

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2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No.T-18)

試験機関:

報告書作成年: 2005年

[GLP 対応]

検体の純度:

試験動物 : Wistar系ラット (Alpk:AP<sub>1</sub>SD)、約5週齢、1群雌雄各64匹

開始時体重 雄: 112~194g、雌: 109~163g

試験構成を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	50	250	1000
雄	発がん試験群 (2年間投与)	52	52	52	52
	53週時中間屠殺群	12	12	12	12
雌	発がん試験群 (2年間投与)	52	52	52	52
	53週時中間屠殺群	12	12	12	12

投与期間 : 104週間 (2003年1月14~30日に投与を開始した)

投与方法 : 検体を飼料中に 0、50、250 および 1000 ppm の濃度で混和し、104週間にわたって摂食させた。また、53週時に雌雄各群 12匹を屠殺した。

<用量設定根拠>

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。

104週時の生存率を表1に示した。生存率に投与の影響は認められなかった。

表1. 生存率

投与量 (ppm)	0	50	250	1000
雄の生存率 (%) <sup>a</sup>	27/52 (52)	25/52 (48)	29/52 (56)	21/52 (40)
Kaplan-Meier の生存率の推定 <sup>b</sup>	0.52	0.50	0.60	0.42
雌の生存率 (%) <sup>a</sup>	23/52 (44)	31/52 (60)	32/52 (62)	30/52 (58)
Kaplan-Meier の生存率の推定 <sup>b</sup>	0.44	0.62	0.77	0.57

a: 発がん性試験群、最終屠殺時の生存率

b: 発がん性試験群に53週中間屠殺群を含めた推定生存率

Kaplan-Meier の生存率について統計解析 Logrank test (Peto & Pike, 1973)を実施し、有意差なし

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

一般状態の観察；全動物について一般状態および行動の変化（ケージ脇からの観察も含む）を 1 日 2 回観察し、詳細な症状観察を毎週 1 回実施した。  
投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を試験 15 週までは毎週 1 回、その後は 2 週間毎に測定した。

1000ppm 群の雄では、試験開始後 3 か月間および試験 67 週から 103 週まで体重および体重増加量が対照群に比べて有意に低下し、体重および体重増加量はそれぞれ約 4%、最大 7%の低値を示した。

1000ppm 群の雌、50 および 250ppm 群の雌雄では投与に関連した体重変化は認められなかった。

表 2-a. 体重変化

性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	50	250	1000	50	250
1 週	100	100	100	101	101	100
7 週	100	100	98 ↓	101	99	100
14 週	99	99	97 ↓↓	100	99	101
53 週	100	100	99	101	101	100
67 週	101	99	97 ↓	100	99	100
79 週	99	98	96 ↓↓	101	100	100
105 週	98	97	96 ↓	103	103	100

表中の数値は対照群に対する変動率（%、5 捨 6 入）で示した  
統計解析：Student's t-test, ↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01

表 2-b. 累積体重増加量

性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	50	250	1000	50	250
2 週	101	102	96 ↓	103	105	109
7 週	100	100	97 ↓	103	99	100
14 週	99	99	96 ↓↓	101	100	102
53 週	100	100	98	101	102	100
67 週	101	98	96 ↓	100	100	100
79 週	100	97	95 ↓↓	101	100	100
105 週	97	97	94	103	104	101

表中の数値は対照群に対する変動率（%、5 捨 6 入）で示した  
統計解析：Student's t-test, ↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01

摂餌量および食餌効率；摂餌量は最初の 14 週間は毎週、16 週、その後は 4 週間毎に測定し、1 匹あたりの摂餌量 (g/日) を算定した。また食餌効率（飼料 100g あたりの体重増加量）を算出した。

摂餌量については、雌雄とも投与に関連した影響は認められなかった。

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

1000ppm 群の雌雄では試験 1 週に摂餌量が対照群に比べて有意な増加を示したが、その差はわずかであった。

食餌効率については、1000ppm 群の雄で試験 1~4 週、5~8 週および 1~13 週間の食餌効率に有意な低下がみられた。

1000ppm 群の雌、50 および 250ppm 群の雌雄では、食餌効率に投与に関連した変動は認められなかった。

表 3. 摂餌量および食餌効率

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	250	1000	0	50	250	1000
摂餌量	1 週	100	102	102	104 ↑↑	100	100	103	104 ↑↑
	14 週	100	99	100	101	100	101	105 ↑	101
	28 週	100	100	100	101	100	100	105	101
	52 週	100	102	104 ↑	100	100	102	105	103
	76 週	100	100	100	98	100	99	101	100
	104 週	100	95	101	93	100	104	106	102
食餌効率 (g growth/100g food)									
1~4 週		23.81 (100)	23.64 (99)	23.74 (100)	22.57 ↓↓ (95)	14.58 (100)	14.58 (100)	14.25 (98)	14.41 (99)
5~8 週		11.58 (100)	11.44 (99)	11.27 (97)	10.75 ↓↓ (93)	5.60 (100)	5.86 (105)	5.50 (98)	5.22 (93)
9~13 週		5.34 (100)	5.04 (94)	4.99 (93)	4.98 (93)	2.10 (100)	1.93 (92)	2.12 (101)	2.62 (125)
1~13 週		12.77 (100)	12.64 (99)	12.54 (98)	12.15 ↓↓ (95)	7.12 (100)	7.15 (100)	6.96 (98)	7.21 (101)

摂餌量は対照群に対する変動率 (%、5 捨 6 入) で示した

食餌効率は実数と変動率 (%) で示した

統計解析: Student's t-test, ↑:p<0.05, ↑↑↓p<0.01

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は、表 4 のとおりであった。

表 4. 検体摂取量

投与量(ppm)		50	250	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	3.0	15.2	61.3
	雌	3.5	17.6	69.7

眼科学的検査; 投与開始前には全動物について、試験 51 週時および試験終了時 (100 週または 101 週) に対照群および最高投与の 1000ppm 群の動物について眼科学的検査を実施した。

投与に関連した眼科検査所見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。

機能観察総合検査（詳細な症状観察および定量的検査）；試験 50 週時に中間屠殺動物を対象として、以下の項目の測定を行った。

ホームケージ内観察：異常行動（旋回、頭を振る、上方探索、後方歩行、横転、肢を振る）、異常発声

ケージからの取り出し時の観察：接近反応、接触反応、異常発声

アリーナ内観察：活動性、昏睡、衰弱、円背位、異常行動（旋回、頭を振る、上方探索、後方歩行、横転、肢を振る）、痙攣（強直性、間代性）、異常発声、運動失調、振戦、安定性の低下、歩行異常、開脚歩行、つま先歩行、肢機能の低下（前肢、後肢）、脊椎の上方湾曲、脊椎の下方湾曲、立毛、横腹のくびれ、身づくろいされていない外観、尿失禁、下痢

動物を手にとっての観察：接触反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚の色（蒼白、充血、チアノーゼ）、身づくろいされていない外観、体温上昇、体温下降、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常（呼吸数、呼吸深大、強制呼吸、喘ぎ呼吸、不規則呼吸、呻呟音、喘鳴、ラッセル音）、痩せ、横腹のくびれ、脱水、腹部緊張、尿失禁、下痢

反射試験：正向反射、音に対する反応、開脚反応、視覚性置き直し反応、瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射（眼瞼反射がみられない場合のみ）、耳介反射、屈曲反射（後足撤去反射）

定量的検査：握力測定（前肢および後肢）、着地開脚幅測定、tail flick 潜時（刺激からの尾回避時間）

その他に観察される全ての症状

機能観察総合検査（詳細な症状観察および定量的検査）に投与に関連した所見は認められなかった。

自発運動量；試験 50 週時に中間屠殺動物を対象として、自動測定装置を用いて自発運動量（5 分単位で 50 分間）を測定した。

自発運動量に投与の影響は認められなかった。

50 および 250ppm 群では、自発運動量測定中間時に（50ppm 群雄では 6-10 分、250ppm 群の雄では 6-10 分および 41-45 分、250ppm 群の雌で 21-25 分）、対照群に比べて統計学的有意差がみられたが、1000ppm 群では影響がなく、単発性の変化であったことから偶発的なものと考えられた。

血液学的検査；試験 14、27、53 および 79 週時に雌雄各群 13 匹を対象として尾静脈から採血し、また 53 週時の中間屠殺群および投与終了時には生存した全動物から心穿刺により血液を採取し、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 0.11M クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として用いた。

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。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、総白血球数、白血球分類 (絶対数)、血小板数、赤血球形態、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

表 5 に対照群と比べて有意差がみられた項目を示した。

投与に関連した変化として、1000ppm 群の雌雄では、MCV および MCH の軽度な低下がみられた。

その他にも雌雄ともに対照群と比較して統計学的に有意な変化がみられたが、変化の程度が小さいこと、単発的な変化であること、用量に依存した変化ではないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 5. 血液学的検査結果

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		50	250	1000	50	250	1000
14 週	赤血球数						103↑
	ヘモグロビン濃度			97↓↓			
	MCV			97↓↓			98↓
	MCH			96↓↓			97↓↓
	血小板数			108↑			
	好中球数	124↑					
27 週	赤血球数						103↑
	MCV			96↓↓			97↓↓
	MCH			97↓↓			96↓↓
53 週 中間 屠殺	赤血球数			106↑↑			
	ヘモグロビン濃度						97↓
	MCV			96↓↓			
	MCH			95↓↓			
	MCHC						98↓
	血小板数					90↓↓	
	好酸球数			72↓			
53 週	MCV			97↓↓			98↓
	MCH			97↓↓			97↓↓
	好塩基球数					50↓	
	好酸球数					82↓	82↓
79 週	ヘモグロビン濃度			92↓			
	ヘマトクリット値			93↓			
	MCV			97↓↓			98↓
	MCH			95↓↓		97↓	97↓↓
	MCHC			98↓			
105 週 屠殺	MCV	107↑					
	MCH	106↑					95↓
	総白血球数	274↑					

統計解析 ; Student'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 (%、5 捨 6 入) 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。

血液生化学的検査；試験 14、27、53 および 79 週時では雌雄各群 13 匹を対象として尾静脈から採血し、また 53 週時の中間屠殺群および投与終了時に生存した全動物から心穿刺により血液を採取し、得られた血漿（抗凝固剤としてヘパリンを使用）を用いて以下の項目について検査した。

尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、A/G 比、アルカリホスファターゼ（ALP）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、アスパラギン酸トランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、クレアチンキナーゼ、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロール

表 6 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

投与の影響として、1000ppm 群で、GGT の増加が雄の 53~105 週に、ALP の低下が雄で試験前半に、雌では試験期間を通して認められた。また、総タンパクの増加が 1000ppm 群雄でみられた。

250ppm 群の雌では、14 週および 53 週時に ALP の低下がみられたが、その他の検査時期には影響がみられなかったことから、偶発的変化と考えられた。

1000ppm 群の雄で ALT および総ビリルビン、雌雄で ALT が低下したが、14 週時のみの変化であり、継続しなかったことから偶発的変化と考えられた。

その他にも統計学的有意差が認められたが、用量反応と関連性がみられなかったこと、単発的な変動であることから、投与に関連した変化で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. 血液生化学的検査結果

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		50	250	1000	50	250	1000
14 週	アルブミン	98↓		102↑			
	総タンパク			103↑			
	総ビリルビン			92↓			
	アルカリホスファターゼ			81↓		89↓	85↓↓
	ALT			82↓			
	AST			81↓			86↓↓
	ナトリウム	100↓	99↓			99↓	
	クロール		99↓				
	カルシウム		103↑				
	リン					90↓	
27 週	アルブミン			104↑			
	トリグリセライド			146↑			
	アルカリホスファターゼ			77↓↓			
	ナトリウム					101↑	
	カリウム					94↓	
	クロール					101↑	
53 週 中 間 屠 殺	アルブミン			107↑			
	総タンパク		103↑	106↑			
	コレステロール					89↓	
	GGT			147↑			
	アルカリホスファターゼ						76↓↓
53 週	尿素	118↑					
	コレステロール			118↑			
	トリグリセライド			128↑			
	アルカリホスファターゼ					78↓↓	71↓↓
	GGT			131↑			
	ALT	66↓					
	クレアチニンキナーゼ					151↑	
	ナトリウム					99↓	
79 週	アルブミン				103↑		
	GGT			145↑		112↑	124↑
	ALT					126↑	
	AST					145↑	
	ナトリウム				101↑	101↑	
	カリウム		106↑	110↑			
	クロール				101↑		
105 週 屠 殺	グルコース			85↓			
	アルカリホスファターゼ						64↓↓
	GGT			165↑			

表中の数値は対照群に対する変動率(%, 5捨6入)を示す  
統計解析: Student's t-test, ↓: p<0.05, ↑↑: p<0.01

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

尿検査 ; 試験 13、26、52、78 週時および 104 週時に、雌雄各群 13 匹を対象として、一夜尿 (約 16-18 時間) を採取し、以下の項目について検査した。

外観、色調、尿量、比重、pH、糖、蛋白、ケトン体、ビリルビン、潜血、尿沈渣

尿検査に投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量 ; 試験 53 週および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、体重比および補正重量を算出した。

副腎、脳、心臓、脾臓、腎臓、肝臓、精巣上体、精巣、卵巣、子宮 (頸部を含む)、胸腺

表 7 に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

<53 週時中間屠殺> :

投与の影響として、肝臓重量の増加が 1000ppm 群の雌雄および 250ppm 群の雌で認められ、1000ppm 群の補正重量では雄で 10%、雌で 14%、250ppm 群の雌で 10% の高値であった。

腎臓重量の増加が 250 および 1000ppm 群の雌で認められた。

脾臓重量の増加が 50ppm 群の雄で認められたが、これ以上の投与量で影響がみられていないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

<104 週時最終屠殺> :

投与の影響として、1000ppm 群の雌雄で肝臓重量が増加した。

卵巣重量は、きわめて高値であった 2 例 (卵巣腫瘍が認められた 50ppm 群 1 例および子宮腺癌の卵巣転移が認められた 250ppm 群 1 例) を除いて統計解析したところ、1000ppm 群で対照群に比べて高値を示した。しかし、群平均値 (対照群 ; 0.093g、50ppm ; 0.102g、250ppm ; 0.104g、1000ppm ; 0.112g) は、背景データの範囲内 (平均値 ; 0.0839~0.132g、n=159、1994~2000 年) であったため、投与の影響ではないと考えられた。また、53 週時の中間屠殺における卵巣重量は、対照群との間に差は認められなかった。

脾臓重量は、雄の 25ppm 群で有意差を示し、大きな標準偏差が得られたため、影響をもたらしたと考えられた脾臓腫瘍 (大顆粒球性白血病) ならびにきわめて高値であった対照群 1 例を除いて統計解析をした。その結果、対照群と投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。従って、25ppm 群雄にみられた変化は偶発的なものと考えられた。

雌の 1000ppm 群の脳重量は、対照群に比べて低下したが、その程度は 2% と軽度であり、群平均値 (1000ppm ; 2.11g) は背景データの範囲内 (平均値 ; 2.07~2.13g、n=271、1992~2000 年) にあったことから、投与に関連しない変化と考えられた。

その他にも統計学的有意差がみられたが、孤立性の変動であ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。

表 7. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄			雌			
	投与量(ppm)		50	250	1000	50	250	1000	
53 週	最終体重		99	103	97	101	100	96	
	腎臓	実重量					105	104	
		補正重量					106↑	107↑	
		体重比					105	108↑	
	肝臓	実重量			106		110	110↑	
		補正重量			110⇐		110↑	114⇐	
		体重比			109⇐		109↑	109⇐	
	脾臓	実重量	109						
		補正重量	109↑						
		体重比	109↑						
	105 週	最終体重		98	97	96	102	103	101
		脳	実重量						98
補正重量								98↓	
体重比								98	
心臓		実重量	93↓						
		補正重量	92↓						
		体重比	96						
肝臓		実重量			105			112↑	
		補正重量			107			111↑	
		体重比			108↑			112⇐	
脾臓		実重量	236⇐						
		補正重量	238⇐						
		体重比	249⇐						
卵巢 a		実重量						120↑	
		補正重量						120↑	
		体重比						121↑	

統計解析：Student'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(%, 5捨6入)を示す

補正重量：最終体重値を共変量として調整した平均値

a：外れ値(卵巢腫瘍)の2例(50および250ppm群各1例)を除外した後の統計解析結果

肉眼的病理検査；試験 53 週および投与終了時の全生存動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。53 週時中間屠殺群では、雌雄とも投与に関連する肉眼的所見は認められなかった。発がん性試験と 53 週中間屠殺を含めた全試験動物を対象にした場合、投与に関連した変化として、雄では、腎臓の腫大、蒼白化、嚢胞および表面粗造、またはこれらの組み合わせの発現頻度が 1000ppm 群で増加した(表 8)。

表 8. 雄の腎臓の肉眼的所見

性 別	雄			
	0	50	250	1000
投 与 量 (ppm)				
検 査 動 物 数	64	64	64	64
腎 臓				
腫 大	2	4	4	6
蒼 白 化	4	5	5	5
表 面 粗 造	5	4	8	13
蒼 白 化/表 面 粗 造 +/- 嚢 胞	9	12	9	14
嚢 胞 (単一または複数)	3	3	4	7

Fisher's exact test で有意差なし(申請者が計算した)

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。

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。

脾臓、骨（大腿骨、後膝関節含む）、骨髄（大腿骨）、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、胸骨（骨髄を含む）、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、膵臓、肝臓、咽頭、喉頭、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、子宮（頸部を含む）、陰、卵巣、卵管、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脳（大脳、小脳、脳幹）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、眼（網膜、視神経）、眼窩外涙腺、ハーダー腺、皮膚、乳腺（雌）、鼻、随意筋および腫瘤を含む肉眼的病変部を検査した。

(1) 非腫瘍性病変：

表 13 に主な非腫瘍性病変を示した。また、表 9 には、投与に起因すると考えられた所見を示した。

<53 週中間屠殺群> (表 13-a)

肝臓；門脈周囲性に肝細胞好酸性変化の頻度増加が雌の 250ppm 群および 1000ppm 群で認められた。雄では 1000ppm 群で 2/12 例に肝細胞好酸性変化が認められた。

<発癌性試験群（105 週最終屠殺および死亡動物）> (表 13-b および 13-c)

肝臓；雌雄とも肝臓に肝細胞好酸性変化は認められなかった。

腎臓；慢性腎症の程度増強が 1000ppm 群雄で認められた。

大腿骨および胸骨；線維性骨異栄養症が 1000ppm 群雄で高頻度に認められた。

上皮小体；過形成が 1000ppm 雄で高頻度に認められた。

また、顕著な慢性腎症に加えて大腿骨および胸骨の線維性骨異栄養症および上皮小体の過形成が併発してみられた動物は、対照群に比べて 1000ppm 群の雄で高頻度であった（表 10）。

表 9. 投与に関連した所見

性 別	雄			
	0	50	250	1000
投 与 量 (ppm)				
検 査 動 物 数	64	64	64	64
腎 臓： 慢性腎症	61	61	63	64
軽微	21	17	18	21
軽度	16	18	15	9
中等度	9	9	12	10
顕著	15	17	18	24
大腿骨： 線維性骨異栄養症	5	5	6	12*
胸 骨： 線維性骨異栄養症	5	3	1	9
上皮小体： 過形成	10	9	6	15

統計解析：Mann-whitney U test、\*：P < 0.05

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

表 10. 雄の慢性腎症（顕著）、骨病変および上皮小体過形成の合併症

性 別	雄			
	0	50	250	1000
投 与 量 (ppm)				
検 査 動 物 数	64	64	64	64
顕著な慢性腎症の発現数	15	17	18	24
慢性腎症、骨病変、上皮小体過形成 合併症の発現数	3	3	1	11

慢性腎症の程度増強、線維性骨異栄養症および上皮小体過形成の発生頻度が増加したことはともに関連した変化であり、自然発生性の慢性腎症が発現するラットに高頻度にみられることが明らかとなっている。

腎臓はホルモン支配下で血漿カルシウムの恒常性を維持する一翼を担っており、腎障害によりこの調節機能が失われると、カルシウムの恒常性の維持に関連する部位、すなわち上皮小体や骨などに影響がみとめられ、腎性二次性上皮小体機能亢進が誘発される。本試験では、高用量投与による慢性腎症の進展に伴い、カルシウムの恒常性が保たれなくなった動物では、上皮小体の機能亢進が引き起こされ、上皮小体過形成が生じ、またカルシウムを補正するために骨からのカルシウム吸収が増すために、骨は上皮小体ホルモンの過剰により線維性骨炎を生じたものと考えられる。

1000ppm 群では、雌で肝細胞の脂肪空胞化および増殖性胆管炎の発生頻度の減少、雄でハーダー腺の変性の発生頻度の減少、雌で尿細管内の微小結石の発生頻度の増加とその程度増強が認められたが、本系統のラットに観察される一般的なものであり、投与に対する偶発的所見と考えられた。なお、雌でみられた尿細管内の微小結石については、表 13-c（全動物の発生頻度）にグレード別の頻度もあわせて記載した。

