

## Ⅶ. 使用時安全上の注意、解毒法等

### 1. 使用時安全上の注意

#### (1)種類：2%粒剤 名称：リドミル粒剤2

- 1) 通常の使用方法では危険性は低いですが、誤食等のないように注意すること。万一誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、安静にして直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には安静にして直ちに医師の手当を受けること。
- 2) 散布の際はマスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣等を着用すること。また、粉末を吸い込んだり浴びたりしないように注意し、作業後は直ちに手足、顔等を石けんでよく洗いうがいをし、衣服を交換すること。
- 3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

#### (2)種類：8%水和剤 名称：リドミル銅水和剤

- 1) 誤飲、誤食等のないよう注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。  
本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- 2) 粉末は眼に対して強い刺激性があるので、散布液調製時には保護眼鏡を着用して薬剤が眼に入らないように注意すること。眼に入った場合には直ちに十分に水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 3) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので、皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- 4) 散布の際は、農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣等を着用すること。  
また散布液を吸い込んだり浴びたりしないよう注意し、作業後は直ちに手足、顔等を石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 5) 作業時に着用していた衣服等は他のものと分けて洗濯すること。
- 6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(3)種類：4%液剤 名称：タチガレエース液剤

- (1) 誤飲などのないよう注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。本剤使用中に身体に異常を感じた場合には直ちに医師の手当を受けること。
- (2) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないよう注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (3) 本剤は皮膚に対して刺激性があるので皮膚に付着しないよう注意すること。付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (4) 使用の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (5) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (6) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

(4)種類：0.5%粉剤 名称：タチガレエース粉剤

- 1) 本剤は眼に対して刺激性があるので眼に入らないように注意すること。眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- 2) 使用の際は農薬用マスク、不浸透性手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをするとともに衣服を交換すること。
- 3) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- 4) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

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

2. 解毒法および治療法

本剤に特有の解毒法および治療法は確立されていない。

3. 製造時、使用時等における事故例

報告例なし。

## VII 毒 性

### < 毒性試験一覧表 >

#### 1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-01	急性毒性 (14日間観察)	ラット	5	5	経 口	215,464,775,1000, 1290,2150		669		( 1976年)	t-11
T-02	急性毒性 (14日間観察)	ラット	10	10	経 口	0,1080, 1296,1555, 1866,2239	0,750, 900,1080, 1296,1555	1880	1080	(1981年)	t-12
T-03	急性毒性 (14日間観察)	マウス	5	5	経 口	317,464,600,1000, 2150		788		( 1976年)	t-13
T-04	急性毒性 (14日間観察)	マウス	10	10	経 口	0,600,720,864,1037, 1244		818	835	(1981年)	t-14
T-05	急性毒性 (14日間観察)	ラット	3	3	経 皮	2150,3170		>3100		( 1976年)	t-15
T-06	急性毒性 (14日間観察)	ラット	10	10	経 皮	5000		>5000		(1981年)	t-16
T-07	急性毒性 (14日間観察)	ラット	10	10	皮 下	0,720, 864,1037, 1244,1493	0,347, 417,500, 600,720	1110	427		t-17
T-08	急性毒性 (14日間観察)	ラット	10	10	腹腔内	0,174, 208,250, 300,360	0,144, 174,208, 250,300	259	210		t-18
T-09	急性毒性 (14日間観察)	マウス	10	10	皮 下	0,400,460,529, 608,699		540	490		t-19
T-10	急性毒性 (14日間観察)	マウス	10	10	腹腔内	0,350,403,463, 532,612		450	470		t-20
T-11 (GLP)	急性毒性 (14日間観察)	ラット	5	5	吸 入	3.638 (mg/L)		LC <sub>50</sub> >3.638 (mg/L)		( 1992年)	t-21
T-12	皮膚一次 刺激性 (72時間観察)	ウサギ	3	3	貼 付	0.5g		軽度の刺激性		( 1976年)	t-22
T-13	眼一次刺激性 (7日間観察)	ウサギ	3	3	点 眼	0.1g		軽度の刺激性			t-23
T-14	皮膚感作性 (5日間観察) (Optimization test)	モ ル モ ッ ト	10	10	皮 内	0.1% 懸濁液 感作：0.2ml ×1回 +0.1ml ×9回 誘発：0.1ml		感作性を有す る可能性あり			t-25

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-15	急性神経毒性										t-27
T-16 省略	急性遅発性 神経毒性										t-30
T-17	28日間反復 経口投与 毒性試験	ラット	10	10	経 口	1群：0(対照群) 2群：10~60 3群：30~200 4群：100~600		60		( 1979年)	t-31
T-18	90日間反復 経口投与 毒性試験	ラット	20	20	混 餌	0, 50, 250, 1250 (ppm)		50 (ppm)		( 1977年)	t-35
			対照群 および 最高用 量群は 雌雄各25			0, 3.2, 16.2, 79.3	0, 3.5, 17.7, 85.6	3.2	3.5		
T-19	90日間反復 経口投与 毒性試験	ラット	20	20	混 餌	0, 10, 50, 250, 1250 (ppm)		1250 (ppm)		( 1980年)	t-39
						0, 0.66, 3.51, 15.36, 71.78	0, 0.67, 3.56, 15.79, 73.94	71.78	73.94		
T-20	90日間反復 経口投与 毒性試験	ラット	20	20	混 餌	0, 50, 250, 1250, 9375 (ppm)		250 (ppm)		(1982年)	t-46
						0, 3.15, 15.61, 79.81, 604.55	0, 3.43, 17.48, 86.96, 646.45	15.61	17.48		
T-21	反復経口投与 毒性試験 (投与期間 6ヵ月、回復 期間4週間)	イヌ	6	6	混 餌	0, 50, 250, 1000 (ppm)		250 (ppm)		( 1981年)	t-51
			対照群 および 最高用 量群は 雌雄各8			0, 1.57, 7.80, 30.63	0, 1.71, 7.41, 32.36	7.80	7.41		
T-22 省略	21日間 反復経皮投与 毒性										t-55
T-23 省略	90日間 反復吸入毒性										t-56

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-24	90日間 反復投与神経 毒性										t-57
T-25	28日間 反復投与遅発 性神経毒性										t-61
T-26	2年間反復 投与経口毒性	イヌ	6	6	経口	0、0.8、8.0、80.0		8.0		(1984年)	t-62
T-27	反復投与毒性・ 発がん性併合 (24ヵ月投与)	ラット	80	80	混 餌	0.50、250、1250 (ppm) 0.19、 9.4、46.6		50 (ppm) 1.9 <sup>注</sup>   2.2 発がん性なし		( 1980年)	t-70
T-28	発がん性 (80週間投与)	マウス	60	60	混 餌	0.50、250、1250 (ppm) 0.4.5、 22.8、119.0		250 (ppm) 22.8   24.9 発がん性なし			t-84
T-29	繁殖毒性	ラット	25	25	混 餌	0.50、250、1250 (ppm) F0:0.3.1、 15.6、77.6 F1:0.4.1、 20.9、106.1		親動物、児動物 とも1250ppm F0:77.6   F0:92.9 F1:106.1   F1:127.3 繁殖毒性なし		( 1980年)	t-91
T-30	催奇形性	ラット	—	25	経口 (強制)	—	0、20、 60、120	—	120 催奇形 性なし	( 1978年 実施、1984年報告書 改訂)	t-100
T-31	催奇形性	ラット	—	27	経口 (強制)	—	0、50、 250、400	—	400 催奇形 性なし	( 1985年)	t-102
T-32	催奇形性	ウサギ	—	20	経口 (強制)	—	0、5、10、 20	—	20 催奇形 性なし	( 1978年 実施、1984年報告書 改訂)	t-104
T-33	催奇形性	ウサギ	—	18	経口 (強制)	—	0、30、 150、300	—	300 催奇形 性なし	( 1985年)	t-107

注) : 食品安全委員会における第46回農薬専門調査会幹事会(2008年12月9日)で本試験における250ppm投与群雄の肝の体重比増加は、同群の生化学的検査における肝に関連した検査項目および肝の病理組織学的検査において投与による影響が認められなかったことから、投与による影響ではないと判断され、雄の無毒性量は250ppm(9.4mg/kg/day)と評価された。したがって、本試験における無毒性量は、雄で250ppm(9.4mg/kg/day)、雌で50ppm(2.2mg/kg/day)となった。

