

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

- 5) マウスを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-13)  
試験機関 : Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)  
報告書作成年 : 1997 年 (CTL/P/5488) [GLP 対応]

検体の純度 : %

試験動物 : C57BL/10J<sub>CD-1</sub> マウス、6~7 週齢、1 群雌雄各 20 匹  
開始時体重 雄 : 15.6~23.3g、雌 : 14.9~19.2g

投与期間 : 1996 年 8 月 15 日~1996 年 11 月 21 日

投与方法 : 検体を飼料中に 0 (対照群 2 群)、10、50、350 および 7000 ppm の濃度で混和し、90 日間にわたって摂食させた。

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。

投与期間を通して、雌雄とも投与に関連した死亡例は認められなかった。

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。

7000ppm 群の雄では、脱毛の発現頻度増加、ひげの数の減少が認められた (表 1)。  
雄の他の投与群および雌の投与群では、投与に関連した変化は観察されなかった。

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

表 1. 症状観察所見

性別	雄						雌					
	0a	0b	10	50	350	7000	0a	0b	10	50	350	7000
投与量 (ppm)	0a	0b	10	50	350	7000	0a	0b	10	50	350	7000
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
脱毛:												
所見数	19	7	9	28	0	51	2	0	4	4	0	16
所見を持つ動物数	3	2	1	4	0	8	1	0	1	1	0	2
観察された期間 (週)	9-14	10-14	4-12	9-14	-	6-14	7-8	-	4-7	12-15	-	5-14
ひげの数の減少:												
所見数	21	64	33	56	36	101	0	0	30	52	49	0
所見を持つ動物数	3	9	4	7	6	14	0	0	5	7	6	0
観察された期間 (週)	4-14	8-14	7-14	8-14	8-14	8-14	-	-	8-15	3-15	7-15	-

a,b : 対照群は 2 群を設けた

体重変化 ; 全動物の体重を毎週 1 回測定した。

雄の 7000ppm 群では、投与期間を通して軽度な体重増加抑制が認められた。

7000ppm 群の雌および 350ppm 以下の投与群の雌雄には、投与に関連した体重変化は認められなかった。

表 2. 体重変化 (対照群に対する変動率で示した)

性別	雄					雌					
	0a	10	50	350	7000	0a	10	50	350	7000	
投与量 (ppm)	0a	10	50	350	7000	0a	10	50	350	7000	
体重	2 週	100	98	99	99	96*	100	100	103*	103	100
	6 週	100	100	99	101	96**	100	102	104*	101	95*
	10 週	100	100	98	100	96**	100	102	103*	103	98
	14 週	100	97*	97*	98	95**	100	103*	104**	104**	99
体重増加量	100	90	90	97	85	100	106	110	116	98	

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

a : 2 つの対照群

摂餌量および食餌効率 ; 摂餌量は試験期間中連続してケージ毎に測定し、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。

食餌効率については、雄の 7000ppm 群で、1~4 週および投与期間全体 (1~13 週) の食餌効率に有意な低下が認められた。

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。

雄のその他の投与群においても投与期間全体の食餌効率に低下がみられたが、用量相関性がみられないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

雌の食餌効率に投与に起因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)		0a	10	50	350	7000	0a	10	50	350	7000
摂餌量	1 週	100	94	94	99	99	100	101	101	99	101
	7 週	100	102	100	100	93	100	109*	109*	101	95
	13 週	100	99	99	99	97	100	108	110*	107	93
食餌効率 (1-4 週) (g growth/100g food)		3.30 (100)	2.94 (89)	2.99 (91)	3.35 (102)	2.30* (70)	2.85 (100)	2.88 (100)	3.23 (93)	3.32 (90)	2.49 (87)
	(1-13 週)	2.11 (100)	1.82* (86)	1.84* (87)	1.90 (90)	1.75* (83)	1.68 (100)	1.69 (101)	1.66 (99)	1.83** (109)	1.69 (101)

摂餌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, \*\*p<0.01

a: 2つの対照群

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)		10	50	350	7000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.7	8.4	61.5	1212.4
	雌	2.4	12.4	80.1	1537.1

眼科検査; 対照群および 7000ppm 群の動物を対象として、試験第 13 週時に双眼間接検眼鏡を用いて検査した。

雌雄とも投与に起因した変化は認められなかった。

血液学的検査; 投与終了時に各群 10 匹の動物を対象として、心臓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。

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、白血球百分率、血小板数

表 5-a、5-b に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

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

雌では、7000ppm 群で赤血球数の軽度減少、MCV および MCH の軽度増加が認められた。50 および 350ppm 群においても MCV および MCH のごく軽度な増加が認められた。これらの変化は、本剤が循環血中の赤血球を減少させるが、代償メカニズムが刺激されていることを示唆している。しかし、変化の程度が小さいことから毒性学的意義はないものと考えられた。

雄では、対照群と比較して全投与群で統計学的有意な総白血球数の減少ならびにリンパ球数、単球数および好酸球数の減少がみられた (表 5-a)。これら総白血球、リンパ球、単球および好酸球の測定値は、対照群および対照群を含めた試験施設の背景データの基準値範囲内にあった (表 5-b)。また、病理組織学的検査の結果から、これら白血球数の変動を示唆する明らかな病理所見は認められなかった。

また、本剤をマウスに長期間投与した試験における 13 週以降の検査において、白血球に対して影響がみられておらず、白血球数の変動を示唆する明らかな病理所見は認められなかった。従って、雄にみられた総白血球数に対する変動は、投与の影響は否定できないものの、毒性学的意義に乏しい変化と考えられた。

その他にも統計学的に有意な変化が認められたが、用量相関性が認められ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-a. 血液学的検査結果

性 別	雄				雌			
	10	50	350	7000	10	50	350	7000
投与量(ppm)								
赤血球数								96↓↓
ヘモグロビン濃度			101↑				105↑↑	
ヘマトクリット値			103↑				104↑↑	
MCV			100↑			102↑↑	101↑	103↑↑
MCH				103↑		102↑↑	102↑↑	103↑↑
総白血球数	66↓	61↓↓	60↓↓	55↓↓				
好中球数			54↓					
リンパ球数	64↓	61↓↓	60↓↓	53↓↓				
単球数	62↓	49↓↓	50↓↓	39↓↓				
好酸球数	61↓	46↓↓	43↓↓	55↓			32↓	
LUC					262↑			

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、LUC: 分類不能な細胞

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-b. 総白血球数、リンパ球数、単球数、好酸球数の測定値と背景データ (雄)

投与量(ppm)		0	0	10	50	350	7000
検査動物数		10	8	8	10	9	7
総白血球数 ( $\times 10^9/L$ )	平均値	4.85	4.68	3.15↓	2.90↓↓	2.86↓↓	2.64↓↓
	標準偏差	2.35	1.81	2.04	1.73	1.99	1.21
	(%)	(100)		(66)	(61)	(60)	(55)
	個体値の範囲	1.7 - 8.6	2.1 - 7.7	1.6 - 7.9	1.5 - 7.4	1.6 - 8.0	1.8 - 5.3
背景データ (8 試験)	平均値の最小	$3.0 \pm 1.21$		個体別値の範囲 a		基準値範囲 b	
	平均値の最大	$5.9 \pm 0.41$		1.65-11.48		0.61-9.45	
リンパ球数 ( $\times 10^9/L$ )	平均値	3.96	3.91	2.52↓	2.38↓↓	2.36↓↓	2.10↓↓
	標準偏差	1.88	1.54	1.62	1.47	1.69	1.06
	(%)	(100)		(64)	(60)	(60)	(53)
	個体値の範囲	1.38 - 6.92	1.76 - 6.40	1.13 - 6.25	1.14 - 6.25	1.30 - 6.75	1.09 - 4.36
背景データ (8 試験)	平均値の最小	$3.63 \pm 1.69$		個体別値の範囲 a		基準値範囲 b	
	平均値の最大	$4.86 \pm 2.75$		1.33 - 9.72		0.31-8.04	
単球数 ( $\times 10^9/L$ )	平均値	0.155	0.139	0.091↓	0.072↓↓	0.074↓↓	0.057↓↓
	標準偏差	0.094	0.067	0.055	0.045	0.068	0.028
	(%)	(100)		(62)	(49)	(50)	(39)
	個体値の範囲	0.04 - 0.30	0.05 - 0.24	0.06 - 0.22	0.03 - 0.19	0.03 - 0.25	0.02 - 0.11
背景データ (8 試験)	平均値の最小	$0.064 \pm 0.0288$		基準値範囲 c			
	平均値の最大	$0.285 \pm 0.139$		0.03 - 0.424			
好酸球数 ( $\times 10^9/L$ )	平均値	0.153	0.151	0.093↓	0.070↓↓	0.066↓↓	0.083↓↓
	標準偏差	0.098	0.074	0.077	0.084	0.055	0.077
	(%)	(100)		(61)	(46)	(43)	(55)
	個体値の範囲	0.02 - 0.35	0.02 - 0.26	0.03 - 0.27	0.01 - 0.30	0.01 - 0.20	0.02 - 0.22
背景データ (8 試験)	平均値の最小	$0.022 \pm 0.0164$		基準値範囲 c			
	平均値の最大	$0.183 \pm 0.142$		0.005 - 0.325			

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

背景データ : 1996 年から 2006 年に実施した 8 試験を引用

a : 背景データ 8 試験から得られた個体別測定値の範囲

b : 背景データ 8 試験の個体別値から求めた平均  $\pm 2S.D.$  を基準値範囲 b として示した ( $2S.D.$  の範囲には約 95% の値が含まれる)

c : 背景データ 8 試験の (最小の平均値 -  $1S.D.$ ) ~ (最大の平均値 +  $1S.D.$ ) を基準値範囲 c として示した

血液生化学的検査 ; 投与終了時に各群 10 匹のマウスを対象に、心臓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、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチニンキナーゼ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、リン

表 6-a、6-b 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。

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。

7000ppm 群の雌で尿素の低下、350ppm 群雌および 7000ppm 群雌雄でリン濃度の増加が認められ、投与に関連した変化であった。

雄のリン濃度は 10 および 50ppm 群で有意に増加したが、350ppm 群では有意差がみられず、用量相関性もないことから、10 および 50ppm 群のリン濃度増加は投与に関連しない変化と考えられた (表 6-a)。

ALT の有意な増加が雄の 350 および 7000ppm 群にみられたが (Student's t 検定)、対照群 (2 例が低値) ならびに 350ppm および 7000ppm 群 (各 1 例が高値) の外れ値の影響を受けたものと考えられ、Dunnnett 検定の結果、対照群と比較して 7000ppm 群で統計学的に有意差が示され、350ppm と 7000ppm の間に毒性影響の閾値があると考えられた。従って、350ppm 群の ALT 値は無毒性量の範疇にはいる変化であり、7000ppm 群にみられた ALT の増加は投与の影響であると判断した (表 6-a、6-b)。その他にも統計学的有意差が認められたが、変化の程度が小さいこと、あるいは用量反応と関連性がみられなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 6-a. 血液生化学的検査結果

性別	雄				雌			
	10	50	350	7000	10	50	350	7000
投与量(ppm)								
尿素	134↑↑##							74↓↓##
アルカリホスファターゼ			118↑##				92↓	
ALT (外れ値除外後 b)	109	113	131↑↑ 有意差なし	140↑↑# 有意差なし	119#			
AST						153#		
カリウム	120↑↑##							
カルシウム		94↓						
クロール					102↑↑#			
リン	130↑↑##	113↑	110a	126↑↑##	103a	107a	122↑↑#	141↑↑##

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

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

a: 参考値として記載した

b: 外れ値 (対照群の低値 2 例、350ppm と 7000ppm の高値各 1 例) を除いて検討した結果

表 6-b 雄の ALT の値 (IU/L)

投与量(ppm)	0a		10		50		350		7000		
	8	7b	8	7b	9	8b	10	10	9b	7	6b
検査動物数	8	7b	8	7b	9	8b	10	10	9b	7	6b
平均値	53.4	56.7	42.3	46.3	52.0	55.6	54.3	62.8 ↑↑	58.4	66.9 ↑↑#	56.2
標準偏差	11.5	7.0	12.3	5.0	12.4	6.4	10.1	16.5	9.5	29.7	9.8
個体値の範囲	30-67	45-67	14-56	40-56	23-69	47-69	43-70	45-102	45-74	46-131	46-75
外れ値	30	-	14	-	23	-	-	102	-	131	-

a: 対照群は 2 群を設けた

b: 外れ値 (低値あるいは高値) を除いて検討した

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

臓器重量；投与終了時に雌雄各群 10 匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。最終体重を共変量として共分散分析を行ったため、体重比については統計解析を実施しなかった。

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣および卵巣

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。

7000ppm 群の雌雄で、肝臓の補正重量増加が認められた。

50ppm 群の雌に肝臓の実重量および補正重量が増加したが、孤立性の変化であることから投与に関連したものではないと考えられた。

表 7. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		10	50	350	7000	10	50	350	7000
最終体重		97	100	98	96	99	103	103	98
肝 臓	実重量	95	103	100	98	100	110↑	108	104
	体重比 <sup>§</sup>	98	102	101	102	101	107	104	106
	補正重量	101	102	102	105↑	102	107↑↑	102	107↑↑

補正重量：最終体重を共変量とした調整平均値

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

§：体重比は統計を実施せず

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す

肉眼的病理検査；投与終了時に雌雄各群 10 匹を対象として、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。

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（雌雄各群 10 匹）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。

対照群および最高投与量の 7000ppm 群については、脾臓、骨髄（大腿骨）、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨（後膝関節含む）、胸骨、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、精巣上部、前立腺、精嚢、包皮腺、子宮（頸部を含む）、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を検査した。

低および中投与量の 10、50 および 350ppm 群については、肺、肝臓および腎臓を検査した。

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 8 に観察された主な病理組織所見を示した。

雌雄とも投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

表 8. 観察された主な病理組織学的所見

性 別		雄						雌					
投 与 量 (ppm)		0	0	10	50	350	7000	0	0	10	50	350	7000
臓器	検 査 動 物 数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺	慢性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
	細気管支好酸性変化	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	単核細胞浸潤	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
	炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	尿細管萎縮	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	尿細管好塩基性化	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	水腎症	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
	嚢胞	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

統計解析：Fisher's exact test、有意差なし

以上の結果から、本剤をマウスに 90 日間飼料混入投与した影響として、7000ppm 群の雄で体重増加抑制および食餌効率の低下、ALT およびリン濃度の増加、7000ppm 群の雌で尿素の低下およびリン濃度の増加、350ppm 群雌でリン濃度の増加、7000ppm 群雌雄で肝臓重量の増加が認められた。病理組織学的所見には投与の影響は認められなかった。

ALT およびリン濃度の増加、尿素の低下がみられたが、病理組織学的検査からこれらの変動を示唆する明らかな病理所見が認められなかったため ALT、リンおよび尿素にみられた影響について毒性学的意義は小さいと考えられた。

したがって、7000ppm 群雄の体重増加抑制をもとに無毒性量は、350 ppm (雄：61.5mg/kg/day、雌：80.1mg/kg/day) であると判断された。



- 6) ビーグル犬を用いた 90 日反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-14)  
試験機関: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)  
報告書作成年: 1997 年 (CTL/P/4945) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物: ビーグル犬 (雌雄 20~29 週齢)、1 群雌雄各 4 匹  
開始時体重 雄; 9.1~12.3 kg 雌; 8.3~11.8 kg

試験期間: 投与期間 (90 日間) 1995 年 9 月 12 日~1995 年 12 月 15 日

投与方法: 検体を 0、100、600 および 1000 mg/kg をゼラチンカプセルで 1 日 1 回、90 日間経口投与した。飼料は、標準飼料を 1 匹あたり 1 日雄には 400g、雌には 350g の定量を与えた。飲料水は自動給水装置より水道水を自由に摂取させた。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目および結果:

死亡率; 毎日 (1 日 3 回) 観察した。

投与期間中に死亡例は認められなかった。

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異常の観察を 1 日 3 回実施し、獣医師による詳細な観察を週 1 回実施した。また、糞便の硬さについて毎日投与後 5 時間まで

は個体ごとに行い、その後は群ごとに観察した。心および肺の聴診を試験開始前と終了時に全動物を対象に実施した。

一般状態の観察では、尿および糞の変色（黄緑色）、被毛の黄色着色（足、四肢および胸部腹側）が 600 および 1000mg/kg 群の雌雄に認められた。また、耳の発赤が 1000mg/kg 群の雌で対照群より多くの個体に観察された（表 1-a）。

獣医師による詳細な観察では、13 週時に雌では 1000mg/kg 群の 2 例、600 および 100mg/kg 群の各 1 例に耳の発赤が認められた。また、このうち 1000mg/kg 群の 1 例では試験 7 週目に耳の発赤とともに耳介の肥厚と耳道開口部付近に湿性びらんが認められた（表 1-b）。

消化器系に関する検査（尿および糞の観察）では、尿および糞の黄緑色着色が 600 および 1000mg/kg 群の雌雄に認められ、尿の黄緑色着色は、雄の 600mg/kg 群で試験期間中 10 日、1000mg/kg 群で 23 日、雌では 600mg/kg 群で 7 日、1000mg/kg 群で 10 日観察され、糞の黄緑色着色は、雄の 600mg/kg 群で試験期間中 6 日、1000mg/kg 群で 9 日、雌では 600mg/kg 群で 8 日、1000mg/kg 群で 1 日観察された。尿および糞の着色、被毛の着色については、チロシン分解産物が排泄されたことに起因した変化と考えられた。また、耳の発赤、耳介の肥厚や耳道開口部付近の湿性びらんについても、排泄されたチロシン分解物のフェノール酸類（4-ヒドロキシフェニルピルビン酸（HPPA）や 4-ヒドロキシフェニル乳酸（HPLA））に動物が接触することにより生じた変化と考えられた。

表 1-a. 一般状態の観察でみられた投与に関連した所見 (1)

性 別	雄				雌			
	0	100	600	1000	0	100	600	1000
投 与 量 (mg/kg)	0	100	600	1000	0	100	600	1000
検 査 動 物 数	4	4	4	4	4	4	4	4
被毛の黄色着色 1 個以上：所見数	0	0	2	4	0	0	4	10
所見を持つ動物数	0	0	1	2	0	0	1	3
発現時期 (週)			13 - 14	12 - 14			11 - 14	4 - 14
被毛の黄色着色 (胸部腹側)：所見数	0	0	36	24	0	0	36	42
所見を持つ動物数	0	0	4	4	0	0	4	4
発現時期 (週)			4 - 14	5 - 14			4 - 14	4 - 14
前肢の黄色着色：所見数	0	0	10	19	0	0	13	30
所見を持つ動物数	0	0	4	3	0	0	3	4
発現時期 (週)			11 - 14	6 - 14			4 - 14	4 - 14
前足の黄色着色：所見数	0	0	21	29	0	0	18	38
所見を持つ動物数	0	0	3	4	0	0	4	4
発現時期 (週)			5 - 14	4 - 14			5 - 14	5 - 14
後肢の黄色着色：所見数	0	0	25	26	0	2	38	33
所見を持つ動物数	0	0	4	3	0	2	4	4
発現時期 (週)			5 - 14	5 - 14		7 - 7	4 - 14	4 - 14
後足の黄色着色：所見数	0	0	32	34	0	4	28	38
所見を持つ動物数	0	0	4	4	0	2	4	4
発現時期 (週)			5 - 14	4 - 14		8 - 10	5 - 14	5 - 14

表 1-a. 一般状態の観察でみられた投与に関連した所見 (2)

性 別	雄				雌				
	0	100	600	1000	0	100	600	1000	
投 与 量 (mg/kg)	0	100	600	1000	0	100	600	1000	
検 査 動 物 数	4	4	4	4	4	4	4	4	
耳の発赤 :	所見数	0	0	2	10	2	3	2	17
	所見をもつ動物数	0	0	1	3	1	1	2	3
	発現時期 (週)			13-14	6-14	3-4	8-13	12-14	6-14
尿の着色 (黄緑色) :	所見数	0	2	44	45	0	10	26	43
	所見をもつ動物数	0	2	4	4	0	2	4	4
	発現時期 (週)		1-6	1-14	1-14		1-13	1-14	1-14
糞の着色 (黄緑色) :	所見数	0	0	0	0	0	0	1	1
	所見をもつ動物数	0	0	0	0	0	0	1	1
	発現時期 (週)							5-5	11-11

表 1-b. 投与に関連した詳細な症状観察 (獣医による検査結果)

性 別	雄				雌				
	0	100	600	1000	0	100	600	1000	
投 与 量 (mg/kg)	0	100	600	1000	0	100	600	1000	
検 査 動 物 数	4	4	4	4	4	4	4	4	
耳の発赤 (軽度) :	所見数	0	0	0	0	0	1	1	2
	所見をもつ動物数	0	0	0	0	0	1	1	2
	発現時期 (週)						13	13	7-13
耳介の肥厚 :	所見数	0	0	0	1	0	0	0	1
	所見をもつ動物数	0	0	0	1	0	0	0	1
	発現時期 (週)				13				7-13
耳道付近の湿性びらん :	所見数	0	0	0	0	0	0	0	1
	所見をもつ動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	発現時期 (週)								7

眼科学的検査 ; 投与開始前、投与 13 週時に間接検眼鏡検査を実施した。

結膜、強膜、角膜、虹彩、水晶体、眼底および瞳孔反射の検査の結果、投与に関連した異常は認められなかった。

体 重 変 化 ; 全動物について体重を週 1 回測定した。

雄では、600mg/kg および 1000mg/kg 群で試験期間をとおして明らかな体重増加抑制がみられ、14 週時では対照群に比し、600mg/kg 群で 5%、1000mg/kg 群で 7% の低値であった。体重増加量も 600mg/kg および 1000mg/kg 群で対照群と比較して有意な低値を示した。

雌では、いずれの投与群とも投与に関連した体重変化は認められなかった。

表 2. 体重変化

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	100	600	1000	0	100	600	1000
体 重 (kg)	2 週時	11.02	11.02	10.84 ↓↓	10.77 ↓↓	9.86	9.77	9.75	9.90
	変動率 (%)	100	100	98	98	100	99	99	100
	7 週時	11.97	12.13	11.72	11.56 ↓	10.84	10.52	10.45	10.49
	変動率 (%)	100	101	98	97	100	97	96	97
14 週時	12.83	12.93	12.14 ↓	11.98 ↓↓	11.39	10.92	10.87	10.95	
	変動率 (%)	100	101	95	93	100	96	95	96
累積体重増加量(kg)									
1-14 週		2.20	2.20	1.38 ↓↓	1.23 ↓↓	1.70	1.20	1.20	1.10
変動率 (%)		100	100	63	56	100	71	71	65

体重：試験 2 週以降の体重は試験 1 週時の体重を共変量とした調整平均値  
統計解析：Student's t-test、 ↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01

摂 餌 量 ; 摂餌量を毎日測定した。

いずれの投与群においても摂餌量に投与と関連した変化は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前、投与 4、 8 および 13 週時に一晩絶食した動物の頸静脈から採取した血液を用いて以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、総白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間 (PT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