その他に観察された変化は、本系統のラットに通常観察される所見であり、それらの発現頻度、分布および組織型のいずれも投与との関連を示唆するものではなかった。

(2) 腫瘍性病変：

表 14 に認められた腫瘍性病変を示した。

腫瘍発生に投与の影響は認められなかった。

子宮内膜間質ポリープの発生頻度減少が 250 および 1000ppm 群の雌でみられた。250 および 1000ppm 群における発現頻度は背景データの範囲内にあったことから、投与に関連しない変化と考えられた（表 11）。

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 11. 子宮内膜間質ポリープ

性 別	雌				背景データ <sup>a</sup> 発現頻度 (%)
	0	50	250	1000	
投与量(ppm)	0	50	250	1000	
検査動物数	64	64	64	64	
子宮内膜間質ポリープ					
途中死亡	3	1	1	0	1/64 - 9/64 (1.6% - 14.1%)
最終屠殺	4	3	0	1	
全動物	7	4	1	1	

Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし

a : 1984年2月から2000年6月までに試験を開始した23試験

膵臓に2例の腺房細胞癌が1000ppm群の雄に認められた。本系統ラットの背景データをみると発現頻度は少数例であるものの腺房細胞癌の発生はみられている(表12-a)。また、同試験機関で実施し、腺房細胞癌が発現したいくつかの試験事例を表12-bに示したが、本試験での発生例数と同様の発現がみられている。

本試験における腺房細胞癌の発生は、2年の最終屠殺時にのみ認められたものであり、53週時の屠殺動物や途中死亡動物には発生しておらず、発現時期の早期化もなかった。このことから、膵臓の腺房細胞癌の発生は、投与に起因した変化ではないと判断した。なお、本試験では膵臓に良性腫瘍の発生はなかった。

表 12-a. 膵臓の腺房細胞癌

性 別	雄				雌			
	0	50	250	1000	0	50	250	1000
投与量(ppm)	0	50	250	1000	0	50	250	1000
検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
腺房細胞癌								
途中死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
最終屠殺	0	0	0	2	0	0	0	0
全動物	0	0	0	2	0	0	0	0
背景データ <sup>a</sup> 発現頻度(%)	0/123 - 1/64 <sup>b</sup> (0% - 1.6%)				0/123 - 0/63 (0% - 0%)			

Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし

a : 1984年2月から2000年6月までに試験を開始した23試験

b : 23試験のうち2試験の対照群に腺房細胞癌の発生がみられた

表 12-b. 同試験機関で実施し、膵臓の腺房細胞癌が発生した試験例

性 別	雄			
	対照群	低用量	中用量	高用量
試験開始 / 投与量				
1987年11月	0/64	1/64	0/64	0/64
1988年6月	0/54	-	-	1/64
1992年5月	1/64	0/64	2/64	0/64
1996年4月	0/63	0/48	1/38	0/63
1998年2月	0/64	0/63	1/64	0/64

- : 病理組織検査は実施していない

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。

その他に認められた腫瘍の発生は、対照群と投与群との間に差異はなく、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。

以上の結果から、本剤を 50、250 および 1000ppm の用量で 2 年間混餌投与した影響として、1000ppm 群では、体重増加量および食餌効率の低下、赤血球、腎臓および肝臓への影響が認められた。赤血球への影響として 1000ppm 群雌雄で MCV および MCH の低下がみられた。

腎臓への影響として、1000ppm 群の雄で、慢性腎症の程度の進行とともに大腿骨および胸骨の線維性骨異栄養症および上皮小体過形成の発生頻度が増加し、これら 3 病変をあわせもつ動物数も他の群より高頻度であった。

肝臓への影響として、GGT の持続的増加、アルブミンおよび総タンパクの増加、53 週時の雌雄および 105 週時の雌に肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的所見として 53 週時の雌雄で門脈周囲の肝細胞に好酸性変化がみられた。

250 および 1000ppm 群の雌では、53 週時に腎臓重量増加がみられたが、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、雌の腎臓における毒性学的意義はないものと考えられた。

250ppm 群では、雌で 53 週時に肝臓重量の増加、門脈周囲の肝細胞に好酸性変化がみられたが、肝臓重量増加の程度が小さいこと（10%）、GGT の変化がみられていないこと、また、2 年間の最終屠殺時において肝臓重量の増加がないこと、投与に関連した病理組織学的所見も認められなかったことから、この群の肝臓における変化は有害ではないと考えられた。

腫瘍性病変に投与の影響は認められなかった。

したがって、無毒性量は 250 ppm（雄：15.2 mg/kg/day、雌：17.6 mg/kg/day）であると判断された。また、発がん性はないものと考えられた。

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

表 13-a. 認められた主な非腫瘍性病変－53 週中間屠殺動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	50	250	1000	0	50	250
53 週 中 間 屠 殺 動 物	検査動物数	(12)	(12)	(12)	(12)	(11)	(12)	(12)	(11)
	肺 : 出血	1	0	1	2	0	0	0	0
	肝 : 胆管増殖 (増生)	8	11	10	7	8	8	7	5
	肝の炎症	11	12	11	10	2	2	2	1
	クッパー細胞色素沈着	2	5	5	5	1	0	0	0
	門脈周囲細胞質好酸性変化	0	0	0	2	3	2	6	5
	膵 : 腺房細胞萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵 : 腺房細胞過形成	0	0	0	2	0	0	0	0
	心 : 退行性心筋変性	6	6	4	8	0	2	0	1
	腎 : 水腎症 (片側性)	1	0	0	0	0	0	0	0
	慢性腎症	11	11	11	12	1	4	3	2
	好酸性円柱出現	1	0	1	0	3	3	1	3
	尿細管内の微小結石	0	0	0	0	11	11	12	11
	腎盂尿結石形成	1	1	0	0	0	0	0	0
	移行上皮過形成	0	0	1	0	0	0	3	1
	間質単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣 : 片側性の精細管変性	1	3	0	4	—	—	—	—
	前立腺 : 前立腺炎	2	0	2	2	—	—	—	—
	子宮 : 腺拡張	—	—	—	—	1	1	4	3
	坐骨神経 : 脱髄	12	12	11	11	5	9	7	8
	下垂体 : 嚢胞	4	5	5	4	2	3	3	2
	限局性細胞変化	1	1	0	1	0	3	0	3
	血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
	色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	1
	副腎 : 血管拡張	0	0	0	0	5	6	6	6
	皮質空胞化	0	2	1	1	0	0	1	0
	甲状腺 : 扁平嚢胞	1	2	3	1	1	0	1	3
	C-細胞過形成	0	1	0	1	0	1	0	0
	眼 (網膜、視神経含む) :								
	網膜変性 (片側)	0	1	2	0	3	0	0	0
	網膜変性 (両側)	6	7	5	4	6	12	10	7
	ハーダー腺 : 単核細胞浸潤	2	1	0	0	0	0	0	0
ポルフィリン増加	0	1	0	0	0	0	0	0	
涙腺 : ハーダー腺の変性	6	7	8	6	1	1	0	0	
単核細胞浸潤	0	0	1	3	1	1	1	2	
皮膚 : 棘細胞増生/角化亢進	1	0	1	0	0	0	0	0	
上皮の壊死/炎症	0	1	0	0	0	0	0	0	

統計処理は、全動物について Mann-whitney U test を実施した。

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

表 13-b. 認められた主な非腫瘍性病変－途中屠殺動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	50	250	1000	0	50	250	1000
	検査動物数	(25)	(27)	(23)	(31)	(30)	(21)	(20)	(23)
途	肺 : 肺泡マクロファージ浸潤	2	1	2	2	2	2	1	2
	出血	3	1	2	1	2	0	0	2
中	肝 : 胆管増殖 (増生)	22	23	21	26	25	16	15	14
	肝の炎症	3	3	2	2	3	1	0	1
死	クッパー細胞色素沈着	0	0	0	1	1	0	0	0
	肝細胞脂肪空胞化	5	5	4	7	9	6	5	2
亡	肝海綿状変性	6	9	7	6	1	1	0	0
	肝細胞壊死	0	1	1	1	2	3	1	1
動	膵 : 腺房細胞萎縮	3	7	2	1	2	1	1	1
	腺房細胞過形成	5	7	4	10	0	0	0	0
物	島細胞過形成	0	1	0	1	0	0	0	0
	心 : 退行性心筋変性	19	18	17	25	7	6	12	8
動	腎 : 水腎症 (片側性)	1	1	0	1	0	0	2	0
	水腎症 (両側性)	1	0	0	0	1	1	1	0
物	慢性腎症	23	26	23	31	19	8	11	12
	好酸性円柱出現	0	0	0	0	5	7	6	3
動	尿細管内の微小結石	0	0	0	0	21	10	15	22
	腎盂尿結石形成	1	0	0	4	6	2	3	3
物	移行上皮過形成	1	0	1	1	3	0	1	3
	尿細管色素沈着	1	0	0	0	1	0	1	0
動	間質単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	1	1
	精巢 : 片側性の精細管変性	3	4	5	6	—	—	—	—
物	両側性の精細管変性	12	12	8	13	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成	0	0	1	1	—	—	—	—
動	前立腺 : 前立腺炎	5	12	5	8	—	—	—	—
	子宮 : 腺拡張	—	—	—	—	9	7	6	9
物	子宮内膜色素沈着	—	—	—	—	1	0	0	1
	脳 : 水頭症	1	2	0	1	1	3	2	5
動	坐骨神経 : 脱髄	25	27	23	31	28	19	20	21
	脾 : 髓外造血亢進	6	6	5	4	7	1	5	5
物	ヘモジデリン沈着	2	2	1	2	10	5	1	5
	下垂体 : 嚢胞	10	7	12	13	3	3	2	2
動	限局性細胞変化	3	1	1	4	0	1	1	0
	副腎 : 血管拡張	5	9	4	9	26	16	19	22
物	単核細胞浸潤	1	1	2	0	0	0	0	0
	皮質空胞化	7	10	11	12	0	0	1	0
動	皮質色素沈着	0	0	1	0	1	0	0	1
	髓質過形成	1	4	0	6	0	0	0	0

統計処理は、全動物について Mann-whitney U test を実施した。

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

表 13-b. 認められた主な非腫瘍性病変－途中屠殺動物（続き）

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	50	250	1000	0	50	250	1000
	検査動物数	(25)	(27)	(23)	(31)	(30)	(21)	(20)	(23)
途	甲状腺：扁平嚢胞	4	5	1	5	1	1	4	2
	傍濾胞細胞過形成	1	0	1	8	1	0	0	1
中	C-細胞過形成	2	6	1	3	2	4	0	2
	上皮小体：過形成	6	5	2	12	0	0	0	0
死	限局性過形成	0	0	0	2	1	0	0	0
	眼（網膜、視神経含む）： 白内障	7	7	4	6	13	8	9	6
亡	網膜変性（片側）	4	5	5	5	5	3	1	6
	網膜変性（両側）	13	8	5	10	20	7	14	13
動	ハーダー腺：単核細胞浸潤	1	1	1	0	3	0	0	1
	ポルフィリン増加	2	0	0	0	0	1	0	0
物	涙腺：ハーダー腺の変性	21	22	16	24	0	3	0	0
	単核細胞浸潤	6	6	3	6	1	1	2	2
	胸骨：線維性骨異栄養症	5	3	1	8	0	0	0	0
	大腿骨（後膝関節含む）： 線維性骨異栄養症	5	5	4	11	0	0	0	0
	皮膚：棘細胞増生/角化亢進	2	0	2	2	0	1	0	0
	上皮の壊死/炎症	1	1	2	2	0	0	2	0

統計処理は、全動物について Mann-whitney U test を実施した。

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

表 13-c. 認められた主な非腫瘍性病変－最終屠殺動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	50	250	1000	0	50	250	1000
	検査動物数	(27)	(25)	(29)	(21)	(23)	(31)	(32)	(30)
最 終 屠 殺 動 物	肺 : 肺泡マクロファージ浸潤	1	0	0	4	2	3	1	5
	出血	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝 : 胆管増殖 (増生)	25	22	29	18	22	31	31	26
	肝の炎症	5	3	6	4	2	4	3	1
	クッパー細胞色素沈着	0	0	1	1	0	0	0	0
	肝細胞脂肪空胞化	3	3	4	6	3	2	0	2
	肝海綿状変性	11	12	12	6	0	0	0	0
	膵 : 腺房細胞萎縮	3	5	5	3	2	2	1	2
	腺房細胞過形成	7	8	8	8	0	1	0	0
	島細胞過形成	1	0	2	0	0	0	0	1
心 : 退行性心筋変性	24	23	24	20	15	21	20	21	
腎	水腎症 (片側性)	2	1	1	0	1	0	0	1
	水腎症 (両側性)	1	0	0	0	0	1	1	0
	慢性腎症	27	24	29	21	18	25	24	26
好酸性円柱出現	好酸性円柱出現	0	0	0	0	2	4	5	1
	尿細管内の微小結石	0	0	0	0	22	26	28	29
	腎盂尿結石形成	2	0	3	1	5	11	8	8
移行上皮過形成	移行上皮過形成	0	1	1	2	4	8	11	4
	尿細管色素沈着	0	0	0	0	2	7	3	5
	間質単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	2	0	1
精巢	精巢 : 片側性の精細管変性	9	9	7	7	—	—	—	—
	両側性の精細管変性	2	5	6	4	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成	2	0	3	2	—	—	—	—
前立腺 : 前立腺炎	1	1	5	5	—	—	—	—	
子宮	子宮 : 腺拡張	—	—	—	—	6	8	11	8
	子宮内膜色素沈着	—	—	—	—	4	6	3	7
	子宮内膜過形成 (嚢胞状)	—	—	—	—	6	6	1	4
脳 : 水頭症	0	0	0	0	0	0	1	0	
坐骨神経 : 脱髄	27	25	29	21	23	31	32	30	
脾	脾 : 髄外造血亢進	0	4	3	1	1	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	1	0	4
下垂体	下垂体 : 嚢胞	16	14	15	13	5	3	6	4
	限局性細胞変化	0	5	3	3	1	1	0	4
	血管拡張	0	0	0	0	2	2	3	1
	色素沈着	0	0	0	0	2	4	1	2

統計処理は、全動物について Mann-whitney U test を実施した。

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

表 13-c. 認められた主な非腫瘍性病変—最終屠殺動物（続き）

検査 時期	性 別	雄				雌			
		0	50	250	1000	0	50	250	1000
	投与量 (ppm)	0	50	250	1000	0	50	250	1000
	検査動物数	(27)	(25)	(29)	(21)	(23)	(31)	(32)	(30)
最 終 屠 殺 動 物	副腎：血管拡張	0	5	2	2	22	31	32	30
	単核細胞浸潤	0	1	1	1	0	2	1	0
	皮質空胞化	21	20	18	13	5	0	4	3
	皮質色素沈着	0	1	3	1	2	3	0	2
	髄質過形成	4	2	5	2	0	0	0	0
	甲状腺：扁平嚢胞	1	0	3	3	1	3	2	1
	傍濾胞細胞過形成	4	4	1	1	0	1	0	0
	C-細胞過形成	3	5	4	0	0	3	5	0
	上皮小体：過形成	4	4	4	3	0	0	0	0
	限局性過形成	4	2	2	0	0	0	0	0
	眼（網膜、視神経含む）： 白内障	14	11	11	8	12	17	16	17
	網膜変性（片側）	2	6	2	3	3	3	5	1
	網膜変性（両側）	7	9	13	5	19	23	22	25
	ハーダー腺：単核細胞浸潤	0	1	0	2	3	1	3	6
	ポルフィリン増加	0	0	1	0	0	0	0	0
	涙腺：ハーダー腺の変性	25	21	27	16	0	0	0	0
	単核細胞浸潤	16	13	18	12	6	3	8	2
	胸骨：線維性骨異栄養症	0	0	0	1	0	0	0	0
	大腿骨（後膝関節含む）： 線維性骨異栄養症	0	0	2	1	0	0	0	0
	皮膚：棘細胞増生/角化亢進	0	1	1	0	0	0	0	1
上皮の壊死/炎症	0	1	2	0	0	0	0	0	

統計処理は、全動物について Mann-whitney U test を実施した。

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

表 13-d. 認められた主な非腫瘍性病変—全動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		0	50	250	1000	0	50	250	1000
	投与量 (ppm)								
	検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
全 動 物	肺 : 肺胞マクロファージ浸潤	3	1	2	6	4	5	2	7
	出血	5	1	3	3	2	0	0	2
	肝 : 胆管増殖 (増生)	55	56	60	51	55	55	53	45**
	肝の炎症	19	18	19	16	7	7	5	3
	クッパー細胞色素沈着	2	5	6	7	2	0	0	0
	門脈周囲細胞質好酸性変化	0	0	0	2	3	2	6	5
	肝細胞脂肪空胞化	8	8	8	13	12	8	5	4*
	肝海綿状変性	17	21	19	12	1	1	0	0
	肝細胞壊死	0	1	1	1	2	3	1	1
	膵 : 腺房細胞萎縮	6	12	7	5	4	3	2	3
	腺房細胞過形成	12	15	12	20	0	1	0	0
	島細胞過形成	1	1	2	1	0	0	0	1
	心 : 退行性心筋変性	49	47	45	53	22	29	32	30
	腎 : 水腎症 (片側性)	4	2	1	1	1	0	2	1
	水腎症 (両側性)	2	0	0	0	1	2	2	0
	慢性腎症	61	61	63	64	38	37	38	40
	好酸性円柱出現	1	0	1	0	10	14	12	7
	尿細管内の微小結石 軽微 軽度 中等度 顕著	0	0	0	0	54 (44) <sup>a</sup> (10)	47 (41) (4) (2)	55 (45) (9) (1)	62** (35) (26) (1)
	腎盂尿結石形成	4	1	3	5	11	13	11	11
	移行上皮過形成	1	1	3	3	7	8	15	8
	尿細管色素沈着	1	0	0	0	3	7	4	5
	間質単核細胞浸潤	0	0	0	0	3	2	1	2
	精巣 : 片側性の精細管変性	13	16	12	17	—	—	—	—
	両側性の精細管変性	14	17	14	17	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成	2	0	4	3	—	—	—	—
	前立腺 : 前立腺炎	8	13	13	15	—	—	—	—
	子宮 : 腺拡張	—	—	—	—	16	16	21	20
子宮内膜色素沈着	—	—	—	—	5	6	3	8	
子宮内膜過形成 (嚢胞状)	—	—	—	—	6	6	1	4	
脳 : 水頭症	1	2	0	1	1	3	3	5	
坐骨神経 : 脱髄	64	64	63	63	56	59	59	59	
脾 : 髄外造血亢進	6	10	8	5	8	1**	5	5	
ヘモジデリン沈着	2	2	1	2	10	6	1**	9	
下垂体 : 嚢胞	30	26	32	30	10	9	11	8	
限局性細胞変化	4	7	4	8	1	5	1	7	
血管拡張	0	0	0	0	2	2	3	2	
色素沈着	0	0	0	0	2	5	1	3	

a : ( ) 内はグレードごとの発生頻度、統計解析 : Mann-whitney U test、\* : P < 0.05、\*\* : P < 0.01

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

表 13-d. 認められた主な非腫瘍性病変－全動物（続き）

検査 時期	性 別	雄				雌			
		0	50	250	1000	0	50	250	1000
	投与量 (ppm)	0	50	250	1000	0	50	250	1000
	検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
全 動 物	副腎：血管拡張	5	14*	6	11	53	53	57	58
	単核細胞浸潤	1	2	3	1	0	2	1	0
	皮質空胞化	28	32	30	26	5	0	6	3
	皮質色素沈着	0	1	4	1	3	3	0	3
	髄質過形成	5	6	5	8	0	0	0	0
	甲状腺：扁平嚢胞	6	7	7	9	3	4	7	6
	傍濾胞細胞過形成	5	4	2	9	1	1	0	1
	C-細胞過形成	5	12	5	4	2	8	5	2
	上皮小体：過形成	10	9	6	15	0	0	0	0
	限局性過形成	4	2	2	2	1	0	0	0
	眼（網膜、視神経含む）： 白内障	21	18	15	14	25	25	25	23
	網膜変性（片側）	7	12	9	8	11	6	6	7
	網膜変性（両側）	26	24	23	19	45	42	46	45
	ハーダー腺：単核細胞浸潤	3	3	1	2	6	1	3	7
	ポルフィリン増加	2	1	1	0	0	1	0	0
	涙腺：ハーダー腺の変性	52	50	51	46*	1	4	0	0
	単核細胞浸潤	22	19	22	21	8	5	11	6
	胸骨：線維性骨異栄養症	5	3	1	9	0	0	0	0
	大腿骨（後膝関節含む）： 線維性骨異栄養症	5	5	6	12*	0	0	0	0
皮膚：棘細胞増生/角化亢進	3	1	4	2	0	1	0	1	
上皮の壊死/炎症	1	2	4	2	0	0	2	0	

統計解析：Mann-whitney U test、\*：P<0.05、\*\*：P<0.01

表 14-a. 腫瘍性病変－53 週時中間屠殺動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
53	検査動物数	0	50	250	1000	0	50	250	1000
週	下垂体：前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	4	3
中	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
間	精巣上体：悪性中皮腫 (M)	0	0	1	0	—	—	—	—
屠	甲状腺：C-細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
殺	乳腺：線維腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし