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投与 方法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)		試験機関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-34	変異原性 (Rec-assay および 復帰変異性)	枯草菌 (H-17, M-45)		in vitro	Rec-assay 0~5000 µg/disk		陰 性	(1981年)	t-109		
		サルモネラ菌 (TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98) 大腸菌 WP2hcr)			復帰変異性 S-9mix 存在下 および非存在下 0~5000µg/plate				t-110		
T-35	変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌 (TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98) 大腸菌 WP2hcr)		in vitro	S-9mix 存在下 および非存在下 0~25000µg/plate		陰 性	(1983年)	t-111		
T-36 (GLP)	変異原性 (Rec-assay および 復帰変異性)	枯草菌 (H-17, M-45)		in vitro	Rec-assay: S-9mix 存在下 および非存在下 0~5000 µg/disk		陰 性	(1985年)	t-113		
		サルモネラ菌 (TA1535, TA100, TA1537, TA1538, TA98) 大腸菌 (WP2hcr)			復帰変異性: S-9mix 存在下 および非存在下 0~5000 µg/plate				t-115		
T-37 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズ ハムスター 肺線維芽細胞		in vitro	S-9mix非存在下 6時間処理 0~2500µg/mL 24時間処理 0~625µg/mL 48時間処理 0~625µg/mL S-9mix存在下 6時間処理 0~2500µg/mL		陰 性	(1989年)	t-117		
T-38	変異原性 (染色体異常)	チャイニーズ ハムスター (1群雌雄3匹)		経 口	0, 595, 1190, 2380		陰 性	(1979年)	t-119		
T-39 (GLP)	変異原性 (小核試験)	マウス骨髄細胞 (1群雌雄5匹)		経 口	0, 78.1, 156.3, 312.5		陰 性	(1992年)	t-120		
参考	その他の変異原性試験									t-122	

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁	
			♂	♀		♂	♀	♂	♀			
T-40	生体機能に及ぼす影響											
	1) 中枢神経系に及ぼす影響											
	正向反射	マウス	5	—	経口投与	0、50、200	—	—	200	(1984年)		
	自発運動								50			
	運動機能								6			200
	抗痙攣作用		5	50								
	鎮痛作用			200								
	睡眠作用			50								
	体温に 対する作用	ラット	5	—	200							
	2) 循環器系および呼吸器系に及ぼす影響											
	血 圧	ウサギ	3	1	静脈内 投与	0.1、1、10			1			
	心拍数								1			
	血流量								10			
	心電図		10									
	呼吸流量		2	1					10			
	摘出心房 (収縮反応に 対する影響)	モル モット	1	3	マヌグス法	1、10、100、1000 (µg/mL)	1					
		ウサギ	1	1			1					
	耳介血管灌流 (流出液量に 対する影響)	ウサギ	7	2	Krawkow- Pissemski の方法	0.01、0.1、1、10、100 (mg/mL)	100					
	3) 消化器系に及ぼす影響											
	腸管輸送能	マウス	7	—	経口投与	10、50、 100	—	100	—			
胃粘膜 (出血または 潰瘍の有無)	ラット	—	5	—		10、100	—	100				



資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀			
4) 摘出平滑筋に及ぼす影響										
T-40	摘出回腸の収縮または弛緩作用	モル モット	—	—	マヌグス法	10, 10, 1000 µg/mL	—	いずれの濃度も弛緩作用を示す	(1984年)	t-126
						0.1, 1, 10, 100, 1000 µg/mL		いずれの濃度も収縮作用を抑制		
						10, 100, 1000 µg/mL		10µg/mL		
						0.1, 1, 10, 100, 1000 µg/mL				
						10, 100, 1000 µg/mL				
						10, 100, 1000 µg/mL		1000µg/mL		
						摘出胃条片(自発運動への影響)		ラット		
	摘出大動脈(収縮反応への影響)	ウサギ	3	—	—	1, 10, 100, 1000 µg/mL	1000µg/mL			
	摘出気管平滑筋(収縮反応への影響)	モル モット	3	—	—	0.01, 0.1, 1.0 µg/mL	0.1µg/mL			
	摘出輪精管(収縮反応への影響)	モル モット	3	—	—	0.1, 1, 10, 100, 1000 µg/mL	1000µg/mL			
摘出子宮(自発運動への影響)	ラット	—	3	—	—	1, 10, 100 µg/mL	10µg/mL			
5) その他の作用										
T-41	尿排泄量に及ぼす影響	ラット	—	5	経口投与	—	10, 100	いずれの濃度も尿量減少、ナトリウムおよびクロールの増加を示したが、カリウムの排泄には影響なし	(1988年)	t-128
	角膜および結膜反射	モル モット	3	—	点 眼	10mg/L, 1g/L	—	1 g/L		
T-41	肝薬物代謝酵素誘導試験(7日間連投)	ラット	5	—	経口投与	40, 80	—	80	(1988年)	t-131

2. 代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量(mg/kg)		LD50または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-42 (GLP)	(代謝物) 急性毒性	マウス	5	—	経 口	0, 500, 1000, 2000		1000~ 2000	—	(1986年)	t-134
T-43 (GLP)	(代謝物) 急性毒性	ラット	5	5	経 口	2000		>2000		(1996年)	t-135
T-44 (GLP)	(代謝物) 急性毒性	ラット	5	5	経 皮	2000		>2000			t-136
T-45 (GLP)	(代謝物) 急性毒性	マウス	5	—	経 口	0, 500, 1000, 2000		>2000	—	(1986年)	t-137
T-46 (GLP)	(代謝物) 急性毒性	マウス	5	—	経 口	0, 500, 1000, 2000		1000~ 2000	—		t-138
T-47 (GLP)	(代謝物) 急性毒性	ラット	5	5	経 口	2000		>2000		(1994年)	t-139
T-48 (GLP)	(代謝物) 急性毒性	ラット	5	5	経 皮	2000		>2000		(1996年)	t-140
T-49 (GLP)	(代謝物) 28日間 亜急性毒性	ラット	5	5	経 口	0, 10, 50, 200, 1000		1000		(1997年)	t-141
T-50 (GLP)	(代謝物) 28日間 亜急性毒性	ラット	5	5	経 口	0, 10, 50, 200, 1000		1000			t-147
T-51	(代謝物) 変異原性 (Rec-assay および 復帰変異性)	枯草菌 (H-17, M-45)			<i>in vitro</i>	Rec-assay S-9mix 非存在下 0~2500 µg/disk		陰 性		(1985年)	t-153
		サルモネラ菌 (TA100, TA98)				復帰変異性 S-9mix 存在下および 非存在下					
T-52	(代謝物) 変異原性 (Rec-assay および 復帰変異性)	枯草菌 (H-17, M-45)			<i>in vitro</i>	Rec-assay S-9mix 非存在下 0~10000 µg/disk		陰 性		(1985年)	t-156
		サルモネラ菌 (TA100, TA1535 TA98, TA1537, TA1538)、 大腸菌 (WP2uvrA)				復帰変異性 S-9mix 存在下および 非存在下 0~5000 µg/plate					

資料 No.	試験の種類 期 間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投与量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
T-53 (GLP)	(代謝物) 変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌 (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537) 大腸菌 (WP2uvrA)			<i>in vitro</i>	S-9mix 存在下 および非存在下 0~5000μg/plate		陰 性		( 1997年)	t-159
T-54 (GLP)	(代謝物) 変異原性 (突然変異)	チャイニーズ ハムスター V79 細胞			<i>in vitro</i>	S-9mix 存在下 0~2500μg/plate S-9mix 非存在下 0~4000μg/plate		陰 性		( 1998年)	t-162
T-55 (GLP)	(代謝物) 変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌 (TA100、TA1535 TA98、TA1537、 TA1538) 大腸菌 (WP2uvrA)			<i>in vitro</i>	S-9mix 存在下 および非存在下 0~5000μg/plate		陰 性		(1986年)	t-164
T-56	(代謝物) 変異原性 (Rec-assay および 復帰変異性)	枯草菌 (H-17、M-45)			<i>in vitro</i>	Rec-assay S-9mix 非存在下 0~2500μg/plate		陰 性		(1985年)	t-166
		サルモネラ菌 (TA100、TA98)				復帰変異性 S-9mix 存在下 および非存在下 0~5000μg/plate					
T-57 (GLP)	(代謝物) 変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌 (TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538) 大腸菌 (WP2uvrA)			<i>in vitro</i>	S-9mix 存在下 および非存在下 0~5000μg/plate		陰 性		(1986年)	t-169
T-58 (GLP)	(代謝物) 変異原性 (復帰変異性)	サルモネラ菌 (TA98、TA100、 TA102、TA1535、 TA1537) 大腸菌(WP2uvrA)			<i>in vitro</i>	S-9mix 存在下 および非存在下 0~5000μg/plate		陰 性		( 1997年)	t-171
T-59 (GLP)	(代謝物) 変異原性 (突然変異)	チャイニーズ ハムスター V79 細胞			<i>in vitro</i>	S-9mix 存在下 0~2000.0μg/mL S-9mix 非存在下 0~1000.0μg/mL		陰 性		( 1998年)	t-174
T-60 (GLP)	(代謝物) 変異原性 (突然変異)	マウス リンホーマ細胞			<i>in vitro</i>	S-9mix 存在下 および非存在下 0~2953μg/mL		陰 性		( 2001年)	t-177
T-61 (GLP)	(代謝物) 変異原性 (染色体異常)	チャイニーズ ハムスター V79 細胞			<i>in vitro</i>	S-9mix 存在下 および非存在下 0~3000μg/mL		陰 性		( 2001年)	t-179

