M)	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0
		神経節細胞腫(B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	癌(M)	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0
		腺腫(B)	1	0	2	2	0	2	2	0	1	0
		C-細胞腺腫(B)	3	4	6	4	0	2	5	3	1	0
		C-細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	胸腺	良性胸腺腫(B)	2	4	1	1	0	2	2	4	2	0
		癌肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性胸腺腫(M)	0	0	1	2	0	2	1	1	0	0
		胸腺リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	大脳髄膜	血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		良性顆粒細胞腫(B)	1	0	1	3+	0	0	0	0	0	0
	脳	上衣腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		星細胞膠腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脊髄	悪性星細胞膠腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳神経	神経腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性神経腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	涙腺	扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	原発部位不明	悪性神経腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		分類不可能な悪性腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		癌(M)	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

+ : p<0.05 (Peto の検定)

a : 14 週時に全動物を屠殺した。

表 15. 腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別	雄					雌					
		0	5	50	500	1500 ^a	0	5	50	500	1500 ^a	
合計	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
	腫瘍数	良性	76	68	69	56	0	84	99	83	47	0
		悪性	18	19	11	10	0	21	18	17	13	0
	腫瘍総数	94	87	80	66	0	105	107	100	60	0	
	担腫瘍動物数	良性	44	45	50	38	0	51	59	49	33	0
		悪性	15	18	11	10	0	20	17	15	13	0
	担腫瘍動物総数	49	52	55	42	0	57	67	54	41	0	

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

+ : $p < 0.05$ (Peto の検定)

a : 14 週時に全動物を屠殺した。