表 14-b. 腫瘍性病変－途中死亡動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
途中死亡動物	検査動物数	0	50	250	1000	0	50	250	1000
	口腔：扁平上皮癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	2
	唾液腺：扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃：悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸：腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	空腸：腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜／大網：悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	盲腸：血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝：肝細胞腺癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0
	脾：腺房細胞腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	島細胞腺腫 (B)	1	0	0	2	0	0	0	0
	島細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	心：悪性心内膜シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	1
	大動脈近傍リンパ節：血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎：脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎間葉性腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣：良性ライディッヒ細胞腫 (B)	3	1	2	0	—	—	—	—
	良性中皮腫 (B)	0	0	1	0	—	—	—	—
	精囊：腺癌 (M)	0	0	0	1	—	—	—	—

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし

表 14-b. 腫瘍性病変－途中死亡動物（続き）

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	50	250	1000	0	50	250	1000
	検査動物数	(25)	(27)	(23)	(31)	(30)	(21)	(20)	(23)
途 中 死 亡 動 物	子宮：内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	3	1	1	0
	腺癌 (M)	—	—	—	—	5	2	4	3
	腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	1	1
	悪性シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	1
	子宮頸部：腺癌 (M)	—	—	—	—	2	2	1	0
	悪性シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	0	2	1
	脳：星状膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	胸腺：良性胸腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体：前葉腺腫 (B)	8	12	7	13	21	14	15	14
	中葉腺腫 (B)	1	0	2	0	0	0	1	0
	前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	髓芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎：良性褐色細胞腫 (B)	3	3	1	2	0	1	0	0
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺：濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	C-細胞腺腫 (B)	0	1	2	1	1	1	1	0
	C-細胞腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺：腺癌 (M)	—	—	—	—	3	0	1	0
	線維腺腫 (B)	—	—	—	—	1	0	1	0
	皮膚：角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	良性毛包上皮腫 (B)	5	1	3	4	1	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下組織：脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性シュワン細胞腫 (M)	1	0	2	2	1	0	0	0
	肉腫 NOS (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔：肉腫 NOS (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肛門：扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	頭蓋：軟骨腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ網内系：リンパ肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0
大顆粒リンパ白血病 (M)	6	3	2	3	4	4	4	6	
組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
原発部位不明：腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし

表 14-c. 腫瘍性病変—最終屠殺動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	50	250	1000	0	50	250	1000
	検査動物数	(27)	(25)	(29)	(21)	(23)	(31)	(32)	(30)
最 終 屠 殺 動 物	口腔：扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肺：腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	唾液腺：腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸：平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝：肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵：腺房細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺房細胞腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	1	0
	島細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0
	心：悪性心内膜シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腋窩リンパ節：血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	1	2	1	1	2	1	1	2
	精巣：良性ライディヒ細胞腫 (B)	3	6	4	4	—	—	—	—
	悪性中皮腫 (M)	1	3	1	0	—	—	—	—
	精囊：腺癌 (M)	0	0	1	0	—	—	—	—
	卵巣：良性顆粒膜／莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
	子宮：内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	4	3	0	1
	腺癌 (M)	—	—	—	—	3	1	3	1
	扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	子宮頸部：線維腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
	脳：星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	良性髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	胸腺：良性胸腺腫 (B)	0	0	2	0	1	0	0	0
	悪性胸腺腫 (M)	0	1	1	0	0	0	2	0
	下垂体：前葉腺腫 (B)	9	9	7	8	20	23	27	20
	中葉腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	1
	副腎：良性褐色細胞腫 (B)	5	0	5	0	0	1	0	0
	皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1
	悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺：濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	C-細胞腺腫 (B)	4	1	3	1	3	4	3	5
C-細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
上皮小体：腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし

表 14-c. 腫瘍性病変－最終屠殺動物（続き）

検査 時期	性 別	雄				雌			
		0	50	250	1000	0	50	250	1000
投与量 (ppm)		(27)	(25)	(29)	(21)	(23)	(31)	(32)	(30)
検査動物数		(27)	(25)	(29)	(21)	(23)	(31)	(32)	(30)
最 終 屠 殺 動 物	乳腺：腺癌 (M)	—	—	—	—	1	0	1	1
	腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	2	0
	嚢胞状腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
	線維腺腫 (B)	—	—	—	—	2	1	1	1
	線維腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
	皮膚：角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性毛包上皮腫 (B)	2	0	2	3	0	0	0	1
	脂腺腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮下組織：線維腫 (B)	0	2	1	1	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	2	0	1	0	0	0	0	0
	肉腫 NOS (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腹腔：脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肋骨：角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	尾：角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ網内系：リンパ肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	顆粒性大リンパ白血病 (M)	4	8	6	2	7	9	9	5

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし

表 14-d. 腫瘍性病変－全動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	250	1000	0	50	250	1000
	検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
全 動 物	口腔：扁平上皮癌 (M)	1	1	0	2	0	0	0	2
	肺：腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	唾液腺：腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃：悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	盲腸：血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸：腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	空腸：腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜／大網：悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝：肝細胞腺癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	1	0
	脾：腺房細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺房細胞腺癌 (M)	0	0	0	2	0	0	1	0
	島細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫 (B)	2	0	0	2	0	1	0	0
	心：心内膜シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	悪性心内膜シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腋窩リンパ節：血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	2	4	1	2	2	2	1	3
	大動脈近傍リンパ節：血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎：脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎間葉性腫瘍 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣：良性ライディッヒ細胞腫 (B)	6	7	6	4	—	—	—	—
	悪性中皮腫 (M)	1	3	2	0	—	—	—	—
	精巣上体：腺癌 (M)	0	0	1	1	—	—	—	—
	精囊：悪性中皮腫 (M)	0	0	1	0	—	—	—	—
	卵巣：良性顆粒膜／莢膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
子宮：内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	7	4	1	1	
腺癌 (M)	—	—	—	—	8	3	7	4	
腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	1	1	
扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1	
悪性シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	1	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし

表 14-d. 腫瘍性病変—全動物 (続き)

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	50	250	1000	0	50	250	1000
検査動物数		(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
全 動 物	子宮頸部：腺癌 (M)	—	—	—	—	2	2	1	0
	悪性シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	0	2	1
	線維腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
	脳：星状膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	1	2	0	0
	良性髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	胸腺：良性胸腺腫 (B)	0	0	2	1	1	0	0	0
	悪性胸腺腫 (M)	0	1	1	0	0	0	2	0
	下垂体：前葉腺腫 (B)	17	21	14	21	42	38	46	37
	中葉腺腫 (B)	1	1	2	0	1	0	1	1
	前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	髓芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎：良性褐色細胞腫 (B)	8	3	6	2	0	2	0	0
	皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	1
	悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺：濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	1	0
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	C-細胞腺腫 (B)	4	3	5	2	4	5	4	5
	C-細胞腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
	上皮小体：腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺：腺癌 (M)	—	—	—	—	4	0	2	1
	腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	2	0
	嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
	線維腺腫 (B)	—	—	—	—	3	1	3	1
	線維腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
	皮膚：角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	良性毛包上皮腫 (B)	7	1	5	7	1	0	0	1
	皮脂腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下組織：線維腫 (B)	0	2	1	1	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	2	0	1	0	0	0	1	0
	悪性シュワン細胞腫 (M)	1	0	2	2	1	0	0	0
肉腫 NOS (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	
腹腔：脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし

表 14-d. 腫瘍性病変－全動物（続き）

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	50	250	1000	0	50	250	1000
	検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
全 動 物	肛門：扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	四肢：角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	頭蓋：軟骨腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	尾：角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	原発部位不明：腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ網内系：リンパ肉腫 (M)	1	1	1	1	0	0	1	0
	顆粒性大リンパ白血病 (M)	10	11	8	5	11	13	13	11
組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	2	0	0	0	
	検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64
	良性腫瘍をもつ動物数	34	32	29	34	47	44	48	41
	悪性腫瘍をもつ動物数	21	19	19	13	29	20	26	20
	担単発腫瘍動物数	14	28	25	24	21	25	23	29
	担多発腫瘍動物数	26	16	16	17	32	23	29	21
	総担腫瘍動物数	40	44	41	41	53	48	52	50

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし

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

3) マウスを用いた飼料混入投与による 80 週間発がん性試験

(資料 No.T-19)

試験機関:

報告書作成年: 2005 年 [GLP 対応]

検体の純度:

試験動物 : C57BL/10J<sub>CD-1</sub> 系マウス、6~7 週齢、1 群雌雄各 50 匹

開始時体重 雄: 17.9~25.9g、雌: 15.4~21.2g

投与期間 : 80 週間 (2003 年 4 月 21 日~25 日に開始)

投与方法 : 検体を飼料中に 0、100、500 および 2000 ppm の濃度で混和し、80 週間にわたって  
摂食させた。

<用量設定根拠>

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

試験項目および結果：

死亡率 ; 全動物について生死を毎日観察した。

80 週時の生存率を表 1 に示した。生存率に統計学的有意差は認められなかった。

表 1. 生存率

投与量 (ppm)	0	100	500	2000
雄：生存数/供試数 (生存率%) <sup>a</sup>	45/50 (90)	47/50 (94)	42/50 (84)	44/50 (88)
Kaplan-Meier の生存率の推定	0.92	0.96	0.84	0.88
雌：生存数/供試数 (生存率%) <sup>a</sup>	44/50 (88)	45/50 (90)	45/50 (90)	43/50 (86)
Kaplan-Meier の生存率の推定	0.88	0.90	0.90	0.86

a : 最終屠殺の値

Kaplan-Meier の生存率について統計解析 Logrank test (Peto & Pike, 1973)を実施し、有意差なし

一般状態および詳細な症状観察; 全動物について一般状態および行動の変化を 1 日 1 回観察し、  
詳細な症状観察を毎週 1 回実施した。

投与に起因した症状は認められなかった。

体重変化; 全動物について、投与開始前および 1~15 週間は毎週、その後は 2 週毎に体重を測定した。

2000ppm 群の雌雄では、投与期間を通して有意な体重減少がみられ、雄では体重増加量で 10%、体重で約 4%の低下、雌では体重増加量で 10~12%、体重で約 6%の低下であった。

100 および 500ppm 群の雌雄では、投与に関連した体重変化は認められなかった。

表 2-a. 体重変化

性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	100	500	2000	100	500
1 週	99	99	98	102	101	102
13 週	100	100	99	100	101	98 ↓
19 週	100	100	97 ↓	100	100	98 ↓
27 週	100	101	97 ↓	100	99	95 ↓↓
53 週	99	102	96	99	99	94 ↓↓
67 週	100	104	96	98	98	94 ↓↓
81 週	101	101	97	100	101	95 ↓

表中の数値は対照群に対する変動率で示した  
統計解析：Student's t-test, ↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01

表 2-b. 累積体重増加量

性 別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	100	500	2000	100	500
4 週	98	107	102	100	100	87 ↓↓
13 週	100	100	96	97	101	90 ↓↓
19 週	98	100	91 ↓↓	98	98	92 ↓↓
27 週	98	101	90 ↓↓	100	96	87 ↓↓
53 週	97	105	90 ↓↓	98	99	88 ↓↓
67 週	99	107	89 ↓↓	97	97	88 ↓↓
81 週	99	101	91	101	104	90 ↓

表中の数値は対照群に対する変動率で示した  
統計解析：Student's t-test, ↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01

摂餌量および食餌効率；摂餌量を1～16週、その後は4週間毎にケージ毎に測定し、週ごとに1匹あたりの摂餌量 (g/日) を算定した。また、1～13週の食餌効率 (飼料 100 g 当りの体重増加量) を算出した。

摂餌量については、雌雄ともいずれの投与群においても投与に関連した変動は認められなかった (表 3)。

食餌効率については、2000ppm 群の雄では9～13週の食餌効率に対照群に比較して有意な低下がみられ、1～13週の総食餌効率も低下した (表 3)。

雌の2000ppm 群では1～4週の食餌効率に対照群に比較して低下が、1～13週の総食餌効率には影響が認められなかった。

100 および 500ppm 群では食餌効率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。

表 3. 摂取量および食餌効率

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	2000	0	100	500	2000
摂取量	1 週	100	97	97	100	100	89	92 ↓	97
	13 週	100	100	103	103	100	95	97	100
	52 週	100	94 ↓	100	100	100	100	100	103
	68 週	100	97	97	97	100	97	100	100
	80 週	100	94	97	97	100	97	97	97
食餌効率 (g growth/100g food)									
(1-4 週)		4.98 (100)	5.12 (103)	5.16 (104)	4.96 (100)	3.95 (100)	4.13 (105)	3.90 (99)	3.48 ↓ (88)
(9-13 週)		1.59 (100)	1.72 (108)	1.37 (86)	1.27 ↓ (80)	1.03 (100)	1.19 (115)	0.96 (93)	0.86 (83)
(1-13 週)		2.92 (100)	2.95 (101)	2.78 ↓ (95)	2.76 ↓ (94)	2.10 (100)	2.23 (106)	2.10 (100)	1.91 (91)

摂取量は対照群に対する変動率(%)で示した

食餌効率は実数と変動率で示した

統計解析: Student's t-test, ↓: p<0.05

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は、表 4 の通りであった。

表 4. 検体摂取量

投与量(ppm)		100	500	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	10.6	55.2	222.7
	雌	13.2	67.8	284.6

血液学的検査; 投与終了時の全生存動物を対象として、心穿刺により血液を採取し、白血球数および白血球分類(絶対数)を検査した。

表 5 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

白血球数および白血球分類に投与と関連した変化は認められなかった。

雌では、500 および 2000ppm 群で白血球数が対照群に比べて有意な低値を示したが(表 5-a)、これは対照群 2 例で高い白血球数がみられたことによるものであり、これらの値を含めないで統計解析すると有意差はみられなかった(表 5-b)。このことから雌の白血球数には投与の影響はないものと判断された。なお、100ppm 群雌の 1 例にも高い白血球数がみられたため、この動物の値も除外して統計解析した(表 5-b)。投与群の雌でリンパ球数が対照群に比べて有意な低値を示したが(表 5-a)、これは対照群 1 例でリンパ球数が高い値を示したことによるものであった。この値を含めないで統計解析した結果、有意差はみられなかった(表 5-b)。従って、雌のリンパ球数には投与の影響はないものと判断された。

雄の 500ppm 群の 1 例では、白血球数および LUC 数がきわめて高値であったため、この値を含めないで統計解析したところ、対照群と同様な値を示し、有意差もなかった(表 5-c)。

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-a. 白血球数検査結果

性 別	雄			雌		
	100	500	2000	100	500	2000
投与量(ppm)						
白血球数					74 ↓	72 ↓↓
リンパ球数				74 ↓	73 ↓	71 ↓

統計解析 ; Student's t-test, ↓: p<0.05, ↓↓ p<0.01

表中の数値は併合対照群に対する変動率 (%) を示す。

表 5-b. 雌の白血球数およびリンパ球数 (x10<sup>9</sup>/L)

性 別	雌				
	0	100	500	2000	
投与量(ppm)					
検査動物数	44	44	45	41	
白血球数	平均値	2.73	2.30	2.02 ↓	1.98 ↓↓
	標準偏差	2.61	1.47	0.69	0.62
除外後 <sup>a</sup> 動物数	平均値	42	43	45	41
	標準偏差	2.26	2.13	2.02	1.98
リンパ球数	平均値	2.05	1.52 ↓	1.50 ↓	1.45 ↓↓
	標準偏差	1.99	0.68	0.52	0.44
除外後 <sup>b</sup> 動物数	平均値	43	44	45	41
	標準偏差	1.82	1.52	1.50	1.45
		1.28	0.68	0.52	0.44

統計解析 : Student's t-test, ↓: p<0.05, ↓↓ p<0.01

a : 白血球数は対照群 2 例、100ppm 群 1 例の高値を除いて統計解析を行った。

b : リンパ球は対照群 1 例の高値を除いて統計解析を行った。

表 5-c. 雄の白血球数および LUC 数 (x10<sup>9</sup>/L)

性 別	雄					
	0	100	500		2000	
投与量(ppm)						
検査動物数	45	46	40	39 <sup>a</sup>	43	
白血球数	平均値	5.91	5.58	11.11	6.14	6.44
	標準偏差	3.36	3.44	31.66	3.84	4.37
LUC 数	平均値	0.251	0.239	5.182	0.218	0.141
	標準偏差	0.334	0.479	31.399	0.286	0.181

LUC : 分類不能な細胞

a : 500ppm 群 1 例の高値を除いて統計解析 (Student's t-test) を行った。

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た。また、相対重量 (体重比)、最終体重をもとに補正した重量を算出した。

副腎、脳、心臓、脾臓、肝臓 (胆嚢含む)、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮 (子宮頸部含む)

表 6-a に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

肝臓の重量増加が 2000ppm 群雌雄で認められ、雄で 15%、雌で 9% の高値であった。500ppm 群の雄でも肝臓重量の増加がみられ、対照群と比較して 12% の高値であり、投与の影響と考えられた。

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。

脳体重比および心臓体重比の増加が 2000ppm 群雄で認められ、対照群と比較して脳体重比で 6%、心臓体重比で 8%の高値であった。これらは、この群の体重増加抑制に起因した変化であった。

雌の腎臓は、500ppm 群で有意な高値がみられたため、重量に影響を及ぼしたと考えられる腎嚢胞（肉眼的病理所見）をもつ動物の腎重量を除外して統計解析した（表 6-b）。その結果、2000ppm 群で有意な高値を示した。また、2000ppm 群の体重比は、対照群に比べて有意な高値であった。この変化に関連した病理組織学的所見が認められなかったことから、雌の 2000ppm 群の腎臓重量の変化には毒性学的意義はないと考えられた。

脾臓については、リンパ網内系腫瘍を有する動物、ならびに外れ値を除いて統計解析したところ、脾臓重量は 2000ppm 群の雌雄で有意な低値（雄：17%減 p<0.01、雌：10%減 p<0.05）を示した。しかしながら、この変化に関連した病理組織学的所見は認められなかったことから、脾臓重量の変化には毒性学的意義はないと考えられた。精巣では実重量および体重比が 2000ppm 群で高値を示したが、補正重量に差は認められず、関連する病理組織所見も認められなかった。従って精巣重量の変化は投与に関連しない変化と考えられた。

精巣上体の重量は 500ppm 群で有意な低値、卵巣重量は 500ppm 群で有意な高値を示したが、ともに 2000ppm 群で影響がみられていないことから、精巣および卵巣重量の変化は投与に関連しないものと考えられた。

表 6-a. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		100	500	2000	100	500	2000
最終体重		98	99	94	102	103	97
脳	実重量			101			
	補正重量			101			
	体重比			106 ↑			
心 臓	実重量			102			
	補正重量			104			
	体重比			108 ↑			
肝 臓	実重量		111 ↑	108			107 ↑
	補正重量		112 ↑↑	115 ↑↑			109 ↑↑
	体重比		111 ↑↑	113 ↑↑			111 ↑↑
腎 臓	実重量					118 ↑	116
	補正重量					118 ↑	115
	体重比					116	120 ↑
脾 臓	実重量		178				
	補正重量		178 ↑				
	体重比		194 ↑				
精巣上体	実重量		91 ↓		—	—	—
	補正重量		92 ↓		—	—	—
	体重比		92		—	—	—
精 巣	実重量			107 ↑	—	—	—
	補正重量			106	—	—	—
	体重比			112 ↑	—	—	—
卵 巣	実重量	—	—	—		276 ↑	
	補正重量	—	—	—		287 ↑	
	体重比	—	—	—		275	

統計解析：Student'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。  
補正重量：最終体重値を共変量として調整した平均値、—：検査せず

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 6-b. 腎臓重量<雌>

性 別		雌			
投与量(ppm)		0	100	500	2000
検査動物数		44	45	45	43
実重量	平均値	0.348	0.375	0.411 ↑	0.404
	標準偏差	0.027	0.100	0.205	0.131
	範囲	0.285-0.422	0.278-0.915	0.182-1.597	0.317-1.137
体重比		1.041	1.099	1.211	1.245 ↑
補正重量		0.348	0.377	0.412 ↑	0.400
除外後の動物数		44	43	41	39
実重量	平均値	0.348	0.356	0.363	0.374 ↑
	標準偏差	0.027	0.038	0.046	0.036
	範囲	0.285-0.422	0.278-0.463	0.182-0.430	0.317-0.454
体重比		1.041	1.048	1.033	1.152 ↑↑
補正重量		0.350	0.357	0.358	0.377 ↑↑

腎臓：腎嚢胞（肉眼的病理所見）をもつ 100ppm 群 2 例、500ppm 群 4 例、2000ppm 群 4 例を除外して統計解析した。

統計解析：Student's t-test, ↑↓：p<0.05

肉眼的病理検査；途中死亡動物および投与期間終了時の全生存動物を対象として、詳細な肉眼的病理検査を実施した。雌雄とも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。投与群の雌では、腎嚢胞の発生が認められたが、発生頻度は低く、全て片側の腎のみで認められたことから偶発的なものと考えられた。