### 3. 製剤を用いた試験成績

#### 1) メタラキシル水和剤

資料 No.	試験の種類 期間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-01 (GLP)	急性毒性 水和剤25% (14日間観察)	ラット	10	10	経 口	0,1667、 2000、2400、 2880、3456	0,1389、 1667、2000、 2400、2880、 3456	2783	2194	(1985年)	f-1
F-02 (GLP)	急性毒性 水和剤25% (14日間観察)	マウス	10	10	経 口	0,1157、1389、1667、 2000、2400、2880		2114	2120		f-2
F-03 (GLP)	急性毒性 水和剤25% (14日間観察)	ラット	10	10	経 皮	0, 5000		>5000	>5000		f-3
F-04	急性毒性 水和剤53.8% (14日間観察)	ラット	20	20	吸 入	840,2368 (mg/m <sup>3</sup> ) 4時間鼻端部暴露		>2300mg/m <sup>3</sup>		( 1977年)	f-4
F-05	皮膚一次 刺激性 水和剤53.8% (72時間観察)	ウサギ	3	3	貼 付	0.5g		軽度の刺激性		( 1977年)	f-5
F-06	眼一次刺激性 水和剤53.8% (7日間観察)	ウサギ	3	3	点 眼	0.1g		軽度の刺激性			f-7
F-07 (GLP)	皮膚感作性 水和剤25% (30日間観察) (Buchler法)	モル モット	-	20 (10)	貼 付	75% w/w 懸濁液 感作：0.5mL 誘発：0.5mL		感作性なし		( 1989年)	f-9

2) メタラキシル粒剤

資料 No.	試験の種類 期間	供 試 生 物	群当り 供試数		投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)		LD <sub>50</sub> または 無毒性量 (mg/kg)		試 験 機 関 (報告年)	頁
			♂	♀		♂	♀	♂	♀		
F-01 (GLP)	急性毒性 粒剤2% (14日間観察)	ラット	10	10	経 口	0,5000		>5000	>5000	(1985年)	f-10
F-02 (GLP)	急性毒性 粒剤2% (14日間観察)	マウス	10	10	経 口	0,5000		>5000	>5000		f-11
F-03 (GLP)	急性毒性 粒剤2% (14日間観察)	ラット	10	10	経 皮	0,5000		>5000	>5000		f-12
F-04	皮膚一次 刺激性 粒剤5% (72時間観察)	ウサギ	3	3	貼 付	0.5g		刺激性なし		(1983年)	f-13
F-05	眼一次刺激性 粒剤5% (7日間観察)	ウサギ	4	5	点 眼	0.1g		中等度の刺激性			f-14
F-06 (GLP)	皮膚感作性 粒剤2% (30日間観察) (Buehler法)	モル モット	15 (10)	-	貼 付	感作：0.5g 誘発：0.5g		感作性なし		(1991年)	f-16

## 1. 原体

### (1) 急性毒性

#### 1) ラットにおける急性毒性試験 (経口投与)

(資料No.T-01)

報告書作成年：1976年

試験動物：Tif:RAIf (SPF) 系交雑ラット、週齢不明、初期体重；160～180g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

試験方法：試験動物は投与前日から一夜絶食させた。

検体を2%のカルボキシメチルセルロースに懸濁させて、強制経口投与した。

検査項目：一般状態および死亡率を14日間観察した。

死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的病理検査を実施した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	215、464、775、1000、1290、2150	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) * (95%信頼性限界)	669 (515～868)	
死亡開始時間および終了時間	投与後2時間から開始 投与後48時間に終了	投与後2時間から開始 投与後3日に終了
症状発現時間および消失時間	投与後1時間から発現 投与後9日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	215	

\*：プロビット分析法により算出

2150mg/kg群 (雄5/5匹、雌5/5匹)、1290 mg/kg群 (雄4/5匹、雌4/5匹)、1000 mg/kg群 (雄2/5匹、雌5/5匹)、775 mg/kg群 (雄2/5匹、雌5/5匹)、464 mg/kg群 (雄3/5匹) で死亡がみられた。

投与後2時間までに、いずれの用量群においても沈静化、呼吸困難、眼球突出、湾曲姿勢あるいは腹臥位、強直性間代性筋痙攣及び粗毛が認められた。生存動物については、試験9日～11日には正常に回復していた。

剖検所見では、被験物質投与に起因すると考えられる肉眼的病理所見は認められなかった。

2) ラットにおける急性毒性試験（経口投与）

（資料No.T-02）

報告書作成年：1981年

試験動物：JCL：SD系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時5週齢、  
体重：雄120～132g、雌122～142g、

観察期間：14日間観察

試験方法：0.5%CMC水溶液を用いて検体50%（w/v）の懸濁液を調製し、投与量に相当する容量を強制経口投与した。

検査項目：検体投与後に一般状態および生死を14日間観察した。  
死亡動物および試験終了時の生存動物全例について剖検を実施し、主要臓器の異常の有無を観察した。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0,1080,1296,1555,1866,2239	0,750,900,1080,1296,1555
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	1880 (1521～2200)	1080 (964～1110)
死亡開始時間および終了時間	投与後1時間から開始 投与後24時間に終了	
症状発現時間および消失時間	投与後10分から開始 投与後2日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	♂1080, ♀750	

雌雄とも自発運動の低下、うずくまり、振せん、流延、流涙、間代性痙攣および腹臥位姿勢が観察された。死亡例および生存例ともに解剖結果において肉眼的に特記すべき変化は認められなかった。

3) マウスにおける急性毒性試験 (経口投与)

(資料No.T-03)

報告書作成年：1976年

試験動物：TifMAG系交雑マウス、週齢不明、初期体重20～30g、1群雌雄各5匹

試験期間：14日間

試験方法：試験動物は投与前日から一夜絶食させた。

検体を2%のカルボキシメチルセルロースに懸濁させて、強制経口投与した。

検査項目：一般状態および死亡率を14日間観察した。

死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検し、肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	317、464、600、1000、2150	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) * (95%信頼性限界)	788 (626～991)	
死亡開始時間および終了時間	投与後1時間から開始 投与後48時間に終了	
症状発現時間および消失時間	投与後2時間以内に発現 投与後7日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	317	

\*：プロビット分析法により算出

2150mg/kg群 (雄5/5匹、雌5/5匹)、1000 mg/kg群 (雄2/5匹、雌4/5匹)、600 mg/kg群 (雄4/5匹)、464 mg/kg群 (雌1/5匹) で死亡がみられた。

投与後2時間までに、いずれの用量群においても沈静化、呼吸困難、眼球突出、湾曲姿勢あるいは腹臥位、及び粗毛が認められた。3つの最高用量群においては、強直性間代性筋痙攣も認められた。生存動物については、試験7日～12日には正常に回復していた。

剖検所見では、被験物質投与に起因すると考えられる肉眼的病理所見は認められなかった。



4) マウスにおける急性毒性試験 (経口投与)

(資料No.T-04)

報告書作成年：1981年

試験動物 : CRJ : CD<sub>1</sub> (ICR) 系マウス、1群雌雄各10匹、試験開始時5週齢、  
体重 : 雄20~24g、雌18~23g

観察期間 : 14日間観察

試験方法 : 0.5%CMC水溶液を用いて検体10% (w/v) の懸濁液を調製し、投与量に相当する容量を強制経口投与した。

試験項目 : 検体投与後に一般状態および生死を14日間観察した。  
死亡動物および試験終了時の生存動物全例について剖検を実施し、主要臓器の異常の有無を観察した。

試験結果 :

投与方法	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 600, 720, 864, 1037, 1244	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	818 (740~904)	835 (734~949)
死亡開始時間および終了時間	投与後10分から開始 投与後24時間に終了	
症状発現時間および消失時間	投与後2分から開始 投与後24時間に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	600	

雌雄とも自発運動の低下、よろめき歩行、腹臥または横臥位姿勢、挙尾反応、および間代性痙攣が観察された。

死亡例および生存例ともに解剖結果において肉眼的に特記すべき変化は認められなかった。

5) ラットにおける急性毒性試験 (経皮投与)

(資料 No.T-05)

報告書作成年：1976年

試験動物：TifRAIf (SPF) 系交雑ラット、週齢不明、初期体重；180～200g、1群雌雄各3匹

観察期間：14日間

試験方法：検体を2%のカルボキシメチルセルロースに懸濁させ、刈毛した動物の背部に塗布し、24時間閉塞貼付した。

観察項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

死亡動物および試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2150、3170
LD <sub>50</sub> (mg/kg)* (95%信頼性限界)	>3100
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし
症状発現時間および消失時間	症状発現なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3170

全ての動物において中毒症状および局所皮膚刺激反応は認められなかった。

また、被験物質の投与に起因すると考えられる肉眼的病理所見は、認められなかった。

6) ラットにおける急性毒性試験（経皮投与）

（資料No.T-06）

報告書作成年：1981年

試験動物：JCL：SD系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時9～10週齢、  
体重：雄190～216g、雌186～214g、

観察期間：14日間観察

試験方法：検体を蒸留水で湿らせて塗布した綿布を刈毛したラットの背中の皮膚  
(4cm×5cm) に適用し、閉塞貼付した。暴露時間は24時間とし、皮膚に残った  
検体は、微温水で洗い流し、ガーゼを用いて拭き取った。

検査項目：検体投与後に一般状態および生死を14日間観察した。  
死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検を実施し、主要臓器の  
異常の有無を観察した。

結 果：

投与方法	経 皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	5000	
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	>5000	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	異常行動および異常所見なし	
毒性徴候の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5000	