表 3 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

600 および 1000mg/kg 群雌雄では、試験期間をとおして MCV ならびに MCH の減少が認められ、これらの減少の程度は試験の経過とともに重度を示した。また、赤血球数の増加が 600 および 1000mg/kg 群雌雄の 8 週と 13 週時にみられ、雄の 1000mg/kg 群では 4 週時においても赤血球数の軽度増加がみられた。

血小板数の増加が 1000mg/kg 群の雄で認められた。これらは投与の影響と考えられた。

リンパ球数の減少が雌の 600 および 1000mg/kg 群では試験期間をとおして認められた。雄の 600 および 1000mg/kg 群でも同様の傾向がみられたが、統計学的有意差がみられたのは 13 週時のみであった。リンパ球数減少については投与との関連を否定することはできないものの、総白血球数ならびに他の白血球パラメーターに変動がみられていないことから、その毒性学的意義は小さいと考えられた。

APTT の軽度短縮が、600 および 1000mg/kg 群雌雄の 8 週および 13 週時ならびに

100mg/kg 群雌の13週時に認められた。しかし、各検査時の個体別値は投与開始前の個体別値と同等であったため（表3）、生物学的変動の範囲内の変化と考えられ、投与に関連した変化ではないと判断した。

その他に認められた統計学的に有意な差は、用量相関性がみられないこと、一貫した経時的変化がみられないこと、関連する検査項目に変動がみられなかったことから、投与による変化とは考えられなかった。

表3. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		100	600	1000	100	600	1000
4 週 時	赤血球数			111 ↑↑			
	ヘモグロビン濃度				108 ↑		
	ヘマトクリット値				107 ↑		
	MCV		96 ↓	95 ↓↓		97 ↓↓	97 ↓↓
	MCH		96 ↓	94 ↓↓		98a	97a
	RDW	93 ↓				93 ↓	
	リンパ球数					78 ↓	78 ↓
	好酸球数			219 ↑			
	好塩基球数					53 ↓	
	分類不能大型細胞数			58 ↓			
8 週 時	血小板数	131 ↑		140 ↑↑			
	赤血球数		112 ↑	115 ↑		109a	112 ↑
	MCV		92 ↓↓	90 ↓↓		94 ↓↓	92 ↓↓
	MCH		92 ↓	89 ↓↓		93 ↓	92 ↓
	リンパ球数		79a	78a		80a	77a
	好酸球数			190 ↑			
	血小板数			109a			
13 週 時	APTT		95 ↓	95 ↓		95 ↓	92 ↓↓
	赤血球数		116 ↑↑	116 ↑↑		117 ↑↑	120 ↑↑
	MCV		86 ↓↓	84 ↓↓		88 ↓↓	87 ↓↓
	MCH		87 ↓↓	84 ↓↓		87 ↓↓	87 ↓↓
	リンパ球数		76 ↓	77 ↓		79 ↓	71 ↓↓
	血小板数			127 ↑		127 ↑↑	
APTT			94 ↓	94 ↓	93 ↓	89 ↓↓	

統計解析：各項目とも投与前の測定値を共変量とした調整平均値を検定した。

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。

a：参考値として記載した。

表 4. APTT の経時的検査値 (単位 ; sec)

性別	投与量 (mg/kg)	0	100	600	1000	
雄	投与前	実測値平均	17.0	17.6	17.4	17.3
		実測値の範囲	16.7~17.3	16.8~18.3	16.6~18.5	16.7~17.6
	4 週時	実測値平均	18.6	17.8	18.3	17.7
		補正平均値	18.7	17.8	18.3	17.7
		実測値の範囲	17.2~19.2	15.4~19.1	17.3~19.2	16.7~18.7
	8 週時	実測値平均	18.4	17.7	17.6	17.5
		補正平均値	18.4	17.6	17.5 ↓	17.5 ↓
		実測値の範囲	16.8~19.8	16.8~18.7	16.0~18.9	16.0~19.0
	13 週時	実測値平均	17.2	17.1	16.5	16.2
		補正平均値	17.3	17.0	16.4	16.2 ↓
		実測値の範囲	16.7~18.2	16.5~17.8	16.2~16.6	15.3~16.9
雌	投与前	実測値平均	17.7	17.5	18.1	18.2
		実測値の範囲	16.6~18.5	17.1~18.2	16.8~19.0	17.7~18.8
	4 週時	実測値平均	17.8	18.3	18.2	17.7
		補正平均値	17.8	18.4	18.1	17.6
		実測値の範囲	16.6~19.7	17.4~19.2	16.3~19.3	16.9~18.9
	8 週時	実測値平均	18.9	18.8	18.2	17.7
		補正平均値	19.0	19.1	18.1 ↓	17.4 ↓↓
		実測値の範囲	18.4~20.0	17.6~20.0	17.8~18.6	16.8~18.5
	13 週時	実測値平均	18.8	17.6	17.8	17.1
		補正平均値	18.9	17.7 ↓	17.6 ↓	16.9 ↓↓
		実測値の範囲	16.7~19.8	16.7~18.4	16.5~19.3	16.0~17.9

統計解析：投与前の測定値を共変量とした調整平均値を検定した。

Student's t-test、 ↓ ; p<0.05, ↓↓ ; p<0.01.

血液生化学的検査；投与開始前、投与 4、8 および 13 週時に一晚絶食した動物の頸静脈から血液を採取し、その血漿を用いて以下の項目を測定した。

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

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雄では、1000mg/kg 群で尿素、クレアチニンおよびコレステロールの低下 (8 週と 13 週時)、600mg/kg および 1000mg/kg 群でアルブミンの増加を伴う総タンパクの増加が認められた。

雌では、600 および 1000mg/kg 群で 13 週時にカリウムの低下がみられた。

雄の 100mg/kg 群ではアルブミンの増加がみられたが、総タンパクに影響がみられていないこと、関連した病理所見がみられていないことから毒性学的意義はないと考えられた。

その他に認められた統計学的に有意な差は、散発的変化であり、用量相関性がみられないこと、変化の程度が小さいことから投与に起因した変化ではないと考えられた。

表 4. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		100	600	1000	100	600	1000
4 週 時	クレアチニン				86 ↓		
	アルブミン	105 ↑	110 ↑↑	108 ↑↑		106 ↑	
	総タンパク		107 ↑↑	106 ↑	106 ↑		106 ↑
	ALP				121 ↑	121 ↑	
	クレアチンキナーゼ	165 ↑					
8 週 時	尿素			57 ↓↓			
	クレアチニン	85 ↓		80 ↓↓			
	アルブミン	105 ↑	112 ↑↑	105 ↑↑		106 ↑	
	総タンパク		109 ↑↑	107 ↑			
	コレステロール			95a			
	ALP		121 ↑				
13 週 時	クレアチンキナーゼ				146 ↑		
	尿素	77 ↓		60 ↓↓			
	クレアチニン			82 ↓			
	グルコース						110 ↑
	アルブミン	105 ↑	108 ↑↑	102 ↑↑		106 ↑	
	総タンパク		107 ↑↑				
	コレステロール			84 ↓			
	総ビリルビン			66 ↓			
	ALP		129 ↑				
	クレアチンキナーゼ				180 ↑		
	カリウム					92 ↓	90 ↓↓
カルシウム					103 ↑		

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。 a: 参考値として記載した。

統計解析: 各項目とも投与前の測定値を共変量として補正した平均値を検定した。

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

臓器重量; 投与期間終了時の全生存動物について以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体および甲状腺 (上皮小体を含む)

表 5-a に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雄の 1000mg/kg 群で肝臓の補正重量が有意に増加したが、明らかな用量相関性はみられず、肝臓の実重量および体重比に影響はみられなかった。

脳重量については、雌の 1000mg/kg 群で脳実重量と補正重量に有意な減少がみられた。これは 1000mg/kg 群 1 例の実重量および体重比が低値であったことが影響したと考えられたが、投与の影響は否定できないと考えられた (表 5-b、5-c)。なお、脳重量の変動を示唆する病理組織所見は認められなかった。

その他の臓器重量については対照群と比較して差がみられなかった。

表 5-a. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		100	600	1000	100	600	1000
最終体重		103	98	96	97	95	102
肝臓	実重量	103	98	96	97	95	102
	体重比 <sup>§</sup>	110	99	103	110	108	103
	補正重量	107	101	107↑	114	114	101
脳	実重量	94	92	98	95	95	88↓
	体重比 <sup>§</sup>	91	94	101	100	100	87
	補正重量	93	93	99	95	94	88↓

補正重量：最終体重を共変量とした調整平均値

統計解析：Student's t-test、↑↓；p<0.05.

§：体重比の統計解析実施せず

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

表 5-b. 雌の脳重量 (g)

投与量 (mg/kg)	0	100	600	1000	
検査動物数	4	4	4	4	3a
実重量平均	76.4±4.7	72.5±5.9	72.4±4.1	67.6±5.0↓	70.1±0.3
体重比	0.68±0.06	0.68±0.11	0.68±0.05	0.59±0.05	0.61±0.05
補正重量平均	76.5	72.4	72.2	67.7↓	70.4
実重量範囲	70.871 - 80.503	67.872 - 80.988	66.578 - 74.454	60.006 - 70.348	69.771 - 70.348
No.31 の実重量	—	—	—	60.006	—

補正重量：最終体重を共変量とした調整平均値

統計解析：Student's t-test、↓；p<0.05.

a：脳重量が低値であった1例を除いた検討

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

600 および 1000mg/kg 群雌雄のほとんどの動物に被毛着色（黄色）が認められた（表 6）。

表 6. 肉眼的病理検査

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg)	0	100	600	1000	0	100	600	1000
検査動物	4	4	4	4	4	4	4	4
被毛の着色	0	0	4	3	0	0	4	4



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

皮膚、乳腺（雌のみ）、脾臓、リンパ節（腸間膜、肩甲骨前）、骨（大腿骨、後膝関節）、骨髓（胸骨）、胸骨、随意筋（半膜様筋）、気管、肺、心、大動脈、顎下唾液腺、胆嚢、肝臓、膵臓、食道、胃、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、大腸（盲腸、直腸、結腸）、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、子宮、子宮頸部、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺および上皮小体、胸腺、坐骨神経、脳（大脳、小脳、脳幹）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼および肉眼的病変部

表7に認められた主な病理組織学的所見を示した。

1000mg/kg 群の雄2例に軽微あるいは軽度の心房の中皮増生が認められた。

その他に観察された病理組織学的所見は、この齢のビーグル犬に認められる自然発生的な変化であり、またその発現頻度、分布および形態学的特徴から投与に関連するものではなかった。

表7. 主な病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
		0	100	600	1000	0	100	600	1000
投与量 (mg/kg)		0	100	600	1000	0	100	600	1000
検 査 動 物		4	4	4	4	4	4	4	4
心臓	限局性中皮増生	0	0	0	2	0	0	0	0
	限局性単核細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
胃	粘膜鉍質沈着	0	2	1	0	0	2	1	2
肝臓	単核細胞浸潤	1	0	0	1	0	0	0	0
肺	気管支周囲炎/間質性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	2
	肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	泡沫細胞出現	0	1	0	1	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	2	1	1	0	2	0
腎臓	好酸性円柱を伴った尿細管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮質の限局性尿細管好塩基性変化	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	粘膜単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	嚢胞	2	0	3	1	0	0	2	1

統計解析：Fisher's exact test で有意差なし

以上の結果、本剤を90日間ビーグル犬にゼラチンカプセルで経口投与した場合、600および1000mg/kg 群の雄で体重低下（増加抑制）、アルブミンの増加を伴う総タンパクの増加が、同群雌雄でMCVとMCHの低下ならびに赤血球数の増加（小球性赤血球の増加）、1000mg/kg 群の雄で血小板数の増加、尿素、クレアチニンおよびコレステロールの低下が認められた。

また、600 および 1000mg/kg 群の雌でカリウムの低下が認められた。

病理組織学的所見として、雄の 1000mg/kg 群で限局性の心房中皮増生が認められた。

1000mg/kg 群の雄で肝臓重量（補正重量）の増加、同群雌で脳重量（実重量、補正重量、体重比）の低下がみられたが、ともに臓器重量の変動を示唆する病理組織学的所見は認められなかった。

600 および 1000mg/kg 群雌雄で小球性赤血球の増加が認められたが、MCHC およびヘモグロビン濃度に影響が認められなかったことから血液の酸素運搬能は低下していないと考えられた。

1000mg/kg 群の雄で尿素、クレアチニンおよびコレステロールの低下がみられたが、この群で認められた体重増加抑制に関連した変化と考えられた。

これらのことから、無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/day であると判断された。

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

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

メントリオンの 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-15)

試験成績提出の除外

急性経皮毒性試験の結果から、他の曝露経路による急性毒性に比べて、著しく強い経皮毒性が認められないことから試験を省略した。

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

(8) 90 日間反復吸入毒性

メントリオンの 90 日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-16)

試験成績提出の除外

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

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。

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No.T-17)  
試験機関: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)  
報告書作成年: 1997 年 (CTL/P/5630) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物 : Wistar 系ラット (Alpk:AP<sub>1</sub>SD)、約 7 週齢、1 群雌雄各 12 匹  
投与開始時体重 雄: 176~276 g、雌: 143~189 g

投与期間 : 90 日間 (1997 年 1 月 28 日から 1997 年 5 月 2 日)

投与方法 : 検体を飼料中に 0、2.5、100 および 5000 ppm の濃度で混和し、90 日間にわたって  
随時摂食させた。

試験項目および結果:

死亡率 : 全動物について生死を毎日観察した。  
投与に関連した死亡例は認められなかった。

100 ppm 群の雄 1 例は、人道的理由のために 7 週時に屠殺した。この動物は、6 週  
から 7 週目に異常呼吸音、眼脂、異常呼吸、不正咬合、口蓋部の潰瘍、鼻のねじれ、  
鼻周囲の汚れ、尿着色および行動抑制が観察され、体重が顕著に減少 (6 週から) し  
たことから、投与 48 日に屠殺した。

体重変化: 全動物の体重を毎週 1 回測定した。

5000ppm 群の雌では、試験期間を通して有意な体重増加抑制が認められ、14 週時の  
体重は対照群の 93.2%であった。同群の雄においても統計学的に有意ではないもの  
の体重増加抑制がみられ、14 週時の体重は対照群の 96.2%であった。また、累積体  
重増加量 (1~14 週) は、雄で 7%、雌で 18%の低下を示した (表 1)。

100ppm 群の雌では、試験 2 週時に統計学的有意な低値がみられ、その後は対照群  
と比較して有意ではないものの軽度な低下がみられた。14 週時の体重は対照群の  
97.3%であった (表 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。

雄の 2.5 および 100ppm 群、雌の 2.5ppm 群では、投与に関連した体重変化は認められなかった。

表 1. 体重変化および累積体重増加量(g)

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	2.5	100	5000	0	2.5	100	5000
体 重	1 週	210.1	207.5	205.4	209.0	168.1	166.1	166.9	169.8
	7 週	401.6	409.5	398.7	387.3	248.2	247.2	241.8	228.3**
	14 週	483.7 (100)	493.0 (102)	480.4 (99.3)	465.1 (96.2)	271.7 (100)	268.5 (98.8)	264.4 (97.3)	253.2** (93.2)
累積体重増加量		276.8	284.3	270.7	257.4	103.9	100.8	96.8	85.4**
1-14 週		(100)	(103)	(98)	(93)	(100)	(97)	(93)	(82)

2 週以降の体重変化は、1 週時の体重を共変量として共分散分析した

統計解析：Student's t-test、\*\*:p<0.01

( )内は対照群に対する変動率(%)を示す。

摂餌量および食餌効率；摂餌量はケージごとに投与期間を通して連続的に測定し、週毎の摂餌量を算出した。また、摂餌量と体重変化から食餌効率（体重変化量 g/100g 飼料）を求めた。

摂餌量については、5000ppm 群の雌雄で統計学的に有意ではないものの試験期間を通して低値であり、検体投与の影響がみられた（表 2）。

2.5 および 100ppm 群雌雄の摂餌量には、投与の影響は認められなかった。

食餌効率については、5000ppm 群雌雄および 100ppm 群の雌で対照群と比較して低下がみられた（表 2）。

雄の 2.5 および 100ppm 群ならびに雌の 2.5ppm 群の食餌効率には、投与の影響は認められなかった。

表 2. 摂餌量および食餌効率

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	2.5	100	5000	0	2.5	100	5000
摂餌量	1 週	100	101	97.7	97.3	100	94.1	96.2	95.3
	7 週	100	91.3	91.6	83.2*	100	95.5*	100	96.4
	13 週	100	97.1	96.6	93.4	100	97.1	101	98.6
食餌効率 (1-13 週) (g growth/100g food)		9.82 (100)	10.03 (101)	9.73 (99)	9.65 (98)	5.19 (100)	5.23 (101)	4.97 (96)	4.51 (87)

摂餌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3のとおりであった。

表3. 検体摂取量

投与量 (ppm)		2.5	100	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.20	8.25	402.80
	雌	0.23	9.29	466.64

一般状態；全動物について一般状態を毎日観察した。

投与に起因した症状観察所見として、眼球混濁が5000ppm群の雄10匹、雌4匹および100ppm群の雄3匹に8週時から観察された。

表4. 投与に関連して観察された一般状態の所見

性別	雄				雌			
	0	2.5	100	5000	0	2.5	100	5000
投与量 (ppm)	0	2.5	100	5000	0	2.5	100	5000
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
眼球混濁： 所見数	0	0	12	54	0	0	0	15
	所見を持つ動物数		0	0	3	10	0	0
観察された期間 (週)			9-14	8-14				10-14

空欄；該当せず

詳細な症状観察；試験開始前、投与第5、9および14週時に雌雄各群12匹について、以下の観察項目について検査した。

自律神経機能（流涙、流涎、立毛、眼球突出、尿失禁、下痢および瞳孔反射）、痙攣、振戦あるいは異常な自発動作の発現頻度および程度、一般的刺激に対する反応の程度（ケージからの取り出し時および取り扱い時）、平静時観察の覚醒状態または警戒性の程度、姿勢および歩行の異常、突発音に対する反応による聴覚試験、異常行動、活動性、常同行動、るい瘦、脱水、被毛の変化、眼・鼻および口周囲の赤色あるいは痂皮形成、緊張低下あるいは緊張亢進、その他に観察される全ての症状。

詳細な症状観察では、投与に関連した影響は認められなかった。

機能検査；試験開始前、投与第5、9および14週時に雌雄各群12匹について、以下の検査を実施した。

着地開脚幅測定、感覚機能試験（テイルフリック潜時-刺激からの尾回避時間）、筋力試験（前-後肢の握力測定）

着地開脚幅測定：

投与に関連した影響は認められなかった。

雌の2.5および5000ppm群では、14週時の着地開脚幅は対照群に比して有意な低値を示したが、用量相関性のある変化ではなかったこと、経時的に一貫した変化が認

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。

められなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた (表 5)。

感覚機能試験 (テイルフリック潜時—刺激からの尾回避時間) :

投与に関連した影響は認められなかった。

2.5ppm 群では、雄の 14 週時および雌の 9 週時にテイルフリック潜時の有意な延長がみられたが、用量相関性のない散発的な変化であったことから、投与の影響ではないと考えられた (表 5)。

筋力試験 (前-後肢の握力測定) :

前肢および後肢の握力試験では、雌雄ともいずれの検査時期においても投与の影響は認められなかった。

表 5. 機能検査

性 別		雄			雌		
投 与 量 (ppm)		2.5	100	5000	2.5	100	5000
着地開脚幅測定	5 週				87a	96a	94a
	9 週				94a	101a	105a
	14 週				74 ↓ ##	94a	79 ↓ #
テイルフリック潜時	9 週				135 ↑		
	14 週	145 ↑ #					

表中の値は対照群に対する変動率(%)で示した

a: 参考値

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

自発運動量の測定; 投与開始前、投与 5、9 および 14 週時に全動物を対象にして、自動測定装置を用いて自発運動量 (5 分単位で 50 分) を測定した。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

雌の 100ppm (5 週) あるいは 5000ppm 群 (14 週) で自発運動量の有意な増加がみられたが、これらの変化には、用量相関性および継続性がみられないことから、投与に関連しない変化と考えられた。

表 6. 自発運動量測定

性 別		雄			雌		
投 与 量 (ppm)		2.5	100	5000	2.5	100	5000
自発運動量 (50 分間総運動量)	5 週				122a	142 ↑	135a
	9 週				95a	108a	118a
	14 週				78a	89a	137 ↑

表中の値は対照群に対する変動率(%)で示した

a: 参考値

統計解析: Student's t-test, ↑; p<0.05, Dunnett 検定、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。

眼科検査；投与開始前および投与後 13 週に全動物を対象として実施した。

5000ppm 群および 100ppm 群の雌雄では、投与に起因した変化として角膜混濁がみられ、5000ppm 群の雄で 10/12 匹、雌で 7/12 匹に、100ppm 群の雄で 3/11 匹、雌で 1/12 匹に片側あるいは両側に認められた。角膜混濁の程度は不透明から完全混濁まで観察され、血管新生を伴うものも認められた（表 7）。

2.5ppm 群の雌雄では、投与に関連した変化は認められなかった。

表 7. 眼科検査所見（13 週時）

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	2.5	100	5000	0	2.5	100	5000
検査動物数		12	12	11	12	12	12	12	12
角膜混濁を有する動物数		0	0	3	10**	0	0	1	7**
検査眼球数		24	24	24	24	24	24	24	24
角膜：									
不透明	軽度	0	0	2	3	0	0	0	3
	重度	0	0	0	2	0	0	0	0
混濁（完全）	軽度	0	0	1	2	0	0	0	4
	重度	0	0	0	6	0	0	0	0
血管新生		0	0	2	9	0	0	0	2
血管新生残影		0	0	0	0	0	0	1	1
水晶体：									
斑状混濁		0	1	0	0	0	0	0	0

統計解析：Fisher's exact test, \*\*p<0.01.