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標本を作製し、検鏡した。

脾臓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨（後膝関節含む）、胸骨および骨髄、鼻、咽頭、喉頭、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、膵臓、肝臓、胆嚢、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、包皮腺、子宮（頸部を含む）、卵巣および卵管、膈、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脳（大脳、小脳、脳幹）、脊髄（頸髄、胸髄、腰髄）、坐骨神経、眼、ハーダー腺、皮膚、随意筋、鼠径部乳腺（雌）および肉眼的病変部

非腫瘍性病変：

表 7 に観察された主な非腫瘍性病変を示した。

2000ppm 群では、雌で腎臓の間質単核細胞浸潤および唾液腺の単核細胞浸潤の発生頻度が減少した。雄では鼻腔の鼻炎/涙腺炎症の発生頻度増加（34/50 例、68.0%）がみられたが、背景データの範囲内（8/50～44/50 例、16.0～88.0%、2002 年 1 月～9 月に試験を開始した 3 試験を引用）にあり、偶発的な変化であると考えられた。

その他、観察された非腫瘍性病変は、本系統のマウスに通常観察される所見であり、それらの発現頻度、分布および組織型のいずれにも投与との関連を示唆するものではなかった。

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

腫瘍性病変：

表 8 に認められた腫瘍性病変を示した。

一般的な腫瘍としてリンパ網内系腫瘍であるリンパ肉腫および組織球肉腫が認められた。

認められた良性および悪性腫瘍は、本系統のマウスに通常観察される所見であり、それらの発現頻度、分布および組織型のいずれにも投与との関連を示唆するものではなかった。

以上の結果から、本剤をマウスに 80 週間飼料混入投与した影響として、2000ppm 群の雌雄で体重および体重増加量が低下した。対照群に比較して、体重は雄で 4%、雌で 7%、体重増加量は雄で 10%、雌で 12% 低下した。また、2000ppm 群雌雄で肝臓重量の増加（雄で 15%、雌で 9% 増）がみられた。

病理組織学的検査において、非腫瘍性病変ならびに腫瘍性病変に投与の影響は認められなかった。

500ppm 群の雄で肝臓重量が増加（12%増）した。しかし、肝臓に関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、雄の肝臓重量の変化には毒性学的意義はないものと考えられた。

したがって、無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：55.2 mg/kg/day、雌：67.8 mg/kg/day）であると判断された。また、発がん性はないものと考えられた。

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

表 7-a. 認められた主な非腫瘍性病変－途中死亡動物

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	100	500	2000	0	100	500	2000
	検査動物数		(5)	(3)	(8)	(6)	(6)	(5)	(5)	(7)
途 中 死 亡 動 物	唾液腺	単核細胞浸潤	2	0	3	2	2	0	1	1
	肝 臓	肝細胞空胞化	1	0	1	1	0	0	0	0
		炎症性病巣+/-肝細胞壊死	0	0	3	1	0	0	2	2
		変異肝細胞－好酸性変化	0	0	1	1	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	3	0	0	1	2	0	3	2
	胆 嚢	上皮好酸性変化	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾 臓	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	1
	腎 臓	尿細管好塩基性化	0	0	0	0	0	1	0	1
		尿細管萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
		尿細管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
		尿細管硝子滴形成	1	1	1	2	0	4	0	2
		間質単核細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎盂単核細胞浸潤	0	0	0	1	3	1	0	1
		腎盂炎	0	0	1	0	0	0	1	0
		腎盂結石沈着	0	0	1	0	1	1	1	0
		水腎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾 臓	ヘモジデリン沈着亢進	0	0	0	0	0	1	1	0
		髓外造血亢進	2	0	2	0	0	1	0	2
	副 腎	被膜下紡錘細胞増生	3	1	2	2	5	5	4	5
	脳	水頭症	0	0	0	1	0	0	1	0
坐骨神経	脱髄	1	1	1	1	3	4	1	2	
ハーダー腺	単核細胞浸潤	0	0	0	0	2	0	0	1	
鼻腔	鼻炎/涙腺炎症	2	3	4	4	3	4	1	4	

統計処理は、全動物について Mann-whitney U test を実施した。

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

表 7-b. 認められた主な非腫瘍性病変—最終屠殺動物

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	100	500	2000	0	100	500	2000
	検査動物数		(45)	(47)	(42)	(44)	(44)	(45)	(45)	(43)
最 終 屠 殺 動 物	唾液腺	単核細胞浸潤	22	32	25	27	30	29	30	26
	肝 臓	肝細胞空胞化	15	14	15	14	2	0	0	2
		炎症性病巣+/-肝細胞壊死	8	15	11	10	33	29	31	28
		肝細胞壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞肥大	0	1	0	0	0	0	0	0
		変異肝細胞—脂肪化	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	7	5	5	7	8	12	9	9
		胆 嚢	上皮好酸性変化	1	4	5	0	3	6	4
		単核細胞浸潤	0	0	0	1	3	6	3	8
	膵 臓	単核細胞浸潤	7	7	3	2	4	5	7	4
	腎 臓	尿細管好塩基性化	2	1	2	1	1	3	3	4
		尿細管萎縮	0	0	1	0	10	8	6	4
		尿細管拡張	0	0	1	0	2	4	0	1
		尿細管硝子滴形成	0	0	2	0	1	3	1	2
		尿細管内微石症	3	4	0	2	0	1	0	1
		間質単核細胞浸潤	0	0	1	0	11	4	5	3
		腎盂単核細胞浸潤	12	14	6	8	29	32	24	24
		腎盂炎	0	0	0	1	1	0	2	5
		腎盂結石沈着	8	17	12	12	15	13	11	14
		水腎症	2	1	3	1	6	8	8	10
	脾 臓	ヘモジデリン沈着亢進	0	2	1	1	0	0	1	0
		髓外造血亢進	5	2	4	1	2	2	1	1
	副 腎	被膜下紡錘細胞増生	21	25	27	26	43	45	44	41
	脳	水頭症	3	1	1	2	3	1	0	0
		鉍質沈着	8	5	2	2	0	0	0	0
	坐骨神経	脱髄	10	6	4	8	24	28	27	25
	ハーダー腺	単核細胞浸潤	2	4	1	3	10	3	8	9
鼻腔	鼻炎/涙腺炎症	18	27	21	30	22	31	22	20	

統計処理は、全動物について Mann-whitney U test を実施した。

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

表 7-c. 主な非腫瘍性病変 (全動物)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	100	500	2000	0	100	500	2000
	検査動物数		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	唾液腺	単核細胞浸潤	24	32	28	29	32	29	31	27*
		軽微 軽度	19	32	27	28	16	15	20	24
			5	0	1	1	16	14	11	3
	肝 臓	肝細胞空胞化	16	14	16	15	2	0	0	2
		炎症性病巣+/-肝細胞壊死	8	16	14	11	33	29	33	30
		肝細胞壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞肥大	0	1	0	0	0	0	0	0
		変異肝細胞—好酸性変化	0	0	1	1	0	0	0	0
		変異肝細胞—脂肪化	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	10	5	5	8	10	12	12	11
	胆 嚢	上皮好酸性変化	1	4	5	1	3	6	4	0
		単核細胞浸潤	0	0	0	1	3	6	3	8
	脾 臓	単核細胞浸潤	7	7	3	2	4	5	8	5
	腎 臓	尿細管好塩基性化	2	1	2	1	1	4	3	5
		尿細管萎縮	0	0	1	0	10	8	6	5
		尿細管拡張	0	0	1	0	2	4	1	1
		尿細管硝子滴形成	1	1	3	2	1	7*	1	4
		尿細管内微石症	3	4	0	2	0	1	0	1
		間質単核細胞浸潤	0	0	2	0	11	4	5	3*
		腎盂単核細胞浸潤	12	14	6	9	32	33	24	25
腎盂炎		0	0	1	1	1	0	3	5	
腎盂結石沈着		8	17	13	12	16	14	12	14	
水腎症		2	1	3	1	6	8	8	11	
脾 臓	ヘモジデリン沈着亢進	0	2	1	1	0	1	2	0	
	髓外造血亢進	7	2	6	1	2	3	1	3	
副 腎	被膜下紡錘細胞増生	24	26	29	28	48	50	48	46	
脳	水頭症	3	1	1	3	3	1	1	0	
	鉍質沈着	8	5	2	2	0	0	0	0	
坐骨神経	脱髄	11	7	5	9	27	32	28	27	
ハーダー腺	単核細胞浸潤	2	4	1	3	12	3*	8	10	
鼻腔	鼻炎/涙腺炎症	20	30	25	34*	25	35	23	24	

統計解析：Mann-whitney U test、\*：P<0.05

表 8-a. 腫瘍性病変—途中死亡動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	100	500	2000	0	100	500	2000
	検査動物数	5	3	8	6	6	5	5	7
途 中 死 亡 動 物	脾 : 血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	卵巣: 悪性顆粒膜/ 莢膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0
	ハーダー腺: 腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ網内系: リンパ肉腫 (M)	1	2	3	1	3	1	0	0
	組織球性肉腫 (M)	1	1	2	1	2	3	0	2

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし。

表 8-b. 腫瘍性病変—最終屠殺動物

検査 時期	性 別	雄				雌				
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)				
		0	100	500	2000	0	100	500	2000	
	検査動物数	(45)	(47)	(42)	(44)	(44)	(45)	(45)	(43)	
最 終 屠 殺 動 物	肺 : 腺腫 (B)	3	2	3	1	0	0	1	0	
	腺癌 (M)	1	1	0	0	1	0	0	0	
	肝 : 肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	1	0	0	1	0	1	0	1	
	心 : 血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脾 : 血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	卵巣: 管状間質腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	下垂体: 腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0	
	甲状腺: 濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	ハーダー腺: 腺腫 (B)	2	0	2	2	0	0	0	0	
	皮膚 : 血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	リンパ網内系: リンパ肉腫 (M)	15	9	7	8	8	7	4	5	
		組織球性肉腫 (M)	2	2	8	1	4	5	3	3

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし。

表 8-c. 腫瘍性病変－全動物

検査 時期	性 別	雄				雌				
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)				
		0	100	500	2000	0	100	500	2000	
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
全 動 物	肺 : 腺腫 (B)	3	2	3	1	0	0	1	0	
	腺癌 (M)	1	1	0	0	1	0	0	0	
	肝 : 肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	1	0	0	1	0	1	0	1	
	心 : 血管腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脾 : 血管肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	
	卵巣 : 管状間質腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	悪性顆粒膜/莢膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0	
	下垂体 : 腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	0	
	甲状腺 : 濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	ハーダー腺 : 腺腫 (B)	3	0	2	2	0	0	0	0	
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	皮膚 : 血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	リンパ網内系 : リンパ肉腫 (M)	16	11	10	9	11	8	4	5	
	組織球性肉腫 (M)	3	3	10	2	6	8	3	5	
	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
	良性腫瘍をもつ動物数		8	2	6	4	0	1	4	0
悪性腫瘍をもつ動物数		20	15	21	11	19	17	7	10	
担単発腫瘍動物数		23	13	22	14	19	15	11	9	
担多発腫瘍動物数		3	2	3	1	0	2	0	1	
総担腫瘍動物数		26	15	25	15	19	17	11	10	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher's exact test, Cochran-Armitage test で有意差なし。

(12) 繁殖毒性および催奇形性

1) 繁殖毒性

ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No.T-20)

試験機関：

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： Wistar 系ラット (Alpk:AP<sub>0</sub>SD)、1 群雄 26 匹、雌 26 匹  
投与開始時 5 週齢、開始時体重；雄 136～197 g、雌 112～159 g

投与期間： 2003 年 7 月 7 日～F2B 離乳時まで  
F0 世代； 投与開始から F1 児離乳時までの 19 週間  
F1 世代； 離乳時から F2B 児 (F2A 児離乳後に再交配して出産させた児) 離乳時までの 28 週間

投与方法： 検体を 0、50、250、1500ppm の濃度で含有する飼料を自由に摂取させた。なお、飼料に添加する際、検体の適量を粉碎飼料と混合してプレミックスを調製した。検体を混入した飼料は最長 42 日間室温保存した。

[投与量設定根拠]

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を表 1 にまとめた。

親動物：

一般状態および死亡率；全親動物の全検査期間に一般状態および生死を 1 日 2 回観察し、詳細な検査を体重測定と同時にに行った。

体重変化；交配前期間は、全親動物の体重を週 1 回測定し、F0 親動物の初期体重は最初の試験飼料の給餌直前、F1 親動物の初期体重は選抜時に記録した。さらに、選抜 F1 動物については包皮分離又は膈開口が最初にみられた時点で測定した。

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。

交配前期間は、雌の体重を妊娠 1、8、15 および 22 日（膣垢中に精子が検出された日を妊娠 1 日とした）並びに、分娩後 1、5、8、15、22 および 29 日（出産日を分娩後 1 日とした）に測定した。試験終了時に、全親動物の体重を測定した。

摂餌量および食餌効率；交配前期間は、摂餌量を各ケージの平均値（g 飼料/ラット/日）として 1 週間間隔で算出した。食餌効率を、摂食飼料 100 g 当たりのケージ内ラットによる体重増加量として算出した。妊娠中および分娩後は、雌の摂餌量を週 1 回算出したが、食餌効率は算出しなかった。F2B 児動物を出産させるための交配では雌の妊娠中および分娩後の摂餌量を測定しなかった。

検体摂取量；両世代について交配前の雌雄、妊娠期間中および分娩後に測定した。

下表に検体摂取量を示す。

投与群 (ppm)		50	250	1500
検体摂取量 (mg/kg)	F0 雄	4.4	21.8	138.5
	F0 雌	4.7	23.4	140.4
	F1 雄	4.9	23.9	154.1
	F1 雌	5.2	25.6	156.0

交配および妊娠の確認；交配は雌の発情を膣垢で確かめ、兄妹交配を避けて、同群の雄と 1 対 1 で最大 14 日間まで同居させ、膣垢中精子の存在により交尾を確認した。膣垢中に精子が検出された日を妊娠 1 日とした。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠および分娩の観察に基づき、次の指標を調べた。

交尾成立；交尾成立の基準は、生存可能同腹児、すなわち、少なくとも児動物 1 匹が第 1 日に生存を確認された同腹児の出産とした。

妊娠期間；陽性膣垢日から出産日までの日数として測定した。

交尾までの日数；同居日と陽性膣垢日の間の日数とした。

他に、発情周期、全同腹児死亡、生存児出産率、1 腹児数を算出した。

臓器重量；試験終了時の全生存親動物を対象として以下の臓器重量を測定した。対体重比および、群平均試験終了時体重の群間差を補正した群平均臓器重量も算出したが、対体重比については統計解析を行わなかった。

副腎、脳、右側精巣上体尾部、左右精巣上体（尾部を含む）、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精嚢（前立腺および凝固腺を含む）、脾臓、左右精巣、子宮（卵管および頸部を含む）、甲状腺

#### 精子検査；

精子運動性および数；右側精巣上体尾部の遠位端を切断し、0.1%ウシ血清アルブミンを含む 199E 培地に入れて約 2 分間保温（37℃）した試料の総精子数、非運動精子数並びに、直線、曲線および平均経路速度を解析した。運動率および運動精子数は総精子数および非運動精子数から算出した。

精子形態；対照群および 1500 ppm 投与群を対象として右側精巣上体尾部の精子染色標本作製し、精子を正常又は異常に分類した。奇形精子は頭部（分離、双頭、異常形、大きさの異常又は異常先体）、尾部（2 本、渦巻き/折れ曲がり又は大きさの異常）又は複合（頭部および尾部の異常）に従って分類した。

均一化抵抗精子細胞；対照群および 1500 ppm 投与群を対象として精巣を約 3 分間ホモジネート後に蛍光染色し、精巣の均一化抵抗精子細胞数を調べた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、試験終了時の全生存親動物について完全な剖検を行った。すべての F0 雌の着床痕数を記録したが、F1 雌については、2 回交配させたので両交配からの着床痕が観察されることから、記録しなかった。

病理組織学的検査；対照群および 1500 ppm 投与群の全親動物および、不妊が疑われる動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、検鏡した。50 および 250 ppm 投与群のすべての雌からの副腎も検鏡した。対照群および 1500 ppm 投与群 F1 雌については原始卵胞の定量評価を行った。

異常組織、副腎、頸部、凝固腺、左側精巣上体および尾部、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精嚢、左側精巣、卵管を含む子宮、膈、乳腺（雌のみ）

#### 児動物：

一般状態および死亡；全児動物の一般状態および生死を少なくとも 1 日 1 回観察した。分娩後 24 時間以内（第 1 日）および、その後は分娩後 5、8、15、22 および 29 日に、すべての生存および死亡児動物を計数した。その時点で児動物の性別も記録した。

肛門生殖突起間距離；F2A および F2B 生存児動物の肛門生殖突起間距離を分娩後 1 日に測定した。

体重変化；全児動物の体重を生後 24 時間以内（第 1 日）および、分娩後 5、8、15、22 および 29 日に測定した。

発育指標；すべての選抜 F1 動物を対象とし、雌は膈開口（分娩後 29 日から毎日確認）および雄は包皮分離（分娩後 39 日から毎日確認）が生じた齢を判定した。指標が最初に記録された日に臨床的観察を行い、体重も記録した。

臓器重量;試験終了時の全生存児から腹当たり雌雄各1匹を対象として以下の臓器重量を測定した。  
対体重比および、群平均試験終了時体重の群間差を補正した群平均臓器重量も算出したが、対体重比については統計解析を行わなかった。

脳、脾臓、胸腺、肝臓

肉眼的病理検査;可能な場合、腹当たり雌雄各3匹の児動物について剖検を行った。屠殺又は死亡を発見した児動物も剖検した。

病理組織学的検査;児動物からの組織は検鏡しなかった。

結果:概要を表2-1~2-7(親動物)および表3-1~3-4(児動物)に示す。

親動物に対する影響:検体投与に関連のある臨床的観察所見は認められなかった。死亡は非常に少なく、発生は検体投与と関連がなかった。

体重は1500 ppm投与群F1雄で交配前期間第1から9週まで、対照群より統計学的に有意に低値であった。F0動物又はF1雌では体重に検体投与に関連のある影響は認められなかった。F1雄での影響はF0よりも明白であったが、これは、若齢動物が暴露初期に高用量を摂取することおよび、F1での暴露開始がより若齢であることと一致する。この影響は50又は250 ppmの投与量では認められなかった。50 ppm投与群F1雄での交配前期間第5週の体重低値は、250 ppm投与群の雄で同様の差が認められないので、検体投与と関連がないと考えられる。1500 ppm投与群F1雌において交配前期間のいくつかの時点で統計学的に有意な体重高値が認められたが、これらは検体投与と関連がないと考えられる。1500 ppm投与群F1雌でのF2B児動物妊娠中の妊娠8日における体重のわずかな低値は、第15日、第22日又は、同一雌のF2A児動物妊娠時に認められず、検体投与と関連がないと考えられた。1500 ppm投与群のそれぞれF1およびF2A児動物を出産したF0およびF1雌は、分娩後15および/又は22日に体重がわずかに低値を示したが、これらは第29日には明白でなく、検体投与と関連がないと考えられる。50 ppm群F2A児動物を出産したF1雌での分娩後22日の体重低値は、250 ppm群の雌で同様の差が認められず、検体投与と関連がないと考えられる。

摂餌量への影響は認められなかった。交配前期間の摂餌量が、1500 ppm投与群F0雄は第1から4週まで高値を示し、1500 ppm投与群F0雌はケージ1個の対照値が高値であったため第8週にわずかに低値、1500 ppm投与群F1雄は第9および10週にわずかに低値を示し、F1雌では1500 ppm投与群で第2、4および5週に、50および250 ppm投与群で第4と6週の間で散発的に、わずかな高値が認められたが、これらの差には一貫した傾向がみられず、検体投与と関連がないと考えられた。

食餌効率は1500 ppm投与群F0およびF1雄で対照群より低下し、これは毒性を示すと考えられる。

発情周期の長さ又は型、交尾までの日数、妊娠期間又は交尾率への影響はF0又はF1親動物に認められなかった。50 ppm投与群F0動物での交尾率の減少は、250又は1500 ppm投与群で同様の所見が認められず、偶発的と考えられた。

F2A 児動物の出産を通じて、1500 ppm 投与群は対照群より全同腹児死亡が増加し、児動物生存および1腹児数が減少したが、F1 又は F2B 児動物に同様の影響の徴候は認められなかったため、F2A 児動物に観察された差は検体投与と関連がないと考えられた。

肝重量が1500 ppm 投与群 F0 および F1 雌雄で高値を示した。これは、検体の影響を及ぼす標的臓器が肝臓であった他のラットを用いた試験での所見を裏付けるものであった。

F0 および F1 の1500 ppm 投与群でその他の臓器重量に一貫した影響、すなわち、腎重量、副腎重量、甲状腺重量および脳重量に増加、下垂体重量に低下が認められたが、これらは高用量群に限られ、病理組織学的所見を伴わなかったため、毒性学的に有意ではないと考えられた。