雌雄とも異常行動は認められなかった。

解剖所見では、肉眼的に特記すべき変化は認められなかった。

また、検体塗布面およびその皮下においても異常所見は認められなかった。

7) ラットにおける急性毒性試験（皮下投与）

（資料No.T-07）

報告書作成年：1981年

試験動物：JCL：SD系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時5週齢、  
体重：雄118～140g、雌122～136g、

観察期間：14日間観察

試験方法：0.5%CMC水溶液を用いて検体30% (w/v) の懸濁液を調製し、投与量に相当する容量を背部皮下に投与した。

検査項目：検体投与後に一般状態および生死を14日間観察した。  
死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検を実施し、主要臓器の異常の有無を観察した。

結果：

投与方法	皮下	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 720, 864, 1037, 1244, 1493	0, 347, 417, 500, 600, 720
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	1110 (974～1265)	427 (371～491)
死亡開始時間および終了時間	投与後24時間のみ	
症状発現時間および消失時間	投与後10分から開始、投与後2日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	720	347

雌雄とも自発運動の低下、うずくまり、振せん、流延、流涙、間代性痙攣および腹臥位姿勢が観察された。死亡例および生存例ともに解剖結果において肉眼的に特記すべき変化は認められなかった。

8) ラットにおける急性毒性試験（腹腔内投与）

（資料No.T-08）

報告書作成年：1981年

試験動物：JCL：SD系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時5週齢、  
体重：雄134～156g、雌122～136g、

観察期間：14日間観察

試験方法：0.5%CMC水溶液を用いて検体15%（w/v）の懸濁液を調製し、投与量に相当する容量を腹腔内に投与した。

検査項目：検体投与後に一般状態および生死を14日間観察した。  
死亡動物および試験終了時の全生存動物について剖検を実施し、主要臓器の異常の有無を観察した。

結 果：

投与方法	腹 腔 内	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、174、208、 250、300、360	0、144、174、 208、250、300
LD50 (mg/kg) (95%信頼限界)	259 (229～293)	210 (184～239)
死亡開始時間および終了時間	投与後1時間から開始 投与後24時間に終了	
症状発現時間および消失時間	投与後10分から開始 投与後2日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	174	144

雌雄とも自発運動の低下、うずくまり、振せん、流延、流涙、間代性痙攣および腹臥位姿勢が観察された。解剖所見では、投与後1時間以内の死亡例の腹腔内に未吸収の検体残痕が認められたが、その他の死亡例および生存例には肉眼的に特記すべき変化は認められなかった。

9) マウスにおける急性毒性試験（皮下投与）

(資料No.T-09)

報告書作成年：1981年

試験動物：CRJ：CD<sub>1</sub> (ICR) 系マウス、1群雌雄各10匹、試験開始時5週齢、  
体重：雄20～24g、雌18～22g

観察期間：14日間観察

試験方法：検体投与後に一般状態および生死を14日間観察した。  
死亡動物および試験終了時の生存動物全例について剖検を実施し、主要臓器の異常の有無を観察した。

試験結果：

投与方法	皮下	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0, 400, 460, 529, 608, 699	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	540 (478～610)	490 (431～557)
死亡開始時間および終了時間	投与後1時間から開始 投与後24時間に終了	
症状発現時間および消失時間	投与後2分から開始 投与後24時間に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	400	

雌雄とも自発運動の低下、よろめき歩行、うずくまり、腹臥位姿勢、挙尾反応、および間代性痙攣が観察された。

死亡例および生存例ともに解剖結果において肉眼的に特記すべき変化は認められなかった。

10) マウスにおける急性毒性試験（腹腔内投与）

(資料No.T-10)

報告書作成年：1981年

試験動物：CRJ：CD<sub>1</sub> (ICR) 系マウス、1群雌雄各10匹、試験開始時5週齢、  
体重：雄21～24g、雌18～24g

観察期間：14日間観察

試験方法：0.5%CMC水溶液を用いて検体5% (w/v) の懸濁液を調製し、投与量に相当する容量を腹腔内に投与した。

検査項目：検体投与後に一般状態および生死を14日間観察した。  
死亡動物および試験終了時の生存動物全例について剖検を実施し、主要臓器の異常の有無を観察した。

試験結果：

投与方法	腹腔内	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	0、350、403、463、532、612	
LD <sub>50</sub> (mg/kg) (95%信頼限界)	450 (396～511)	470 (413～534)
死亡開始時間および終了時間	投与後10分から開始 投与後3時間に終了	投与後10分から開始 投与後1時間に終了
症状発現時間および消失時間	投与直後から開始、投与後24時間に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	350	

雌雄とも自発運動の低下、よろめき歩行、挙尾反応、間代性痙攣および腹臥または横臥位姿勢が観察された。

死亡例および生存例ともに解剖結果において肉眼的に特記すべき変化は認められなかった。

11) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No.T-11)

報告書作成年：1992年 [GLP対応]

試験動物：Tif:RAIf 系ラット、体重180~211g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：検体をエタノールに溶解して、圧搾噴霧器を用いてエアロゾルを発生させて鼻端部暴露装置を用いてチャンバー内で4時間暴露させた。  
 なお、3638 mg/m<sup>3</sup> はダスト発生可能な最高濃度であった。チャンバー内のエアロゾルをガラスフィルターで捕集し、重量分析法により実際濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/m <sup>3</sup> )		3600
実際濃度 (mg/m <sup>3</sup> )		3638
粒子径分布 (%)	< 7 μm	95~97
	< 3 μm	78~82
空気力学的質量中位径 (μm)		1.3~1.5
チャンバー容積 (L)		1 以下
チャンバー内通気量 (L/分)		32
暴露条件		チャンバー内で4時間鼻端部暴露

検査項目：暴露中および暴露後ならびにその後14日間、一般状態および生死を観察した。体重は、暴露直前ならびに観察期間中の7および14日目に測定した。観察期間終了後、剖検を実施した。

結果：

投与方法	吸入	
	雄	雌
暴露濃度 (mg/L)	3.638	
LC <sub>50</sub> 値 (mg/L)	>3.638	
死亡開始時間および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間および消失時間	暴露中に発現、暴露3日後に消失	
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/L)	3.638	

検体暴露群で雌雄ともに立毛、うずくまり、呼吸困難および自発運動量の低下が観察されたが暴露後3日以内に回復した。体重変化については、剖検では雌雄ともに暴露に関連した異常は認められなかった。



(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

(資料No.T-12)

報告書作成年：1976年

試験動物：ロシア種ウサギ、雌雄各3匹、試験開始時10～13週齢、体重1.5～2.0kg

試験期間：72時間観察

投与方法：検体0.5gをガーゼパッチに染み込ませて刈毛した動物の両腹側部(2.5cm × 2.5cm)に適用した。左腹側部は擦過接触部、右腹側部は非擦過接触部とし、暴露時間は24時間とした。

観察項目：貼付後24時間(ガーゼパッチ除去直後)および72時間後に貼付部分の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無等を観察し、Draize法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

動物 番号	項 目	最高 評点	暴露後時間			
			24時間		72時間	
			非擦過皮膚	擦過皮膚	非擦過皮膚	擦過皮膚
1♂	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2♂	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3♂	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4♀	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5♀	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6♀	紅斑・痂皮	4	0	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	2	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0.3	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0

貼付後24時間で非常に軽度の紅斑が観察されたが、72時間では消失していた。

以上の結果から、メタラキシル原体はウサギの皮膚に対して軽度の刺激性を有るものと考えられる。

2) ウサギにおける眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.T-13)

報告書作成年：1976年

試験動物：ロシア種ウサギ、雌雄各3匹、試験開始時10～13週齢、体重1.5～2.0kg

試験期間：7日間観察

投与方法：検体0.1gを左眼に投与し、雌3匹は30秒後に洗眼した。  
雄3匹については非洗眼とした。

観察項目：適用1、2、3、4および7日後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、  
Draize法に従って採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目			最高 評点	適用後日数				
				1日	2日	3日	4日	7日
非 洗 眼 群	♂4	角 膜	80	10	10	5	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	12	10	6	0	0
	♂5	角 膜	80	5	5	0	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	10	6	0	0	0
	♂6	角 膜	80	10	10	5	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	10	6	6	0	0
	合計	角 膜	240	25	25	10	0	0
		虹 彩	30	0	0	0	0	0
		結 膜	60	32	22	12	0	0
	平均	角 膜	80	8.3	8.3	3.3	0	0
		虹 彩	10	0	0	0	0	0
		結 膜	20	10.7	7.3	4.0	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角 膜	80	0	0	0	0	0	
	虹 彩	10	0	0	0	0	0	
	結 膜	20	0	0	0	0	0	

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

角膜及び結膜の刺激性変化は非洗眼群に投与群1日以内に認められたが、4日後には消失した。なお、これらの変化は洗眼群では認められず、洗眼の効果は良好であった。虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

以上の結果から、メタラキシル原体はウサギの眼粘膜に対して、極めて軽度の刺激性を有するものと考えられる。

### (3) 皮膚感作性

モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No.T-14)

報告書作成年：1976年

試験動物：Pirbright white 系モルモット、6～8週齢、体重 400～450g、1群雌雄各10匹

試験期間：5週間

試験方法：Maurerらの Optimization test 法に準じて実施した。

感 作；背部および右腹側部を剃毛し、検体の0.1%懸濁液（溶媒は、ポリエチレングリコール：生理食塩水=7：3 を用いた。）を投与第1日目は両部に各0.1ml、その後1日おきに背部のみに 0.1ml を計9回皮内注射した。