脳の重量、長さ、幅の測定；投与終了時に雌雄各群 5 匹（灌流固定した）について脳重量を測定し、体重比を算出した。また、脳の長さも幅についても計測した。

表 8 に対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を示す。

雌雄とも脳の重量、長さ、幅に投与に関連した変化は認められなかった。

5000ppm 群の雌では、脳重量が対照群に比べて有意な低値を示した。補正重量は低下傾向を示し、体重比は対照群と同等であった。5000ppm 群雌の脳重量の低値は、同群の体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

表 8. 灌流固定後の脳重量

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		2.5	100	5000	2.5	100	5000
最終体重		103	99	95	95	99	94
脳	実重量	101	98	97	100	98	96↓
	体重比	98	98	100	106	99	101
	補正重量	101	98	98	101	98	97

表中の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

肉眼的病理検査；投与途中で屠殺した 100ppm 群の雄 1 例および投与終了時に灌流固定した雌雄各群 5 匹について詳細な肉眼的病理検査を実施した。

7 週時に屠殺した 100ppm 群の雄 1 例では、肉眼的所見として眼脂/眼瞼着色、鼻のねじれ、不正咬合および口蓋部の潰瘍が認められた。

眼球混濁が 100ppm 群雄で 1/5 例、5000ppm 群雄で 3/5 例、雌で 1/5 例に観察された（表 9）。

その他には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。

表 9. 投与に関連した肉眼的所見

性 別	雄				雌			
	0	2.5	100	5000	0	2.5	100	5000
投与量 (ppm)	0	2.5	100	5000	0	2.5	100	5000
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
眼球混濁	0	0	1	3	0	0	0	1

神経病理学的検査；灌流固定した対照群および 5000ppm 群の雌雄各 5 匹について、以下の如く組織標本を作製し検査した。

脳（大脳皮質、海馬、小脳、橋および延髄）、腓腹筋、視神経と網膜を含む眼球、脊髄の背根神経節、脊髄神経根（神経線維の背側および腹側根を含む）および脊髄（頸膨大および腰膨大）の縦断面についてはパラフィン包埋後 H/E 染色を、脊髄の横断面、近位の坐骨神経、近位と遠位の脛骨神経、第 4－第 6 の腰部神経根の横断/縦断面、第 4－第 6 腰部神経の背根神経節の縦断面についてはエポキシ樹脂包埋後、トルイジンブルー染色を施した。

表 10 に認められた神経病理組織所見を示した。

5000ppm 群の雌雄では、中枢および末梢神経組織に投与の影響は認められなかった。5000ppm 群の雌雄において坐骨神経に神経線維の変性（軽度）がみられたが、この変化は対照群でも同頻度で認められた変化であることから、投与の影響ではないと考えられた。

なお、高用量群である 5000ppm 群の雌雄において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったことから、低、中用量の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表 10. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	2.5	100	5000	0	2.5	100	5000
投 与 量 (ppm)	0	2.5	100	5000	0	2.5	100	5000
検 査 動 物 数	(5)	(-)	(-)	(5)	(5)	(-)	(-)	(5)
坐骨神経： 神経線維の変性（軽度）	3	-	-	2	0	-	-	2

統計解析：Fisher's exact test で有意差なし

-：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。

以上の結果、本剤の 90 日間反復経口投与の影響として、5000ppm 群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量の低値および食餌効率の低下が、100ppm 群の雌で体重増加抑制と食餌効率の低下が認められた。眼への影響が 5000ppm 群の雌雄および 100ppm 群の雄で（一般状態の観察および剖検時の肉眼的検査では眼球混濁として、眼科検査では角膜混濁として）認められた。

神経毒性に関する機能観察総合検査ならびに中枢および末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄とも 5000ppm 群において投与の影響は認められなかった。

これらのことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 2.5ppm（雄：0.20mg/kg/day、雌：0.23mg/kg/day）であり、神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 5000ppm（雄：402.8mg/kg/day、雌：466.6mg/kg/day）であると判断された。

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

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

メソトリオンの反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-18)

試験成績提出の除外

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

(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) ビーグル犬を用いた1年間反復経口投与試験

(資料 No.T-19)

試験機関: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年: 1997年 (CTL/P/5511) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物: ビーグル犬 (雌雄 23~24 週齢)、1群雌雄各 4 匹

開始時体重 雄; 8.0~11.7kg、雌; 7.2~9.3kg

投与期間: 52 週間 (1996 年 3 月 19 日~1997 年 3 月 21 日)

投与方法: 検体を 0、10、100 および 600 mg/kg をゼラチンカプセルで 1 日 1 回、52 週間投与した。飼料は、標準飼料を 1 匹あたり 1 日雄には 400g、雌には 350g の定量を与えた。

試験項目および結果:

死亡率; 毎日 (1 日 3 回) 観察した。

600mg/kg 群の雌 1 例は痙攣、体温低下、緩脈や虚脈および急激な体重低下などが発現したため 47 週目に屠殺した。

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異常の観察を 1 日 3 回実施し、獣医師による詳細な観察を週 1 回実施した。また、糞便の硬さについて毎日投与後 5 時間までは個体ごとに行い、その後は群ごとに観察した。心および肺の聴診を試験開始前、投与 13 週、26 週、39 週および終了前に全動物を対象に実施した。

一般状態の観察では、指間嚢胞発現、足/肢の乾燥性ただれや擦過傷の頻度増加、被毛の黄色着色 (足、肢および腹側胸部) および尿の黄緑色着色が 600mg/kg および 100mg/kg 群の雌雄に認められ (表 1)、これらの所見は雌に比べ雄で高頻度

であった。

指間嚢胞の発現は、600mg/kg 群の雄 2 例、雌 3 例に、100mg/kg 群では雄 2 例、雌 1 例に認められ、最も早く所見が発現したのは 20 週で、高用量の 600mg/kg 群であった。10mg/kg 群でも雄の 1 例に発現したが、観察されたのは 53 週であった。さらに 600mg/kg 群の雄 1 例および 100mg/kg 群雌 1 例では投与 38~39 週時に耳内部に赤色斑が観察された。

尿の黄緑色着色は、100 および 600mg/kg 群雌雄全例で試験期間をとおして観察された。10mg/kg 群雌雄でも尿の黄緑色着色が観察されたが、発現頻度は低く、過性のものであった。

獣医師による詳細な観察では、26、39 および 52 週時の検査で指間嚢胞が確認された。対照群の雌動物でも 52 週時の検査で小さな指間嚢胞が認められた。600mg/kg 群の雄 1 例は、眼瞼の腫脹と結膜発赤（結膜上に水泡を伴う）ならびに鼻鏡、体および脚に小結節の発現が 37~39 週に認められた。また、皮膚擦過標本の顕微鏡検査からは原因となる微生物は存在せず、治療を行わなくてもこれらの所見は回復したが、52 週目の検査でも結膜炎と眼瞼内反が観察された。

消化器系に関する検査（尿および糞の観察）では、600mg/kg 群の雌雄で黄緑色尿（雄：試験期間中 19 日、雌：8 日）および暗黄緑色便（試験期間中、雌雄各 3 日）が、100mg/kg 群の雄（試験期間中 2 日）で黄緑色尿が観察された。暗黄緑色の糞は試験第 2~3 週間でのみに、黄緑色尿は試験の前半により多く観察された。

表 1-a-1. 一般状態の観察でみられた投与に関連した所見(1)

性 別	雄				雌				
	0	10	100	600	0	10	100	600	
投 与 量 (mg/kg)	0	10	100	600	0	10	100	600	
検 査 動 物 数	4	4	4	4	4	4	4	4	
指間嚢胞発現：	所見数	0	1	20	42	0	0	2	33
	所見を持つ動物数	0	1	2	2	0	0	1	3
	発現時期（週）		53	39-53	20-53			42-43	36-53
乾燥性ただれ：	所見数	2	8	15	15	0	4	0	7
	所見を持つ動物数	1	4	3	4	0	2	0	2
	発現時期（週）	51-52	10-45	10-52	8-47		11-48		14-18
前肢の擦過傷：	所見数	0	0	0	0	0	0	0	2
	所見をもつ動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	発現時期（週）								52-53
前足の擦過傷：	所見数	1	2	3	5	0	0	0	1
	所見をもつ動物数	1	1	1	1	0	0	0	1
	発現時期（週）	42	36-37	51-53	34-38				19-19
後肢の擦過傷：	所見数	7	0	27	5	0	0	0	2
	所見をもつ動物数	1	0	4	2	0	0	0	1
	発現時期（週）	47-53		19-53	51-53				52-53
後足の擦過傷：	所見数	0	3	2	15	0	0	0	1
	所見をもつ動物数	0	1	1	2	0	0	0	1
	発現時期（週）		46-48	45-46	35-53				19

表 1-a-2. 一般状態の観察でみられた投与に関連した所見(2)

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (mg/kg)	0	10	100	600	0	10	100	600
検 査 動 物 数		4	4	4	4	4	4	4	4
背側の被毛黄色着色： 所見数		0	0	171	88	0	0	35	32
所見を持つ動物数		0	0	4	3	0	0	2	1
発現時期 (週)				2-53	9-53			12-51	16-47
腹側の被毛黄色着色： 所見数		0	0	172	83	0	0	35	32
所見を持つ動物数		0	0	4	3	0	0	2	1
発現時期 (週)				2-53	9-53			12-51	16-47
腹側胸部の被毛黄色着色： 所見数		0	9	206	144	0	7	127	111
所見を持つ動物数		0	1	4	3	0	1	4	4
発現時期 (週)			11-19	2-53	3-53		47-53	2-53	6-53
前肢黄色着色： 所見数		0	22	201	122	0	0	93	84
所見を持つ動物数		0	1	4	4	0	0	4	2
発現時期 (週)			11-32	2-53	2-53			2-53	8-53
前足黄色着色： 所見数		0	23	159	69	0	2	51	65
所見を持つ動物数		0	2	4	4	0	1	4	3
発現時期 (週)			11-53	2-53	2-53		3-4	2-53	2-53
後肢黄色着色： 所見数		0	28	191	121	0	2	67	102
所見を持つ動物数		0	2	4	4	0	1	4	3
発現時期 (週)			2-53	2-53	2-53		45-46	2-53	2-53
後足の黄色着色： 所見数		0	49	208	127	0	23	105	101
所見を持つ動物数		0	3	4	4	0	2	4	4
発現時期 (週)			2-53	2-53	2-53		2-53	2-53	2-53
尿黄緑色着色： 所見数		0	2	72	190	0	1	41	151
所見をもつ動物数		0	1	4	4	0	1	4	4
発現時期 (週)			35-36	2-52	1-52		36	1-52	1-52
眼球の混濁： 所見数		0	0	0	1	0	0	0	0
所見を持つ動物数		0	0	0	1	0	0	0	0
発現時期 (週)					51				

表 1-b. 投与に関連した詳細な症状観察（獣医による検査結果）

性 別	雄				雌				
	0	10	100	600	0	10	100	600	
投 与 量 (mg/kg)	0	10	100	600	0	10	100	600	
検 査 動 物 数	4	4	4	4	4	4	4	4	
指間嚢胞：	所見数	0	1	3	5	1	0	0	6
	所見をもつ動物数	0	1	2	2	1	0	0	3
	発現時期（週）		52	39-52	26-52	52			39-52
眼瞼の腫脹：	所見数	0	0	0	4	0	0	0	0
	所見をもつ動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	発現時期（週）				37-39, 52				
結膜発赤：	所見数	0	0	0	2	0	0	0	0
	所見をもつ動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	発現時期（週）				37, 39				
結膜炎：	所見数	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見をもつ動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	発現時期（週）				52				
角膜光沢消失：	所見数	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見をもつ動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	発現時期（週）				52				
結膜水泡：	所見数	0	0	0	2	0	0	0	0
	所見をもつ動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	発現時期（週）				37-38				
鼻鏡/体/肢に小結節発現：	所見数	0	0	0	3	0	0	0	0
	所見をもつ動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	発現時期（週）				37-39				
耳介内赤色斑：	所見数	0	0	0	1	0	0	0	0
	所見をもつ動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
	発現時期（週）				39				

眼科検査；投与開始前、投与 13 週、26 週、39 週および終了前に間接検眼鏡検査を実施した。

表 2 に眼科検査結果をまとめた。

角膜混濁が 10mg/kg 群の雄 3 例と 600mg/kg 群の雌 1 例で 26～39 週の間認められ、52 週時の観察では対照群の雄 1 例にも観察された。しかし、これらは、散発的にみられた変化であることから、投与に関連した変化ではないと考えられた。水晶体の混濁が、600mg/kg 群の雄 1 例（結膜炎および眼瞼内反を伴って、52 週時）および雌 1 例（47 週時）に認められた。

対照群の雄 1 例でもかすかな水晶体混濁が試験開始前から終了時まで観察されたが、この変化は遺残硝子体血管により生じたものであった。



表 2. 眼科検査結果

性 別	雄				雌			
	0	10	100	600	0	10	100	600
投 与 量 (mg/kg)	0	10	100	600	0	10	100	600
検 査 動 物 数	4	4	4	4	4	4	4	4
角膜混濁:	所見数	1	4	0	0	0	0	2
	所見をもつ動物数	1	3	0	0	0	0	1
	発現時期 (週)	52	26-39					26-39
水晶体混濁:	所見数	5	0	0	1	0	0	1
	所見をもつ動物数	1	0	0	1	0	0	1
	発現時期 (週)	0-52			52			47
瞳孔反射欠損:	所見数	0	0	0	1	0	0	0
	所見をもつ動物数	0	0	0	1	0	0	0
	発現時期 (週)				52			
結膜炎および眼瞼内反:	所見数	0	0	0	1	0	0	0
	所見をもつ動物数	0	0	0	1			
	発現時期 (週)				52			

体 重 変 化 ; 全動物の体重を週 1 回測定した。

雌では、600mg/kg 群で対照群に比して徐々に体重増加抑制が認められ、試験終了時には対照群よりも約 9% 低く、16~20 週、23 週、48 週および 52 週に統計学的有意差がみられた。53 週までの累積体重増加量も 1.4kg と低値を示し (対照群 : 2.4kg)、投与の影響と考えられた。

100mg/kg 群雌の平均体重は、試験終了時において対照群に比して約 6% の低下がみられ、53 週時までの体重増加量も 1.8kg と低かった。これも試験後半に体重増加抑制がみられた 1 例によるものであったが、統計学的有意差はみられなかった。雌の 10mg/kg 群と雄の投与群には投与に関連した変化は認められなかった。

表 3. 体重変化および累積体重増加量

性 別	雄				雌			
	0	10	100	600	0	10	100	600
投与量 (mg/kg)	0	10	100	600	0	10	100	600
53 週時体重 (kg)	12.95	12.24	12.52	13.62	10.80	10.73	10.16	9.84
変動率 (%)	100	95	97	105	100	99	94	91
1-52 週累積体重増加量 (kg)	2.75	2.08	2.35	3.38	2.40	2.38	1.70	1.40*
変動率 (%)	100	76	85	123	100	99	87	58

試験 2 週以降の体重は 1 週時の体重を共変量とした調整平均値を検定した。

統計解析 : Student's t-test、\* : p<0.05

摂 餌 量 ; 摂餌量を毎日測定した。

いずれの投与群でも摂餌量に投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与 4、13、26 および 52 週時に一晚絶食した動物の頸静脈から採取した血液について、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、総白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間 (PT) および活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

600mg/kg 群雌の 47 週目に屠殺した動物では、好中球の著しい増加を伴う総白血球数の増加ならびにリンパ球と好酸球数の有意な低下が、赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の増加が認められた。

雌では、600mg/kg 群で試験期間を通して MCV と MCH が有意に低下し、赤血球数も試験期間を通して軽度の増加を示した。13 週時には MCV、MCH および赤血球数の全てが統計学的に有意であり、その後 MCV だけは 52 週時まで有意な低下を示した。さらに、26 週時では MCHC の低下も認められた。

雄では、600mg/kg 群で MCV と MCH の低下が 13 週から 52 週時まで認められたものの、統計学的に有意であったのは 13 週時のみであった。これらは投与の影響と考えられた。

4 週時の検査において、雄の全投与群で総白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数および LUC 数 (分類不能な細胞数) に有意な低下がみられた。これは対照群雄の 2 例が高値であったことに起因する変化と考えられた。対照群の測定値は 4 週時のみが高値であり、これ以降の検査では対照群の値に外れ値はみられなかったため、生物学的変動の範囲内の変化と考えられた。また、白血球数の変動を示唆する病理所見は認められなかった。

[申請者注]：同系統のイヌを用いて実施した 90 日間反復投与試験では、最高投与量の 1000mg/kg を投与しても試験期間をとおして、総白血球数、好中球数、リンパ球数、単球数および LUC 数 (分類不能な細胞数) に投与の影響は認められなかった。

その他にも統計学的有意差が認められた変化は、用量相関性あるいは経時的変化がみられないこと、または関連する項目に変動がみられ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 4. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄			雌		
		10	100	600	10	100	600
4 週 時	赤血球数						104a
	MCV						96 ↓#
	MCH						97 ↓
	RDW			93 ↓			
	総白血球数	73 ↓##	68 ↓##	73 ↓##			
	好中球数	71 ↓#	56 ↓#	72 ↓#			
	リンパ球数	76 ↓	76 ↓				
	単球数	56 ↓##	49 ↓##	42 ↓##			
	好塩基球数		33 ↓				
	LUC 数	48 ↓##	39 ↓##	40 ↓##			
プロトロンビン時間			104 ↑	96 ↓#	94 ↓#		
13 週 時	ヘモグロビン濃度	94 ↓	93 ↓				
	赤血球数						111 ↑#
	MCV			94 ↓			90 ↓#
	MCH			94 ↓			90 ↓#
	MCHC					102 ↑#	
	RDW			93 #			
	APTT					95 ↓#	95 ↓#
26 週 時	ヘマトクリット値				95 #		
	赤血球数						107a
	MCV			96a			91 ↓#
	MCH			96a			88 ↓#
	MCHC						96 ↓#
	血小板数			117 #			
	好中球数			78 #			
	好塩基球数		275 ↑			46 ↓	46 ↓
APTT		110 #					
52 週 時	ヘモグロビン濃度				93 ↓		
	ヘマトクリット値				93 ↓		
	赤血球数						106a
	MCV			98a			94 ↓
	MCH			98a			94a
	好酸球数		207 ↑#		214 ↑#	216 ↑#	
	プロトロンビン時間				96 ↓		
	APTT					90 ↓	

Student's t-test, ↑↓ ; p<0.05, ↑↑↓ ; p<0.01, Dunnett 検定, # : p<0.05, ## : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

a : 統計学的に有意ではないが増加・減少傾向を示し、参考値として記載した

LUC : 分類不能な細胞

血液生化学的検査；投与開始前、投与 4、13、26 および 52 週時に一晩絶食した動物の頸静脈から血液を採取し、その血漿を用いて以下の項目を測定した。

尿素、グルコース、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、クレアチニン、アルブミン、アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、クレアチンキナーゼ、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン

表 5 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

600mg/kg 群雌の 47 週目に屠殺した動物では、尿素、アルブミン、総タンパク、ナトリウム、クロールおよびリンの増加、アルカリホスファターゼ、ALT および AST の上昇、カリウムの軽微な増加が認められた。

リン濃度の増加が、雌では 600mg/kg 群の 26 週と 52 週に、100mg/kg 群の 52 週にみられ、雄では 600mg/kg 群の 26 週のみにみられた。総ビリルビンの低下が、雄では 600mg/kg 群の 26 週と 52 週に、雌では投与期間をとおして認められた。ALT の増加が雄の 100 および 600mg/kg 群（4 週）、雌の 600mg/kg 群（4 週と 52 週）に認められた。

雄の 600mg/kg 群では、尿素（13 週と 26 週）、クレアチニン（26 週）およびコレステロール（13 週と 52 週）の低下がみられた。

雌の投与群で尿素およびクレアチニンの低下がみられた。しかし、これは雌対照群の 1 例が投与開始前検査から高値であったことによる変動であり（尿素：雌対照群 1 例で 9.9mmol/L、投与群を含むその他の動物では 3.6~6.8mmol/L、クレアチニン：雌対照群 1 例で 110 $\mu$ mol/L、投与群を含むその他の動物では 59~93mmol/L）、対照群 1 例の高値を除いて比較すると対照群と投与群で差はなかった。従って、雌の投与群にみられた尿素およびクレアチニンの変動は、投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他に認められた統計学的に有意な差は、散発的な変化、用量相関性がみられない変化、変化の程度が小さいことから投与に起因した変化ではないと考えられた。

表 5. 血液生化学的検査

検査 時期	性別 投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		10	100	600	10	100	600
4 週 時	クレアチニン* n=4 n=3				83 ↓ 有意差なし		89 ↓ 有意差なし
	トリグリセライド	76 ↓	73 ↓				
	総ビリルビン						64 ↓
	アルカリホスファターゼ					137 ↑	
	ALT		159 ↑	146 ↑			121 #
	GGT				73 ↓		
	クレアチンキナーゼ						130 ↑
	ナトリウム	101 ↑		102 ↑##		99 ↓	99 ↓
13 週 時	尿素* n=4 n=3	76 ↓ #		78 ↓##	83 ↓ 有意差なし	83 ↓ 有意差なし	
	クレアチニン* n=4 n=3				88 ↓ 有意差なし	88 ↓ 有意差なし	91 ↓ 有意差なし
	コレステロール			90 ↓			
	トリグリセライド			141 ↑			
	総ビリルビン						86a
	カルシウム			105 ↑			
	AST						253 ↑
	リン				120 ↑		
26 週 時	尿素		73 ↓##	81 ↓ #			
	クレアチニン			88 ↓			89 #
	アルブミン	93 ↓					
	総タンパク	93 ↓					
	総ビリルビン			61 ↓			68 ↓ #
	アルカリホスファターゼ					153 ↑	
	カリウム		113 ↑			109 #	
	リン			125 ↑##			131 ↑##
52 週 時	尿素* n=4 n=3					81 ↓ 有意差なし	
	クレアチニン* n=4 n=3				85 ↓## 有意差なし	85 ↓## 有意差なし	
	総タンパク	92 ↓					
	コレステロール			81 ↓	122 ↑		
	トリグリセライド					207 ↑ #	
	総ビリルビン			57 ↓			94a
	アルカリホスファターゼ					197 ↑	
	ALT					251 ↑	
	ナトリウム					98 ↓	
	リン					129 ↑##	127 ↑

統計解析：Student's t-test、↑↓；p<0.05、↑↑↓；p<0.01、Dunnnett 検定、#：p<0.05、##：p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

a：統計学的有意ではないが低下傾向がみられ、参考値として記載した。

\*：雌対照群 1 例の尿素値およびクレアチニン値は、投与前検査から高値であったため、雌対照群のこの値を除いて（n=3）、各投与群を比較した。

尿 検 査； 投与開始前、投与第 26 および 52 週時に一晚絶食した動物からカテーテルを用いて採取した尿について、以下の項目を測定した。

尿量、色調（異常な場合のみ）、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血および尿沈渣

表 6 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

尿 pH の変動（10mg/kg 群雄で増加、100mg/kg 群雌で低下）が 26 週時にみられたが、用量に依存しない変化であり、一過性の変動であったことから投与に関連しない変化と考えられた。

表 6. 尿検査

検査 時期	性 別	雄			雌		
	投与量 (mg/kg)	10	100	600	10	100	600
26 週	pH	129 ↑				80 ↓	

統計解析：Student's t-test、↑↓；p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

**臓器重量**；投与期間終了時に生存の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。最終体重を共変量として共分散分析をおこなったため、体重比は統計解析を行わなかった。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体および甲状腺（上皮小体を含む）

表 9 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雄の 100 および 600mg/kg 群では、肝臓、腎臓および甲状腺の重量（実重量、補正重量、体重比）は対照群に比べて高値であった。これは、本化合物投与により誘発されたチロシンが増加したことによるものと考えられた。

精巣上体の重量（実重量、補正重量）は 100mg/kg 群で有意であったが、用量に依存しない変化であったことから、投与に関連しない変化と考えられた。

表 9. 臓器重量

性 別	雄			雌			
	10	100	600	10	100	600	
投与量 (ppm)	10	100	600	10	100	600	
最終体重	92	94	104	98	96	91	
肝臓 <sup>a</sup>	実重量	100	113	110	99	101	103
	体重比 <sup>\$</sup>	108	118	105	100	103	112
	補正重量	103	115	108	99	102	105
腎臓	実重量	109	126	116	100	102	99
	体重比 <sup>\$</sup>	119	132	111	102	104	108
	補正重量	117	132 ↑	112	102	104	106
甲状腺 <sup>a</sup>	実重量	104	128	120	107	83	93
	体重比 <sup>\$</sup>	100	133	117	113	88	100
	補正重量	107	132	119	108	86	99
精巣上体	実重量	85	68 ↓	84	/		
	体重比 <sup>\$</sup>	100	67	100			
	補正重量	93	73 ↓	80			

補正重量：最終体重を共変量とした調整平均値

統計解析：Student's t-test, ↑↓；p<0.05.