1500 ppm 投与群で右側尾部および右側精巣上体重量の統計学的に有意な増加が認められたが、精巣上体の合計重量には差が認められず、これらは偶発的と考えられる。また、F1 では、精巣上体の体重比に増加がみられたが、これは体重増加抑制に起因した変化であると考えられた。

1500 ppm 投与群 F0 雌の卵巣重量が対照群より増加したが、これは雌1例での単独の高値の結果であり、この値を除外してデータを示すと統計学的有意差は認められず、さらに F1 雌で同様の所見が認められなかったため、検体投与と関連がないと考えられる。

F1 の250 ppm 投与群では、雄の脳重量、雌の腎臓および副腎重量が増加したが、病理組織学的所見を伴わなかったため、毒性学的に有意ではないと考えられた。

F1 の50 ppm 投与群では、雄の右側精巣上体および雌の脾臓重量が増加したが、ともに250 ppm 投与群で影響がみられていないことから偶発的変化と考えられた。

精子運動性、精子数、精子形態又は均一化抵抗精子細胞に悪影響は認められなかった。

1500 ppm 投与群 F0 雄で頭部異常形態精子数が対照群より減少したが、F1 雄では同様の差は認められず、異常の減少は偶発的であると考えられる。

F0 又は F1 動物のいずれの組織にも検体投与による可能性がある肉眼的所見は観察されなかった。

児動物を出産しなかった F0 および F1 交尾動物数への投与の影響は認められなかった。

50 ppm 投与群 F0 動物での交尾成立率は対照群と比べてわずかに低下したが、投与量と関連のないこと、不定の生殖障害理由および、F1 世代で同様の観察所見がないことを考慮して、これは偶発的であると考えられた。

着床痕数、着床後胚損失率、生存児数と死亡児数の合計に統計学的有意差は認められなかった。

病理組織学的検査でみられた変化は、F0 および F1 雄での肝臓の炎症の発生頻度の著しい減少および、F0 雄での胆管増殖（増生）発現頻度の減少のみであった。これらの変化は1500 ppm 群に限られ、有害とは考えられなかった。副腎血管拡張の程度のみが1500 ppm 投与群 F1 雌でわずかに重症化したが、中用量群の雌の副腎を検査後、この発生頻度はすべての群で同程度であり、1500 ppm 投与群および対照群双方で両側病変と片側病変がほぼ同じ割合であった。副腎の血管拡張は、主に雌ラットにみられる一般的な自然発生性の加齢に関連した病変である。齢に対応した背景対照データはないが、本所見の発生率は1年齢で90%にもなる可能性があり、その程度には大きな幅がある。

1500 ppm 投与群 F1 雌で観察された程度および発生頻度は、1 年中間屠殺データでの背景対照最高値の範囲内である。1500 ppm 投与群 F1 雌の卵巣での原始卵胞数は、対照群雌で観察された数と同程度であった。

児動物に対する影響：F2A 児動物の出産時、生存児出産率、全同腹児死亡および 1 腹児数について対照群と 1500 ppm 投与群との間に疑わしい差がみられたので、F1 親動物に F2B 児動物を出産させるために 2 回目の交配を行ったが、同一 F1 動物の 2 回目の交配成績ではこのような所見は再現されなかったため、検体投与と関連がなかったことは明らかであった。

検体投与に関連のある臨床的観察所見は認められなかった。

児動物生存への検体の影響の徴候は認められなかった。

性比への影響は認められなかった。50 および 250 ppm 投与群 F2B 児動物で、対照群と比べて雄の百分率に統計学的有意差が認められたが、これらの値は F1 および F2A 児動物での対照群と同程度で、差は F2B 対照群での雄の高百分率によるものであった。

肛門生殖突起間距離への影響は F2A および F2B 児動物に認められなかった。250 ppm 投与群 F2A および F2B 雌で肛門生殖突起間距離は短縮したが、1500 ppm 投与群では差が認められず、これは検体投与と関連がないと考えられる。

体重が 1500 ppm 投与群 F1 および F2B 雌雄児動物で第 15 日以降減少した。F2A 児動物には、対照群との統計学的有意差は認められなかった。児動物の分娩後 15 日からの体重への影響の発現は、児動物の固形飼料摂食開始時点と一致し、体重低値はこの時点で児動物が摂取した極度の高用量に関連している。この影響は 50 又は 250 ppm の投与量では認められなかった。50 ppm 投与群で第 15 日にみられた児動物体重の孤立した統計学的有意差は他の時点ではみられず、250 ppm 投与群では影響が認められなかったため、偶発的なものと考えられる。

1 腹総体重への影響は認められなかった。250 および 1500 ppm 投与群 F2A 児動物の総体重は、大部分の時点で対照群より減少したが、これは F2B 児動物では再現されず、その 1 腹総体重は第 1 日に対照群より統計学的に有意に増加したため、F2A の 1 腹総体重の差は偶発的であったと考えられる。

包皮分離の軽度遅延 (1.1 日) が 1500 ppm 投与群 F1 雄にみられたが、指標に達した時点で体重に差は認められなかったため、差は高用量群の体重低値を反映するものと考えられる。膈開口日への影響は認められなかった。

肝重量が 1500 ppm 投与群 F1、F2A および F2B 児動物で高値を示した。これは、検体が影響を及ぼす標的臓器が肝臓であった他のラットを用いた試験での所見を裏付けるものであった。

脳重量が 1500 ppm 投与群 F1 の雌雄、F2A の雄および F2B 雌雄で対照群より高値を示した。50 ppm 投与群 F1 雌でみられた有意差は 250 ppm 投与群で影響が認められなかったことから偶発的なものと考えられた。

胸腺および脾臓重量が 1500 ppm 投与群 F2B の雌で低値を示したが、これはこの群の体重増加抑制に起因した変化であった。

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。

250 ppm 投与群において F2A の雄で肝臓重量低下、雌で胸腺重量低下ならびに F2B の雌で脾臓重量低下がみられたが、F1 および F2A または F2B では同様の所見がみられていないことから、偶発的変化と考えられた。

50 ppm 投与群において F2B の雄で脾臓重量が増加したが、これ以上の投与群では、影響がみられなかったことから、投与に関連しない変化と考えられた。

F1 又は F2A 児動物に死亡は認められず、検体投与に関連のある可能性がある肉眼的変化は、F1 又は F2A 児動物に観察されなかった。F2B 児動物 1 例は試験終了前に死亡を発見したが、肉眼的異常は観察されなかった。

以上の結果より、2 世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、繁殖能力への影響を生じず、生殖器系には検体投与に関連のある可能性がある顕微鏡的变化は認められなかった。1500 ppm の投与量で、食餌効率の低下および体重低値として観察された毒性の明らかな徴候が認められた。肝臓は標的臓器と確認された。250 ppm の投与量では、成獣又は児動物に投与に関連のある影響は認められなかった。したがって、繁殖への影響に関する無毒性量は、用いた最高用量の 1500 ppm (親動物の雄で 139mg/kg、雌で 140 mg/kg、児動物の雄で 154mg/kg、雌で 156 mg/kg) と判断される。

表 1. 試験の概要

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F0	生育 (10 週)	雌雄 1 対 1 で交配。交配は膣垢中の精子で確認 (妊娠 1 日)	体重、餌を週 1 回測定 8 週時から発情周期を検査
	交配 (2 週)		交配状況の観察 交配終了時、雄に臓器重量測定、精子検査、肉眼的病理検査、病理組織学的検査
	妊娠 (3 週)		妊娠 1、8、15、22 日に体重、餌を週 1 回測定
	出産	同腹児数を調整しない	出産状況の観察 全同腹児死亡数、生存出産児数、1 腹児数、性別、肛門生殖突起間距離、児体重、1 腹総体重を測定
	哺育 (4 週)		母動物の分娩後 1、5、8、15、22、29 日に体重、餌を週 1 回測定 分娩後 5、8、15、22、29 日に生存児数、1 腹児数、性別、児体重、1 腹総体重測定 なお、途中死亡の新生児について肉眼的病理検査
F1	離乳	継代用の各群雌雄各 26 匹をできるだけ多くの腹から無作為に選抜	全母動物を臓器重量測定、肉眼的病理検査 母動物の対照群と最高投与群および、不妊が疑われる動物について病理組織学的検査。50 および 250 ppm 投与群は副腎のみ病理組織学的検査。又継代用以外の児動物を屠殺し、腹当たり雌雄各 1 匹を臓器重量測定、腹当たり雌雄各 3 匹を肉眼的病理検査
	生育 (10 週)	(F0 世代に準ずる)	発育指標の観察
	交配 (2 週)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	出産	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
F2A	哺育 (4 週)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	離乳	(F1 世代に準ずる)	親動物に F2B 児動物を出産させるための 2 回目の交配 (F2A 児動物の投与群と対照群の成績の間に疑わしい差がみられたため)  児動物を分娩後 29 日前後に屠殺し、腹当たり雌雄各 1 匹を臓器重量測定、腹当たり雌雄各 3 匹を肉眼的病理検査
F1 の 2 回目の交配			
F1	交配 (2 週)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
F2B	出産	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	哺育 (4 週)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)  (F2A 世代に準ずる)

表 2-1. 結果の概要－親動物

世 代		親 : F0 児 : F1				上段 親 : F1 [ 下段 親 : F1		児 : F2A 児 : F2B ]			
投与量 (ppm)		0	50	250	1500	0	50	250	1500		
動物数	雄	26	26	26	26	26	26	26	26		
	雌	26	26	26	26	26	26	26	26		
親動物	一般状態	検体投与に関連のある所見は認められなかった。									
	死亡数/	雄	0/0	0/0	0/1	0/2	0/0	0/0	0/1	0/0	
	屠殺数	雌	0/3	0/8	0/1	0/5	0/6	1/3	2/4	0/7	
	体重 <sup>a</sup> (g) 交配前	11 週値	雄	495.3	505.7	498.9 2 週↑	498.7 2 週↑	453.0	446.7 5 週↓	451.0	444.6 1,2,4 週↓ 5,6 週↓↓ 7,9 週↓
			雌	283.3	279.8	278.0	279.6	254.5	255.6	254.5	264.8↑ 3,4 週↑ 5,6,7,8,9, 10 週↑↑ 11 週↑
	妊娠中	22 日値	雌	401.7	408.3	400.4	405.6	376.9	375.0	370.1	373.8
								405.9	414.8	420.5↑ 22 日↑	408.1 8 日↓
	分娩後	29 日値	雌	341.9	339.8	337.1	338.0 15 日↓ 22 日↓↓	325.5	323.6 22 日↓	331.3	319.8 22 日↓
							345.6	347.4	353.5	347.7	

Student の t-検定 (両側)    ↑↓ : 有意水準 5%    ↑↑↓↓ : 有意水準 1%

<sup>a</sup> 群平均初期体重の群間差を補正した群平均体重

表 2-2. 結果の概要－親動物（続き）

世代		親：F0 児：F1				上段 親：F1 [ 下段 親：F1		児：F2A 児：F2B ]		
投与量 (ppm)		0	50	250	1500	0	50	250	1500	
親動物	摂餌量 (g/ラット/日)									
	交配前									
	10週値	雄	31.6	31.6	30.9	31.7	29.9	29.2	29.2	28.3↓↓ 9週↓ 10週↓
						1週↑↑ 2週↑ 3週↑↑ 4週↑				
	10週値	雌	19.7	20.7	20.3	19.5	20.2	19.4	20.0	19.8 2週↑ 4週↑↑ 5週↑
						8週↓		4週↑↑ 5,8週↑	5,6週↑	
	妊娠中									
	3週値	雌	27.1	28.0	27.8	27.7	24.1	25.3	23.3	24.4
	分娩後									
	4週値	雌	132.2	125.1	127.6	129.8	135.1	126.6	115.7↓ 4週↓	115.3
	食餌効率 <sup>b</sup>									
	交配前									
	1-10週値	雄	15.40	15.83 5-8週↑↑	15.62	14.72↓↓ 1-4週↓↓ 1-10週↓↓	19.61	19.37	19.79	18.77↓↓ 1-4週↓↓ 5-8週↓ 1-10週↓↓
	1-10週値	雌	9.93	9.69	9.78	9.74	13.45	12.98	13.13	13.61

Student の t-検定 (両側)    ↑↓ : 有意水準 5%    ↑↑↓↓ : 有意水準 1%

<sup>b</sup> 摂食した飼料の 100 g 当たりのケージ内ラットによる体重増加量として算出

表 2-3. 結果の概要—親動物 (続き)

世代		親 : F0 児 : F1				上段 親 : F1 [ 下段 親 : F1 ]		児 : F2A 児 : F2B ]		
投与量 (ppm)		0	50	250	1500	0	50	250	1500	
親動物	検体摂取量									
	交配前	雄	-	4.4	21.8	138.5	-	4.9	23.9	154.1
		雌	-	4.7	23.4	140.4	-	5.2	25.6	156.0
	妊娠中	雌	-	4.1	20.1	120.6	-	4.1	20.2	115.8
	分娩後	雌	-	11.0	56.3	333.1	-	11.4	54.0	319.1
	発情周期 (日)	3.89	4.02	4.10	4.16	4.10	4.12	4.06	4.08	
	交尾までの日数 (日)		2.38	2.82	2.20	1.85	2.19	2.78	2.76	2.65
							2.57	3.17	3.19	1.88
	妊娠期間 (日)		22.3	22.1	22.1	22.2	22.3	22.1	22.3	22.3
							22.2	21.9	22.2	22.2
交尾成立率 (%)		88.5	69.2	96.2	84.6	92.3	92.3	96.2	84.6	
						77.3	75.0	68.2	78.9	
全同腹児死亡 (%)		0.0	0.0	0.0	4.5	8.3	4.2	8.0	21.7	
						15.8	5.6	6.3	6.3	
生存児出産率 <sup>o</sup> (%)		96.2	97.1	99.4	98.7	97.7	93.7	92.9	86.8↓	
						86.1	99.3	93.4	91.9	

Student の t-検定 (両側)    ↑↓ : 有意水準 5%    ↑↑↓ : 有意水準 1%

<sup>o</sup> 全同腹児死亡を含む

表 2-4. 結果の概要—親動物 (続き)

世代		親 : F0 児 : F1				上段 親 : F1 [ 下段 親 : F1 ]		児 : F2A 児 : F2B ]		
投与量 (ppm)		0	50	250	1500	0	50	250	1500	
親動物	1 腹児数 <sup>d</sup> 第 1 日		11.2	11.7	10.7	11.2	12.6	11.0	12.5	9.8↓↓
							9.6	11.6↑	12.2↑↑	13.0↑↑
	第 5 日		10.7	9.9	10.5	11.0	11.3	10.8	9.5	9.2
							9.4	11.1	11.3	11.9↑
	第 8 日		10.7	9.9	10.4	11.0	11.3	10.7	9.5	9.2
							9.4	11.1	11.3	11.9↑
	第 15 日		10.6	9.9	10.4	11.0	11.3	10.7	9.5	9.2
							9.4	11.1	11.2	11.8↑
	第 22 日 第 29 日		10.6	9.9	10.4	11.0	11.3	10.7	9.5	9.2
							9.4	11.1	11.1	11.7↑

Student の t-検定 (両側)    ↑↓ : 有意水準 5%    ↑↑↓ : 有意水準 1%

<sup>d</sup> 全同腹児死亡を除く

<sup>o</sup> 群平均試験終了時体重の群間差を補正した群平均臓器重量

表 2-5. 結果の概要—親動物 (続き)

世 代			親 : F0			親 : F1				
投 与 量 (ppm)			50	250	1500	50	250	1500		
親動物	臓器重量	雄	最終体重	102	98	99	97	99	94	
			副腎	実重量			113 ↑			113 ↑↑
				補正重量			113 ↑			119 ↑↑
				対体重比			109 ↑			122 ↑↑
			脳	実重量					102	101
				補正重量					100	104 ↑↑
				対体重比					102 ↑	106 ↑↑
			右側精巣 上体尾部	実重量			106			104
				補正重量			106 ↑			107 ↑
				対体重比			109 ↑			111 ↑↑
			右側精巣 上体	実重量			103	102		102
				補正重量			104	104		106 ↑
				対体重比			106 ↑	106 ↑		108 ↑↑
			精巣上体	実重量						100
				補正重量						103
		対体重比							106 ↑	
		腎臓	実重量			106 ↑			101	
			補正重量			107 ↑↑			106 ↑↑	
			対体重比			108 ↑↑			106 ↑↑	
		肝臓	実重量			117 ↑↑			111 ↑↑	
			補正重量			119 ↑↑			117 ↑↑	
			対体重比			121 ↑↑			118 ↑↑	
		甲状腺	実重量			123 ↑↑			105	
			補正重量			123 ↑↑			110 ↑	
			対体重比			100 ↑↑			133 ↑↑	
		精囊	実重量						106	
			補正重量						108 ↑	
			対体重比						112 ↑↑	
		雌	最終体重	100	99	99	99	103	101	
			腎臓	実重量			106 ↑		107 ↑	110 ↑↑
補正重量					106 ↑↑		105	110 ↑↑		
対体重比					106 ↑↑		104	110 ↑↑		
脾臓	実重量					107 ↑				
	補正重量					107 ↑				
	対体重比					107 ↑				
副腎	実重量						111 ↑	123 ↑↑		
	補正重量						111	123 ↑↑		
	対体重比						108	125 ↑↑		
肝臓	実重量				107			116 ↑		
	補正重量				108 ↑			117 ↑↑		
	対体重比				108 ↑			116 ↑↑		
卵巣	実重量				113 ↑					
	補正重量				116 ↑					
	対体重比			115 ↑						
下垂体	実重量			83						
	補正重量			83 ↓						
	対体重比			100						

Student の t-検定 (両側) ↑↓ : 有意水準 5% ↑↑↓↓ : 有意水準 1% 表中の数値は対照群に対する変動率%を示す。  
補正重量 : 最終体重値を共変量として調整した平均値

表 2-6. 結果の概要—親動物（続き）

世代		親：F0		児：F1		上段 親：F1 [下段 親：F1]		児：F2A 児：F2B]	
投与量 (ppm)		0	50	250	1500	0	50	250	1500
親動物	精子検査								
	直線速度 (um/s)	52.3	52.7	52.6	50.4	54.5	53.7	54.1	56.4
	曲線速度 (um/s)	257.5	256.6	258.5	250.7	260.0	258.9	260.3	269.0
	平均経路速度 (um/s)	106.1	106.4	106.1	103.7	111.5	110.1	111.4	114.4
	直線性 (%)	48.4	48.7	48.8	47.5	49.3	48.8	48.5	49.7
	運動精子 (%)	72.9	73.0	73.0	72.3	76.8	75.8	76.7	77.6
	右尾部精子数 (×10 <sup>6</sup> /g)	401	384	370	418	487	460	489	462
	右精巣精子数 (×10 <sup>6</sup> /g)	63	-	-	60	62	-	-	66
	精子形態 (%)								
	正常精子	92.5	-	-	93.6	89.8	-	-	90.2
	奇形精子	7.5	-	-	6.4	10.2	-	-	9.8
	頭部異常	4.1	-	-	3.2	4.1	-	-	3.4
	尾部異常	3.3	-	-	3.0	6.0	-	-	6.4
	複合異常	0.08	-	-	0.12	0.08	-	-	0.06
	頭部分離	3.09	-	-	2.83	3.21	-	-	2.64
	頭部異常形態	0.96	-	-	0.41↓↓	0.84	-	-	0.72
	尾部渦巻き/折れ曲がり	3.03	-	-	2.80	5.56	-	-	5.82
	尾部大きさの異常	0.31	-	-	0.24	0.47	-	-	0.53 (0.47)

Student の t-検定 (両側)

↑↓ : 有意水準 5%    ↑↑↓ : 有意水準 1%

表 2-7. 結果の概要－親動物（続き）

世代		親：F0				児：F1				
		上段 親：F1		児：F2A		[下段 親：F1		児：F2B]		
投与量 (ppm)		0	50	250	1500	0	50	250	1500	
親動物	肉眼的所見 (動物数/検査動物数)									
	子宮に着床痕がない	1/26	5/26	1/26	4/26	1/26	0/26	0/26	2/26	
	子宮着床									
	着床痕数	12.4	13.4	12.1	12.2	-	-	-	-	
	生存児と死亡児の合計	11.7	12.2	10.8	10.9	-	-	-	-	
	着床後胚損失率 (%)	5.8	9.0	9.2	13.6	-	-	-	-	
	顕微鏡検査 (動物数/検査動物数)									
	副腎血管拡張	雄	4/26 軽微 4/26	1/8 軽微 1/8	0/2	3/26 軽微 3/26	0/26	0/1	0/1	2/26 軽微 2/26
		雌	3/26 軽微 3/26	0/26	1/26 軽微 1/26	2/26 軽微 2/26	7/26 軽微 7/26	5/26 軽微 5/26	6/26 軽微 6/26	8/26 軽微 5/26 軽度 2/26 中等度 1/26
	胆管増殖 (増生)	雄	14/26	0/0	0/0	2/26**	5/26	0/0	0/0	4/26
		雌	2/26	0/0	0/0	0/26	1/26	0/0	0/0	2/26
	肝臓の炎症	雄	16/26	0/0	0/0	0/26**	16/26	0/0	0/0	0/26**
		雌	1/26	0/0	0/0	0/26	0/26	1/1	0/0	0/26
	原始卵胞数		-	-	-	-	41.7	-	-	40.3