感作第2週および第3週は、第1週で用いた溶媒と Bacto adjuvant との混合液（1：1）を溶媒として用いた。

陽性対照としてDNCB 0.1%液、陰性対照として溶媒のみを同様の方法で投与した。

誘 発；最終感作の14日後に0.1%懸濁液を左腹側部に皮内注射した。

観察項目：感作第1週における投与24時間後および誘発24時間後に皮膚反応を観察し、反応部位の表面積と肥厚から反応部位の容積（ $\mu\text{L}$ ）を感作反応量として算出した。さらに各動物の最初の1週間の平均感作反応量に標準偏差を加えた値を求め、それを各動物における皮膚刺激の閾値とし、誘発時の反応量がこの閾値を越えた場合に該当動物を陽性と判定した。

試験結果：感作第1週における投与24時間後および誘発24時間後に感作変化が認められた動物数を下表に示す。

	群		供 試 動物数	感作反応 動物数	陽性率 %
	感 作	誘 発			
検 体	0.1%検体	0.1%検体	20	7	35
溶媒対照	溶 媒	溶 媒	20	0	0
陽性対照	0.1%DNCB	0.1%DNCB	20	20	100

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、メタラキシル原体はモルモットに対して皮膚感作性はないと考えられる。

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

(4) 急性神経毒性試験  
試験未実施

(資料 No.T-15)

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

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

これらのことから、メタラキシルを投与したラットの急性経口毒性試験および90日間反復経口毒性試験（混餌投与）の試験成績において致死量以下の用量で神経毒性を示唆する所見がないこと、かつ既知神経毒性物質と化学構造に相関性がないことから、本剤の急性神経毒性試験は実施しなかった。



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

(5) 急性遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-16)

試験成績提出の除外

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

(6) 亜急性毒性

1) メタラキシルのラットにおける 28 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-17)

報告書作成年：1979 年

試験動物：Sprague-Dawley系ラット (Tif: RAIF (SPF))、1群雌雄各 10 匹

試験開始時約 8 週齢、試験開始時体重；雄 237～247g、雌 192～203g

試験期間：投与期間 28 日間 (1979 年 3 月 12 日～1979 年 4 月 9 日)

試験方法：メタラキシルを 2%カルボキシメチルセルロースに溶解し懸濁し、液量 10mL/kg で 1 日 1 回 4 週間にわたって強制経口投与した。対照群には 2%カルボキシメチルセルロースを液量 10mg/kg で投与した。試験群および投与量を表 1 に示した。飼料はペレット状標準飼料を自由に摂取させた。

表 1. 試験群および投与量

試験群	動物数	投与量 (mg/kg/日)		
		1～14 日	15～21 日	22～28 日
1 群	10	0	0	0
2 群	10	10	30	60
3 群	10	30	100	200
4 群	10	100	300	600

試験項目および試験結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間を通して死亡例は認められなかった。

投与 21 日までは、投与に関連した一般状態の変化は観察されなかった。

試験 4 群では、投与 22 日に 600mg/kg/日に増量した際、全ての動物で投与 2 時間以内に振せんが認められた。600mg/kg/日投与の 2 日目 (投与 23 日) では、投与後に振せんが発現したが、その程度は軽減した。投与 26 日以降には症状は発現しなかった。

体重変化；体重を週1回測定した。

投与群雌雄の体重増加量は対照群と同程度であり、体重変化に投与の影響は認められなかった。

飼料摂取量および食餌効率\*；飼料摂取量を毎日測定した。また食餌効率を算出した。

飼料摂取量および食餌効率について対照群との間に差なく、投与の影響は認められなかった。

\*：食餌効率とは飼料要求率を示す。

$$\text{飼料要求率} = \frac{\text{飼料摂取量 (g)}}{\text{体重増加量 (g)}} \times \frac{1000}{7}$$

眼科検査および聴覚検査；投与前および投与終了時に全動物を対象にして検査を行なった。

眼科検査および聴覚検査において、検体投与に起因する異常は認められなかった。

血液学的検査；各群雌雄各5匹の動物について投与21日に眼窩静脈叢より採血を行ない、以下の項目について測定した。抗凝固剤として血液検査にはEDTA、凝固系検査には3.8%クエン酸ナトリウムを用いた。

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)、平均赤血球血色素量 (MCH)、白血球数、白血球分類、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、トロンビン時間 (TT)

投与21日 (投与量0、30、100および300mg/kg/日) に検査した結果、投与の影響は認められなかった。

統計学的有意差が、試験3群 (30→100mg/kg/日) の雄でMCV低下 (対照群の98%)、試験2群 (10→30mg/kg/日) の雌で血漿板数低下 (対照群の93%) が認められたが、いずれも経時的に一貫した変化あるいは投与量に相関した変化ではなかったため、投与に関連した変化ではないと判断した。

血液生化学的検査；各群雌雄各5匹を対象に投与21日は全群、投与29日は対照群と試験4群について眼窩静脈叢より採血を行ない、得られた血漿を用いて以下の項目について測定した。抗凝固剤としてヘパリンを用いた。

グルコース、尿素窒素、総タンパク、タンパク分画、ナトリウム、カリウム、クロール、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)

統計学的有意差が認められた項目を表2に示す。

生化学的検査値に投与の影響は認められなかった。

グルコース、GGT、タンパク分画に統計学的有意差がみられたが、用量相関性がみられないこと、関連する検査項目に変動がみられていないこと、経時的に一貫した変化がみられていないことから、投与による影響とは考えられなかった。

表 2. 血液生化学的検査結果

検査 時期	投与量 (mg/kg/日)	投与日	雄			雌		
		1~14	10	30	100	10	30	100
		15~21	30	100	300	30	100	300
		22~28	60	200	600	60	200	600
検査動物数		5	5	5	5	5	5	
21 日	グルコース	102 ↑						
	GGT			54 ↓			104 ↑	
	アルブミン (%)	95 ↓						
	グロブリン A1 (%)		91 ↓	91 ↓			90 ↓	
	グロブリン A2 (%)		142 ↑	165 ↑				
	グロブリン SB (%)			110 ↑				
	グロブリン G (%)					169 ↑		
	A/G 比	90 ↓					77 ↓	
	アルブミン量						90 ↓	
	グロブリン A1 量		93 ↓					
	グロブリン A2 量		138 ↑	169 ↑				
	グロブリン SB 量			112 ↑				
A/G 比	90 ↓					77 ↓		

↑ ↓ : p<0.05 (Lepage の検定)

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表す。

**尿検査** ; 投与 21 日に各群雌雄各 5 匹の動物を対象にして、代謝ケージで収容し一晩尿を採取し、尿量、色調、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲンおよび沈渣について検査した。

投与 21 日 (投与量 0、30、100 および 300mg/kg/日) に検査した結果、投与の影響は認められなかった。

**臓器重量** ; 投与期間終了時に全生存動物を対象にして、脳、心、肝、腎、副腎、精巣および卵巣の重量を測定した。また体重比および脳重量比を算出した。

統計学的有意差が認められた項目を表 3 に示した。

雄では肝臓の実重量と体重比が用量依存性に増加傾向を示し、雌では肝臓の実重量、体重比および脳重比が有意な増加を示した。

雄の最高投与群 (試験 4 群) では、精巣の実重量および脳重比が有意に増加した。

その他の臓器では統計学的有意差がみられた例が散見されたが、用量相関性がみられないこと、一貫した変化がみられていないことから検体投与に起因したものとは考えられなかった。

表3. 臓器重量

検査 時期	投与量 (mg/kg/日)	投与日	雄			雌		
		1~14	10	30	100	10	30	100
		15~21	30	100	300	30	100	300
		22~28	60	200	600	60	200	600
検査動物数		5	5	5	5	5	5	
29 日	最終体重		100	100	104	96 ↓	94	94
	脳	体重比					107 ↑	
	心臓	実重量				87 ↓		
		脳重比		98 ↓		89 ↓		
	肝臓	実重量	103a	113a	126a	120 ↑	130 ↑	141 ↑
		体重比	104a	113a	121a	126 ↑	140 ↑	151 ↑
		脳重比				124 ↑	129 ↑	141 ↑
	腎臓	脳重比						97 ↓
	副腎	実重量				87 ↓		
		体重比						117 ↑
	精巣	実重量			114 ↑			
		脳重比			112 ↑			

↑ ↓ : p<0.05 (Lepage の検定)

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表す。

a : 参考値

病理検査 ; 投与期間終了時に、全動物を対象にして肉眼的病理検査を実施した。なお、病理組織学的検査は実施しなかった。

雄の最高投与群 (試験 4 群) の 1 例で精巣萎縮 (左) がみられた以外、肉眼的病理変化は認められなかった。

以上の結果から、メタラキシルを 28 日間経口投与した場合、体重、飼料摂取量、眼科検査、血液学的検査、生化学的検査および尿検査に投与の影響はなかった。

試験 4 群では投与量を 600mg/kg/日に増量した投与 22 日に全動物で振せんが投与 2 時間以内に観察された。投与 23 日 (600mg/kg/日投与 2 日目) の投与後、振せんが発現したものの程度は軽減し、投与 26 日以降では症状は発現しなかった。肝臓重量は雄で増加傾向、雌で有意な増加が認められた。最高投与群の雄では精巣重量と脳重比が増加し、肉眼的病理検査で 1 例に左精巣の萎縮が観察された。

2) メタラキシルのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-18)

報告書作成年：1977 年

試験動物：SD 系ラット（開始時週齢不明）、1 群雌雄各 20 匹（対照群および 1250 ppm 投与群は 25 匹）

試験期間：13 週間（投与期間）および 4 週間の回復試験（試験年月日不明）

試験方法：メタラキシルを 0、50、250 および 1250ppm 含有した飼料を 13 週間摂取させた。なお、回復試験には 0 および 1250ppm 投与群雌雄各 5 匹を供した。検体は、基礎飼料と混和後、水を加えてペレット状にして、投与した。

試験項目および試験結果：

一般状態；一般状態を毎日観察した。

異常は認められなかった。投与 29 日目に対照群雄 1 例を切迫屠殺した以外、死亡例は認められなかった。

体重変化；体重を毎週 1 回測定した。

1250ppm 投与群雄で試験の後半から体重増加抑制が認められた。回復試験期間においても同群雄の体重値は対照群と比較してやや低かった。

飼料摂取量；飼料摂取量は毎週測定した。

1250ppm 投与群雌雄の飼料摂取量は、対照群と比較して低く、特に雄でその傾向は強かった。回復試験期間においては、雌では対照群とほぼ同等であった。雄では対照群を含め変動が大きかったが、試験の後半に 1250ppm 投与群で継続的な増加が認められた。

検体摂取量；飼料摂取量および投与濃度から 1 日当りの検体摂取量を算出したものを下表に示す。

投与群 (ppm)	雄	雌
50	3.2	3.5
250	16.2	17.7
1250	79.3	85.6

眼科学的検査；試験開始前に全例、投与 5、9 および 13 週時に対照群および 1250ppm 投与群の雌雄各 10 匹を検査した。また回復試験動物については全例を対象にして投与 17 週時に検査した。

いずれも異常は認められなかった。

血液学的検査；投与 5、9、13 および 17 週時（回復試験）に全動物を対象に実施した。

眼窩静脈叢より採血し、赤血球数、網状赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、白血球数、白血球百分率およびプロトロンビン時間について検査した。統計学的に有意差の認められた項目を表 1 に示す。

有意差の認められたいずれの項目についても、経時的に一貫した変化または用量相関性の変化を示さなかったため、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 1. 血液学的検査

投与群	50 ppm						250 ppm					
	雄			雌			雄			雌		
性別												
検査時期(週)	5	9	13	5	9	13	5	9	13	5	9	13
検査項目												
ヘモグロビン量				↓98								
ヘマトクリット値				↓100								↓98
赤血球数												
白血球数												
血小板数						↑108						

投与群	1250 ppm					
性別	雄			雌		
検査時期(週)	5	9	13	5	9	13
検査項目						
ヘモグロビン量						
ヘマトクリット値					↓98	
赤血球数			↑102			
白血球数			↓91			
血小板数						

統計解析：Mann Whitney の U 検定、↑↓：P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期に、全動物を対象として血糖、血中尿素窒素 (BUN)、GPT およびアルカリフォスファターゼ (ALP) について検査した。統計学的に有意差の認められた項目を表 2 に示す。

有意差の認められたいずれの項目についても、一貫した変化または用量相関性の変化を示さなかったため、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 2. 生化学的検査

投与群	50 ppm						250 ppm					
	雄			雌			雄			雌		
性別												
検査時期(週)	5	9	13	5	9	13	5	9	13	5	9	13
検査項目												
血糖	↑↑ 107									↑↑ 107		
BUN	↑ 106						↑ 106	↓↓ 86			↓↓ 91	
GPT	↓↓ 83			↓↓ 82			↓↓ 83			↓ 88		
ALP											↓ 80	↓↓ 78

投与群	1250 ppm					
	雄			雌		
性別						
検査時期(週)	5	9	13	5	9	13
検査項目						
血糖				↑ 104	↑ 103	
BUN		↓↓ 82		↓ 88	↓↓ 91	
GPT	↓↓ 79			↓ 88		
ALP			↓ 77		↓↓ 79	

統計解析：Mann Whitney の U 検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓↓：P<0.01、↓↓↓↓：P<0.001  
表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

尿検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期に全動物を対象として pH、比重、蛋白、糖、ビリルビン、ケトン体、潜血および沈渣について検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時および回復試験終了時に全生存動物を対象にして、肝、腎、心、脳、副腎および性腺について重量を測定し、体重比および脳重量比も算出した。統計学的に有意差の認められた項目を表 3 に示す。

1250ppm 投与群雄で肝の体重比の有意な増加が、1250ppm 投与群雌で肝の体重比および腎の体重比について有意な増加が認められた。250ppm 投与群雌で肝の重量、体重比および脳重量比、腎の体重比および脳重量比の有意な増加が認められた。

50ppm 投与群雄で肝の体重比の有意な増加が認められたが、用量相関性が認めら



れず、病理組織学的検査で投与による影響が認められていないことから、投与による影響ではないと考えられた。

50ppm 投与群雌で肝の重量、体重比および脳重量比の有意な増加が認められたが、体重比および脳重量比については用量相関性が認められず、さらに病理組織学的検査で投与による影響が認められていないことから、投与による影響ではないと考えられた。

表 3. 臓器重量

性 別	雄				雌			
	13		17		13		17	
検査時期 (週)	13		17		13		17	
投与群 (ppm)	50	250	1250	1250	50	250	1250	1250
最終体重	101	103	96	96	96	99	94	107
肝重量					↑105	↑106		
体重比	↑103		↑103		↑108	↑106	↑107	
脳重量比					↑105	↑106		
腎(左)重量								↑116
体重比						↑106	↑106	
脳重量比						↑107		↑↑113

統計解析：Mann Whitney の U 検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

肉眼的病理検査；投与終了時および回復試験終了時に全生存動物を対象にして、各臓器および組織について異常の有無を肉眼的に観察した。

検体投与に関連した異常は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および 1250ppm 投与群については、全動物を対象として、脳、心、肺、肝、脾、腎、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、膵、胃、結腸、小腸、リンパ節（腸間膜、腋窩）、脊髄、膀胱、性腺、前立腺、子宮、眼（視神経を含む）、筋肉、坐骨神経、骨髄、唾液腺、大動脈、乳腺および肉眼的病変部位を検査した。

250ppm 投与群については、全雌動物を対象にして肝および卵巣を、50ppm 投与群については、全雌動物を対象にして肝を、また回復試験動物については、全雌動物を対象にして肝および卵巣を検査した。

250ppm 以上の投与群雌に軽度の肝細胞肥大を、1250ppm 投与群の卵巣に嚢胞を認めた以外、検体投与に起因する影響は認められなかった。

回復試験動物については対照群と比較して差が認められなかった。さらに肝細胞肥大も認められなかったことから、可逆的な生理学的変化であると考えられた。

以上より 1250ppm 投与群雄における体重増加抑制、250ppm 以上の投与群の雌における肝細胞肥大などから無毒性量は 50ppm（雄 3.2 mg/kg/day、雌 3.5mg/kg/day）と判断された。

3) メタラキシルのラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-19)

報告書作成年：1980 年

試験動物：TifRAIF (SPF) 系ラット (Sprague-Dawley 由来)、1 群雌雄各 20 匹  
試験開始時約 7 週齢、試験開始時体重；雄 126～172g、雌 121～155g

試験期間：13 週間 (1980 年 2 月 18 日～1980 年 5 月 12 日)

試験方法：メタラキシルを 0、10、50、250 および 1250ppm の濃度で飼料に混入して、13 週間にわたって自由に摂取させた。

試験項目及び試験結果：

一般状態および死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。  
投与期間を通して死亡例はみられず、また投与に関連した症状も観察されなかった。

眼科検査および聴覚検査；投与前および投与終了時に全動物を対象にして検査を行なった。  
眼科検査および聴覚検査において、検体投与に起因する異常は認められなかった。

体重変化；体重を週 1 回測定した。  
投与群雌雄の体重増加量は対照群と同程度であり、体重変化に投与の影響は認められなかった。

飼料摂取量および食餌効率\*；飼料摂取量を毎日測定した。また食餌効率を算出した。  
飼料摂取量および食餌効率について対照群との間に差がなく、投与の影響は認められなかった。

\*：食餌効率は次式により求めた。

$$\text{食餌効率} = \frac{\text{飼料摂取量 (g)}}{\text{体重増加量 (g)}}$$

検体摂取量；飼料摂取量および投与濃度から一日当りの検体摂取量を算出した。

検体摂取量は以下のとおりであった。

表 1. 検体摂取量

投与量(ppm)		10	50	250	1250
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.66	3.51	15.36	71.78
	雌	0.67	3.56	15.79	73.94

血液学的検査；各群雌雄各 10 匹の動物を対象にして、投与 4 週、8 週、12 週時に眼窩静脈叢より採血を行ない、以下の項目について測定した。抗凝固剤として血液検査には EDTA、凝固系検査には 3.8%クエン酸ナトリウムを用いた。