\$：体重比の統計解析実施せず

a：参考値として記載した。

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す。

肉眼的病理検査；途中切迫屠殺動物および投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

途中屠殺動物：

47週時に屠殺した600mg/kg群の雌1例では、角膜混濁（両側）、胃粘膜のびらん（複数）、小腸粘膜にびまん性および限局性の赤色斑、心外膜上の赤色斑、白色肝および肺の暗領域が観察され、また、片側の前足に指間嚢胞が認められた。

投与終了時屠殺動物：

表10に観察された主な肉眼的病理所見を示した。

水晶体混濁および角膜混濁（片側）が600mg/kg投与群の雄1例に、肺の結節（硬い）が雄の100および600mg/kg群で各1例、雌の100および600mg/kg群で各2例に観察された。

指間嚢胞あるいは隆起が、雄では全投与群で1~2例に、雌では600mg/kg群の1例に観察された。雄では、四肢の乾燥性ただれ（飛節や中足の片側領域に発現）が100mg/kg以上の投与で、陰囊および耳の付け根（片側）の痂皮が10および100mg/kg群の各1例に認められた。600mg/kg群の雌1例では、皮膚の塊/隆起が左大腿部に観察され、左膝窩リンパ節の肥大（硬い）がみられた。また、いずれの投与群雌雄で被毛の黄色着色が高頻度でみられた。

その他に観察された肉眼的所見は自然発生的にみられるものと同程度であり、投与に関連したものではなかった。

表10. 投与終了時屠殺動物にみられた主な肉眼的病理所見

性 別	雄				雌			
	0	10	100	600	0	10	100	600
投与量 (mg/kg)	0	10	100	600	0	10	100	600
検査動物	4	4	4	4	4	4	4	3
角膜混濁	0	0	0	1	0	0	0	0
水晶体混濁（片側）	0	0	0	1	0	0	0	0
肺の結節（硬い）	0	0	1	1	0	0	2	2
皮膚：痂皮形成	0	1	1	0	0	0	0	0
乾燥性ただれ	1	1	3	2	0	0	0	1
指間嚢胞	0	1	2	1	0	0	0	1
被毛の着色	1	3	4	3	0	1	4	2
隆起	0	0	0	0	0	0	0	1
膝窩リンパ節：肥大	0	0	0	0	0	0	0	1

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

皮膚、乳腺（雌のみ）、胸腺、脾臓、リンパ節（腸間膜、肩甲骨前）、胸骨および骨髄、骨（大腿骨、後膝関節）、随意筋（半膜様筋）、気管、肺、心臓、大動脈（腹部）、顎下唾液腺、肝臓、胆嚢、膵臓、食道、胃、小腸（十二指腸、回腸、



空腸)、大腸(盲腸、直腸、結腸)、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、卵巣、子宮、子宮頸部、副腎、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、坐骨神経、脳(大脳、小脳、脳幹)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼および肉眼的病変部

途中死亡動物の病理組織所見を表 12 に、投与終了時屠殺動物に認められた主な病理組織所見を表 13 に示した。

途中屠殺動物(表 12) :

600mg/kg 群の雌 1 例では、全身性変化として腸間膜リンパ節、腸管のリンパ組織、脾臓および胸腺にリンパ球崩壊が認められた。また、限局性の角膜炎/角膜びらん(片側)、指間皮膚炎/毛包炎、心外膜、心内膜下および冠状動脈内壁の出血が観察された。

心外膜、心内膜下および冠状動脈内壁の出血は、リンパ球崩壊と好中球増生の二次的な変化であり、非特異的な変化と考えられた。

投与終了時屠殺動物(表 13) :

雄の投与群および雌の 600mg/kg 群で指間および四肢に皮膚炎/毛包炎(肉眼的に観察された乾燥性ただれ)が観察された。同様の変化が雄では 10mg/kg 群の陰囊および 100mg/kg 群の耳付け根(片側)、雌では 100mg/kg の左大腿部の皮膚に認められた。この皮膚炎/毛包炎がみられたのは肉眼的所見が観察された皮膚部位に限定したものであった。一方、通常の病理組織検査を実施した皮膚(大腿部側面)の組織像はすべて正常であった。

表 11. 皮膚炎/毛包炎の発現と分布

性 別	雄				雌				
	投与量 (mg/kg)	0	10	100	600	0	10	100	600
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
皮膚炎/毛包炎									
側腹部皮膚		0	0	0	0	0	0	0	0
指間皮膚		0	1	2	2	0	0	0	2
その他部位の皮膚 (肉眼的異常部位)		0	2	4*	1	0	0	0	2
皮膚炎/毛包炎を有する動物数		0	3	4*	3	0	0	0	4*

統計解析 : Fisher's exact test, \* : p<0.05.

雌 600mg/kg 群の 1 例で左膝窩リンパ節に顕著なリンパ節炎がみられた。この動物は、著しい皮膚炎/毛包炎を示す腫瘍を左大腿部に有していたことから、リンパ節炎は、この皮膚炎/毛包炎にともなう変化と考えられた。

軽微な角膜炎(片側)が 600mg/kg 群の雄 1 例に認められた。

その他に認められた病理組織学的変化は自然発生的な変化であり、またその発現頻度、分布および形態学的特徴から投与に起因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。

従って、皮膚への影響、被毛、尿および糞の着色の所見には毒性学的意義はないと考えられた。

これらのことから、無毒性量は雌雄ともに 100 mg/kg/day であると判断された。

表 12. 死亡動物にみられた病理組織学的所見

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (mg/kg)	0	10	100	600	0	10	100	600
検 査 動 物 数		0	0	0	0	0	0	0	1
肺 : 肺炎		0	0	0	0	0	0	0	1
細気管支周囲肺炎/間質性肺炎		0	0	0	0	0	0	0	1
肺胞炎		0	0	0	0	0	0	0	1
胃 : 粘膜鉍物沈着		0	0	0	0	0	0	0	1
粘膜うっ血		0	0	0	0	0	0	0	1
十二指腸 : リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
うっ血 (粘膜固有層)		0	0	0	0	0	0	0	1
嚢胞に粘液充満 (パイエル板)		0	0	0	0	0	0	0	1
回腸 : 粘膜のうっ血		0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
空腸 : リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
盲腸 : リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
うっ血 (粘膜固有層)		0	0	0	0	0	0	0	1
結腸 : リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
うっ血 (粘膜固有層)		0	0	0	0	0	0	0	1
直腸 : リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
うっ血 (粘膜固有層)		0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓 : グリコーゲン低下		0	0	0	0	0	0	0	1
大食細胞増加/クッパー細胞色素沈着		0	0	0	0	0	0	0	1
類洞好中球増生		0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓 : 髄質の石灰化		0	0	0	0	0	0	0	1
心臓 : 心外膜の出血		0	0	0	0	0	0	0	1
心内膜下の出血		0	0	0	0	0	0	0	1
内壁出血 (冠状動脈)		0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓 : リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺 : リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
腸間膜リンパ節 : 赤血球貪食		0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
前肩甲骨リンパ節 : 類洞血液充満		0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節炎		0	0	0	0	0	0	0	1
リン網内系 : 全身性リンパ球崩壊		0	0	0	0	0	0	0	1
子宮 : 子宮内膜うっ血		—	—	—	—	0	0	0	1
副腎 : 空胞化		0	0	0	0	0	0	0	1
眼 : 角膜炎/角膜びらん (片側)		0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚 : 真皮炎/毛包炎		0	0	0	0	0	0	0	1
指間の毛包炎		0	0	0	0	0	0	0	1

統計解析 : Fisher's exact test で有意差なし

表 13. 認められた主な病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	10	100	600	0	10	100	600
投与量 (mg/kg)								
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	3
肺 : 肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
限局性肺炎	0	0	0	0	0	0	1	0
細気管支周囲肺炎/間質性肺炎	0	1	3	0	0	2	1	0
肉芽腫	0	0	1	1	0	1	1	0
唾液腺 : リンパ球浸潤	2	1	1	0	3	2	0	2
胃 : 粘膜鉍物沈着	4	3	4	4	4	4	4	3
粘膜うっ血	0	0	0	0	0	0	0	1
十二指腸 : 嚢胞状腺拡張	0	0	1	0	0	2	2	1
回腸 : 反応性リンパ球増生	0	0	0	1	0	0	0	0
粘膜出血	0	1	0	1	0	0	0	0
直腸 : 嚢胞に粘液充満 (パイエル板)	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓 : 炎症性細胞浸潤 (混合型)	0	0	0	1	0	0	0	0
単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	1	1
大食細胞増加/クッパー細胞色素沈着	1	1	1	0	0	2	1	0
腎臓 : 髓質石灰化	4	3	4	4	4	4	4	3
気管支リンパ節 : 類洞血液充満	0	0	0	0	0	0	0	1
腸間膜リンパ節 : 類洞組織球増加	0	0	0	1	0	0	0	0
赤血球食細胞増加	0	0	1	2	0	3	2	1
肩甲骨前のリンパ節 : 類洞血液充満	0	0	0	1	0	0	0	0
色素沈着	1	0	3	1	2	1	2	1
赤血球食細胞増加	1	1	2	1	0	0	1	0
小膿瘍形成 (皮質洞)	0	0	0	0	0	0	0	1
膝窩リンパ節 : リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣上体 : リンパ球浸潤	2	0	0	1	—	—	—	—
精子肉芽腫	0	0	1	1	—	—	—	—
前立腺 : 前立腺炎	0	1	0	1	—	—	—	—
単核細胞浸潤	1	2	2	0	—	—	—	—
甲状腺 : 傍濾胞上皮過形成	0	0	1	1	1	0	1	1
嚢胞 (被膜)	0	0	0	0	0	0	1	1
下垂体 : 嚢胞	1	2	1	1	2	1	2	0
副腎 : 空胞化	2	0	3	0	3	3	4	3
眼 : 角膜炎 (片側)	0	0	0	1	0	0	0	0
眼窩周囲の出血	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚 : 棘細胞増生/角化亢進	0	2	4*	1	0	0	0	2
指間の皮膚炎/毛包炎	0	1	2	2	0	0	0	1
皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0	1

統計解析 : Fisher's exact 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。

2) ラットを用いた混餌投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No.T-20)

試験機関：Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：1997年 (CTL/P/5481) [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Wistar系ラット (Alpk:AP<sub>f</sub>SD)、約6週齢、1群雌雄各64匹

開始時体重 雄：146~202g、雌：120~177g

試験構成を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	7.5	100	2500	1*	2.5*
雄	2年間投与群	52	52	52	52	20	20
	53週時屠殺群	12	12	12	12	-	-
雌	2年間投与群	52	52	52	52	20	20
	53週時屠殺群	12	12	12	12	-	-

\*：1および2.5ppm群は、長期間投与の眼に対する影響を検討するために実施し、臨床検査、臓器重量の測定、眼以外の病理組織検査は実施しなかった。

投与期間：104週間、1995年1月31日~1997年2月

投与方法：検体を飼料中に0、7.5、100および2500ppmの濃度で混和し、2年間にわたって摂食させた。雄は、生存率が25%に達したため、92週~98週時に全群を屠殺した。

一方、雌は104週間の投与終了後に屠殺した。

また、53週時に雌雄各群12匹を屠殺した。

さらに、本剤の眼に対する慢性毒性を検討するために、飼料中濃度1および2.5ppmを各群雌雄20匹に2年間投与した。

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。

最終屠殺時の生存率を表 1 に示した。

雄では、Kaplan-Meier 法により生存率が 25%に低下したため、1 および 2.5ppm 群は 92 または 93 週に終了し、対照群、7.5、100 および 2500ppm 群は 97 または 98 週に終了した。Logrank 検定で雄の死亡率に有意差はなかった。また、試験終了時期に差がみられたことは 1 および 2.5ppm 群の供試動物数が少なかったことが要因と考えられる。

雌では 104 週まで生存し、死亡率に投与の影響は認められなかった。

表 1. Kaplan-Meier 法による生存率

投与量 (ppm)		0	1.0	2.5	7.5	100	2500
雄	生存率	0.46	0.30	0.25	0.31	0.31	0.31
	(試験週)	(96)	(92)	(92)	(96)	(96)	(96)
雌	生存率	0.64	0.60	0.50	0.47	0.61	0.69
	(試験週)	(104)	(104)	(104)	(104)	(104)	(104)

統計解析 : logrank test (Peto & Pike, 1973)、有意差なし

雄については、1 および 2.5ppm 群は 92 週時、対照群と 7.5ppm 以上の投与群は 96 週時の Kaplan-Meier 法による生存率解析を示した

雌については、104 週時の Kaplan-Meier 生存率を示した

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。

投与に関連した症状観察所見として、眼球混濁が、雄では 7.5ppm 以上の投与群で、雌では 100ppm 以上の投与群で高頻度に発現した。

また、乾燥性ただれが 7.5ppm 以上の投与群雌雄、ひげの本数減少が 100ppm 以上の投与群雌雄、痂皮形成が 7.5ppm 以上の投与群雌、尾損傷が 7.5ppm 以上の投与群雄および 100ppm 以上の投与群雌に、立毛、活動低下、足の腫脹、痩せ/身づくろいの減少が 7.5ppm 以上の投与群雄で認められた。これらの非特異的変化は、試験 2 年目に発現数が増加した。

雄では 100ppm 群で眼脂の発現数 (例数および観察回数) が増加し、7.5 および 2500ppm 群では対照群に比べて眼脂の観察回数が増加したが、用量に依存した変化ではなかった。

被毛の尿着色が 7.5ppm 以上の投与群雄および 100ppm 以上の投与群雌に高頻度に観察された。また、受け皿の敷紙に黄色および/または紫色の着色が 2500ppm 群の雌雄で高頻度に観察された。これら被毛の尿着色および敷紙着色に関してはチロシン代謝物であるフェノール酸類が排泄されたことに起因した変化と考えられた。

1 および 2.5ppm 群では雌雄とも投与に関連した症状は認められなかった。

表 2. 投与に関連して観察された所見

性 別	雄						雌					
	0	1.0	2.5	7.5	100	2500	0	1.0	2.5	7.5	100	2500
投与量 (ppm)	0	1.0	2.5	7.5	100	2500	0	1.0	2.5	7.5	100	2500
検査動物数	64	20	20	64	64	64	64	20	20	64	64	64
眼球混濁 : 所見数	2	7	7	457	3028	3311	39	0	23	104	279	3430
所見を持つ動物数	2	2	7	29	58	62	5	0	2	12	19	64
観察された期間 (週)	86-98	35-93	46-90	18-98	11-98	12-98	55-105		41-96	12-101	29-105	12-105
眼脂 : 所見数	22	12	24	137	331	94	248	45	41	213	186	105
所見を持つ動物数	8	3	5	9	20	9	20	10	8	20	16	16
観察された期間 (週)	24-98	6-80	23-90	19-98	14-97	11-98	5-105	68-105	36-105	29-105	31-105	26-105
乾燥性ただれ : 所見数	98	47	11	112	380	271	47	19	11	74	122	124
所見を持つ動物数	20	7	5	18	32	38	8	6	3	13	13	13
観察された期間 (週)	37-98	57-103	47-92	37-98	8-98	3-98	50-100	41-105	87-94	25-105	29-105	16-105
ひげの本数減少 : 所見数	0	0	9	134	204	560	97	20	66	70	94	90
所見を持つ動物数	0	0	2	2	14	20	2	1	2	3	3	3
観察された期間 (週)			80-90	19-89	30-87	5-97	5-105	64-103	36-105	39-105	16-98	51-105
痂皮形成 : 所見数	248	48	51	211	144	202	95	84	82	142	241	177
所見を持つ動物数	33	10	11	31	28	33	17	6	6	21	20	23
観察された期間 (週)	30-98	35-93	27-92	14-98	5-98	15-98	50-105	42-105	36-105	31-105	3-105	5-105
尾の損傷 : 所見数	392	101	151	304	670	370	336	56	278	159	406	509
所見を持つ動物数	9	6	4	13	28	19	8	2	5	7	9	13
観察された期間 (週)	2-97	21-91	14-83	2-98	5-98	4-98	3-105	41-105	3-105	4-105	3-105	4-105
立毛 : 所見数	10	6	5	16	22	14	46	18	24	59	47	29
所見を持つ動物数	5	5	4	12	12	11	19	4	7	21	14	12
観察された期間 (週)	27-97	47-83	72-83	31-94	50-97	25-96	61-105	79-105	36-101	48-105	14-105	68-105
活動低下 : 所見数	17	7	12	26	24	27	64	19	14	47	33	15
所見を持つ動物数	17	6	10	22	25	21	20	4	6	19	18	8
観察された期間 (週)	49-97	68-83	66-92	6-98	46-97	25-96	69-105	79-105	36-101	16-105	24-105	65-105
足の腫脹 : 所見数	63	18	11	157	98	120	26	0	4	8	21	9
所見を持つ動物数	8	3	1	14	18	12	4	0	1	2	3	2
観察された期間 (週)	35-98	84-93	42-52	34-98	40-98	45-98	70-101		75-78	63-93	96-105	97-105
痩せ : 所見数	17	4	11	25	42	46	28	13	2	16	25	14
所見を持つ動物数	11	2	8	18	23	19	13	3	2	8	7	8
観察された期間 (週)	67-96	72-83	67-92	43-98	52-97	67-98	64-105	89-105	76-101	77-105	69-105	68-105
身づくろい減少 : 所見数	36	5	5	91	49	81	3	0	0	3	6	6
所見を持つ動物数	9	2	2	14	14	16	1	0	0	1	2	2
観察された期間 (週)	84-97	82-93	83-92	82-98	77-98	83-98	101-103			101-103	101-105	101-105
被毛尿着色-乾燥 : 所見数	1	0	0	0	29	56	11	5	1	2	79	718
所見を持つ動物数	1	0	0	0	4	3	3	1	1	1	5	36
観察された期間 (週)	48-48				33-84	42-97	67-104	89-94	102-102	63-64	63-105	20-105
被毛尿着色-湿潤 : 所見数	1	1	0	2	39	11	9	7	2	9	38	443
所見を持つ動物数	1	1	0	2	7	5	3	4	1	5	10	36
観察された期間 (週)	49-49	68-68		6-49	38-86	44-87	45-92	51-103	81-93	67-92	49-103	34-105
敷紙の黄色着色 : 観察回数	2	0	0	1	21	1075	2	0	0	1	1	1143

空欄 ; 該当なし

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

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。

2500ppm 群雌雄では、試験期間をとおして統計学的有意な体重増加抑制が認められた。雌の 2500ppm 群は試験 39 週に対照群より約 7~8%の体重増加抑制がみられ、投与終了時の体重は対照群より 5%の低値であった。雄の 2500ppm 群では、試験の経過とともに対照群との間で差が開き、投与終了時の体重は対照群に比べて 16%の低値であった。

雄の 100ppm 群でも同様に投与開始から対照群との間で体重差が認められ、試験 83 週時に最大 15%の低下を示した。雄の 7.5ppm 群では試験 6 週から対照群と比較して差がみられ、91 週時には対照群に比べて 13%の低下を示した。

雄の 1 および 2.5ppm 群では、試験 2 年日に対照群と比較して有意な体重低下が認められ、91 週には対照群に対して 1ppm で 10%、2.5ppm で 11%の体重低下を示した。雌では、100ppm 群で試験期間を通して 2~5%の軽度な体重増加抑制が認められた。雌の 1、2.5 および 7.5ppm 群では投与に関連した体重変化は認められなかった。

表 3. 体重変化 (対照群に対する変動率で示した)

性別	雄						雌					
	0	1.0	2.5	7.5	100	2500	0	1.0	2.5	7.5	100	2500
体重												
1 週	100	95	96	101	101	101	100	96	96	99	100	101
2 週	100	100	101	100	100	99	100	100	100	100	100	100
6 週	100	99	101	99	98*	97**	100	100	101	100	97	96
13 週	100	98	101	98*	96**	94**	100	98	99	99	96**	94**
27 週	100	98	99	97**	94**	92**	100	99	98	99	96**	94**
39 週	100	98	98	95**	93**	91**	100	100	99	99	95**	93**
51 週	100	97*	97	95**	92**	91**	100	101	98	99	96**	93**
53 週	100	97	98	95**	92**	91**	100	101	99	98	96**	92**
75 週	100	93**	94*	90**	87**	87**	100	101	98	98	96*	93**
83 週	100	92**	88**	89**	85**	84**	100	103	99	98	98	93**
91 週	100	90*	89*	87**	87**	84**	100	100	96	97	97	93**
97 週	100	/	/	89**	87**	84**	100	102	101	100	98	95
103 週	/	/	/	/	/	/	100	97	103	96	95	94*
体重増加量(g)	419.4	401.3	424.4	350.1	343.8	325.1	248.0	253.6	272.4	236.6	235.0	231.8
変動率 (%)	100	96	101	83	82	78	100	102	110	95	95	93

統計：Student's t-test, \*p<0.05, \*\*p<0.01

摂餌量および食餌効率；摂餌量を最初の 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、2500ppm 群の雄で 13 週から、雌では 1 週から統計学的に有意な減少が認められた。

7.5 および 100ppm 群の雄では、試験終了近くで摂餌量に減少が認められたが、これは 7.5 および 100ppm 群での生存率低下を反映したものと考えられた。