Student の t-検定 (両側)      †↓ : 有意水準 5%    ††↓ : 有意水準 1%

Mann-whitney U test      \*\* : 有意水準 1%

表 3-1. 結果の概要－児動物

世代		親 : F0				児 : F1				上段 親 : F1		児 : F2A		
		[ 下段 親 : F1		児 : F2B ]		0	50	250	1500	0	50	250	1500	
投与量 (ppm)		0	50	250	1500	0	50	250	1500	0	50	250	1500	
児動物	一般状態	検体投与に関連のある所見は認められなかった。												
	生存率 <sup>f</sup> (%)													
	第 5 日	94.1	87.5	98.6	94.1	83.0	93.9	71.8	77.2	94.8	91.7	93.4	91.9	
	第 8 日	94.1	87.5	98.1	93.8	83.0	93.6	71.8	77.2	92.8	91.7	93.4	91.9	
	第 15 日	93.7	87.5	97.5	93.8	83.0	93.3	71.8	77.2	92.8	91.7	93.0	91.5	
	第 22 日 第 29 日	93.4	87.5	97.5	93.8	83.0	93.0	71.8	77.2	92.8	91.7	92.5	91.0	
	児動物	性比 (雄%)												
		第 1 日	50.9	54.3	48.7	50.7	53.5	54.6	46.2	63.7	60.9	51.8	49.5	55.8
		第 5 日	49.2	53.6	48.8	48.4	51.1	53.1	48.0	59.4	61.9	49.9↓	49.3	53.5
		第 8 日	49.2	53.6	49.0	48.1	51.1	53.2	48.0	59.4	62.7	49.9↓	49.3	53.5
第 15 日		49.5	53.6	48.9	48.1	51.1	53.1	48.0	59.4	62.7	49.9↓	49.6	53.7	
第 22 日 第 29 日		49.3	53.6	48.9	48.1	51.1	53.0	48.0	59.4	62.7	49.9↓	49.3↓	53.5	
肛門生殖突起間距離 (mm)		雄	-	-	-	-	3.90	3.90	3.84	3.92	4.34	4.15	3.95	4.29
		雌	-	-	-	-	2.19	2.10	2.04↓	2.18	2.30	2.17	2.07↓	2.18

Student の t-検定 (両側)    ↑↓ : 有意水準 5%    ↑↓↓ : 有意水準 1%

<sup>f</sup> 全同腹児死亡を含む

表 3-2. 結果の概要－児動物（続き）

世代		親：F0				児：F1				
		上段 親：F1		児：F2A		[下段 親：F1		児：F2B]		
投与量 (ppm)		0	50	250	1500	0	50	250	1500	
児動物	児動物体重 <sup>8</sup> (g)									
	第1日	雄	6.1	6.1	6.3	6.4	5.8	6.0	5.5	5.9
		雌	5.8	5.6	6.1	5.9	6.5	6.2	6.0	6.0
	第5日	雄	10.5	10.6	10.5	10.1	5.5	5.8	5.2	5.7
		雌	9.8	9.9	9.9	9.6	6.0	5.6	6.7	5.6
	第8日	雄	15.3	15.5	15.0	14.5	9.6	9.5	9.6	9.5
		雌	14.2	14.4	14.3	13.9	10.2	9.9	10.2	9.7
	第15日	雄	28.7	29.6	28.5	25.9↓↓	9.2	9.0	9.2	9.0
		雌	27.3	28.1	27.3	25.3↓	9.6	9.3	9.6	9.1
	第22日	雄	46.9	47.8	46.3	41.3↓↓	13.9	13.6	13.9	13.6
		雌	44.7	46.1	44.2	39.6↓↓	15.3	14.6	14.9	14.3
	第29日	雄	87.0	87.7	85.5	77.1↓↓	13.5	13.0	13.3	12.9
		雌	80.2	82.0	79.2	72.2↓↓	14.5	13.8	14.3	13.5
	第1日	雄	6.1	6.1	6.3	6.4	27.2	26.4	27.1	25.8
		雌	5.8	5.6	6.1	5.9	29.9	27.9	28.6	25.7↓↓
	第5日	雄	10.5	10.6	10.5	10.1	26.6	25.5	26.4	25.2
		雌	9.8	9.9	9.9	9.6	28.8	26.6↓	27.5	24.9↓↓
	第8日	雄	15.3	15.5	15.0	14.5	43.8	42.5	43.8	42.5
		雌	14.2	14.4	14.3	13.9	48.3	45.7	47.3	42.5↓↓
	第15日	雄	28.7	29.6	28.5	25.9↓↓	42.7	40.9	43.5	41.3
		雌	27.3	28.1	27.3	25.3↓	46.5	44.0	44.6	40.5↓↓
	第22日	雄	46.9	47.8	46.3	41.3↓↓	82.4	79.3	82.7	78.8
		雌	44.7	46.1	44.2	39.6↓↓	87.1	83.3	85.9	77.2↓↓
	第29日	雄	87.0	87.7	85.5	77.1↓↓	77.0	74.0	77.9	75.1
雌		80.2	82.0	79.2	72.2↓↓	81.2	77.4	80.7	71.7↓↓	

Student の t-検定 (両側)    ↑↓ : 有意水準 5%    ↑↑↓↓ : 有意水準 1%

<sup>8</sup> 群平均初期体重の群間差を補正した群平均体重

表 3-3. 結果の概要－児動物（続き）

世代		親：F0 児：F1				上段 親：F1 [ 下段 親：F1		児：F2A 児：F2B ]	
投与量 (ppm)		0	50	250	1500	0	50	250	1500
児動物	1 腹総体重 (g)								
	第 1 日	65.7	66.1	64.0	64.9	70.6	62.2	63.8	54.1↓↓
						57.5	63.1	70.4↑	75.5↑↑
	第 5 日	105.3	95.8	104.1	107.2	104.2	102.2	82.6↓	87.1
						91.5	104.7	109.0	109.6
	第 8 日	152.5	140.2	147.8	153.8	151.7	144.8	119.2↓↓	123.7↓
						142.1	154.2	160.6	161.4
	第 15 日	288.0	270.1	278.2	277.1	297.1	278.0	236.7↓↓	233.9↓
						274.8	298.3	308.6	289.6
	第 22 日	468.9	437.6	453.0	439.9	478.7	445.1	384.5↓↓	380.7↓
					443.4	490.7	504.3	475.1	
第 29 日	860.9	801.7	828.6	812.3	885.0	823.1	719.2↓	707.2↓	
					802.5	882.8	912.3	855.3	
発育指標 (日)									
包皮分離		43.7	43.6	44.5	44.8↑	-	-	-	-
膣開口		34.1	33.8	34.3	34.5	-	-	-	-
肉眼的所見		検体投与に関連のある所見は認められなかった。							

Student の t-検定 (両側) ↑↓: 有意水準 5% ↑↑↓↓: 有意水準 1%

表 3-4. 結果の概要－児動物（続き）

世代		児：F1			児：F2A			児：F2B				
投与量 (ppm)		50	250	1500	50	250	1500	50	250	1500		
児動物	雄	最終体重	100	100	91	99	98	99	93	93	86	
		脳	実重量			100			102			99
			補正重量			103↑			103↑			101
			対体重比			112↑↑			105			117↑↑
		肝臓	実重量			97		93	109			99
			補正重量			109↑↑		96	110↑↑			117↑↑
			対体重比			107↑		95↓	109↑↑			114↑↑
		脾臓	実重量							102		
			補正重量							112↑↑		
			対体重比							109↑		
	雌	最終体重	101	104	95	99	101	103	92	97	87	
		脳	実重量	101		102						98
			補正重量	103↑		103↑↑						101
			対体重比	102		109↑↑						114↑↑
		肝臓	実重量			103			114↑↑			94
			補正重量			110↑↑			110↑↑			111↑↑
			対体重比			109↑↑			111↑↑			108↑↑
		胸腺	実重量					92				88↓
			補正重量					90↓				96
			対体重比					91↓				102
脾臓	実重量								89	81↓↓		
	補正重量								91	92		
	対体重比								91↓	94		

Student の t-検定 (両側) ↑↓: 有意水準 5% ↑↑↓↓: 有意水準 1% 表中の数値は対照群に対する変動率%を示す。  
補正重量: 最終体重値を共変量として調整した平均値

2) 催奇形性

① ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-21)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： Wistar 系妊娠ラット(Alpk:AP<sub>1</sub>SD)、1群 24 匹、約 10～12 週齢  
体重 220～297 g

投与期間： 妊娠 5～21 日までの 17 日間  
(2003 年 3 月 11 日～2003 年 6 月 18 日)

投与方法： 膣垢中に精子が検出された日を妊娠 1 日とした。  
検体を 0.5%w/v カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、50、200 および 1000 mg/kg の用量で、妊娠 5 から 21 日までの 17 日間、毎日 1 回強制経口投与した。投与液量は、毎日の個体別体重に基づいて 1 mL/100 g の一定とした。対照群に 0.5%w/v カルボキシメチルセルロース水溶液を同様に投与した。

<用量設定根拠>

観察・検査項目：

親動物；一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠 1、3 日、妊娠 5 から 21 日の投与直前および妊娠 22 日に測定した。摂餌量は妊娠 1-3、3-5、5-8、8-11、11-14、14-17、17-20、20-22 日に測定した。妊娠 22 日に帝王切開し、黄体数、着床数、着床位置、妊娠子宮重量、生存胎児および子宮内死亡数を調べた。さらに、外表および内臓の検査を含む肉眼的病理検査を行い、肝臓は重量を測定した。また、試験終了時に全親動物の血液を採取し、血液生化学検査（以下の項目を測定）を実施した。

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

血液生化学検査項目：尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総タンパク、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、A/G 比、トリグリセリド、コレステロール、リン（リン酸塩として）、総ビリルビン、クレアチンキナーゼ活性、アルカリホスファターゼ活性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ活性

生存胎児； 生存胎児全例を対象として、胎児重量測定、性別の判定および外表検査、内臓検査、骨格検査並びに四肢骨化の評価を行った。

試験結果； 概要を表 1（母動物の所見）および表 2（胎児動物の所見）に示した。

親動物； 死亡はなく、一般状態、体重および摂餌量に投与の影響はなかった。  
剖検時に投与と関連のある肉眼的所見は認められず、肝重量にも投与の影響はなく、子宮内胎児の数、成長および生存にも投与の影響はなかった。

200 mg/kg 群の体重は、妊娠 9 日と 12 日に対照群と比較して統計学的有意差がみられたが、単発的な変化であったため、偶発的なものと判断した。

生化学的検査において 1000 mg/kg 群では、総タンパクに統計学的有意な低値、A/G 比に統計学的有意な高値、総ビリルビンに統計学的有意な低値がみられ、200 mg/kg 群では総ビリルビンに統計学的有意な低値がみられた。しかし、これらのわずかで単独の差は毒性の徴候と関連したものではなく、毒性学的に有意ではないと考えられる。

胎児動物； 胎児の発達に検体投与の影響はなかった。

検体投与を受けた胎児に胸骨の奇形（胸骨分節裂、胸肋軟骨裂、剣状突起裂）が認められたが、影響を受けた胎児の発生頻度は低く、用量依存性はなく、検体が骨格のこの領域に悪影響を及ぼしたことを示す外観あるいは胸骨分節骨化における軽度の変化はなく、他の骨格の骨化中心に検体の影響を示唆する変化がなかったことから、胸骨への影響は偶発的なものと判断した。他の奇形は、発生が 1 例のみあるいは対照群にも認められるものであった。

1000 mg/kg 群において、外表/内臓観察所見を伴う胎児の発生率が統計学的に有意に高値であったが、胎児または腹数が対照群と比較して統計学的に有意な特定の観察所見は認められなかった。

200 mg/kg 群において、骨格観察所見を伴う胎児の発生率が統計学的に有意に高値であったが、1000 mg/kg 群では有意ではなかった。胎児または腹数が統計学的に有意な特定の観察所見は、1000 mg/kg 群では、頭頂間骨不完全骨化の胎児数の低値を除き、認められなかった。1000 mg/kg 群は他の群と比較して頭頂間骨不完全骨化の胎児数が少なかったが、頻度 1.4%は背景対照データ 0.7%~10.4%の範囲内であったことから、投与の影響ではないと判断した。

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

外表/内臓変異または骨格変異を伴う胎児の発生率は、対照群を含むすべての群で同程度であり、投与に関連した影響の徴候を示す特定の観察所見はなかった。  
四肢の骨化に検体投与の影響はなかった。

以上の結果より、本検体をラットの妊娠 5~21 日に投与した場合、母動物への影響はなく、胎児数、成長および発達に対しても影響はなかった。

従って、本試験における母動物および胎児動物に対する無毒性量はともに 1000 mg/kg/day であり、また、最高投与量の 1000 mg/kg/day でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

表 1. 母動物の所見

投与群 (mg/kg/day)			0	50	200	1000	
一群当たり動物数			24	24	24	24	
母 親 動 物	一般状態		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	死亡数		0	0	0	0	
	a 体 重 変 化 (g)	投与前	妊娠 1 日	267.8	264.4	266.0	268.8
			妊娠 3 日	279.3	277.8	279.5	281.3
		投与期間中 <sup>1)</sup>	妊娠 6 日	289.7	287.9	288.1	288.9
			妊娠 9 日	299.7	297.2	295.5 ↓	297.5
			妊娠 12 日	315.3	311.7	310.5 ↓	312.6
			妊娠 15 日	329.8	327.0	326.9	327.0
			妊娠 18 日	354.4	352.5	351.7	353.3
			妊娠 22 日	383.1	381.0	382.1	383.2
	妊娠 22 日妊娠子宮重量差し引き体重 <sup>1)</sup>		302.8	306.9	300.9	298.8	
	2) 摂 餌 量	投与前	妊娠 1-3 日	17.0	18.3	18.4	17.8
			妊娠 5-8 日	20.8	21.1	20.0	21.2
		投与期間中	妊娠 14-17 日	30.1	28.7	28.3	29.5
			妊娠 20-22 日	21.1	22.6	21.2	20.1
	血液生化学検査 <sup>3), a</sup>		総タンパク	100	100	96	92 ↓↓
			A/G 比	100	102	103	107 ↑↑
			総ビリルビン	100	89	85 ↓	77 ↓↓
	肝重量 <sup>a</sup> (g)		14.1	15.0 ↑	14.2	15.0	
妊娠子宮重量 <sup>a</sup> (g)		80.5	74.1	81.5	84.4		
妊娠数 <sup>f</sup>		23	24	23	24		
流産数 <sup>f</sup>		0	0	0	0		
生存胎児を持つ母動物数 <sup>f</sup>		23	24	23	24		
着 床 所 見	黄体数 <sup>a</sup>		15.1	14.4	14.6	15.3	
	着床数 <sup>a</sup>		12.7	11.5	12.3	13.2	
	生存胎児数 <sup>a</sup>		12.0	10.8	11.9	12.3	
	着床前胚損失率 <sup>n</sup> (%)		15.6	21.4	14.9	12.3	
	着床後胚損失率 <sup>n</sup> (%)		6.0	6.3	3.8	9.8	
	早期子宮内死亡率 <sup>n</sup> (%)		5.3	5.1	3.8	9.2	
	後期子宮内死亡率 <sup>n</sup> (%)		0.7	1.2	0.0	0.6	
肉眼的病理検査 (例数)		腎 : 片側腎盂 拡張(1)	肝 : 奇形(1) 子宮 : 内容物 変色(1)	胸腺 : 小斑(1) 子宮 : 内容物 変色(1)	子宮 : 膨脹 (1)		

a : ANOVA, ↑ ↓ : p<0.05, ↑↑↓↓ : p<0.01.

f : Fisher's exact test, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01.

ft : Freeman and Tukey + ANOVA, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01.

1) 初期体重の群間差を調整して算出した群平均体重

2) 摂餌量は g/ラット/日として示す

表 2. 胎児動物の所見

投与群 (mg/kg/day)		0	50	200	1000	
胎 児 動 物	胎児数	275	259	274	294	
	体重 <sup>a</sup> (g)					
		雄	4.93	5.14 ↑	5.08	5.14 ↑
		雌	4.70	4.86	4.82	4.82
	性比 <sup>f</sup> (雄/雌)	138/137	128/131	148/126	149/145	
	外表/内臓検査	検査胎児数	275	259	274	294
	奇形胎児数 (率) <sup>f</sup>		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.2)
	腹発生数 <sup>f</sup>		0/23	0/24	0/23	1/24
	口吻、下顎短小 <sup>f</sup>		0	0	0	1
	異常胎児数 <sup>3)</sup> (率) <sup>f</sup>		5 (1.6)	11 (5.0)	10 (4.3)	16* (5.3)
	腹発生数 <sup>f</sup>		5/23	8/24	5/23	11/24
	肝嚢胞付着 <sup>f</sup>		1	1	0	4
	尿管拡張 <sup>f</sup>		1	2	1	5
	尿管屈曲 <sup>f</sup>		4	4	9	11
	変異胎児数 <sup>3)</sup> (率) <sup>f</sup>		30 (10.9)	31 (11.1)	35 (12.6)	37 (12.0)
	腹発生数 <sup>f</sup>		16/23	15/24	16/23	19/24
	膀胱左側臍帯動脈 <sup>f</sup>		30	31	35	37
	骨格検査	検査胎児数	275	259	274	294
	奇形胎児数 (率) <sup>f</sup>		3 (1.1)	4 (1.8)	3 (1.0)	4 (5.1)
	腹発生数 <sup>f</sup>		3/23	4/24	3/23	4/24
下顎骨化不全 <sup>f</sup>		0	0	0	1	
第3右肋骨欠損 <sup>f</sup>		1	0	0	0	
第10右、第7左半椎体欠損 <sup>f</sup>		0	0	1	0	
胸骨分節裂 <sup>f</sup>		0	3	0	1	
胸肋軟骨裂 <sup>f</sup>		0	3	1	1	
剣状突起裂 <sup>f</sup>		0	2	2	2	
左後肢過剰指骨 <sup>f</sup>		1	0	0	0	
前肢三角筋粗面非骨化 <sup>f</sup>		1	1	0	0	
異常胎児数 <sup>3)</sup> (率) <sup>f</sup>		150(55.1)	157(60.9)	177*(64.9)	154(48.7)	
腹発生数 <sup>f</sup>		23/23	24/24	23/23	22/24	
頭頂間骨不完全骨化 <sup>f</sup>		21	19	21	4**	
歯突起2分骨化 <sup>f</sup>		12	24*	28**	13	
第12胸椎鉾鈴型骨化 <sup>f</sup>		0	5*	0	3	
第2仙椎弓棘突起の第1突起癒合 <sup>f</sup>		3	11*	9	5	
第13肋骨短小 <sup>f</sup>		1	0	8*	7	
変異胎児数 <sup>3)</sup> (率) <sup>f</sup>		206(75.9)	187(75.2)	218(79.5)	228(75.9)	
腹発生数 <sup>f</sup>		23/23	24/24	23/23	22/24	
第2椎体非骨化 <sup>f</sup>		71	62	71	77	
歯突起非骨化 <sup>f</sup>		67	46	56	52	
腹側頸椎弓2分骨化 <sup>f</sup>		83	79	85	99	
第10肋軟骨延長 <sup>f</sup>		1	2	3	1	
第7頸肋短小 <sup>f</sup>		66	48	67	64	
踵骨骨化 <sup>f</sup>		48	64*	87**	66	
四肢骨化：前肢骨化評価 (同腹児平均) <sup>f</sup>		2.34	2.20	2.11	2.06	
後肢骨化評価 (同腹児平均) <sup>f</sup>		3.93	3.76	3.62	3.66	

a : ANOVA, ↑ ↓ : p<0.05, ↑↑ ↓↓ : p<0.01.

f : Fisher's exact test, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01. ft : Freeman and Tukey + ANOVA, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01.