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)、平均赤血球血色素量 (MCH)、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間 (PT)、部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、トロンビン時間 (TT)

統計学的有意差が認められた項目を表 2 に示した。

1250ppm 投与群雄では、投与 8 週および 12 週時において統計学的に有意な白血球数の低下を認めたが、生理的変動範囲 (5.9~13.3g/L) からの逸脱は投与 12 週時の 2 例 (5.6g/L、5.8g/L) のみであった。

その他にも統計学的に有意な検査項目がみられたが、用量相関性がみられないこと、関連する検査項目に変動がみられていないこと、経時的に一貫した変化がみられていないことから、投与による影響とは考えられなかった。

表 2. 血液学的検査結果

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量(ppm)	10	50	250	1250	10	50	250	1250
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
4週	赤血球数					97↓	95↓		
	MCV						102↑		
	MCH					105↑		106↑	
	分葉核好中球比		115↑						
	リンパ球比		98↓						
	APTT				91↓	105↑			101↑
	プロトロンビン時間								
8週	ヘモグロビン濃度							103↑	
	MCV	102↑		104↑					
	MCH					105↑	103↑	103↑	
	白血球数				85↓				
	分葉核好中球数					138↑			
	単球数						50↓		
	APTT								91↓
12週	赤血球数			94↓					
	ヘモグロビン濃度		97↓						
	MCV	104↑							
	網状赤血球数				113↑	78↓	93↓	83↓	81↓
	白血球数				76↓				
	桿状核好中球数						↑*		↑***
	分葉核好中球比	146↑							
	好酸球比				200↑				
	好酸球数	200↑			100↑				
	単球比		101↑				101↑		
	単球数		110↑						
	リンパ球比		93↓						
	リンパ球数				71↓				
	血小板数				87↓				
プロトロンビン時間		112↑							

統計解析：Lepageの検定、↑↓：p<0.05

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表す。

\*：対照群の個体別値が10例とも0、50ppm群の個体別値は、0.01が4例、0が6例であったことから、増加傾向であると考えられるが、変動率(%)については計算不可。

\*\*：対照群の個体別値が10例とも0、1250ppm群の個体別値は、0.02が1例、0.01が2例、0が7例であったことから、増加傾向であると考えられるが、変動率(%)については計算不可。

生化学的検査；各群雌雄各 10 匹の動物を対象にして、投与 4 週、8 週、12 週時に眼窩静脈叢より採血を行ない、得られた血漿を用いて以下の項目について測定した。

GOT、GPT、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、グルコース、尿素窒素、総ビリルビン、総タンパク、ナトリウム、カリウム、クロール、蛋白分画

統計学的有意差が認められた項目を表 3 に示した。

投与群雌でグルコースの有意な減少傾向が、投与群雌雄で尿素窒素の有意な上昇傾向が認められたが、Tukey の検定を用いて詳細な統計学的解析を行ったところ、いずれも有意差が認められず、これらの変化は検体投与に起因したものではないと判断された。

その他にも統計学的に有意な検査項目がみられたが、用量相関性がみられないこと、関連する検査項目に変動がみられていないこと、経時的に一貫した変化がみられていないことから、これらは検体投与に関連した変化ではないと考えられる。

表 3. 血液生化学的検査結果

検査 時期	性別	雄				雌			
	投与量(ppm)	10	50	250	1250	10	50	250	1250
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
4 週	グルコース		84↓			88↓	89↓	85↓	80↓
	尿素窒素		121↑	121↑	141↑	132↑	128↑	135↑	137↑
	ナトリウム	100↑						98↓	98↓
	カリウム				113↑	108↑			
	クロール						98↓	97↓	97↓
	GOT					90↓		92↓	
	LDH	72↓		61↓	72↓				
	アルブミン(%)	97↓	98↓						
	α1(%)			92↓	91↓		103↑		
	β(%)			108↑	110↑		98↓		
	γ(%)						74↓	74↓	
	アルブミン量	95↓							
	α1量			91↓					
	β-量			107↑	113↑				
γ量						77↓	69↓		
8 週	グルコース								88↓
	尿素窒素			120↑	129↑		116↑	130↑	134↑
	カリウム				108↑				
	クロール						99↓	99↓	98↓
	GOT			103↑					
	LDH		63↓	69↓	76↓				
	GGT						96↓		96↓
	総タンパク								104↑
	アルブミン(%)	97↓					105↑		
	α1(%)						89↓		95↓
	α2(%)							123↑	
	γ(%)							79↓	
	α1量						86↓		
	β-量								110↑
γ量							78↓		
12 週	グルコース					87↓	87↓		82↓
	尿素窒素			116↑	123↑		127↑	131↑	129↑
	ナトリウム		101↑	101↑	101↑				
	LDH			67↓					
	GGT		133↑		133↑				
	α1(%)	106↑							
	α2(%)	78↓	89↓						
	アルブミン量				100↑				
	α2量	78↓							
	β-量						94↓		

統計解析：Lepageの検定、↑↓：p<0.05  
表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表す。

尿検査；投与4週、8週、12週時に各群雌雄各10匹の動物を対象にして、尿量、色調、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ビリルビンおよび沈渣について検査した。

統計学的有意差が認められた項目を表4に示した。

比重およびpHで統計学的に有意な変動が認められたが、これらの変化には用量相関性がみられないことから検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

表4. 尿検査

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	10	50	250	1250	10	50	250	1250
	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
4週	比重		100↓						
12週	尿pH		100						
	比重						99↓		

統計解析：Lepageの検定、↑↓：p<0.05

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表す。

臓器重量；投与期間終了時に全生存動物を対象にして、脳、心、肝、腎、副腎、精巣および卵巣の重量を測定した。また体重比および脳重量比を算出した。

統計学的有意差が認められた項目を表5に示す。

50ppm以上の投与群雄で副腎重量およびその体重比と脳重量比に増加が認められた。

その他の臓器では統計学的有意差がみられた例が散見されたが、用量相関性が認められず、これらの臓器に投与の影響を示唆する病理組織学的所見は認められなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

表5. 臓器重量

検査時期	性別	雄				雌				
	投与量(ppm)	10	50	250	1250	10	50	250	1250	
	検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	
13週時	最終体重	108↑	108↑	104	102	93	100	98	93↓	
	脳	体重比					109↑			110↑
		脳重量比							94↓	96↓
	肝	重量					90↓		111↑	
		体重比	93↓	94↓					114↑	112↑
		脳重量比					90↓		110↑	
	腎	重量	108↑							
		体重比			100↓					
		脳重量比	108↑							
	副腎	重量		164↑	180↑	171↑				
		体重比		150↑	170↑	170↑				119↑
		脳重量比		162↑	178↑	175↑				
	精巣	重量			108↑		-	-	-	-
		脳重量比			107↑	110↑	-	-	-	-

統計解析：Lepageの検定、↑↓：p<0.05

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)を表す。

肉眼的病理検査；投与期間終了時に、全動物を対象にして肉眼的に観察した。

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時に、脳（大脳、小脳、脳幹）、心、肺、気管、肝、脾、腎、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、膵、食道、胃、大腸、小腸、リンパ節（腋窩及び腸間膜）、脊髄、膀胱、精巣、前立腺、卵巣、子宮、眼、大動脈、骨格筋、骨、骨髄、坐骨神経、唾液腺、皮膚（乳腺を含む）、肉眼的病変部位について常法に従って全例検査した。

表 6 に観察された主な病理組織学的所見を示した。

いずれの所見とも発生頻度に用量相関性が認められず、検体投与に関連したものではないと考えられた。

表 6. 認められた主な病理組織学的所見

性 別	雄					雌				
	0	10	50	250	1250	0	10	50	250	1250
投与量 (ppm)	0	10	50	250	1250	0	10	50	250	1250
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肺 : 虚脱	6	4	4	4	5	4	4	8	7	1
泡沫細胞出現	3	0	2	0	0	0	0	2	0	1
炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肝 : リンパ球浸潤	3	5	2	3	2	1	5	6	1	0
変異細胞巢	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
壊死	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
下垂体 : 嚢胞	1	3	2	1	0	0	0	1	0	1
副腎 : 石灰沈着	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣 : 精細管萎縮	1	2	0	2	0	—	—	—	—	—

以上の結果から、メタラキシルを 13 週間ラットに混餌投与した場合、50ppm 以上の投与群雄で副腎重量の増加が認められたため、無毒性量は 10ppm (雄 0.66mg/kg/day、雌 0.67 mg/kg/day) であると判断された。



4) メタラキシルのラットにおける 90 日間反復投与毒性試験

(資料 No.T-20)

報告書作成年：1982 年

試験動物：JCL：SD 系ラット、1 群雌雄各 20 匹（開始時 5 週齢）

試験期間：13 週間（1981 年 7 月 13 日～1981 年 10 月 13 日）

試験方法：メタラキシルを 0、50、250、1250 および 9375ppm 含有した飼料を 13 週間摂食させた。

試験項目および試験結果：

一般状態；一般状態および生死を毎日観察した。

異常所見および死亡は認められなかった。

体重変化；試験期間中毎週 2 回、体重を測定した。

雌雄の 9375ppm 投与群では、投与 3 日後から投与終了時にかけて、雌の 1250ppm 投与群では、投与 66 日後から投与終了時にかけて、体重の増加抑制が認められた。