7.5 および 100ppm 群の雌、1 および 2.5ppm 群の雌雄では、摂餌量に投与の影響は認



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。

められなかった。

食餌効率については、雌雄とも 100 および 2500ppm 群で 1～12 週の食餌効率に低下がみられた。

7.5ppm 以下の投与群雌雄では、食餌効率に投与に関連した変動は認められなかった。

表 4. 摂餌量および食餌効率

性 別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	1.0	2.5	7.5	100	2500	0	1.0	2.5	7.5	100	2500
摂餌量	1 週	100	98	98	103	103	98	100	98	98	100	98	95**
	13 週	100	102	104	99	99	96**	100	100	100	100	101	96*
	28 週	100	99	100	97	98	97*	100	102	104	98	100	97
	52 週	100	102	100	100	99	96*	100	101	104	96	97	95*
	76 週	100	96	93	92*	89**	88**	100	108*	99	98	98	97
	92 週	100	107	88	98	97	91	100	94	104	95	96	90*
	104 週	-	-	-	-	-	-	100	108	108	97	101	100
食餌効率 (1-12 週) (g growth/100g food)		12.98 (100)	12.99 (100)	13.34 (103)	12.47 (96)	12.15** (94)	12.14** (94)	7.67 (100)	7.74 (101)	7.79 (102)	7.54 (98)	7.15** (93)	7.05** (92)

摂餌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, \*\*:p<0.01

-: 該当せず

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は、表 5 のとおりであった。

表 5. 検体摂取量

投与量(ppm)		1.0	2.5	7.5	100	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.06	0.16	0.48	6.48	159.9
	雌	0.08	0.19	0.57	7.68	189.5

眼科検査; 全動物を対象として投与開始前、試験第 26、52、78 週時および投与終了 1 週間以内に眼科検査を実施した。

表 6-1、6-2 に角膜混濁の出現頻度および程度を経時的に示した。

投与に起因した変化として角膜混濁がみられ、雄では 7.5ppm 以上の投与群、雌では 2500ppm の投与群で発現頻度が用量に依存して増加した。

雌の 100ppm 群では、角膜混濁の発現数は対照群と同等であり、有意差もなかった。角膜混濁の程度は不透明（角膜下構造は確認できる）から完全混濁（角膜下構造は確認できない）まで、また範囲も角膜表面 25%未満の小巣状病変から角膜全面におよぶ病変まで観察された。さらに血管新生、血管新生残影が認められた。

1.0 および 2.5ppm 群の雌雄、7.5ppm 群の雌では、検体投与に起因する変化は認められなかった。

表 6-1. 眼科検査：角膜混濁の発現頻度および程度

検査 時期	性 別	雄						雌						
		投与量 (ppm)	0	1.0	2.5	7.5	100	2500	0	1.0	2.5	7.5	100	2500
26 週 時	検査動物数	50	20	20	50	52	52	52	20	20	52	52	52	
	角膜混濁を持つ動物数 (発現率%)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	15** (30)	40** (77)	42** (81)	4 (8)	0 (0)	2 (10)	2 (4)	7 (14)	45** (87)	
	角膜混濁を持つ眼球数	3	0	0	20**	60**	67**	4	0	2	4	9	72**	
	不透明	軽度	3	0	0	8	3	2	2	0	2	4	3	4
		中程度	0	0	0	5	8	12	0	0	0	0	0	26
		重度	0	0	0	2	39	46	2	0	0	0	0	26
		Mann-Whitney U test				##	##	##						##
	混濁 (完全)	軽度	0	0	0	1	5	5	0	0	0	0	5	12
		中程度	0	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	1
		重度	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	Mann-Whitney U test					##	##					#	##	
	血管新生を持つ眼球数	0	0	0	7*	51**	55**	0	0	0	0	2	58**	
	血管新生残影を持つ眼球数	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
52 週 時	検査動物数	49	18	17	47	49	50	51	20	19	52	51	52	
	角膜混濁を持つ動物数 (発現率%)	5 (10)	0	2 (12)	16** (34)	41** (84)	44** (88)	6 (12)	0 (0)	1 (5)	1 (2)	5 (10)	49** (94)	
	角膜混濁を持つ眼球数	7	0	2	23**	65**	74**	6	0	2	2	6	87**	
	不透明	軽度	7	0	2	6	19	22	3	0	0	2	4	47
		中程度	0	0	0	4	21	30	1	0	0	0	0	31
		重度	0	0	0	0	6	15	1	0	0	0	0	3
		Mann-Whitney U test					##	##						##
	混濁 (完全)	軽度	0	0	0	7	8	2	1	0	2	0	1	5
		中程度	0	0	0	1	5	2	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0
	Mann-Whitney U test				##	##	#							
	血管新生を持つ眼球数	0	0	0	8**	56**	70**	0	0	0	0	2	77**	
	血管新生残影を持つ眼球数	0	0	0	6*	3	4	0	0	0	0	1	0	
78 週 時	検査動物数	37	11	13	35	39	37	49	20	18	45	49	49	
	角膜混濁を持つ動物数 (発現率%)	4 (10)	1 (9)	0 (0)	11* (31)	35** (90)	35** (95)	7 (14)	0 (0)	1 (6)	2 (4)	7 (14)	36** (73)	
	角膜混濁を持つ眼球数	4	1	0	17**	60**	60**	9	0	2	3	8	69**	
	不透明	軽度	2	0	0	10	33	23	4	0	0	3	4	83
		中程度	0	0	0	0	19	31	0	0	0	0	0	8
		重度	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
		Mann-Whitney U test				#	##	##						##
	混濁 (完全)	軽度	0	0	0	0	0	2	5	0	2	0	3	0
		中程度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		重度	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0
	Mann-Whitney U test						#				#	#		
	線状/層状の混濁	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	1	1	
	血管新生を持つ眼球数	0	0	0	4	53**	42**	0	0	0	0	3	87**	
	血管新生残影を持つ眼球数	0	0	0	7**	7*	4	0	0	0	0	2	0	

統計解析：Fisher's exact test, \*,p<0.05, \*\*,p<0.01, 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 6-2. 眼科検査：角膜混濁の発現頻度および程度

検査時期	性別		雄					雌						
	投与量 (ppm)		0	1.0	2.5	7.5	100	2500	0	1.0	2.5	7.5	100	2500
87/ 88 週時	検査動物数		11	7	6	-	-	-	16	18	17	-	-	-
	角膜混濁を持つ動物数 (発現率%)		0	1 (14)	1 (17)	-	-	-	0	2 (11)	1 (6)	-	-	-
	角膜混濁を持つ眼球数		0	1	2	-	-	-	0	3	2	-	-	-
	混濁 (完全)	軽度	0	0	0	-	-	-	0	0	2	-	-	-
		中程度	0	0	0	-	-	-	0	0	0	-	-	-
		重度	0	0	0	-	-	-	0	0	0	-	-	-
Mann-Whitney U test														
線状混濁 軽度		0	1	2	-	-	-	0	3	0	-	-	-	
95/ 96 週時	検査動物数		22	-	-	16	15	15						
	角膜混濁を持つ動物数 (発現率%)		3 (13)	-	-	4* (25)	12** (80)	15** (100)						
	角膜混濁を持つ眼球数		3	-	-	5	23**	28**						
	不透明	軽度	3	-	-	1	14	7						
		中程度	0	-	-	1	4	7						
		重度	0	-	-	0	0	2						
	Mann-Whitney U test						#	#						
	混濁 (完全)	軽度	0	-	-	2	2	2						
		中程度	0	-	-	1	0	0						
重度		0	-	-	0	1	10							
Mann-Whitney U test					#	#	#							
多巣性混濁		0	-	-	0	1	0							
血管新生を持つ眼球数		0	-	-	2	19**	24**							
血管新生残影を持つ眼球数		0	-	-	0	2	0							
102/ 103 週時	検査動物数							29	12	10	29	33	37	
	角膜混濁を持つ動物数 (発現率%)							6 (21)	1 (8)	2 (20)	2 (7)	8 (24)	36** (97)	
	角膜混濁を持つ眼球数							8	1	3	3	8	70**	
	不透明	軽度						1	0	0	0	2	52	
		中程度						0	0	0	0	0	5	
		重度						0	0	1	0	0	1	
	Mann-Whitney U test												#	
	混濁 (完全)	軽度						2	1	0	0	0	0	
		中程度						5	0	2	2	4	0	
		重度						0	0	0	0	0	2	
Mann-Whitney U test												#		
線状の混濁							0	0	0	1	1	0		
血管新生を持つ眼球数							0	0	2	0	4	61**		
血管新生残影を持つ眼球数							0	0	0	0	1	5		

-: 検査せず、 統計解析：Fisher's exact test, \*\*:p<0.01, Mann-Whitney U test, #:p<0.05, ##:p<0.01.

血液学的検査；雌雄とも対照群、7.5、100 および 2500ppm 投与群の雌雄について、投与開始後 14、27、53 および 79 週時では各群 13 匹を対象に尾静脈から採血し、また 53 週時の屠殺群および投与終了時に生存した全動物から心臓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。

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)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、総白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

表 7 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、100 および 2500ppm 群の雌では、試験期間全体にわたり MCV および MCH の軽度な増加がみられた。また、100 および 2500ppm 群の雄雌で血小板数の減少が試験期間を通して認められた。

2500ppm 群雄では、白血球数の減少 (27 週時)、プロトロンビン時間 (53 週中間屠殺時、98 週時) および APTT (98 週時) の短縮がみられたが、いずれも一時期にみられた変化であることから投与に関連しない変化と考えられた。

また、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、単発的にみられた変化であること、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 7-a. 血液学的検査結果 - 1 (14 週、27 週、53 週中間屠殺)

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		7.5	100	2500	7.5	100	2500
14 週 時	MCV					103↑↑	103↑↑
	MCH					102↑↑	102↑↑
	血小板数		91a	88↓		88↓↓	87↓↓
	好酸球数			74↓			
27 週 時	赤血球数						97↓
	MCV		102↑			102↑	103↑↑
	MCH		102↑			102a	102↑
	総白血球数			86↓			
	好中球数			79↓			123↑
	単球数						135↑
53 週 中 間 屠 殺	血小板数	91↓	87↓↓	88↓↓		89↓↓	89↓↓
	赤血球数			95↓↓			
	MCV					103↑↑	102a
	MCH					102↑	103↑
	RDW				105↑		
	リンパ球数					84↓	
	好塩基球数				175↑		
血小板数		98a	84↓↓		97a	93a	
PT	95↓		95↓	96↓			

統計； 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  
 a：参考値として記載した

表 7-b. 血液学的検査結果-2 (53 週以降)

検査 時期	性 別	雄			雌			
		投与量(ppm)	7.5	100	2500	7.5	100	2500
53 週 時	MCV		103↑			102a	104↑	
	MCH		104↑			101a	102a	
	リンパ球数		125↑↑	126↑↑		83↓		
	好塩基球数		188↑↑	188↑↑				
	好酸球数					130↑	134↑	
	単球数						133↑	
	LUC 数						149↑	
	血小板数		88↓	94a	90↓	92a	82↓↓	
79 週 時	MCV					103a	101a	
	MCH					103a	101a	
	MCHC		98↓					
	RDW						96↓	
	好酸球数						166↑	
	リンパ球数			129↑				
	単球数		131↑					
	LUC 数		138↑					
	血小板数			91a	96a	86↓	87↓	
98 / 105 週 時	MCV				103↑	106↑	105a	106↑
	MCH						104a	104a
	MCHC		98↓	98↓		98↓↓		
	好中球数		127↑					
	好酸球数							242↑
	血小板数			83↓	91a		84↓↓	83↓↓
	PT				94↓			
APTT				78↓↓				

統計 ; 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  
 a : 参考値として記載した

血液生化学的検査 ; 対照群、7.5、100 および 2500ppm 投与群雌雄について、投与開始後 14、27、53 および 79 週時では各群 13 匹を対象に尾静脈から採血し、また 53 週時の屠殺群および投与終了時に生存した全動物から心臓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、アルカリホスファターゼ、γ-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、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、リン

表 8 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。  
 投与に関連した変化として、雄では 7.5、100 および 2500ppm 群で対照群に比較してアルブミンおよび総タンパクの低下が 53 週時以降にみられた。

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。

2500ppm 群の雌では、総ビリルビンの増加が 53 週時および 105 週時に認められた。  
2500ppm 群の雄ではアルカリホスファターゼの低下（98 週時を除く）が投与期間を  
通してみられた。

電解質の変動がみられたが、一貫した変化ではないことから毒性学的意義はないと  
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。

表 8-a. 血液生化学的検査結果-1 (14 週、27 週、53 週中間屠殺)

検査 時期	性 別	雄			雌		
		投与量(ppm)	7.5	100	2500	7.5	100
14 週 時	アルブミン	104↑	105↑	106↑			
	総タンパク	104↑	103↑	105↑			
	コレステロール	110↑					
	アルカリホスファターゼ			84↓			83 ↓
	ALT	85↓		87↓			
	クレアチンキナーゼ				88 ↓		
	クロール	99↓	99↓	99 ↓		99 ↓	
	カルシウム	103↑					
	リン	108↑					
27 週 時	総ビリルビン		140↑				
	トリグリセリド						85↓
	アルカリホスファターゼ			93a			
	クレアチンキナーゼ				80↓		
	ナトリウム		99↓	99↓			
	カリウム			106↑			
53 週 中 間 屠 殺	クロール				101↑		
	尿素					114↑	115↑
	クレアチニン					109↑	
	グルコース	81↓	82↓	79↓			
	アルブミン	95a	91↓	97a			
	総タンパク	98a	94↓	97a			
	コレステロール	125↑					
	アルカリホスファターゼ			86↓			
	ALT	72↓	70↓				
	AST	72↓	74↓				
	ナトリウム	99↓	99↓	98↓			
	カリウム						
	クロール	98↓		98↓			99↓
リン			119↑	113↑			

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

a：統計学的有意差はないが増加・低下傾向がみられ、参考値として記載した

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 8-b. 血液生化学的検査結果 (53 週以降)

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		7.5	100	2500	7.5	100	2500
53 週 時	クレアチニン					96↓	95↓
	アルブミン	97a	93↓	96a			
	総タンパク	97a	97↓↓	98↓			
	トリグリセリド					129↑	
	総ビリルビン						118↑
	アルカリホスファターゼ			79↓↓			
	ALT		71↓↓	65↓↓			
	AST		69↓↓	70↓↓			
	カリウム					107↑	107↑
	クロール			99↓↓			
	カルシウム		98↓	98↓			
	リン			109↑			
79 週 時	クレアチニン					95↓	
	グルコース					88↓	
	アルブミン	93↓↓	88↓↓	92↓↓			
	総タンパク		94↓↓	96a			
	コレステロール	117↑				131↑	
	トリグリセリド					151↑	
	総ビリルビン					73↓	
	アルカリホスファターゼ			81↓		68↓	
	カリウム	111↑↑	110↑	107↑			
	クロール	98↓					
カルシウム	102↑						
98 / 105 週 時	尿素	154↑					
	アルブミン	96a	97a	91↓↓			
	総タンパク	94↓↓	98a	91↓↓			
	コレステロール	89↓					
	トリグリセリド	64↓↓		56↓↓			
	総ビリルビン						268a
	GGT						159↑
	ALT					129↑	
	AST						148↑
	ナトリウム					99↓	
カリウム	109↑				108↑		
リン	132↑↑						

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

a: 統計学的有意差はないものの増加・低下傾向がみられ、参考値として記載した

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。

尿検査 ; 対照群、7.5、100 および 2500ppm 投与群の雌雄について、試験第 13、26、52、78 週時および 97 週 (雄) または 104 週時 (雌) に、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 (異常時のみ)、尿量、比重、pH、糖、蛋白、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、尿沈渣

表 9-a に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた定量検査結果を、表 9-b に定性検査結果を示した。

尿量の減少ならびに尿比重の高値が 2500ppm 群雄の 13 週、26 週および 53 週時に認められ、100ppm 群の雄でも尿比重の高値が同時期に認められた。尿 pH の低下が、2500ppm 群の雌雄および 100ppm 群の雄で試験 13 週および 26 週時に認められた。ケトン体の増加 (痕跡から++) が 100 および 2500ppm 群の雌雄で認められた。

その他にも統計学的有意差が認められたが、孤立性の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。

表 9-a. 尿検査 (定量検査結果)

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		7.5	100	2500	7.5	100	2500
13 週 時	尿 量			79↓		80↓	
	尿比重		101↑	101↑↑		101↑	
	尿 pH		95↓	92↓↓			91↓↓
26 週 時	尿 量			91↓			
	尿比重			101↑↑			101↑↑
	尿 pH		92↓↓	91↓↓			90↓↓
52 週 時	尿比重		101↑	101↑↑			
78 週 時	尿 pH					105↑	

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。



表 9-b. 尿検査 (定性検査結果)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
13 週 時	蛋白：	陰性					9	7	1	5
		痕跡					2	3	5	6
		+	11	6	4	7	2	3	5	1
		++	2	6	7	2			1	
	ケトン体：	陰性	4				13	13	7	
		痕跡	8	11					5	
26 週 時	蛋白：	+	1		1	1	4	3		4
		++	1				2	7	3	2
		+++	6	2		2	6	3	8	4
			5	11	12	10	1		2	2
	ケトン体：	陰性	3	2			8	8	5	
		痕跡	9	10	2		5	5	7	1
52 週 時	蛋白：	+	1						1	
		++					5	3		1
		+++	1				4	3	2	4
			12	13	13	13	4	6	10	2
	ケトン体：	陰性	8	1			6	8	3	
		痕跡	5	7			7	5	9	1
78 週 時	蛋白：	+								5
		++		5	10	5			1	6
		+++			3	5				2
						3				
	ケトン体：	陰性	8	6	3	1			1	
		痕跡	5	5	3	4	10	10	7	
96/97 ・ 104 週 時	蛋白：	+								2
		++					1	1		
		+++	13	13	13	13	12	11	11	11
	ケトン体：	陰性	8	6	3	1				
		痕跡	5	5	3	4	3	2	6	
96/97 ・ 104 週 時	蛋白：	+								7
		++		2	6	4				5
	ケトン体：	陰性	9	9	4	1				
		痕跡	2	4	2	7	13	11	8	1
	+	1		5	2		2	5		
	++				1				8	

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

**臓器重量**；対照群、7.5、100 および 2500ppm 投与群の雌雄について、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、体重比を算出した。  
副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣

表 10-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。

<53 週時中間屠殺>：

肝臓重量では、雌雄ともに 7.5、100 および 2500ppm 群で実重量、補正重量および体重比の増加、腎臓重量では、雄の 7.5、100 および 2500ppm 群で実重量、補正重量および体重比の増加、雌の 2500ppm 群で補正重量と体重比の増加がみられた。

<98 週/104 週時最終屠殺>：

肝臓重量については、雄で補正重量の増加が 7.5、100 および 2500ppm 群、実重量増加が 100 および 2500ppm 群に、雌では補正重量の増加が 7.5、100 および 2500ppm 群でみられた。

脳重量については、雄の 100 および 2500ppm 群で実重量および補正重量の低下、体重比の増加がみられた。これは 100 および 2500ppm 群でみられた体重増加抑制に起因した変化と考えられた。

副腎重量は、雄において実重量の低下が 100 および 2500ppm 群に、補正重量の低下が 7.5、100 および 2500ppm 群に認められた。対照群雄の 2 例の副腎重量は明らかに高値を示し、病理組織学的検査から褐色細胞腫や顆粒性大リンパ白血病の転移をもつ動物であった。この 2 例を外れ値として統計解析を実施したところ、実重量および体重比については対照群と投与群との間で統計学的有意差はみられなかった。補正重量では 100 および 2500ppm 群で対照群に比べて有意な低下が示された(表 10-b)。

雄では 100ppm 群で精巣重量に、雌では 7.5ppm 群で脳重量に統計学的有意差がみられたが、いずれも孤立性の変動であったことから投与に関連しない変化と考えられた。

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 10-a. 臓器重量

検査 時期	性別	雄			雌				
		投与量(ppm)	7.5	100	2500	7.5	100	2500	
53 週 時	最終体重		101	95	93	100	96	91	
	腎臓	実重量	115↑	107	112↑	104	100	101	
		体重比	114	114	122	104	106	111	
		補正重量	114↑	113↑	122↑	103	104	109↑	
	肝臓	実重量	118↑	108	107	105	105	102	
		体重比	117	114	117	103	108	111	
		補正重量	117↑	115↑	118↑	105a	111↑	114↑	
	98 / 105 週 時	最終体重		86	87	83	96	96	95
		脳	実重量	98	97↓	95↓	104↑	100	100
体重比 <sup>§</sup>			115	110	112	109	106	106	
補正重量			99	94↓	95↓	106↑	102	102	
肝臓		実重量 <sup>§</sup>	105	107↑	112↑	103	109	106	
		体重比	123	120	133	107	114	112	
		補正重量	110a	114↑	120↑	104a	111↑	108a	
副腎		実重量	n=21 86	79↓	78↓	95	87	86	
			n=19 95	87	86				
		体重比 <sup>§</sup>	n=21 100	89	94	113	100	106	
			n=19 113	100	106				
		補正重量	n=21 81↓	75↓	71↓	92	84	81	
			n=19 92	84↓	81↓				
精巣		実重量	104	119	104	/			
		体重比 <sup>§</sup>	122	138	126				
	補正重量	118	129↑	120					

補正重量：最終体重を共変量とした調整平均値

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

a：統計学的有意差はないものの増加傾向がみられた

§：体重比の統計解析は実施せず

表 10-b. 雄の副腎重量<98週最終屠殺>

投与量 (ppm)	0	7.5	100	2500
検査動物数	21	15	14	14
実重量平均(g)	0.101±0.035	0.087±0.018	0.080±0.010 ↓	0.079±0.013 ↓
体重比平均	0.018±0.008	0.018±0.005	0.016±0.003	0.017±0.003
補正重量平均(g)	0.106	0.086 ↓	0.079 ↓↓	0.075 ↓↓
実重量個体値の範囲(g)	0.062~0.208	0.060~0.134	0.064~0.092	0.063~0.102
外れ値 2 例	0.208a, 0.176b	-	-	-
外れ値を除いて統計解析 検査動物数	19	15	14	14
実重量平均(g)	0.092±0.018	0.087±0.018	0.080±0.010	0.079±0.013
体重比平均	0.016±0.004	0.018±0.005	0.016±0.003	0.017±0.003
補正重量平均(g)	0.095	0.087	0.080 ↓	0.077 ↓
実重量個体値の範囲(g)	0.062~0.125	0.060~0.134	0.064~0.092	0.063~0.102

実重量、体重比および補正重量の平均値について統計解析をおこなった

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

外れ値の病理組織学的所見：a；褐色細胞腫、b；顆粒性大リンパ白血球の転移

肉眼的病理検査；全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

眼にみられた肉眼的所見を表 A に、それ以外の臓器にみられた主な肉眼的所見を表 B に示した。

眼にみられた肉眼的所見として、雄では 100 および 2500 ppm 群で眼球の混濁あるいは不透明、角膜血管新生の発現頻度が増加し、対照群と比較して統計学的に有意であった。雌でも 2500ppm 群で眼球の混濁あるいは不透明の発現頻度が増加し、統計学的に有意であった。これらは検体投与の影響と考えられた。

その他にみられた肉眼的所見として、雄では、腎臓の蒼白化が 7.5 ppm および 2500 ppm 群で発現頻度が高く、腎臓の表面粗造および嚢胞、肝臓の蒼白化、腎リンパ節腫大、腸間膜の血管肥厚、精嚢の退縮が全投与群で発現頻度が高かった。