3) 生存し得ると考えられる、わずかな通常一過性の異常のうち、この系統の動物の対照集団における発生頻度が10%以上のものを変異とし、10%未満のものを異常とした。

② ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-22)

試験機関：

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： ニュージーランドホワイト妊娠ウサギ、1 群 24 匹、16 週齢以上  
体重 3.3～4.0 kg

投与期間： 妊娠 5～29 日までの 25 日間  
(2003 年 11 月 7 日～2004 年 3 月 19 日)

投与方法： 雄動物と交配させ、交尾日を妊娠 1 日とした。  
検体を 0.5%w/v カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、50、250 およ  
び 1000 mg/kg の用量で、妊娠 5 から 29 日までの 25 日間、毎日 1 回強制経口投与  
した。投与液量は、毎日の個体別体重に基づいて 4 mL/kg の一定とした。対照群に  
ついては 0.5%w/v カルボキシメチルセルロース水溶液を同様に投与した。

<用量設定根拠>

観察・検査項目：

親動物；一般状態、妊娠状態および生死を毎日観察し、体重を妊娠 1、3 および 4 日、妊娠  
5 から 29 日の投与直前および妊娠 30 日に測定した。摂餌量は、妊娠 3-5、5-8、8-11、  
11-14、14-17、17-20、20-23、23-26、26-30 日に測定した。妊娠 30 日に帝王切開し、  
黄体数、着床数、着床位置、妊娠子宮重量、生存胎児および子宮内死亡数を検査し  
た。外表、内臓および子宮内容物の検査を含む肉眼的病理検査を行った。

生存胎児；生存胎児全例を対象として、胎児重量測定、性別の判定、外表および内臓検査、骨  
格検査並びに四肢骨化の評価を行った。生存胎児の約半数について頭部冠状切断し、  
頭部の病理検査を行った。

試験結果：概要を表1（母動物の所見）および表2（胎児動物の所見）に示した。

親動物；一般状態、摂餌量または体重に投与の影響はなかった。

剖検時に検体投与と関連のある肉眼的所見は認められず、子宮内胎児の数、成長又は生存に検体投与の影響はなかった。

2例の途中死亡があり、うち50 mg/kg 群1例は臨床的状态不良（痲皮を伴う生殖器部の赤色および腫脹、出血および化膿の徴候）のため妊娠27日に屠殺した。剖検では、膣脱が観察された。250 mg/kg 群1例は流産後妊娠29日に屠殺した。この母動物は、試験期間中健康状態良好であり、剖検で肉眼的変化が認められなかった。いずれも投与との関連はないと判断した。

受け皿敷紙にオレンジ着色の観察される例が用量依存的に増加したが、このオレンジ着色は、後述のように本検体の代謝物の排泄によるものと確認され、毒性学的意義のない変化と判断した（申請者注参照）。

摂餌量では、対照群と比較して統計学的に有意な高値が1000 mg/kg/群の妊娠26-30日に認められたが、体重および一般状態には影響が認められないので、偶発的なものと考えられた。

胎児動物；胎児の発達に検体投与の影響はなかった。

骨格異常を伴う胎児発生率は、各検体投与群で統計学的に有意に高値であったが、用量依存的な影響はなかった。具体的には、歯突起不完全骨化を伴う胎児の頻度が用量依存的であり、250および1000 mg/kg 群では統計学的に有意であったが、周囲の頸部構造に同様の変化がなく、偶発的なものと考えられる。検体投与群で、第5胸骨分節の未骨化を伴う胎児発生率が統計学的に有意に高値であったが、胎児発生数および腹発生数（対照群6例、50mg/kg 群12例、250mg/kg 群12例、1000mg/kg 群13例）に用量依存性がないため、偶発的なものと考えられる。

変異に分類される所見は、頭部、外表又は内臓検査ではなかったが、骨格変異を伴う胎児発生率は、50および1000 mg/kg 群で対照群と比較して統計学的に有意に高値であった。具体的には、250または1000 mg/kg 群で第5胸骨分節の不完全骨化を伴う胎児発生数（腹発生数は対照群11例、50mg/kg 群14例、250mg/kg 群14例、1000mg/kg 群14例）、各検体投与群で第7肋骨の肋軟骨短小を伴う胎児発生数（腹発生数は対照群6例、50mg/kg 群15例、250mg/kg 群9例、1000mg/kg 群11例）、50 mg/kg 群で脊柱に付着する第13肋骨延長を伴う胎児発生数、50または250 mg/kg 群で第27骨盤前脊椎（両側）を伴う胎児発生数が、統計学的に有意に高値であったが、いずれも用量依存性はなく、偶発的なものと考えられる。

四肢の骨化に検体投与の影響はなかった。1000 mg/kg 群の後肢骨化平均評点に、統計学的有意差がみられたが、対照群との差はわずかであるため、生物学な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。

以上の結果より、本検体をウサギの妊娠 5～29 日に投与した場合、母動物への影響はなく、胎児の成長および発達に対しても影響はなかった。従って、本試験における母動物および胎児動物に対する無毒性量はともに 1000 mg/kg/day であった。また、最高投与量の 1000 mg/kg/day でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼさないと判断される。

申請者注；

表 1. 母動物の所見

投与群 (mg/kg/day)		0	50	250	1000		
一群当たり動物数		24	24	24	24		
一般状態		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし		
死亡数		0	1	1	0		
母 親 動 物	a 体重変化	投与前	妊娠 3 日	3667	3602	3631	3588
			妊娠 5 日	3658	3605	3641	3607
	投与期間中 <sup>1)</sup>	妊娠 10 日	3680	3669	3661	3664	
		妊娠 15 日	3759	3753	3694 ↓	3728	
		妊娠 20 日	3818	3834	3770	3761	
		妊娠 25 日	3888	3948	3863	3869	
	(g)	妊娠 30 日	3976	4047	3988	4005	
		妊娠30日妊娠子宮重量差し引き体重 <sup>2)</sup>	3476	3512	3467	3505	
	2) 摂餌量	投与前	妊娠 3-5 日	122	132	121	110
		投与期間中	妊娠 5-8 日	160	158	164	150
妊娠 17-20 日			147	159	140	124	
	妊娠 26-30 日	98	101	105	121 ↑↑		
妊娠数 <sup>f</sup>		22	23	23	24		
流産数 <sup>f</sup>		0	0	1	0		
妊娠子宮重量(g)		502	535	521	499		
生存胎児を持つ母動物数 <sup>f</sup>		22	22	22	24		
着床所見	黄体数 <sup>a</sup>		10.1	10.0	9.7	9.6	
	着床数 <sup>a</sup>		9.05	9.18	9.00	8.88	
	生存胎児数 <sup>a</sup>		7.95	8.23	8.27	8.00	
	着床前胚損失率 <sup>ft</sup> (%)		9.6	8.3	7.5	7.3	
	着床後胚損失率 <sup>ft</sup> (%)		12.0	9.5	7.5	9.3	
	早期子宮内死亡率 <sup>ft</sup> (%)		5.6	3.9	2.9	5.4	
	後期子宮内死亡率 <sup>ft</sup> (%)		6.4	5.6	4.6	3.9	
肉眼的病理検査 (例数)		肝：際立った小葉構造(1) 肺：赤色斑/域(2)	肺：暗色斑/域(3) 胃：漿膜赤色斑/域(1) 膈：脱(1)	肺：赤色斑/域(1)	肺：まだら(1) 癒着(1) 胃：漿膜赤色斑/域(2)		

a : ANOVA, ↑ ↓ : p<0.05, ↑↑↓↓ : p<0.01.

f : Fisher's exact test, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01.

ft : Freeman and Tukey + ANOVA, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01.

1) 初期体重の群間差を調整して算出した群平均体重

2) 摂餌量は g/ウサギ/日として示す

表 2. 胎児動物の所見

投与群 (mg/kg/day)		0	50	250	1000	
胎 児 動 物	胎児数	175	181	182	192	
	体 重 <sup>a</sup> (g)	雄	43.2	42.0	41.9	42.4
		雌	42.4	41.7	42.3	41.6
	性比 <sup>n</sup> (雄/雌)	78/97	91/90	86/96	101/91	
	頭部異常 検査胎児数	92	96	96	99	
	奇形胎児数 (率) <sup>n</sup>	5 (5.0)	2 (2.4)	4 (3.6)	1 (0.7)	
	腹発生数 <sup>n</sup>	3/22	2/22	2/22	1/24	
	静脈洞隣接大脳半球異形 <sup>f</sup>	5	1	4	1	
	片葉減少 <sup>f</sup>	2	1	2	1	
	内水頭症 <sup>f</sup>	0	2	0	0	
	変異胎児数 <sup>3)</sup> (率) <sup>n</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	外表/内臓異常 検査胎児数	175	181	182	192	
	奇形胎児数 (率) <sup>n</sup>	4(2.1)	4 (2.1)	2 (1.0)	3 (1.3)	
	腹発生数 <sup>n</sup>	4/22	3/22	2/22	3/24	
	肺動脈狭窄 <sup>f</sup>	2	2	2	2	
	肺動脈欠損 <sup>f</sup>	0	0	0	1	
	大動脈拡張 <sup>f</sup>	3	2	2	3	
	大動脈狭窄 <sup>f</sup>	0	1	0	0	
	単心室 <sup>f</sup>	0	0	0	2	
	腎臓、尿管欠損 <sup>f</sup>	0	1	0	0	
無頭有口症、胃壁裂、腎盂 拡張、後肢異常回旋、短指 および第 1 指欠損を伴う 前肢屈曲 <sup>f</sup>	1	0	0	0		
変異胎児数 <sup>3)</sup> (率) <sup>n</sup>	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		
骨格異常 検査胎児数	175	181	182	192		
奇形胎児数 (率) <sup>n</sup>	2 (1.1)	4 (1.9)	2 (0.9)	3 (1.4)		
腹発生数 <sup>n</sup>	2/22	4/22	2/22	3/24		
剣状突起裂 <sup>f</sup>	0	1	0	0		
第 7 頸肋第 1 肋骨間過剰肋骨 <sup>f</sup>	0	0	1	0		
胸部肋軟骨癒合 <sup>f</sup>	1	1	0	2		
肋骨癒合 <sup>f</sup>	0	1	0	1		
第 11 第 12 肋骨間過剰肋骨、 弓および半椎体 <sup>f</sup>	0	0	0	1		
第 2 腰椎弓欠損、第 1 第 2 椎体癒合 <sup>f</sup>	0	1	0	0		
過剰腰椎弓 (片側) <sup>f</sup>	0	0	1	0		
尾椎癒合および不整 <sup>f</sup>	0	1	0	0		
脊柱側弯症が生じる肋骨肋 軟骨間癒合、胸骨分節欠損 <sup>f</sup>	1	0	0	0		
異常胎児数 <sup>3)</sup> (率) <sup>n</sup>	49 (27.3)	82** (47.0*)	84** (45.5*)	81** (41.5*)		
腹発生数 <sup>n</sup>	19/22	20/22	21/22	23/24		
歯突起不完全骨化 <sup>f</sup>	1	4	8*	11**		
第 5 胸骨分節未骨化 <sup>f</sup>	10	32**	25*	30**		

a : ANOVA, ↑ ↓ : p<0.05, ↑↑↓↓ : p<0.01.

f : Fisher's exact test, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01. ft : Freeman and Tukey + ANOVA, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01

3) 生存し得ると考えられる、わずかな通常一過性の異常のうち、この系統の動物の対照集団における発生頻度が 10%以上のものを変異とし、10%未満のものを異常とした。

表 2. 胎児動物の所見

投与群 (mg/kg/day)		0	50	250	1000
胎 児 動 物	変異胎児数 <sup>3)</sup> (率) <sup>f</sup>	105 (61.7)	130* (72.9)	123 (67.3)	153** (79.7*)
	腹発生数 <sup>f</sup>	22/22	22/22	22/22	24/24
	第 3 仙椎弓棘突起の第 2 突起癒合 <sup>f</sup>	3	5	4	5
	第 4 仙椎弓棘突起の第 3 突起癒合 <sup>f</sup>	4	4	3	2
	第 5 胸骨分節不完全骨化 <sup>f</sup>	22	29	40*	40*
	第 10 肋軟骨断裂 <sup>f</sup>	15	8	11	9
	第 10 肋軟骨延長 <sup>f</sup>	38	29	36	38
	第 7 肋軟骨短小 <sup>f</sup>	7	33**	18*	31**
	第 13 肋骨の脊柱分離 - 短小 <sup>f</sup>	10	17	15	14
	第 13 軟骨断裂 <sup>f</sup>	32	37	34	43
	第 13 軟骨のみの脊柱分離 - 短小 <sup>f</sup>	17	16	21	27
	第 13 肋骨の脊柱付着-延長 <sup>f</sup>	35	53*	43	52
	第 13 肋骨の脊柱付着-短小 <sup>f</sup>	33	24	37	40
	両側性第 27 骨盤前脊椎 <sup>f</sup>	4	25**	15*	12
	四肢骨化：				
	前肢骨化評価 (同腹児平均) <sup>f</sup>	1.50	1.78	1.58	1.79
	後肢骨化評価 (同腹児平均) <sup>f</sup>	1.04	1.12	1.07	1.14*

a : ANOVA, ↑ ↓ : p<0.05, ↑↑↓↓ : p<0.01.

f : Fisher's exact test, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01. ft : Freeman and Tukey + ANOVA, \* : p<0.05, \*\* : p<0.01

3) 生存し得ると考えられる、わずかな通常一過性の異常のうち、この系統の動物の対照集団における発生頻度が 10%以上のものを変異とし、10%未満のものを異常とした。

(13) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No.T-23)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2P、WP2PuvrA) を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下において変異原性を検定した。検体はジメチルスルフォキシド (DMSO) に溶解した。

いずれの試験でも最高濃度を 5000 $\mu$ g/プレートとし、以下 2500、1000、500、200 および 100 $\mu$ g/プレートの計 6 濃度について検討した。DMSO のみの陰性対照と既知変異原化合物の陽性対照を各菌株に設定し比較に用いた。

1 回目の試験 (本試験) は、プレート法で代謝活性化系の存在および非存在の両条件下で実施した。結果を確認するために全ての菌株についてプレインキュベーション法を用いて 2 回目の試験 (確認試験) を行った。さらに、TA1537 株については、プレート法により再度確認試験を実施した。

試験結果：結果の表は次頁以降に示す。

本試験において、検体処理群では代謝活性化系の存在下で TA1537 株にわずかな突然変異コロニー数の増加が認められた以外は、代謝活性化系の存在下あるいは非存在下で、いずれの菌株および濃度においても突然変異コロニー数の発現頻度の増加は認められなかった。

確認試験では、いずれの条件、菌株あるいは濃度においても突然変異コロニー数の発現頻度の増加は認められなかった。また、本試験の代謝活性化系の存在下で変異コロニー数に増加傾向が認められたため、2 回目の確認試験を実施した TA1537 株でも、2 回目の確認試験ではその増加に再現性が認められなかった。よって、検体の処理との関係は無いと考えられた。

また、陽性対照物質はいずれの実験でも変異コロニー数の増加が認められたことから、試験系の有効性は確認された。

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

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 1-1. 本試験の結果 (プレート法 ; S9 mix 添加)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	復帰変異コロニー数/プレート												
		塩基対置換型								フレームシフト型				
		TA100		TA1535		WP2P		WP2P <sub>uvrA</sub>		TA98		TA1537		
	平均		平均		平均		平均		平均		平均			
溶媒対照 (DMSO)	-	118		11		63		201		22		4		
		99		7		73		218		30		7		
		103		8		42		224		21		10		
		88		3		58		158		47		7		
		94	100	4	7	63	60	214	203	21	28	8	7	
マンジブ ロパミド	100	114		12		65		185		41		11		
		124		12		53		247		45		18		
		97	112	4	9	64	61	226	219	41	42	12	14	
	200	42		3		49		177		35		17		
		52		4		45		212		44		11		
		53	49	6	4	63	52	254	214	56	45	12	13	
	500	73		8		45		230		28		13		
		124		13		67		244		42		14		
		93	97	13	11	55	56	239	238	47	39	16	14	
	1000	111		9		70		264		24		9		
		113		16		53		244		20		11		
		135	120	9	11	64	62	187	232	49	31	9	10	
	2500	107		12		72*		245		59		12		
		149		12		69*		246		22		19		
		122	126	12	12	65*	69	220	237	35	39	9	13	
	5000	48*		7*		52*		162*		31*		8*		
		56*		8*		65*		179*		34*		12*		
		59*	54	12*	9	47*	55	138*	160	37*	34	17*	12	
	陽性対照	名称	2-アミノアントラセン		2-アミノアントラセン		2-アミノアントラセン		ベンゾ[ <i>a</i> ]ピレン		2-アミノアントラセン		2-アミノアントラセン	
		濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	1		2		20		5		1		2	
		コロニー数/ プレート	918		71		292		1131		2063		60	
	596		69		329		961		1878		27			
	443	652	35	58	321	314	1188	1093	1412	1784	52	46		

\* 沈殿が認められた

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。

表 1-2. 本試験の結果 (プレート法 ; S9 mix 無添加)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	復帰変異コロニー数/プレート											
		塩基対置換型								フレームシフト型			
		TA100		TA1535		WP2P		WP2PuvrA		TA98		TA1537	
	平均		平均		平均		平均		平均		平均		
溶媒対照 (DMSO)	-	61		6		79		201		30		7	
		91		7		85		198		32		12	
		71		5		77		199		25		6	
		81		10		64		243		20		8	
		78	76	4	6	100	81	235	215	26	27	10	9
マンジブ ロパミド	100	86		5		78		256		19		12	
		81		4		70		219		20		14	
		65	77	10	6	65	71	213	229	20	20	15	14
	200	64		7		82		241		27		13	
		65		7		85		218		32		19	
		68	66	3	6	92	86	230	230	28	29	14	15
	500	66		8		51		190		22		13	
		68		4		96		235		17		11	
		66	67	4	5	75	74	198	208	24	21	7	10
	1000	69		8		76		221		24		11	
		69		5		60		282		24		15	
		86	75	6	6	82	73	227	243	36	28	13	13
	2500	82*		8*		97*		243*		18*		10*	
		65*		11*		80*		239*		35*		11*	
		70*	72	10*	10	78*	85	240*	241	27*	27	16*	12
	5000	57*		7*		78*		128*		14*		11*	
		49*		2*		96*		181*		21*		12*	
		68*	58	5*	5	60*	78	105*	138	20*	18	9*	11
陽性対照	名称	アジ化ナトリウム		アジ化ナトリウム		マイトマイシン C		N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン		タウマイシン HCl		アクリジン ミュータゲン ICR191	
	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	2		2		1		1		1		2	
	コロニー数/ プレート	769		329		261		943		586		177	
	838		366		253		941		666		171		
	603	737	368	354	301	272	785	890	338	530	211	186	

\* 沈殿が認められた

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。

表 2-1. 確認試験の結果 (プレインキュベーション法 ; S9 mix 添加)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	復帰変異コロニー数/プレート											
		塩基対置換型								フレームシフト型			
		TA100		TA1535		WP2P		WP2PuvrA		TA98		TA1537	
	平均		平均		平均		平均		平均		平均		
溶媒対照 (DMSO)	-	49		15		66		145		29		10	
		72		8		77		225		18		17	
		124		20		121		241		28		22	
		56		9		122		344		20		11	
		83	77	8	12	93	96	212	233	21	23	13	15
マンジブ ロパミド	100	85		8		102		60		30		7	
		84		5		106		302		30		15	
		82	84	7	7	96	101	234	199	21	27	22	15
	200	67		7		87		313		22		23	
		80		2		93		316		19		20	
		71	73	2	4	84	88	268	299	26	22	10	18
	500	54		4		64		208		19		12	
		78		5		73		241		21		11	
		70	67	9	6	73	70	178	209	13	18	12	12
	1000	46		3		50		205		47		8	
		53		3		97		225		28		13	
		58	52	3	3	96	81	259	230	36	37	8	10
	2500	75		10		69		270		27		22	
		128		10		95		305		17		15	
		118	107	14	11	82	82	266	280	28	24	8	15
	5000	64		10		114		310		29		9	
		90		7		110		327		32		14	
		80	78	12	10	117	114	296	311	32	31	23	15
陽性対照	名称	2-アミノアントラセン		2-アミノアントラセン		2-アミノアントラセン		ベンゾ[ <i>b</i> ]ピレン		2-アミノアントラセン		2-アミノアントラセン	
	濃度 ( $\mu\text{g}$ /プレート)	1		2		20		5		1		2	
	コロニー数/ プレート	344		126		231		894		1455		232	
	492		86		169		1073		1659		171		
	385	407	84	99	262	221	1072	1013	1447	1520	94	166	

\* 沈殿が認められた

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。

表 2-2. 確認試験の結果 (プレインキュベーション法 ; S9 mix 無添加)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	復帰変異コロニー数/プレート											
		塩基対置換型								フレームシフト型			
		TA100		TA1535		WP2P		WP2PuvrA		TA98		TA1537	
	平均		平均		平均		平均		平均		平均		
溶媒対照 (DMSO)	-	67		9		42		152		21		4	
		83		4		37		171		11		10	
		94		4		33		174		17		14	
		67		7		45		189		14		10	
		96	81	6	6	51	42	174	172	10	15	2	8
マンジブ ロパミド	100	77		5		42		147		18		12	
		98		7		34		196		19		9	
		93	89	9	7	37	38	144	162	15	17	9	10
	200	69		3		45		128		22		6	
		82		8		40		181		21		17	
		78	76	8	6	43	43	186	165	18	20	12	12
	500	82		8		46		144		19		7	
		71		8		42		207		15		17	
		78	77	11	9	44	44	198	183	11	15	7*	10
	1000	95*		6*		36*		222		13*		8*	
		81*		14*		60*		171		16*		12*	
		79*	85	4*	8	40*	45	214	202	16*	15	10*	10
	2500	90*		10*		28*		178*		11*		11*	
		89*		8*		41*		169*		11*		10*	
		74*	84	5*	8	42*	37	135*	161	14*	12	7*	9
	5000	88*		11*		27*		146*		12*		8*	
		79*		11*		41*		147*		7*		6*	
		82*	83	10*	11	48*	39	119*	137	12*	10	10*	8
陽性対照	名称	アジ化ナトリウム		アジ化ナトリウム		マイトマイシン C		N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン		タウマイシン HCl		アクリジン ミューゲン ICR191	
	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	2		2		1		1		1		2	
	コロニー数/ プレート	507		368		234		521		660		76	
	564		438		284		515		928		67		
	523	531	440	415	246	255	354	463	487	692	35	59	