雌では、腎臓の蒼白化 (100 および 2500ppm 群) および肝臓の蒼白化 (2500ppm 群) の発現頻度が高かった。また、脳幹圧迫 (100 および 2500ppm 群)、乳腺腫大 (100 および 2500ppm 群)、乳腺退色および下垂体腫瘍 (全投与群) に発現頻度の減少がみられた。

表 A. 眼に認められた肉眼的病理所見

性 別	雄						雌					
	投与量(ppm)	0	1	2.5	7.5	100	2500	0	1	2.5	7.5	100
検査動物数	(64)	(20)	(20)	(64)	(64)	(64)	(64)	(20)	(20)	(64)	(64)	(64)
眼球不透明	5	0	2	6	17**	17**	11	6	3	10	4	17
眼球混濁	6	2	3	10	18*	22**	2	1	0	1	4	32**
角膜血管新生	3	0	0	3	9	14**	2	0	0	0	0	3

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

表 B. 発がん試験群に認められた主な肉眼的病理所見 (眼を除く)

性 別	雄				雌			
	投与量(ppm)	0	7.5	100	2500	0	7.5	100
検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
腎臓蒼白化	26	32	24	34	1	2	6	5
腎臓表面粗造	21	34*	33*	30	3	2	4	2
腎臓嚢胞	15	25	25	23	3	4	2	2
副腎蒼白化	1	5	7	12**	0	0	0	0
肝臓蒼白化	9	25**	27**	25**	2	3	3	10*
腎臓リンパ節腫大	3	7	11*	9	2	2	1	1
腸間膜の血管肥厚	5	14*	10	8	0	1	2	0
精嚢の退縮	7	12	23**	18*	—	—	—	—
脳幹圧迫	3	0	2	0	26	20	12*	10**
乳腺腫大	0	0	0	0	33	30	23	19*
乳腺退色	0	0	0	0	34	25	27	22*
下垂体腫瘍	6	1	5	1	36	28	30	21*

Fisher's exact 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。

病理組織学的検査：対照群、7.5、100 および 2500ppm 投与群の雌雄では、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

脾臓、骨髄（大腿骨）、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨（後膝関節含む）、胸骨、鼻咽頭腔、口腔、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、膵臓、肝臓、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）、卵巣、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、ハーダー腺、皮膚、乳腺（雌）、随意筋および肉眼的病変部を検査した。

1.0 および 2.5ppm 群については、眼（雌雄）の組織検査を実施した。

(1) 非腫瘍性病変：

表 14 に眼病変、表 15 に主な非腫瘍性病変を示した。

<53 週中間屠殺>：

投与の影響として角膜炎の発現頻度増加が、雄の 7.5ppm 以上の投与群および雌の 100ppm 以上の投与群にみられ、雄の 100 ppm 以上、雌の 2500ppm 群で統計学的有意差がみられた。

腎間質の単核細胞浸潤が雄の 7.5ppm 以上の投与群で高頻度に見られたが、用量依存性はみられなかった。また、肝臓の胆管増殖（増生）が雄の 7.5 および 100ppm 群ならびに雌の 2500ppm 群で発現頻度が増加したが本系統のラットで高発する所見であることから投与に関連しない変化と考えられた。

<発がん試験群：98 週／104 週時最終屠殺および途中死亡>

投与の影響として、角膜炎の発現頻度増加が雄では 7.5ppm 以上の投与群、雌では 100ppm 以上の投与群で認められ、角膜炎の程度については、雄の 100 ppm 以上の投与群、雌の 2500ppm 群で重症度増強がみられた。

雄では 7.5ppm 以上の投与群で、肝細胞の脂肪空胞化、慢性糸球体腎症（重度）、腎間質の単核細胞浸潤（軽度）、甲状腺の過形成を伴う濾胞性嚢胞に頻度増加、坐骨神経の脱髄に重症度増強が認められた。

雌では、100 および 2500ppm 群で腎間質の単核細胞浸潤、甲状腺の過形成を伴う濾胞性嚢胞の頻度増加、坐骨神経の脱髄に重症度増強、2500ppm 群で肺炎、随意筋の退行性筋変性の頻度増加がみられた。

また、雄では 100ppm 以上の投与群で動脈石灰化、腺胃の粘膜および筋層への石灰化および線維性骨異栄養症に、雌では腸間膜リンパ節の類洞血液充満（7.5ppm 以上の投与群）、脳幹圧迫（2500ppm 群）および乳腺のびまん性過形成を伴う分泌活動（2500ppm 群）に発現頻度減少がみられた。

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

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。

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はなかった。

(2) 腫瘍性病変：

表 16 に認められた腫瘍性病変を示した。

甲状腺： 甲状腺腫瘍の発現頻度を表 11 にまとめた。

甲状腺の濾胞細胞腺腫は、雌雄とも全投与群で少数例に発現した（表 11-a）。本試験の対照群では、雌雄とも甲状腺濾胞細胞腺腫の発現はなかった。

雄における濾胞細胞腺腫の発現頻度は、対照群との比較において統計学的有意差はなく、用量依存性もみられなかった。さらに、雄の濾胞細胞腺腫の発現率は対照群および投与群を含め試験施設の背景データの範囲内であった。

雌における濾胞細胞腺腫の発現頻度は、対照群との比較において 7.5 および 100ppm 群では統計学的有意差はなかったが、2500ppm 群では統計学的に有意であり、6.3% の発現率であった。背景データとの比較においては、7.5 および 100ppm 群の濾胞細胞腺腫の発現率は試験施設の背景データの範囲内であったが、2500ppm 群の発現率は背景データをわずかに上回った。

また、濾胞細胞腺腫の発現時期をみると、雌雄ともほとんどの動物で 2 年の試験期間の後期あるいは最終屠殺時に観察されたものであり、濾胞細胞腺腫の発現時期に早期化は認められなかった。

一方、甲状腺濾胞細胞癌の発現は、雌では対照群および投与群を含めその発現はみられず、雄では 7.5 および 2500ppm 群で各 1 例に観察されたのみであった。対照群との比較において統計学的有意差はなく、試験施設の背景データの範囲内にあり、用量依存性もなかった。

なお、無処置の Wistar 系ラットにおける濾胞上皮細胞由来の自然発生腫瘍の発現率は、RENI のデータベース（98 試験）によれば、濾胞細胞腺腫が雄 4.1%（0～24.0% の範囲）、雌 1.7%（0～10.0% の範囲）、濾胞細胞癌が雄 0.9%（0～6.0% の範囲）、雌 0.8%（0～6.0% の範囲）であり、CHARLES RIVER LABORATORIES（2003 年、10 試験）のデータによれば、濾胞細胞腺腫が雄 5.77%（0～12.73% の範囲）、雌 3.54%（0～9.09% の範囲）で、濾胞細胞癌が雄 1.62%（0～3.64% の範囲）、雌 0.53%（0～3.64% の範囲）と報告されている。本試験の雌雄において対照群および投与群に発現した濾胞細胞腺腫や濾胞細胞癌の発現率は、いずれも両文献の自然発生率の範囲内であった。

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

表 11-a. 甲状腺濾胞細胞腫瘍

性 別	雄				雌			
	0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
投与量(ppm)								
検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
濾胞細胞腺腫								
途中死亡	0	0	1	1	0	0	0	1
最終屠殺	0	1	2	0	0	1	1	3
全動物	0	1	3	1	0	1	1	4*
	(0%)	(1.6%)	(4.7%)	(1.6%)	(0%)	(1.6%)	(1.6%)	(6.3%)
濾胞細胞癌								
途中死亡	0	1	0	1	0	0	0	0
最終屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0
全動物	0	1	0	1	0	0	0	0
	(0%)	(1.6%)	(0%)	(1.6%)	(0%)	(0%)	(0%)	(0%)

統計解析：Fisher's exact test, \*p < 0.05

表 11-b. 甲状腺濾胞細胞腫瘍の試験施設の背景データ a

	雄	雌
濾胞細胞腺腫の発現頻度 (%)	0/52 - 6/52 (0% - 12%)	0/101 - 2/52 (0% - 4%)
濾胞細胞癌の発現頻度 (%)	0/101 - 1/51 (0% - 2%)	0/101 - 1/51 (0% - 2%)

a: 1979年5月から1992年11月までに試験を開始した19試験を引用

肝臓： 肝細胞腫瘍の発現頻度を表12にまとめた。

肝細胞腺腫の発現は、対照群を含めた投与群で認められた。雄における肝細胞腺腫の発現頻度は、対照群と比較して統計学的有意差はなく、用量依存性もみられず、投与の影響はなかった。

雌における肝細胞腺腫の発現頻度は、対照群との比較において100ppm群で統計学的に有意であったが、最高用量の2500ppm群では有意差はみられなかった。本試験では、雌の対照群には肝細胞腺腫は発現しなかったが、投与群の発現率を試験施設の背景データに照らし合わせると、7.5および2500ppm群の発現率は背景データの範囲内にあったものの、100ppm群の発現率は背景データをわずかに上回るものであった。しかし、用量に依存した変化がみられていないこと、肝細胞腺腫の発現時期は、ほとんどの動物において試験期間の後期に観察されており、肝細胞腺腫の発現時期に早期化は認められなかった。

一方、肝細胞癌の発現は雌雄とも対照群を含めいずれの投与群でも認められなかった。

これらを考慮すると、雌の100ppm群にみられた統計学的有意差は偶発的変化と考えられた。

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 12. 肝細胞腺腫瘍

性 別	雄				雌			
	0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
投与量(ppm)	0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
肝細胞腺腫								
途中死亡	1	1	1	0	0	2	0	0
最終屠殺	1	0	0	0	0	0	2	1
全動物	2	1	1	0	0	2	2	1
ペリオシスを伴う肝細胞腺腫								
途中死亡	0	0	0	0	0	0	0	0
最終屠殺	0	0	0	0	0	0	2	0
全動物	0	0	0	0	0	0	2	0
肝細胞腺腫の合計	2	1	1	0	0	2	4*	1
	(3.1%)	(1.6%)	(1.6%)	(0%)	(0%)	(3.1%)	(6.3%)	(1.6%)
背景データ <sup>a</sup> 発現頻度(%)	0/52-7/104 (0%-7%)				0/104-2/52 (0%-4%)			

a: 1979年5月から1992年11月までに試験を開始した19試験  
統計解析: Fisher's exact test, \*p < 0.05

子宮: 子宮腺癌の発現頻度を表13にまとめた。

子宮腺癌の発現が7.5ppm以上の投与群の雌でみられた。本試験の対照群では子宮腺癌の発現はみられなかった。100および2500ppm群の発現頻度は背景データの範囲内にあったものの、7.5ppm群は試験施設の背景データをわずかに逸脱した頻度であったが、用量に依存した変化がみられていないことから投与に関連しない変化と考えられた。

表 13. 子宮腺癌

性 別	雌				背景データ <sup>a</sup> 発現頻度 (%)
	0	7.5	100	2500	
投与量(ppm)	0	7.5	100	2500	
検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	
子宮腺癌					
途中死亡	0	3	0	2	0/52-3/52
最終屠殺	0	2	1	1	(0%-6%)
全動物	0	5*	1	3	
	(0%)	(7.8%)	(1.6%)	(4.7%)	

a: 1979年5月から1992年11月までに試験を開始した19試験  
統計解析: Fisher's exact test, \*p < 0.05

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。



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

以上の結果から、本剤を 1.0、2.5、7.5、100 および 2500ppm の用量で 2 年間飼料混入投与した影響として、7.5ppm 以上の雄で有意な体重増加抑制が試験期間全体にわたり認められ、試験 2 年目では 1 および 2.5ppm 群の雄で体重低下が認められた。雌では 100 および 2500ppm 群で体重増加抑制が認められた。また、2500ppm 群雌雄で摂餌量の低下、100 および 2500ppm 群雌雄で食餌効率の低下がみられた。

雄では、Kaplan-Meier 法による生存率解析で生存率が 25%に低下したため、1ppm および 2.5ppm 群は 92～93 週に、7.5、100 および 2500ppm は 97～98 週時に屠殺した。低用量群と中・高用量群との間で投与終了週に差がみられたが、これは低用量群の供試動物数が少なかったことが寄与していると考えられる。雌では全群が予定終了時まで生存し、死亡率に対する影響は認められなかった。

眼への影響として、一般状態の観察では眼球混濁が 7.5ppm 以上の投与の雄および 100ppm 以上の投与の雌に、眼科検査では角膜混濁が 7.5ppm 以上の投与の雄および 2500ppm 投与の雌に、剖検時の肉眼的検査では眼球混濁が 100ppm 以上の投与の雄および 2500ppm 投与の雌に、病理組織学的検査では角膜炎が、7.5ppm 以上の投与の雄および 100ppm 以上の投与の雌で発現頻度が有意に増加した。

また、一般状態の観察において試験 2 年目には非特異的所見（乾性糜爛、痂皮、ヒゲの本数の減少、尾の損傷、肢の腫脹）の発現数が 7.5ppm 群以上の投与群で観察された。

臨床検査所見として、MCV および MCH の軽度な増加が雌の 100ppm 以上の投与で、血小板数の減少が雌雄とも 100ppm 以上の投与でみられ、アルブミンおよび総タンパクの低下が 7.5ppm 以上の投与の雄で試験 2 年目に認められた。2500ppm 群の雄でアルカリホスファターゼの低下、同群雌で総ビリルビンの増加がみられた。尿検査所見では、2500ppm 群雄で尿量の減少と尿比重の高値、100ppm 群雄で尿比重の高値が認められ、尿 pH の低下が 2500ppm 群の雄雌および 100ppm 群の雄で認められた。

尿中ケトン体の増加が 100ppm 以上の投与の雌雄で認められた。この尿中ケトン体の増加は、チロシン代謝物として尿中排泄される 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸 (HPPA) に関連した影響と考えられる。また、ケトン体が増加していたことにより腎臓は排泄負荷を受けていたものと推察された。

肝臓重量の増加が雌雄ともに 7.5ppm 以上の投与で、腎臓重量の増加が 7.5ppm 以上の投与の雄および 2500ppm 投与の雌に認められた。肝臓および腎臓重量の増加は、本剤投与により生じた血漿中チロシン濃度増加に関連する間接的変化と考えられた。

病理組織学的所見では、雄では 7.5ppm 以上の投与群で、肝細胞の脂肪空胞化、腎間質の単核細胞浸潤（軽度）の頻度増加、雌では 100ppm 以上の投与群で腎間質の単核細胞浸潤、2500ppm 群で肺炎、随意筋の退行性筋変性の頻度増加がみられた。

本剤を投与した雄動物では慢性糸球体腎症の重症度増強がみられ、この要因は、血漿中チロシン濃度の増加に関連すると考えられ、体重に対する影響および生存率の低下と相関関係がみられた。

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。

チロシンのフェノール酸代謝物の排泄による腎負荷の増加、チロシン濃度増加によりもたらされたと推察される栄養的・生化学的不均衡が加齢とともに増強してくる自然発生性の慢性糸球体腎症の程度を増強させたと考えられた。

さらに、投与に関連した所見として坐骨神経脱髓の重症度に増強がみられた。脱髓は、加齢ラットに自然発生する変化であるものの、本剤の長期投与により脱髓の重症度に増強をもたらしたものと考えられた。なお、53週時屠殺動物には、坐骨神経の脱髓の発現頻度増加はみられなかった。甲状腺の過形成を伴う濾胞性嚢胞の発現頻度が増加（雄の7.5ppm以上の群、雌の2500ppm群）したが、体重および肝臓や腎臓重量に対する影響と同じ用量反応関係がみられ、血漿中チロシン濃度の上昇に関連したものであり、甲状腺濾胞細胞が持続的に刺激されたことによりもたらされた二次的な変化であると考えられた。

1 および2.5ppm投与の雌雄および7.5ppm投与の雌では、眼に対する影響は認められなかった。

従って、眼毒性（角膜混濁・角膜炎）、体重増加抑制、肝臓および腎臓重量の増加、自然発生病変の重症度増強が認められたことをもとに、無毒性量は、雌で7.5ppm（0.57mg/kg/day）であると判断された。

また、最高投与量の2500ppmを投与しても発がん性はなかった。

表 14-a. 53 週時中間屠殺動物の眼に認められた非腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄						雌					
		投与量 (ppm)						投与量 (ppm)					
		0	1	2.5	7.5	100	2500	0	1	2.5	7.5	100	2500
53 週 時 屠 殺	検査動物数	(11)	(0)	(0)	(12)	(12)	(11)	(12)	(0)	(0)	(11)	(11)	(12)
	眼 : 角膜炎	0	—	—	4	12**	10**	0	—	—	0	2	12**
	(軽微)	(0)			(2)	(2)	(0)	(0)			(0)	(2)	(2)
	(軽度)	(0)			(1)	(1)	(2)	(0)			(0)	(0)	(5)
	(中等度)	(0)			(1)	(9)	(8)	(0)			(0)	(0)	(4)
	(重度)	(0)			(0)	(0)	(0)	(0)			(0)	(0)	(1)
	Mann-Whitney U test					##	##						##
白内障	0	—	—	0	0	0	1	—	—	0	0	0	
網膜変性	1	—	—	0	1	0	1	—	—	0	0	1	

統計解析 : Fisher's exact test, \*,p<0.05, \*\*,p<0.01, Mann-Whitney U test,##,p<0.01.

表 14-b. 眼に認められた非腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄						雌						
		投与量 (ppm)						投与量 (ppm)						
		0	1	2.5	7.5	100	2500	0	1	2.5	7.5	100	2500	
途 中 死 亡 動 物	検査動物数	(32)	(14)	(16)	(37)	(38)	(39)	(26)	(8)	(10)	(28)	(21)	(16)	
	眼 : 結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	角膜炎	1	0	2	7	35**	35**	1	0	0	0	2	14**	
	(軽微)	(0)	(0)	(0)	(2)	(3)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	
	(軽度)	(1)	(0)	(2)	(4)	(9)	(11)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(10)	
	(中等度)	(0)	(0)	(0)	(1)	(15)	(16)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(3)	
	(重度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(8)	(7)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
	Mann-Whitney U test					##	##						##	
	網膜変性	2	0	1	1	1	2	1	0	0	3	0	0	
	緑内障	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	
限局性レンズ核上皮増生	0	1	0	1	0	0	0	1	0	3	1	0		
最 終 屠 殺 動 物	検査動物数	(21)	(6)	(4)	(15)	(14)	(14)	(26)	(12)	(10)	(25)	(32)	(36)	
	眼 : 結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	角膜炎	0	0	0	2	11**	14**	2	0	1	0	9	34**	
	(軽微)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(6)	(11)	
	(軽度)	(0)	(0)	(0)	(1)	(10)	(10)	(1)	(0)	(1)	(0)	(3)	(18)	
	(中等度)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(4)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(5)	
	(重度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	
	Mann-Whitney U test					##	##						##	
	網膜変性	4	0	0	1	2	2	3	0	1	2	1	3	
	緑内障	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	2	
限局性レンズ核上皮増生	2	2	0	0	0	0	2	1	0	0	1	2		
全 動 物	検査動物数	(64)	(20)	(20)	(64)	(64)	(64)	(64)	(20)	(20)	(64)	(64)	(64)	
	眼 : 結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	
	角膜炎	1	0	2	13**	58**	59**	3	0	1	0	13*	60**	
	(軽微)	(0)	(0)	(0)	(4)	(6)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)	(9)	(14)	
	(軽度)	(1)	(0)	(2)	(6)	(20)	(23)	(1)	(0)	(1)	(0)	(4)	(33)	
	(中等度)	(0)	(0)	(0)	(3)	(24)	(28)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(12)	
	(重度)	(0)	(0)	(0)	(0)	(8)	(7)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	
	Mann-Whitney U test					##	##	##					##	##
	網膜変性	7	0	1	2	4	4	5	0	1	5	1	4	
	緑内障	1	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	2	
限局性レンズ核上皮増生	2	3	0	1	0	0	2	2	0	3	2	2		

統計解析 : Fisher's exact test, \*,p<0.05, \*\*,p<0.01, Mann-Whitney U test,\*,p<0.05, ##,p<0.01.

表 15-a. 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変（眼を除く）--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)				
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500	
	検査動物数	(11)	(12)	(12)	(11)	(12)	(11)	(11)	(12)	
53 週 時 中 間 屠 殺 動 物	心臓：退行性心筋変性	1	6	2	2	0	1	1	0	
	頸部リンパ節：囊胞様変性	3	1	0	3	1	1	1	1	
	類洞血液充満	0	0	0	0	0	0	0	1	
	リンパ球増生	1	0	0	0	0	0	0	0	
	腸間膜リンパ節：類洞血液充満	1	0	0	0	3	0	0	0	
	脾臓：ヘモジデリン増加	0	0	0	0	1	0	0	0	
	肺：肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
	肺炎	0	0	0	0	0	0	0	2	
	出血	0	0	1	0	0	0	2	0	
	肝臓：胆管増殖（増生）	7	12*	12*	9	7	8	10	12*	
	炎症	4	4	4	3	5	1	4	1	
	海綿状肝炎	1	1	1	1	0	0	0	0	
	肝細胞変性	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腎臓：水腎症（片側）	2	4	3	3	2	1	1	0	
	水腎症（両側）	0	0	0	1	0	1	0	1	
	慢性糸球体腎症	10	12	12	11	6	5	6	6	
		(軽微)	(4)	(1)	(2)	(2)	(6)	(5)	(6)	(6)
		(軽度)	(6)	(9)	(8)	(9)	(0)	(0)	(0)	(0)
		(中等度)	(0)	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		Mann-Whitney U test		#						
	尿管管内微石症（皮髄境界部石灰化）	0	0	0	0	12	11	11	11	
	腎盂尿路結石形成	3	0	0	2	0	0	0	0	
	移行上皮過形成	0	1	0	1	2	1	0	0	
	間質単核細胞浸潤	1	6	8**	5	0	2	1	0	
		(軽微)	(1)	(5)	(7)	(5)	(0)	(1)	(0)	
		(軽度)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	
		Mann-Whitney U test		##						
	精巣：精細管変性（片側）	1	4	3	1	—	—	—	—	
	精細管変性（両側）	0	0	0	1	—	—	—	—	
	下垂体：囊胞	0	2	1	1	2	1	0	1	
	限局性過形成	0	2	0	2	1	1	1	0	
	甲状腺：濾胞細胞過形成	0	0	2	0	0	1	0	0	
	上皮過形成を伴う濾胞性囊胞	0	0	2	1	0	0	0	0	
濾胞性囊胞	0	0	0	1	0	0	0	0		
濾胞上皮細胞のびまん性過形成	0	0	0	1	0	0	0	0		
坐骨神経：脱髄	11	12	12	9	10	5	8	7		
	(軽微)	(11)	(11)	(11)	(7)	(10)	(5)	(8)		
	(軽度)	(0)	(1)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)		
	Mann-Whitney U test									
皮膚：皮膚炎	0	0	1	0	0	0	0	0		
乳腺：びまん性過形成	0	0	0	0	2	3	2	3		
分泌腺活動	0	0	0	0	1	0	1	0		
腺拡張	0	0	0	0	0	0	0	1		
ハーダー腺：単核細胞浸潤	0	0	3	1	1	1	2	2		
ポルフィリン沈着	9	11	9	7	9	4	7	5		
尾：炎症	0	0	1	0	0	2	0	1		

統計解析：Fisher's exact test, \*,p<0.05, \*\*,p<0.01, Mann-Whitney U test,#,p<0.05, ##,p<0.01.

表 15-b. 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変（眼を除く）－途中死亡動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
	検査動物数	(32)	(37)	(38)	(39)	(26)	(28)	(21)	(16)
途 中 死 亡 動 物	随意筋：退行性筋変性	5	1	9	6	1	0	1	0
	腸間膜血管：動脈炎／動脈瘤	4	11	9	8	0	1	1	0
	大動脈：石灰化	9	10	1**	0**	0	0	0	0
	心：退行性心筋変性	27	29	32	30	15	19	11	9
	頸部リンパ節：囊胞様変性	9	7	4	5	5	3	3	3
	類洞血液充満	0	3	0	4	1	0	2	0
	マクロファージ色素沈着	0	0	0	3	0	0	3	0
	リンパ球増生	2	1	2	0	2	2	1	1
	腸間膜リンパ節：類洞血液充満	10	13	10	10	4	2	2	0
	リンパ球枯渇	1	7	6	6	1	1	2	4
	脾臓：髓外造血充満	10	5	7	9	1	6	6	3
	ヘモジデリン増加	2	0	2	0	2	1	2	2
	肺：肺泡マクロファージ浸潤	3	1	1	1	1	0	0	0
	肉芽腫	0	0	0	1	0	2	0	0
	慢性肺炎	1	3	0	6	0	0	1	1
	肺炎	1	0	0	1	0	0	0	0
	出血	1	0	1	1	0	0	0	0
	肺泡細胞過形成（限局性）	0	0	0	1	0	0	0	0
	吸引性肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0
	前胃：炎症	3	2	3	5	0	2	1	2
	腺胃：粘膜への石灰沈着	8	7	2*	1*	0	0	0	0
	筋層への石灰沈着	6	7	0*	0*	0	0	0	0
	血管への石灰沈着	2	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓：胆管増殖（増生）	27	34	36	33	25	27	16	13
	炎症	2	4	2	0	0	1	0	0
	肝細胞脂肪空胞化	10	24**	30**	27**	6	7	8	4
		(軽微)	(3)	(6)	(8)	(6)	(3)	(0)	(3)
	(軽度)	(4)	(4)	(6)	(9)	(2)	(4)	(2)	(1)
	(中等度)	(3)	(10)	(15)	(10)	(1)	(3)	(3)	(1)
	(重度)	(0)	(4)	(1)	(2)	(0)	(0)	(0)	(1)
	Mann-Whitney U test		##	##	##				
	海綿状肝炎	7	8	10	10	0	1	1	0
	肝細胞変性	0	0	2	3	0	0	0	1
腎臓：水腎症（片側）	3	2	1	0	1	2	1	1	
水腎症（両側）	1	0	0	1	0	0	0	1	
慢性糸球体腎症	31	36	38	38	25	26	19	14	
	(軽微)	(4)	(2)	(2)	(3)	(8)	(17)	(6)	(8)
	(軽度)	(7)	(8)	(3)	(6)	(16)	(7)	(9)	(3)
	(中等度)	(4)	(2)	(3)	(5)	(1)	(1)	(2)	(1)
	(重度)	(6)	(24)	(30)	(24)	(0)	(1)	(2)	(2)
	Mann-Whitney U test			##		#			
	尿細管内微石症（皮髓境界部石灰化）	0	0	0	0	26	27	20	15
	腎盂尿絡結石形成	2	1	0	0	4	4	0	0
	移行上皮過形成	2	3	4	3	5	3	0	1
	尿細管色素沈着	0	0	0	1	4	3	3	0
	間質単核細胞浸潤	27	31	33	35	6	1*	4	6
	(軽微)	(18)	(18)	(22)	(21)	(6)	(1)	(4)	(6)
	(軽度)	(8)	(13)	(11)	(14)	(0)	(0)	(0)	(0)
	(中等度)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	Mann-Whitney U test						#		

統計解析：Fisher's exact test, \*,p<0.05, \*\*,p<0.01, 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 15-b. 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変 (眼を除く) - 途中死亡動物

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
検査動物数		(32)	(37)	(38)	(39)	(26)	(28)	(21)	(16)
途 中 死 亡	精巣：精細管変性 (片側)	6	3	5	3	—	—	—	—
	精細管変性 (両側)	20	21	25	24	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成 (限局性)	1	2	2	0	—	—	—	—
	動脈炎	9	9	12	14	—	—	—	—
	精囊：分泌の低下	12	17	24	20	—	—	—	—
	卵巢：萎縮	—	—	—	—	2	3	2	0
	間質細胞過形成	—	—	—	—	1	0	0	0
	下垂体：嚢胞	5	9	6	12	0	2	2	3
	限局性過形成	2	5	5	4	1	1	1	3
	甲状腺：傍濾胞細胞過形成	1	2	1	3	4	1	1	1
動 物	上皮過形成を伴う濾胞性嚢胞	0	5	2	1	0	0	1	0
	濾胞性嚢胞	1	0	1	3	0	0	1	0
	濾胞上皮細胞のびまん性過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳：脳幹圧迫	1	0	2	0	14	18	9	4
動 物	坐骨神経：脱髄	31	33	34	36	26	28	17*	15
	(軽微)	(14)	(4)	(2)	(7)	(12)	(13)	(4)	(4)
	(軽度)	(13)	(19)	(17)	(20)	(14)	(14)	(11)	(9)
	(中等度)	(4)	(10)	(13)	(7)	(0)	(1)	(2)	(2)
	(重度)	(0)	(0)	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)
Mann-Whitney U test				##	#				
物	大腿骨 (膝関節含む)：								
	腎性線維性骨ジストロフィ	8	16	6	2*	0	1	0	0
	皮膚：棘細胞増生/角化亢進	1	0	0	0	1	1	1	0
	皮膚炎	1	0	4	1	2	0	0	1
	乳腺：びまん性過形成	0	0	0	0	20	26	15	9
	分泌腺活動	0	0	3	0	16	21	16	9
	腺拡張	0	0	0	0	0	1	0	1
	ハーダー腺：単核細胞浸潤	1	1	5	5	5	4	2	0
	ボルフィリン沈着	25	31	34	35	23	23	16	14
	尾：棘細胞増生/角化亢進	0	0	1	2	0	0	1	0
皮膚炎	2	3	3	9	0	2	0	0	
炎症	5	7	18	9	6	3	1	0	

統計解析：Fisher's exact test, \*;p<0.05, Mann-Whitney U test, #;p<0.05, ##;p<0.01.

表 15-c. 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変（眼を除く）－最終屠殺動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
	検査動物数	(21)	(15)	(14)	(14)	(26)	(25)	(32)	(36)
最	随意筋：退行性筋変性	2	9	9	7	1	1	3	9
	腸間膜血管：動脈炎／動脈瘤	1	4	1	1	0	0	1	0
	大動脈：石灰化	0	1	0	0	0	0	1	0
	心臓：退行性心筋変性	21	13	11	10*	22	23	21	28
	頸部リンパ節：囊胞様変性	8	7	6	7	7	9	5	16
	類洞血液充満	0	0	0	0	0	0	0	1
	マクロファージ色素沈着	0	0	1	0	0	0	1	0
	リンパ球増生	0	0	0	1	0	0	2	1
	腸間膜リンパ節：類洞血液充満	4	1	3	3	8	2	2	4
	リンパ球枯渇	0	0	0	0	1	1	2	1
終	脾臓：髓外造血亢進	0	1	0	0	1	3	4	1
	肺：肺泡マクロファージ浸潤	0	0	0	0	0	0	1	2
	肉芽腫	0	0	0	0	2	0	1	1
	慢性肺炎	0	1	2	1	0	0	1	5
	肺炎	0	0	0	0	0	0	0	2
	出血	2	2	0	1	0	1	1	2
	肺泡細胞過形成（限局性）	1	0	0	1	0	1	1	0
	吸引性肺炎	0	0	0	0	1	1	0	0
	前胃：炎症	0	1	1	3	1	1	2	0
	膵臓：粘膜への石灰沈着	0	1	0	0	0	0	1	0
屠	筋層への石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管への石灰沈着	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓：胆管増殖（増生）	19	15	14	14	24	23	27	30
	炎症	2	1	0	0	1	4	3	2
	肝細胞脂肪空胞化	7	12**	9	12**	2	2	8	10
	(軽 微)	(3)	(2)	(1)	(0)	(2)	(1)	(2)	(2)
	(軽 度)	(2)	(4)	(3)	(3)	(0)	(1)	(3)	(4)
	(中等度)	(2)	(5)	(4)	(6)	(0)	(0)	(2)	(3)
	(重 度)	(0)	(1)	(1)	(3)	(0)	(0)	(1)	(1)
	Mann-Whitney U test		##	#	##				#
殺	海綿状肝炎	5	7	3	4	3	2	0	4
	肝細胞変性	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓：水腎症（片側）	0	1	1	0	0	0	3	3
	水腎症（両側）	0	0	0	1	0	0	1	0
	慢性糸球体腎症	21	15	14	14	25	25	31	36
	(軽 微)	(0)	(0)	(0)	(0)	(7)	(12)	(9)	(15)
	(軽 度)	(3)	(1)	(1)	(2)	(13)	(10)	(15)	(15)
	(中等度)	(10)	(5)	(9)	(5)	(5)	(3)	(4)	(6)
	(重 度)	(8)	(9)	(4)	(7)	(0)	(0)	(3)	(0)
	Mann-Whitney U test								
動	尿管管内微石症（皮髓境界部石灰化）	0	0	0	0	26	25	29	35
	腎盂尿路結石形成	1	1	0	0	2	2	1	2
	移行上皮過形成	3	0	2	3	6	4	3	1
	尿細管色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
	間質単核細胞浸潤	21	15	14	13	12	10	18	20
	(軽 微)	(13)	(6)	(0)	(3)	(12)	(10)	(13)	(13)
	(軽 度)	(8)	(8)	(14)	(10)	(0)	(0)	(5)	(7)
	(中等度)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
	Mann-Whitney U test			##					

統計解析：Fisher's exact test, \*;p<0.05, \*\*;p<0.01, Mann-Whitney U test, #;p<0.05, ##;p<0.01.

表 15-c. 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変（眼を除く）－最終屠殺動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				0	7.5	100	2500
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
	検査動物数	(21)	(15)	(14)	(14)	(26)	(25)	(32)	(36)
最 終 屠 殺 動 物	精巢：精細管変性（片側）	7	8	1	3	—	—	—	—
	精細管変性（両側）	9	5	7	9	—	—	—	—
	ライディッチ細胞過形成（限局性）	5	2	2	0	—	—	—	—
	動脈炎	8	8	8	10	—	—	—	—
	精囊：分泌の低下	8	6	0	2	—	—	—	—
	卵巣：萎縮	—	—	—	—	2	2	1	1
	間質細胞過形成	—	—	—	—	1	2	1	3
	下垂体：嚢胞	4	5	4	3	3	2	1	2
	限局性過形成	3	3	6	2	0	2	1	3
	甲状腺：傍濾胞細胞過形成	2	1	1	0	2	3	3	4
上皮過形成を伴う濾胞性嚢胞	1	0	3	3	0	0	0	3	
濾胞性嚢胞	0	0	2	1	0	0	0	0	
濾胞細胞の限局性過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	
脳：脳幹圧迫	2	0	0	0	7	2	6	5	
坐骨神経：脱髄	21	15	14	14	25	25	32	36	
	(軽微)	(1)	(0)	(0)	(0)	(10)	(5)	(8)	(4)
	(軽度)	(16)	(6)	(2)	(8)	(14)	(19)	(19)	(22)
	(中等度)	(4)	(6)	(10)	(6)	(1)	(1)	(5)	(10)
	(重度)	(0)	(3)	(2)	(2)	(0)	(0)	(0)	(0)
	Mann-Whitney U test		##	##	#				##
大腿骨（膝関節含む）：									
腎性線維性骨ジストロフィ	2	4	0	0	0	0	0	0	
皮膚：棘細胞増生／角化亢進	0	1	0	0	0	0	1	0	
皮膚炎	1	0	0	1	0	2	0	0	
乳腺：びまん性過形成	0	0	0	0	24	19	26	22	
分泌腺活動	1	0	0	0	16	10	19	17	
腺拡張	0	0	0	0	2	0	0	2	
ハーダー腺：単核細胞浸潤	1	2	2	2	7	3	5	7	
ポルフィリン沈着	17	13	13	13	24	21	29	33	
尾：棘細胞増生／角化亢進	0	0	0	2	0	1	2	2	
皮膚炎	2	0	1	1	0	0	2	0	
炎症	2	0	5	1	3	3	2	4	

統計解析：Fisher's exact test, 有意差なし、Mann-Whitney U test, #, p<0.05, ##, p<0.01.



表 15-d. 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変（眼を除く）－全動物

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
	検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
全 動 物	随意筋：退行性筋変性	7	10	18*	13	2	1	4	9*
	腸間膜血管：動脈炎/動脈瘤	5	15*	10	9	0	1	2	0
	大動脈：石灰化	9	11	1*	0**	0	0	1	0
	心臓：退行性心筋変性	49	48	45	42	37	43	33	37
	頸部リンパ節：嚢胞様変性	20	15	10	15	13	13	9	20
	類洞血液充満	0	3	0	4	1	0	2	2
	マクロファージ色素沈着	0	0	1	3	0	0	4	0
	リンパ球増生	3	1	2	1	2	2	3	2
	腸間膜リンパ節：類洞血液充満	15	14	13	13	15	4*	4*	4*
	リンパ球枯渇	1	7	6	6	2	2	4	5
	脾臓：髓外造血亢進	10	6	8	9	2	9	10	4
	へモジリン増加	2	0	2	0	3	1	2	2
	肺：肺胞マクロファージ浸潤	3	1	1	1	1	0	1	2
	肉芽腫	0	1	0	1	2	2	1	1
	慢性肺炎	1	4	2	7	0	0	2	6*
	肺炎	1	0	0	1	0	0	0	2
	出血	3	2	2	2	0	1	3	2
	肺胞細胞過形成（限局性）	1	0	0	2	0	1	1	0
	吸引性肺炎	0	0	0	0	1	2	0	0
	前胃：炎症	3	3	4	8	1	3	3	2
	腺胃：粘膜への石灰沈着	8	8	2	1*	0	0	1	0
	筋層への石灰沈着	6	7	0*	0*	0	0	0	0
	血管への石灰沈着	2	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓：胆管増殖（増生）	53	61	62	56	56	58	53	55
	炎症	8	9	6	3	6	6	7	3
	肝細胞脂肪空胞化	17	36**	39**	39**	8	9	16	14
	(軽微)	(6)	(8)	(9)	(6)	(5)	(1)	(5)	(3)
	(軽度)	(6)	(8)	(9)	(12)	(2)	(5)	(5)	(5)
	(中等度)	(5)	(15)	(19)	(16)	(1)	(3)	(6)	(4)
	(重度)	(0)	(5)	(2)	(5)	(0)	(0)	(1)	(2)
	Mann-Whitney U test		##	##	##		#		
	海綿状肝炎	13	16	14	15	3	3	1	4
	肝細胞変性	1	0	2	3	0	0	0	1
腎臓：水腎症（片側）	5	7	5	3	3	3	5	4	
水腎症（両側）	1	0	0	3	0	1	1	2	
慢性糸球体腎症	62	63	64	63	56	56	56	56	
(軽微)	(8)	(3)	(4)	(5)	(21)	(34)	(21)	(29)	
(軽度)	(16)	(18)	(12)	(17)	(29)	(17)	(24)	(18)	
(中等度)	(14)	(9)	(14)	(10)	(6)	(4)	(6)	(7)	
(重度)	(24)	(33)	(34)	(31)	(0)	(1)	(5)	(2)	
Mann-Whitney U test			#						
尿細管内微石症（皮髓境界部石灰化）	0	0	0	0	64	63	60	61	
腎盂尿路結石形成	6	2	0	2	6	6	1	2	
移行上皮過形成	5	4	6	7	13	8	3	2	
尿細管色素沈着	0	0	0	1	4	3	3	1	
間質単核細胞浸潤	49	52	55	53	18	13	23	26	
(軽微)	(32)	(29)	(29)	(29)	(18)	(13)	(18)	(19)	
(軽度)	(16)	(22)	(26)	(24)	(0)	(0)	(5)	(7)	
(中等度)	(1)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	
Mann-Whitney U test								#	

統計解析：Fisher's exact test, \*,p<0.05, \*\*,p<0.01, Mann-Whitney U test,#,p<0.05, ##,p<0.01.

表 15-d. 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変（眼を除く）－全動物

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
	検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
全	精巣：精細管変性（片側）	14	15	9	7	—	—	—	—
	精細管変性（両側）	29	26	32	34	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成（限局性）	6	4	4	0	—	—	—	—
	動脈炎	17	17	20	24	—	—	—	—
	精囊：分泌の低下	18	24	27	23	—	—	—	—
	卵巣：萎縮	—	—	—	—	4	5	3	1
	間質細胞過形成	—	—	—	—	2	2	1	3
	下垂体：嚢胞	9	16	11	16	5	5	3	6
	限局性過形成	5	10	11	8	2	4	3	6
	甲状腺：傍濾胞細胞過形成	3	3	4	3	6	5	4	5
動	上皮過形成を伴う濾胞性嚢胞	1	5	7	5	0	0	1	3
	濾胞性嚢胞	1	0	3	5	0	0	1	0
	濾胞上皮細胞のびまん性過形成	0	0	0	1	1	0	0	0
	濾胞細胞の限局性過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳：脳幹圧迫	3	0	2	0	21	20	15	9*
物	坐骨神経：脱髄	63	60	60	59	61	58	57	58
	(軽微)	(26)	(15)	(13)	(14)	(32)	(23)	(20)	(15)
	(軽度)	(29)	(26)	(20)	(28)	(28)	(33)	(30)	(31)
	(中等度)	(8)	(16)	(23)	(13)	(1)	(2)	(7)	(12)
	(重度)	(0)	(3)	(4)	(4)	(0)	(0)	(0)	(0)
	Mann-Whitney U test		#	##				##	
物	大腿骨（膝関節含む）： 腎性線維性骨ジストロフィ	10	20	6	2*	0	0	0	0
	皮膚：棘細胞増生/角化亢進	1	1	0	0	1	1	2	0
	皮膚炎	2	1	4	2	2	2	0	1
	乳腺：びまん性過形成	0	0	0	0	46	48	43	34*
	分泌腺活動	1	0	3	0	33	31	36	26
	腺拡張	0	0	0	0	2	1	0	4
	ハーダー腺：単核細胞浸潤	2	3	10	8	13	8	9	9
	ポルフィリン沈着	51	55	56	55	56	48	52	52
	尾：棘細胞増生/角化亢進	0	0	1	4	0	1	3	2
	皮膚炎	4	3	4	10	0	2	2	0
炎症	7	7	24	10	9	8	3	5	

統計解析：Fisher's exact test, \*,p<0.05, \*\*,p<0.01, Mann-Whitney U test,#,p<0.05, ##,p<0.01.

表 16-a. 53 週時中間屠殺動物の腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄				雌			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
検査動物数		(11)	(12)	(12)	(11)	(12)	(11)	(11)	(12)
53 週 時	下垂体：前葉腺腫 (B)	2	0	2	0	0	3	3	1
	腔：平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
	皮膚：角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	毛包上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	四肢：血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B)：良性腫瘍、Fisher's exact test で有意差なし。

表 16-b. 腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄				雌			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
検査動物数		(32)	(37)	(38)	(39)	(25)	(28)	(21)	(16)
途 中 死 亡 動 物	口腔：扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺：腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	唾液腺：腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃：血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	十二指腸：平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝：肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	0	0	2	0	0
	脾：外分泌の腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0
	島細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	心：悪性心内膜シェワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	2	2	6	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	腎のリンパ節：血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎：脂肪肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	混合型間葉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	尿管腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣：良性ライディヒ細胞腫 (B)	1	3	1	0	—	—	—	—
	良性中皮腫 (B)	0	0	0	1	—	—	—	—
	精巣上体：良性中皮腫 (B)	0	0	0	1	—	—	—	—
	子宮：内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	1	1	0
腺癌 (M)	—	—	—	—	0	3	0	2	
内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1	
嚢胞状線維肉腫	—	—	—	—	0	1	0	0	
子宮頸部：内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0	
血管肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0	

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

表 16-b. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
	検査動物数	(32)	(37)	(38)	(39)	(25)	(28)	(21)	(16)
途 中 死 亡 動 物	脳 : 星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	悪性脳室上衣腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性髄膜腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾 : 嚢胞性平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	胸腺 : 良性胸腺腫 (B)	1	0	0	0	1	1	0	0
	癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体 : 前葉腺腫 (B)	7	6	9	14	24	24	15	11
	前葉腺癌 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0
	髄芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎 : 良性褐色細胞腫 (B)	0	1	2	1	1	1	0	0
	悪性褐色細胞腫 (M)	3	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺 : 濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	1
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	3	0	1	0
	傍濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	眼 : 眼瞼の線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨 (その他) : 線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳房 : 腺癌 (M)	—	—	—	—	4	2	0	0
	腺腫 (B)	—	—	—	—	1	2	0	0
嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	2	0	0	0	
線維腺腫 (B)	—	—	—	—	0	3	1	2	
脂肪腫 (B)	—	—	—	—	0	1	1	0	
皮膚 : 角化棘細胞腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0	
基底-扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
皮下組織 : 線維腫 (B)	1	0	0	1	1	0	1	0	
線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1	
四肢 : 乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ網内系 : リンパ肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
顆粒性大リンパ白血病 (M)	1	1	2	0	7	6	2	2	
リンパ肉腫 (白血病) (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	

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

表 16-c. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
	検査動物数	(21)	(15)	(14)	(14)	(26)	(25)	(32)	(36)
最	口腔：扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺：腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	唾液腺：腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸：平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜／大網：ホジキン様肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
終	肝：肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	2	1
	ペリオシスを伴う肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0
	脾：外分泌の腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
屠	島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	2	1	1
	心：悪性心内膜シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	0	1	6	1	3	0	2	1
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
殺	腎：尿細管腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	尿細管腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1
動	膀胱：移行上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣：良性ライディヒ細胞腫 (B)	6	1	1	0	—	—	—	—
	良性中皮腫 (B)	2	0	0	0	—	—	—	—
	精巣上体：良性中皮腫 (B)	1	0	0	0	—	—	—	—
	卵巣：良性顆粒膜／莖膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
物	子宮：内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	1	3	4
	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	2	1	1
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
	内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
	壊死性間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
	子宮頸部：内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
	良性顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	3	1	1	2
	脳：星状膠細胞腫 (M)	1	2	0	0	0	0	0	0
	良性髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1
	脾：悪性紡錘体細胞腫瘍 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺	良性胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0
	ホジキン様肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0

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

表 16-c. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
検 査 動 物 数		(21)	(15)	(14)	(14)	(26)	(25)	(32)	(36)
最 終 屠 殺 動 物	下垂体：前葉腺腫 (B)	13	2	6	5	23	19	25	29
	中葉腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎：良性褐色細胞腫 (B)	2	0	0	1	3	2	1	1
	皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺：濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	2	0	0	1	1	3
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	1	1	3	0	2	4	1	6
	骨 (その他)：横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺：腺癌 (M)	—	—	—	—	3	1	3	1
	腺腫 (B)	—	—	—	—	2	0	0	4
	線維腺腫 (B)	—	—	—	—	2	2	1	3
	脂肪腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	1
	線維腫 (B)	—	—	—	—	0	1	1	0
	皮膚：角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮下組織：線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
四肢：乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
尾：角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	
良性扁平上皮腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
リンパ網内系：リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	
顆粒性大リンパ白血病 (M)	2	0	1	1	4	5	9	6	

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

表 16-d. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌				
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)				
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500	
	検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	
全	口腔：扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1	
	肺：腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1	
	唾液腺：腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	胃：血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	空腸：平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	十二指腸：平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腸間膜／大網：ホジキン様肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	肝：肝細胞腺腫 (B)	2	1	1	0	0	2	2	1	
	ペリトックスを伴う肝細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	0	
	膵：外分泌の腺腫 (B)	0	1	0	2	0	0	0	0	
	島細胞腺癌 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	
	島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	2	1	1	
	心：悪性心内膜シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0	
	動	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	2	3	6	1	3	0	2	1
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0
組織球性肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	1	0	
腎のリンパ節：血管腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	
腎：脂肪肉腫 (M)		0	1	1	0	0	0	0	0	
混合型間葉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
尿細管腺癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	1	
尿細管腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	
膀胱：移行上皮乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	0	1	0	
精巣：良性ライディヒ細胞腫 (B)		7	4	2	0	—	—	—	—	
良性中皮腫 (B)		2	0	0	1	—	—	—	—	
精巣上部：良性中皮腫 (B)		1	0	0	1	—	—	—	—	
物		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)	—	—	—	—	1	2	4	4
		腺癌 (M)	—	—	—	—	0	5*	1	3
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
		内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	1
		嚢胞状線維肉腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0
	壊死性間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	0	0	1	
	子宮頸部：内膜間質肉腫 (M)	—	—	—	—	0	1	1	0	
	血管肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	良性顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	3	1	1	2	
	膣：平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact test, \*,p<0.05.