\* 沈殿が認められた

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。

表 3. 2 回目の確認試験の結果  
(プレート法; プレートあたりの復帰変異コロニー数)

S9 mix の有無	薬物	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	TA1537	
				平均
+	溶媒対照 (DMSO)	-	11 14 10 4 13	10
	マンジプロパミド	100	10 11 9	10
			200	18 16 17
		500		9 9 17
			1000	6* 7 8
		2500		5* 3* 5*
			5000	0* 0* 4*
		2-アミノアントラセン (陽性対照)		2

\* 沈殿が認められた

2) マウスリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 遺伝子突然変異試験

(資料 No.T-24)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験方法：マウスリンホーマ細胞 L5178Y TK<sup>+/+</sup>を用い、ラットの肝から調製した代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下におけるトリフルオロチミジン耐性突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、3回実験を反復実施した。検体の処理時間は4時間 (37°C)、発現時間は48時間とした。

[用量設定根拠]；

試験結果：結果を表に示した。

本剤は S9 mix 非存在下ではいずれも試験においても溶媒対照と比較して突然変異コロニーの発現頻度に増加は認められなかった。一方、S9 mix 存在下では散発的な突然変異コロニーの発現頻度の有意な増加が認められた。しかし、増加数は溶媒対照群の値の2倍以下であり、濃度依存的ではなかったため、これらの変化は生物学的に意味のある影響ではないと考えられた。

一方、陽性対照では突然変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本剤は本試験条件下においてマウスのリンホーマ細胞 L5178Y TK<sup>+/-</sup>に対する突然変異誘発性はないものと判断された。

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。

表 結果

試験	S9 mix	薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	相対生存率 (%)	突然変異率 ( $\times 10^{-4}$ )
1回目	-	溶媒対照 (DMSO)	10 ( $\mu\text{L}/\text{mL}$ )	101	2.0
		マンジプロパミド	4119	48	2.0
			2060	32	1.7
			1030	46	1.4
			515	51	1.7
			257	57	1.6
	陽性対照 (EMS)	500	63	11.0**	
	+	溶媒対照 (DMSO)	10 ( $\mu\text{L}/\text{mL}$ )	101	1.2
		マンジプロパミド	4119	22	1.7
			2060	24	2.2**
			1030	23	1.7
			515	21	1.6
257			19	1.3	
陽性対照 (BP)	1	29	9.9**		
2回目	-	溶媒対照 (DMSO)	10 ( $\mu\text{L}/\text{mL}$ )	102	2.0
		マンジプロパミド	4119	30	2.8
			2060	36	2.2
			1030	32	2.2
			515	39	2.1
			257	55	2.8
	陽性対照 (EMS)	500	50	10.5**	
	+	溶媒対照 (DMSO)	10 ( $\mu\text{L}/\text{mL}$ )	101	2.3
		マンジプロパミド	4119	11	2.7
			2060	12	2.9
			1030	15	3.6*
			515	10	3.4
257			10	2.9	
陽性対照 (BP)	1	5	65.1**		

\*\* p<0.01    \* p<0.05

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

表 結果 (続き)

試験	S9 mix	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	相対生存率 (%)	突然変異率 ( $\times 10^{-4}$ )
3回目	-	溶媒対照 (DMSO)	10 ( $\mu\text{L/mL}$ )	102	1.2
		マンジプロパミド	500	53	1.7
			250	62	1.5
			100	67	1.0
			50	75	1.1
			10	108	1.3
			1	88	1.4
	陽性対照 (EMS)	500	98	6.4**	
	+	溶媒対照 (DMSO)	10 ( $\mu\text{L/mL}$ )	101	1.7
		マンジプロパミド	500	31	1.6
			250	36	1.5
			100	33	1.7
			50	53	1.0
			10	76	1.4
1			74	1.3	
陽性対照 (BP)	500	59	11.2**		

\*\*  $p < 0.01$

3) ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 No.T-25)

試験機関：

報告書作成年：2002年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験方法：健康なドナー女性2名から得られた末梢血リンパ球（両ドナーとも、末梢血リンパ球の染色体異常発生率が低値であることが確認されている）をプールして用い、代謝活性化系（S9 mix）の存在下および非存在下について染色体異常誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解して用いた。試験は2反復とした。

細胞培養および処理：

ヒトリンパ球を48時間前培養した後に検体、DMSO、および陽性対照物質を処理した。検体の濃度は、実験1では、4119、3000、2000、1000、500、250、100、50、10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の9濃度、また、実験2では、250、100、50、10、5、2.5、1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の8濃度とし、それぞれS9-mix存在あるいは非存在下で培養した。陽性対照として、S9 mix存在下ではシクロホスファミド、非存在下ではマイトマイシンCを、溶媒対照としてDMSOを用いた。処理時間は、実験1および実験2のS9 mix存在下の実験では3時間、実験2のS9 mix非存在下の実験では20時間とした。サンプリング時間は、培養末梢血リンパ球の実測細胞周期の平均が13.5時間であることに基づき培養開始68時間後とし、実験2のS9 mix非存在下の実験以外は処理時間終了後速やかに培地を交換し、68時間培養を継続した。

染色体異常分析：

培養当たり、1000個の細胞を観察し、分裂中期の細胞を計測し、細胞分裂指数を算出した。また、染色体の構造異常については、可能な限りプレート当たり100個の分裂中期細胞について観察を行った。

試験結果：結果を表に示した。

分裂指数の測定および濃度選択：

実験1では、高濃度の検体で処理した細胞は分裂中期の細胞が十分得られなかった。従って、100、50および10  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度で処理された細胞について観察を行うこととした。実験2では実験1と比べ濃度を低く設定したが、同様に毒性影響と分裂指数が得られなかった処理濃度を観察対象から除外し、S9 mix非存在下では25、10および2.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、S9 mix存在下では50、25および5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で処理した細胞を観察することとした。

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。

染色体異常試験：

代謝活性化系存在下および非存在下のいずれの試験においても染色体異常を有する細胞数に増加は認められなかった。

陽性対照のマイトマイシン C およびシクロホスファミドでは、染色体異常を有する細胞出現率に明らかな増加がみられた。

以上の結果より、本剤は代謝活性化を含む本試験条件下で、染色体異常誘発性を有さないものと判断された。

表 試験結果

S9 mix	実験	薬物	濃度 (µg/mL)	処理時間	平均異常細胞出現率 (%) #	平均分裂指数 (%)	観察細胞数	染色体異常を有する細胞数					
								ギャップ	切断	断片 / 点状断片	複合損傷	分体交換	その他
-	1	未処理対照	—	3h	1.00	18.5	100	0	1	0	0	0	0
		溶媒対照 <sup>a</sup>	—		0.00	12.1	100	0	0	0	0	0	0
		マンジプロパミド	100		0.00	6.8 <sup>d</sup>	100	0	0	0	0	0	0
			100				0	0	0	0	0	0	
			50		0.50	16.7	100	0	1	0	0	0	0
		100	0				0	0	0	0	0		
		10	1.00		14.8	100	0	0	0	0	0	0	
	100	1		2		0	0	0	0				
	陽性対照 <sup>b</sup>	0.5	20.00**	6.2	50	0	4	3	0	5	0		
	2	溶媒対照 <sup>a</sup>	10	20h	1.50	11.4	100	1	1	1	0	0	0
		100	1				0	1	0	0	0		
		マンジプロパミド	25		0.00	7.9	100	0	0	0	0	0	0
			100				0	0	0	0	0	0	
			10		0.00	9.2	100	0	0	0	0	0	0
100		0	0				0	0	0	0			
2.5		1.00	10.4		100	0	2	0	0	0	0		
100	0			0	0	0	0	0					
陽性対照 <sup>b</sup>	0.2	49.15**	9.0	26	2	2	10	0	5	0			
+	1	溶媒対照 <sup>a</sup>	—	3h	0.50	11.0	100	0	0	0	0	1	0
		100	0				0	0	0	0	0		
		マンジプロパミド	100		0.50	4.7 <sup>d</sup>	100	0	1	0	0	0	0
			100				0	0	0	0	0	0	
			50		1.00	12.2	100	0	1	0	0	0	0
		100	1				1	0	0	0	0		
		10	1.00		18.0	100	0	2	0	0	0	0	
	100	0		0		0	0	0	0				
	陽性対照 <sup>c</sup>	50	22.00**	8.6	50	0	10	1	0	2	0		
	2	溶媒対照 <sup>a</sup>	—	3h	0.00	9.5	100	0	0	0	0	0	0
		100	0				0	0	0	0	0		
		マンジプロパミド	50		0.00	7.6	100	2	0	0	0	0	0
			100				0	0	0	0	0	0	
			25		0.00	8.8	100	1	0	0	0	0	0
100		0	0				0	0	0	0			
5		0.00	10.8		100	0	0	0	0	0	0		
100	0			0	0	0	0	0					
陽性対照 <sup>c</sup>	50	44.00**	3.3	25	1	2	9	0	1	0			

- a) DMSO 10µL/mL # ギャップを除く  
 b) マイトマイシン C \* 統計学的有意差 p < 0.05 (Fisher's exact test)  
 c) シクロホスファミド \*\* 統計学的有意差 p < 0.01 (Fisher's exact test)  
 d) 分裂中期の細胞の染色体の一部に毒性影響が認められた。

4) ラットの骨髄細胞を用いた小核試験

(資料 No.T-26)

試験機関：

報告書作成年：2005年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物： Wistar系ラット (Alpk:AP<sub>1</sub>SD)、1群雄各5匹、  
開始時週齢；6～7週齢、体重；227～364g

試験方法： 検体を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、限界用量である2000 mg/kgを単回強制経口投与した。さらに別の群に溶媒対照として0.5%メチルセルロース溶液のみ、および陽性対照としてシクロホスファミド(20 mg/kg)を投与した。投与液量は10 mL/kgとした。

検体2000 mg/kg群および溶媒対照は、投与24および48時間後に、陽性対照は投与24時間後に屠殺した後、大腿骨骨髄細胞を採取し塗抹標本を作製した。

各動物1000個の多染性赤血球について小核の発現頻度を検査した。また、各動物について1000個の赤血球を数え、赤血球数に対する多染性赤血球出現比率を算出した。

結果： 結果の概要を表に示す。

24および48時間後のいずれの採取時間でも、溶媒対照群と比較して、小核を有する多染性赤血球の発現頻度に増加は認められなかった。

48時間後の採取時間において、統計学的に有意な多染性赤血球の出現率の低下が認められたが、生物学的に意味のある変化ではなかった。

一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、本剤はラットの骨髄小核試験において染色体異常誘発性を有しないと判断される。

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

表 小核試験結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	観察動物数	小核を有する 多染性赤血球数 <sup>a)</sup>	多染性赤血球の 出現率 <sup>b)</sup> (%)
24	溶媒対照 (0.5%メチルセルロース)	—	5	0.60 ± 0.42	43.5 ± 6.0
	マンジプロパミド	2000	5	0.90 ± 0.42	41.2 ± 6.5
	陽性対照 (シクロホスファミド <sup>*</sup> )	20	5	26.70 ± 5.33**	45.3 ± 7.1
48	溶媒対照 (0.5%メチルセルロース)	—	5	0.70 ± 0.27	51.8 ± 10.6
	マンジプロパミド	2000	5	0.90 ± 0.74	42.5 ± 2.2*

a) 多染性赤血球 1000 個当たりの小核を有する赤血球数 (平均値±標準偏差)

b) 赤血球 1000 個当りの多染性赤血球数の出現率 (平均値±標準偏差)

\* 統計学的有意性  $p < 0.05$  (Student's t 検定)、\*\* 統計学的有意性  $p < 0.01$  (Student's t 検定)

5) ラットの肝を用いた *in vivo* 不定期 DNA 合成試験

(資料 No.T-27)

試験機関：

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Wistar 系ラット (Alpk:AP<sub>1</sub>SD)、雄 3 匹

体重；最大耐量確認試験 227～257g、本試験 268～351g

試験方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に溶解し、2000mg/kg の用量で単回経口投与した。溶媒対照として 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液、陽性対照 1,2-ジメチルヒドラジン二塩酸塩を同様に経口投与した。投与液量は 10 mL/kg とした。投与 2 および 16 時間後に各動物から肝細胞を単離し、単離肝細胞を <sup>3</sup>H-標識チミジンの存在下で 4 時間培養し、オートラジオグラフィによる不定期 DNA 合成 (UDS) の検査を行った。

用量設定根拠：

肝細胞単離および培養：2 段階コラゲナーゼ灌流法により肝細胞を単離した。緩衝液を用いて肝臓内の血液を洗浄し、塩化カルシウムおよびコラゲナーゼを添加した第 2 緩衝液を用いて肝組織の凝集を解離させた。次に肝臓を摘出、切断し、150 μm ナイロン製篩布で濾過後に、肝細胞を調製して William E 完全培地中に懸濁した。細胞を付着させるため 6 穴プレート中にカバーグラス置き、William E 完全培地を用いて肝細胞懸濁液を最終細胞数  $1.5 \times 10^5$  細胞/mL に希釈し、95%空気-5%CO<sub>2</sub> (v/v)、37°C のインキュベーターに 90 分間入れ培養した。無菌的に培地を吸引し、William E 不完全培地を用いて肝細胞を洗浄した後、各ウェルに <sup>3</sup>H-チミジンを含む William E 不完全培地を加え、37°C で約 4 時間インキュベートした。次にチミジン添加 William E 不完全培地を用いて培養系を洗浄し、同一培地を用いて培養細胞を一晚インキュベートした。培養細胞を培地で洗浄後、氷酢酸-無水アルコール混液で固定し、脱イオン水で洗浄した。

オートラジオグラフィおよび染色：個体当たり 3 枚のスライドグラスをオートラジオグラフィ用に作製した。細胞は Meyers Haemalum およびエオジンにより染色した。

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。

UDS 分析： 検体投与群 3 個体、溶媒対照および陽性対照は各 1 個体から得たスライドガラスを UDS 分析した。各細胞について核を覆う銀粒子数を測定した。次に核に隣接する細胞質のうち見かけの銀粒子数が多い領域の同一面積における銀粒子数を測定した。この 2 つの値の差を正味核内粒子数とした。各個体につき 60 個の細胞について検査した。

結 果： 結果を表に示した。

培養肝細胞の生存率は 64%~80%であった。

検体投与群では、2 時間および 16 時間処理とも溶媒対照と比較して平均正味核内粒子数および修復細胞率に有意な増加はみられなかった。検体投与群の肝細胞の平均正味核内粒子数は 0 未満であった。

一方、陽性対照物質の 1,2-ジメチルヒドラジン二塩酸塩は、平均正味核内粒子数および修復細胞率に明らかな高値がみられた。

表 試験結果

試料採取時間 (hr)	薬 物	濃度 (mg/kg)	動物数	核内粒子数 [N]	細胞質内粒子数 [C]	正味核内粒子数 [N - C]	修復細胞率 <sup>c</sup> (%)
2	溶媒対照 <sup>a</sup>	—	1	10.3	15.8	-5.5	0
	マンジプロパミド	2000	3	9.6 ± 0.7	14.4 ± 0.6	-4.8 ± 0.2	1
	陽性対照 <sup>b</sup>	50	1	22.9	11.9	11.0	83
16	溶媒対照 <sup>a</sup>	—	1	9.6	15.8	-6.3	0
	マンジプロパミド	2000	3	9.6 ± 1.4	14.3 ± 1.0	-4.8 ± 0.4	1
	陽性対照 <sup>b</sup>	30	1	23.9	13.7	10.2	75

a : 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液

b : DMH·2HCl = 1,2-ジメチルヒドラジン二塩酸塩

c : N - C が 5 以上の細胞の割合%

以上の結果から、本剤は本試験条件下で *in vivo* ラット肝細胞において DNA 損傷誘発性はないものと判断された。

(14) 生体の機能に及ぼす影響

マンジプロパミドにおける薬理試験

(資料 No.T-28)

試験機関：

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体の純度：

1) ラットの中枢神経系に対する作用

供試動物：Wistar系ラット (Alpk:AP<sub>5</sub>SD)、約6週齢、体重 155~208g、1群5匹

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液 (MC) に懸濁して、0、200、600 および 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与液量は 10mL/kg とした。

投与直後、投与 0.5、1、2、4 および 24 時間後に Irwin スクリーニング/機能観察バッテリー (FOB)、一般状態の観察、直腸体温を観察した。体重は投与前と試験終了時に測定した。

結果：いずれの投与量とも Irwin スクリーニング/機能観察バッテリー (FOB) 観察項目、直腸体温および体重に影響は認められなかった。

2) ラットの呼吸器系に対する作用

供試動物：Wistar系ラット (Alpk:AP<sub>5</sub>SD)、約6週齢、体重 185~233g、1群6匹

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して、0、200、600 および 2000 mg/kg の用量で単回経口投与した。投与液量は 10mL/kg とした。

なお、既知陽性化合物としてテオフィリンを 1.0%メチルセルロース水溶液に懸濁して 30mg/kg を投与した。

投与約 30 分前から投与後 4 時間後まで、覚醒ラットから連続的に全身プレチスモグラフィデータを収集した。収集したデータから、EMKA DataAnalyst を用いて、投与約 15 分前、投与 1、2、3 時間および 4 時間後における呼吸速度 (分あたりの呼吸数)、1 回換気量 (mL) を測定し、毎分換気量は呼吸速度と 1 回換気量の積として算出した。

結果：本剤はいずれの投与量とも覚醒ラットの呼吸機能に影響は認められなかった。

一方、テオフィリンは呼吸速度および毎分換気量を顕著に増加させ、本試験系の妥当性が確認された。

### 3) イヌの循環器系に対する作用

供試動物 : ビーグル犬 (雄) 4 匹、体重 10.1~12.8kg、1 群 4 匹

投与方法 : 覚醒下テレメトリー装着のイヌに、検体を 0、200、600 および 2000 mg/kg の用量でゼラチンカプセルにて単回経口投与した。試験は 4 例のイヌによるクロスオーバー方式を用いた。下表に投与順を示した。

試験日	供試動物			
	6253AK	6317AK	6462AK	6390AK
1	0 mg/kg	200 mg/kg	2000 mg/kg	600 mg/kg
5	2000 mg/kg	0 mg/kg	600 mg/kg	200 mg/kg
9	600 mg/kg	2000 mg/kg	200 mg/kg	0 mg/kg
13	200 mg/kg	600 mg/kg	0 mg/kg	2000 mg/kg

投与前約 30 分および投与後 6 時間にわたり動脈血圧および心電図を連続的に測定したのち、投与前 (投与約 15 分前) および投与後約 1、2、3、4、5 および 6 時間後の動脈血圧 (収縮期および拡張期、平均)、心拍数ならびに RR、PR、QT、QTc および QTcV 間隔および QRS 継続時間について評価した。

結果 : 本剤はいずれの投与量とも覚醒下テレメトリー装着イヌに対し、動脈血圧 (収縮期、拡張期および平均)、心拍数あるいは心電図 (間隔および形状/律動) に影響は認められなかった。

### 4) 腎機能に及ぼす影響 (尿量、尿中電解質排泄能に及ぼす影響)

供試動物 : Wistar 系ラット (Alpk:AP<sub>6</sub>SD) 約 6 週齢、体重 145~192g、1 群 6 匹

投与方法 : 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して、0、200、600 および 2000mg/kg の用量で単回経口投与した。投与液量は 10mL/kg とした。

動物は投与前 1 夜絶食させ、投与の 5 分前に生理食塩水を 25mL/kg 経口投与した。投与直後に採尿ケージに入れ、投与後 6 時間にわたり尿を採取し、尿量、尿 pH、ナトリウム、カリウムを測定した。

結果 : いずれの投与量とも、尿量、pH、ナトリウムおよびカリウムへの影響は認められなかった。

これらのことから、本剤は中枢神経系、呼吸器系、循環器系および腎機能に対して何ら影響は認められなかった。

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

「生体機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無影響量 (mg/kg)	影響量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	Irwin/FOB (ラット)	経口 (MC)	0、200、 600、2000	雄 5	2000	—	影響なし
	正常体温 (ラット)	経口 (MC)	0、200、 600、2000	雄 5	2000	—	影響なし
呼吸器系	呼吸数 換気量 分時換気量 (ラット)	経口 (MC)	0、200、 600、2000	雄 6	2000	—	影響なし
循環器系	血圧 心拍数 心電図 (イヌ)	経口 (MC)	0、200、 600、2000	雄 4	2000	—	影響なし
腎機能	尿量、 尿比重、 ナトリウム、 カリウム (ラット)	経口 (MC)	0、200、 600、2000	雄 6	2000	—	影響なし

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

(15)

(資料 No.T-29)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(資料 No.T-30)

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

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

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

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

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

(資料 No.T-31)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(資料 No.T-35)

- (16) その他
- 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。

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

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