表 16-d. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
検査動物数		(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
全 動 物	脳 : 星状膠細胞腫 (M)	2	2	0	0	0	1	0	0
	悪性脳室上衣腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性髄膜腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	1
	脾 : 血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	嚢胞状平滑筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性紡錘体細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺 : 良性胸腺腫 (B)	1	0	0	0	1	1	2	0
	ホジキン様肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	癌 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
	下垂体 : 前葉腺腫 (B)	22	8	17	19	47	46	43	41
	前葉腺癌 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0
	髄芽細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	中葉腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎 : 良性褐色細胞腫 (B)	2	1	2	2	4	3	1	1
	皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫 (M)	4	0	1	0	0	0	0	1
	甲状腺 : 濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	3	1	0	1	1	4*
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	傍濾胞細胞腺腫 (B)	2	1	3	0	5	4	2	6
	傍濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	眼 : 眼瞼の線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨 (その他) : 線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺 : 腺癌 (M)	—	—	—	—	7	3	3	1
	腺腫 (B)	—	—	—	—	3	2	0	4
嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	2	0	0	0	
線維腺腫 (B)	—	—	—	—	2	5	2	5	
脂肪腫 (B)	—	—	—	—	0	1	2	1	
線維腫 (B)	—	—	—	—	0	1	1	0	
皮膚 : 角化棘細胞腫 (B)	0	1	2	1	0	0	0	1	
基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0	
扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
毛包上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
基底・扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
扁平乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、Fisher's exact test, \*:p<0.05.



表 16-d. 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
		0	7.5	100	2500	0	7.5	100	2500
	検査動物数	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)	(64)
全 動 物	皮下組織：線維腫 (B)	2	0	0	1	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪腫(B)	0	0	1	0	1	0	0	1
	四肢：血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	尾：角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	良性扁平上皮細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ網内系：リンパ肉腫 (M)	0	0	0	1	0	1	0	1
	顆粒性大リンパ白血病 (M)	3	1	3	1	11	11	11	8
	リンパ肉腫 (白血病) (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
検査動物数		64	64	64	64	64	64	64	64
良性腫瘍をもつ動物数		32	21	30	25	49	51	48	46
悪性腫瘍をもつ動物数		13	9	8	6	18	26	23	15
担単発腫瘍動物数		24	17	24	24	17	17	24	22
担多発腫瘍動物数		15	8	10	6	32	36	28	28
総担腫瘍動物数		39	25	34	30	49	53	52	50

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、Fisher's exact 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) マウスを用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-21)

試験機関: Zeneca Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年: 1997年 (CTL/P/5682) [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物: C57BL/10J, CD-1 マウス、6~7週齢、1群雌雄各60匹

開始時体重 雄: 17.1~25.4g、雌: 13.6~20.4g

試験構成を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	0	10	50	350	7000
雄	1年間投与群	20	20	20	20	20	20
	3か月間投与群*	20	20	20	20	20	20
	6か月時臨床検査群	20	20	20	20	20	20
雌	1年間投与群	20	20	20	20	20	20
	3か月間投与群*	20	20	20	20	20	20
	6か月時臨床検査群	20	20	20	20	20	20

各群各検査時期とも動物番号の若い方から10匹を血液検査に、残りの動物を臨床化学検査に用いた。

\*: 投与後3か月時に雌雄各群20匹を屠殺し、臨床検査および病理検査を実施した。この試験成績は90日間反復経口投与毒性試験(資料 No.T-13)として報告書が作成されているため、1年間反復経口投与毒性試験の抄録中に掲載しなかった。

投与期間: 52週間(1996年8月14日~1997年8月19日)

投与方法: 検体を飼料中に0(対照群2群)、10、50、350および7000ppmの濃度で混和し、1年間にわたって摂食させた。投与後6か月(臨床検査のみ実施)および12か月目(臨床検査および病理検査)に各群の雌雄各20匹を屠殺した。

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。

投与期間を通して、雌雄とも投与に関連した死亡例は認められなかった。

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。

被毛灰色化の発現頻度の軽度増加が、雄では50ppm（27週まで）および7000ppm群（53週まで）に、雌では10、350および7000ppm群に53週まで認められた。

また、雌の投与群では、ひげの数の減少が27週まで観察されたが用量依存性はみられなかった。雌の50、350および7000ppm群では、27週まで、脱毛の発現頻度に僅かな増加がみられた。

体重変化；全動物について、投与開始前および1～14週間は毎週、ならびに17週、その後は4週毎に体重を測定した。

雄の7000ppm群では、投与期間を通して有意な体重増加抑制がみられた。投与終了時における7000ppm群雄の体重は、併合対照群の値より6%の低値であった。

雌の7000ppm群では、投与開始から13週まで有意な体重増加抑制がみられたが、その程度はわずかであった。

350ppm以下の投与群雌雄では、体重変化に投与の影響は認められなかった。

表 1-a. 体重変化 (g)

性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
	0	0	10	50	350	7000	0	0	10	50	350	7000
2週	22.2	22.4	22.3 (100)	22.3 (100)	22.3 (100)	21.8** (98)	17.6	17.6	17.5 (99)	17.7 (101)	17.6 (100)	17.8 (101)
7週	25.3	25.5	25.6 (101)	25.2 (99)	25.6 (101)	25.0 (98)	21.5	21.7	21.6 (100)	21.5 (100)	21.6 (100)	21.1 (98)
13週	27.4	27.6	27.9 (101)	27.5 (100)	27.6 (100)	27.2 (99)	24.2	24.0	24.0 (100)	24.0 (100)	24.1 (100)	23.6* (98)
25週	29.9	30.3	30.4 (101)	29.7 (99)	30.0 (100)	29.1* (97)	25.5	25.5	25.6 (100)	25.6 (100)	25.4 (100)	25.5 (100)
41週	32.2	32.3	32.8 (102)	31.7 (98)	32.1 (99)	30.4** (94)	26.7	26.7	27.1 (101)	26.9 (101)	27.0 (101)	26.4 (99)
53週	33.5	33.5	33.7 (101)	32.9 (98)	33.2 (99)	31.6** (94)	28.0	27.5	27.8 (100)	28.3 (102)	27.7 (100)	27.8 (100)

統計解析：Student's t-test、\*：p<0.05 \*\*：p<0.01  
 ( ) 内は、併合対照群に対する変動率 (%) 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。

表 1-b. 累積体重増加量 (g)

性別	雄						雌					
	0	0	10	50	350	7000	0	0	10	50	350	7000
1~13週	6.3	6.6	6.9 (107)	6.5 (101)	6.6 (102)	6.2 (96)	7.2	6.9	7.0 (99)	7.0 (99)	7.0 (99)	6.6* (94)
1~25週	8.8	9.3	9.4 (104)	8.7 (96)	8.9 (98)	8.1** (90)	8.5	8.5	8.5 (100)	8.5 (100)	8.3 (98)	8.5 (100)
1~53週	12.3	12.2	12.4 (101)	11.6 (95)	11.9 (97)	10.3** (84)	10.7	10.3	10.6 (101)	11.0 (105)	10.5 (100)	10.6 (101)

統計解析：Student's t-test、\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$   
 ( ) 内は、併合対照群に対する変動率 (%) を示す

摂餌量および食餌効率；摂餌量を1~13週および16週、その後は4週間毎にケージ毎に測定し、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。

食餌効率については、7000ppm 群の雌雄で投与初期 (1~4週) の食餌効率に有意な低下が認められ、1~13週の食餌効率も7000ppm 群雌雄では対照群に比べて低下がみられた (表 2)。

350ppm 以下の投与群雌雄では、食餌効率には投与の影響は認められなかった。

表 2. 食餌効率(g growth/100g food)

性別	雄						雌					
	0	0	10	50	350	7000	0	0	10	50	350	7000
1-4週	2.88	3.16	3.06 (101)	2.65* (88)	3.07 (102)	2.32** (77)	3.25	3.23	3.37 (104)	2.78 (86)	3.17 (98)	2.71* (84)
1-13週	1.82	1.80	1.87 (103)	1.73 (96)	1.75 (97)	1.64* (91)	1.72	1.67	1.68 (99)	1.59 (94)	1.67 (98)	1.62 (95)

( ) 内の値は併合対照群に対する変動率 (%) を示す  
 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 3 のとおりであった。

表 3. 検体摂取量

投与量 (ppm)	10	50	350	7000	
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.5	7.8	56.2	1114.0
	雌	2.1	10.3	72.4	1494.5

眼科検査；投与終了時に生存動物を対象として、双眼間接検眼鏡を用いて検査した。

雌雄とも投与に起因した変化は認められなかった。

血液学的検査；試験 14、27 週および投与終了時に各群 10 匹の動物を対象として、心臓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。

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、血小板数

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

なお、本報告書中に 14 週時の血液検査測定結果が記載されているが、これは、マウス 90 日間反復経口投与毒性試験における測定結果であり、該当抄録に記載したため本抄録中では省略した。

雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

雄の 7000ppm 群では 53 週に単球数および好酸球数に有意な減少、雌の 7000ppm 群では 53 週に総白血球数およびリンパ球数の減少がみられたが、53 週時のみの変化であること、白血球の変動を示唆する病理所見が認められていないことから、毒性的意義に乏しい変化と考えられた。

赤血球に関連する項目に統計学的有意差がみられたが、用量相関性がみられず、変動の差も小さく、投与期間をとおしてみられてい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 4. 血液学的検査結果

検査時期	性別	雄				雌			
		10	50	350	7000	10	50	350	7000
27 <sup>s</sup> 週時	赤血球数						97↓	102↑	
	ヘモグロビン濃度			103↑			98↓		103↑
	ヘマトクリット値			102↑			98↓		
	MCH		101↑	101↑					104↑
	MCHC			101↑	102↑				101↑
	好塩基球数						(0.0)↓		
53 週時	赤血球数	104↑	104↑	105↑#	104↑				
	ヘモグロビン濃度			103↑					
	ヘマトクリット値	103↑		104↑	103↑				
	MCV			98↓					
	MCH		97↓	98↓					102#
	MCHC							102#	
	総白血球数								53↓#
	リンパ球数								45↓
	単球数				66↓				
	好酸球数				63↓				
LUC 数								41↓	

統計 ; Student's t-test, ↑↓ : p<0.05, ↑↓↓ : p<0.01, Dunnett 検定, # : p<0.05

表中の数値は併合対照群に対する変動率 (%) を示す。

LUC : 分類不能な細胞

S : Dunnett 検定は実施せず

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

血液生化学的検査；試験 14、27 週および投与終了時に各群 10 匹のマウスを対象に、心臓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、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、クレアチンキナーゼ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、リン

なお、14 週時の測定結果は、マウス 90 日間反復経口投与毒性試験として報告されている。

表 5 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

雄では 53 週時に 7000ppm 群でクレアチニンの低下、雌では 53 週時に 7000ppm 群で尿素およびアルカリホスファターゼの低下、50ppm 以上の投与群でクレアチニンの低下が認められた。これらの変動は一過性であったこと、変動を示唆する病理所見がみとめられていないことから、毒性学的意義は小さいと考えられた。

その他にも統計学的有意差が認められたが、変化の程度が小さいこと、用量反応と関連性がみられないこと、一過性の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。

表 5. 血液生化学的検査結果

検査時期	性別	雄				雌				
		投与量(ppm)	10	50	350	7000	10	50	350	7000
27 週時	総タンパク			107 $\uparrow\uparrow$						
	総ビリルビン							71 $\downarrow$		
	AST						148 $\uparrow$			
	クレアチンキナーゼ				295 $\uparrow$		268 $\uparrow$			
	ナトリウム					99 $\downarrow$				
53 週時	尿素									74 $\downarrow\downarrow$
	クレアチニン				95 $\downarrow$		94 $\downarrow$	89 $\downarrow\downarrow$	87 $\downarrow\downarrow$	
	総ビリルビン			79 $\downarrow$						
	アルカリホスファターゼ									73 $\downarrow\downarrow$
	AST			140 $\uparrow$						
	カリウム						121 $\uparrow\uparrow$			
	リン			117 $\uparrow$			117 $\uparrow$	117 $\uparrow$		

統計解析：Student's t-test、 $\uparrow\downarrow$ ： $p<0.05$ 、 $\uparrow\uparrow\downarrow$ ： $p<0.01$   
 表中の数値は併合対照群に対する変動率（%）を示す

尿検査；試験第 13、26 週および投与終了時に各群の生存動物をケージごとに代謝ケージに收容し、10～18 時間にわたり尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血および沈渣

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。

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。

尿比重の上昇が雄の 7000ppm 群 (26 週および 52 週)、雌の 350ppm (26 週) および 7000ppm (52 週) に認められ、尿 pH の低下が高投与群の雌雄で認められた。これらの変化は、変化の程度が小さいこと、尿 pH では最低値が 6 であったことから、生物学的変動の範囲内の変化であり、毒性学的に重要ではないと考えられた。ケトン体は、雌雄とも用量依存性に増加がみられた。

その他にも統計学的有意差が認められたが、用量に関連した変化ではないこと、一貫した変動がみられないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

6-a. 尿検査 (定量検査結果)

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量(ppm)				投与量(ppm)			
		10	50	350	7000	10	50	350	7000
13 週 時	尿 pH				96↓			94↓↓	94↓↓
	尿比重								
	尿蛋白								
26 週 時	尿 pH				92↓↓			93↓↓	95↓↓
	尿比重				101↑			101↑↑	
52 週 時	尿量						192↑↑		
	尿 pH			93↓	90↓↓	107↑			
	尿比重				101↑↑				101↑↑

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 6-b. ケトン体検査結果

検査 時期	性 別	雄						雌					
		投与量(ppm)						投与量(ppm)					
		0	0	10	50	350	7000	0	0	10	50	350	7000
13 週 時	陰性～痕跡	6	5					5	4	3	2		
	+	6	7	12	5	2		2	5	4	4	3	1
	++				7	7	7	4	2	4	5	2	2
	+++					3	5			1		7	9
26 週 時	陰性～痕跡	3	5					2	7				
	+	5	3	3	2	1		6	1	1	1		
	++			1	2	4	5			6	2		
	+++					3	3			1	3	8	8
52 週 時	陰性～痕跡	2	3					4	1				
	+	1	1	7	2				2	4		1	
	++	1		1	6	4	2				3	2	1
	+++						2				1	1	3

空欄：該当動物なし

臓器重量；53 週の投与終了時に雌雄各群 10 匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣および卵巣

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。

雌では 7000ppm 群で腎臓および肝臓の補正重量および体重比に増加がみられた。

雄の肝臓重量については、対照群および 10ppm 群の 1 例の実重量は他のデータとかけ離れた低値であり、この影響を受けたものと考えられるため、対照群 1 例の低値を除くことにより 7000ppm 群の肝臓重量（補正重量）の変化が明確になり、対照群に比べて増加（7%）が認められた。

脳重量では、雄の 350 および 7000ppm 群の実重量は低値であったが、補正重量には有意差がみられなかった。7000ppm 群についてはこの群でみられた体重増加抑制に起因した変化と考えられた。また 350ppm 群については病理組織学的検査結果から脳重量の変動を示唆する明らかな所見がみられていないことから投与に関連しない変化と考えられた。雄の 50ppm 群では脳の補正重量に減少がみられたが、用量に依存した変化ではないことから投与に関連したものではないと考えられた。

表 7. 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		10	50	350	7000	10	50	350	7000
最終体重		101	100	98	92	99	98	97	99
脳	実重量	98	96	96↓	96↓	99	98	99	99
	体重比	98	97	98	104	99	99	102	99
	補正重量	98	96↓	97	98	100	99	100	100
腎臓	実重量	100	98	92	100	101	100	97	104
	体重比 <sup>§</sup>	99	97	97	99	100	100	98	108
	補正重量	99	99	105	99	100	99	98	107↑↑
肝臓	実重量	103	104	103	99	100	100	99	103
	体重比 <sup>§</sup>	101	104	105	106	99	101	100	107
	補正重量	102	104	105	107	99	101	101	107↑↑
	除外後	104	100	103	107↑↑				

補正重量：最終体重を共変量とした調整平均値

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

§：体重比の統計解析は実施せず

肉眼的病理検査；雌雄各群 10 匹を対象として、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。

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。



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

対照群および最高投与量の 7000ppm 群については、脾臓、骨髄（大腿骨）、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨（後膝関節含む）、胸骨、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、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を検査した。

低および中投与量の 10、50 および 350ppm 群では、肺、肝臓、腎臓、胆嚢および副腎（雄のみ）について検査した。

(1) 非腫瘍性病変：

表 8 に胆嚢および副腎の非腫瘍性病変、表 9 にその他に観察された主な非腫瘍性病変を示した。

胆嚢上皮の好酸性変化の発現頻度増加が 7000ppm 群の雌にみられた。10、50 および 350ppm 群でも胆嚢上皮に好酸性変化がみられたが、用量依存性はなかった（表 8）。肝臓に投与に関連した病理所見はみられず、マウス発がん性試験の 80 週間投与で胆嚢上皮に進行した所見は認められなかった。

副腎皮質へのセロイド沈着の発現頻度およびその程度の減少が 7000ppm 群雄で認められた（表 8）。雄の 7000ppm 群では試験期間をとおして体重増加抑制がみられていることから、セロイド沈着の減少は、体重増加抑制が寄与した可能性が考えられる。その他に観察された変化は、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。

表 8 胆嚢上皮および副腎皮質の変化

性 別	雄						雌					
	0	0	10	50	350	7000	0	0	10	50	350	7000
投与量(ppm)	0	0	10	50	350	7000	0	0	10	50	350	7000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
胆嚢上皮 好酸性変化	0	0	1	0	1	1	0	0	2	1	2	5*
			1		1					1		2
						1			2		1	3
副腎皮質 セロイド沈着												
	10	10	10	10	10	8	6	6	—	—	—	6
	2				1	5	6	6				6
	7	10	9	10	9	3						
中程度	1		1									

統計解析：Fisher's exact test, \*p<0.05

—：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 9. その他の主な非腫瘍性病変

性 別		雄						雌					
投与量(ppm)		0	0	10	50	350	7000	0	0	10	50	350	7000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
唾液腺	単核細胞浸潤	5	7	—	—	—	3	6	5	—	—	—	6
肝 臓	単核細胞浸潤	1	1	0	3	1	2	1	2	4	0	2	0
	多発性混合型炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腎 臓	間質単核細胞浸潤	0	1	0	0	0	1	2	1	0	1	0	1
	腎盂単核細胞浸潤	1	1	2	2	2	0	2	2	1	1	4	2
	尿細管好塩基性化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	好酸性円柱形成	0	0	0	1	0	0	2	1	0	1	0	1
副 腎	被膜下紡錘細胞増生	1	3	6	6	3	3	10	10	0	0	0	10
坐骨神経	脱 髓	2	1	—	—	—	2	3	1	—	—	—	5

統計解析：Fisher's exact test、有意差なし

—：検査せず

(2) 腫瘍性病変：

表 10 に認められた腫瘍性病変を示した。

対照群および 7000ppm 投与群で骨原性肉腫（胸骨骨髓）、リンパ球肉腫および組織球肉腫が散見されたが、特定臓器との関連性はなく、これらの腫瘍の発現は、投与に起因したものとは考えられなかった。

表 9. 腫瘍性病変

性 別		雄						雌					
投与量(ppm)		0	0	10	50	350	7000	0	0	10	50	350	7000
検査動物数		10	10	-	-	-	10	10	10	-	1	-	10
胸骨骨髓	骨原性肉腫 (M)	0	0	-	-	-	1	0	0	-	-	-	0
リンパ網内系	リンパ球肉腫 (M)	0	0	-	-	-	0	2	0	0	0	0	1
	組織球肉腫 (M)	0	0	-	-	-	0	0	0	0	1	0	0

統計解析：Fisher's exact test、有意差なし

—：検査せず、M：悪性腫瘍

以上の結果から、本剤をマウスに 1 年間混餌投与した影響として、7000ppm 群の雄で体重増加抑制および食餌効率の低下がみられた。また、7000ppm 群では肝臓重量の増加（雌雄）および腎臓重量の増加（雌）、副腎皮質のセロイド沈着の発現頻度減少（雄）および胆嚢上皮の好酸性変化の発現頻度増加（雌）が認められた。

従って、無毒性量は雌雄とも 350 ppm（雄：56.2 mg/kg/day、雌：72.4 mg/kg/day）であると判断された。