飼料摂取量および食餌効率；飼料摂取量は試験期間中毎週 2 回ケージごとに測定し、1 日 1 匹当りに換算した。また、投与開始 5 週間および 13 週間の食餌効率を算出した。

9375ppm 投与群の雌において、投与期間中飼料摂取量の低下がみられた。

食餌効率は投与開始 5 週間では雌の 9375ppm 投与群で著明な減少、投与開始 13 週間では雌の 9375ppm 投与群で著明な減少、同群雄および 1250ppm 投与群の雌で軽度の減少が認められた。

検体摂取量；投与濃度及び飼料摂取量から 1 日当りの検体摂取量を算出した。

各群の検体摂取量は以下の通りであった。

投与群 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)	
	雄	雌
50	3.15	3.43
250	15.61	17.48
1250	79.81	86.96
9375	604.55	646.45

飲水量；試験期間中毎週2回、ケージごとに測定し、1日1匹当りに換算した。

9375ppm 投与群雌で、投与開始より1週間は飲水量が増加したが、その後、同群雌に飲水量の減少傾向が認められ、これは飼料摂取量の減少時期と一致した。

血液学的検査；投与期間終了時、全生存動物を対象にして尾静脈より採血し、赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、白血球百分率および網状赤血球数を測定し、MCH、MCVおよびMCHCを算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

9375ppm 投与群雄ではヘマトクリット値およびヘモグロビン量の減少、雌では赤血球数およびヘマトクリット値の減少が認められたが、網状赤血球数には異常が認められなかった。また、同群雌雄で、リンパ球の増加が認められた。

検査時期	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	50	250	1250	9375	50	250	1250
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20
終了時	赤血球数								95 ↓
	ヘマトクリット値				97 ↓				97 ↓
	ヘモグロビン量				97 ↓				
	リンパ球				106 ↑				105 ↑

統計解析：Student の t-検定、↑↓：P<0.05

生化学的検査；投与期間終了時、全生存動物を対象として、心臓穿刺法により採血した血清を用い、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ (ALP)、血糖、総蛋白、尿素窒素 (BUN)、コレステロール、ナトリウム、カリウム、クロール、クレアチニン、アルブミン、A/G 比について検査した。

統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

9375ppm 投与群雄では、コレステロールおよびカリウムの増加、A/G 比の減少、雌では、血糖およびコレステロールの増加、総蛋白、A/G 比、アルブミンの減少が認められた。

検査時期	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	50	250	1250	9375	50	250	1250
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20
終了時	A/G 比				87 ↓				89 ↓
	血糖								106 ↑
	総蛋白								96 ↓
	コレステロール				115 ↑				118 ↑
	カリウム				106 ↑				
	アルブミン								96 ↓

統計解析：Student の t-検定、↑↓：P<0.05

尿検査；投与期間終了時、全生存動物を対象にして12時間尿の尿量を測定後、潜血、ケトン体、糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン、比重、ナトリウム、カリウム、沈渣について検査した。

統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

9375ppm 投与群雄で尿量の増加、ナトリウムおよび比重の減少、雌でカリウムの増加が認められたが、尿量と反比例して変動しており、電解質および有機物等の絶対量には異常が認められず、投与の影響とは考えられなかった。

検査時期	性別	雄				雌			
	投与量(ppm)	50	250	1250	9375	50	250	1250	9375
	検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
終了時	ナトリウム				74 ↓				
	カリウム								134 ↑↑
	比重				99 ↓				
	尿量				144 ↑				

統計解析：Student の t-検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓↓：P<0.01

臓器重量；投与期間終了時、全生存動物を対象にして、脳、心、肺、肝、脾、腎、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、膵、精巣、精囊、前立腺、子宮、卵巣の各重量を測定した。また、体重比を算出した。

統計学的有意差のみられた臓器を次表に示す。

9375ppm 投与群雌雄で肝重量および体重比の増加がみられ、1250ppm 投与群雌雄においても、肝の体重比の増加がみられた。その他にも有意差を示す変化が散見されたが、体重の減少に基づくものであった。

臓器重量

性 別	雄				雌			
	50	250	1250	9375	50	250	1250	9375
投与群 (ppm)	50	250	1250	9375	50	250	1250	9375
最終体重	97	102	98	94 ↓	98	101	93 ↓↓	83 ↓↓↓
脳重量								↓ 96
体重比							↑ 104	↑↑ 116
心重量							↓ 94	↓↓ 91
体重比								↑↑ 110
肺重量			↓ 93	↓ 93			↓ 94	↓↓ 90
体重比								↑↑ 110
肝重量				↑↑ 126				↑↑ 125
体重比			↑↑ 109	↑↑ 134			↑↑ 109	↑↑ 152
脾重量								↓ 89
体重比								
腎重量							右: ↓ 92 左: ↓ 94	右: ↓ 93 左: ↓ 94
体重比				右: ↑ 110 左: ↑ 110				右: ↑↑ 113 左: ↑↑ 113
卵巣重量								右: ↓ 84
体重比								
子宮重量								
体重比								↑↑ 128
精巣重量								
体重比				左: ↑ 108				
精囊重量								
体重比				↑ 121				
下垂体重量								
体重比								↑ 113
副腎重量								
体重比				左: ↑ 114				右: ↑↑ 120
睪重量								
体重比								↑ 114

統計解析: Student の t 検定、↑↓: P<0.05、↑↑↓↓: P<0.01、↑↑↓↓↓: P<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

肉眼的病理検査; 投与期間終了時、放血致死させた全動物の各臓器および組織について異常の有無を肉眼的に観察し、発生頻度について統計解析を行った ( $\chi^2$ 検定、P<0.01)。

9375ppm 投与群雌で、子宮内透明液貯留が有意に増加した (20 例中 10 例) が、この変化は性周期によるものであり、偶発的であると考えられた。

対照群および投与群の雌で肺の充血、卵巣の嚢腫様変化または血腫が認められたが、発生頻度に用量相関性がなく、投与に関連した変化ではないと考えられた。

病理組織学的検査；投与期間終了時、全生存動物の剖検、臓器重量測定後、脳、心、肺、肝、脾、腎、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、膵、精巣、精嚢、前立腺、子宮、卵巣、胃、小腸、大腸、腸間膜リンパ節、食道、気管、骨格筋（大腿筋）、骨髄（大腿骨）、坐骨神経、脊髄、皮膚、唾液腺、乳腺（雌のみ）、精巣上体および肉眼的に認められた病変部位を常法に従って検査した。

検査結果を下表に示す。

比較的出現例数の多い病変は、肺胞壁の肥厚および子宮内腔の拡大であったが、発生頻度の有意な増加は認められず、投与との関連性はないと考えられた。

なお、9375ppm 投与群雌雄で認められた肝重量の増加を裏付ける病理組織学的変化は認められなかった。

病理組織学的検査結果

性別	雄					雌				
	0	50	250	1250	9375	0	50	250	1250	9375
投与量 (ppm)	0	50	250	1250	9375	0	50	250	1250	9375
検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肺：肺細胞の肥厚	11	3*	10	4	5	6	2	3	2	11
出血	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝：限局性壊死	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
腎：チスト形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
石灰沈着	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
腎盂腎炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体：うっ血	<sup>b)</sup> 0	0	0	0	1	0	0	0	0	<sup>b)</sup> 0
胸腺：出血	<sup>a)</sup> 0	<sup>b)</sup> 0	0	<sup>c)</sup> 0	<sup>c)</sup> 0	0	1	0	0	0
乳腺：チスト形成	—	—	—	—	—	<sup>b)</sup> 0	<sup>c)</sup> 0	<sup>c)</sup> 0	0	<sup>b)</sup> 1
卵巣：うっ血	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0
卵胞嚢胞	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
黄体低形成	—	—	—	—	—	0	1	1	1	1
子宮：内壁拡大	—	—	—	—	—	3	<sup>c)</sup> 2	1	2	6

統計解析： $\chi^2$ 検定 (Yates の補正)、\*：P<0.05、<sup>a)</sup>:検査例数 17、<sup>b)</sup>:検査例数 18、<sup>c)</sup>:検査例数 19

以上のように、雄の 9375ppm 投与群および雌の 1250ppm 以上の投与群で、体重増加の抑制と飼料摂取量および食餌効率の減少が認められた。

生化学的検査では、9375ppm 投与群雄で、コレステロールおよびカリウムの増加、A/G 比の減少、雌では、血糖およびコレステロールの増加、総蛋白、A/G 比、アルブミンの減少が認められた。臓器重量に関しては、雌雄の 9375ppm 投与群で肝重量およびその体重比の増加、雌雄の 1250ppm 投与群で肝重量体重比の増加が認められた。これらの結果から、メタラキシルの無毒性量を 250ppm (雄 15.61 mg/kg/day、雌 17.48 mg/kg/day) であると判断する。

5) メタラキシルのイヌにおける90日間反復投与毒性試験

(資料No.T-21)

報告書作成年：1981年

試験動物：ビーグル犬、開始時6～8ヵ月齢、1群当り雌雄各6匹、対照群および最高用量群は、雌雄各2匹を回復試験群とした。

試験期間：投与期間6ヵ月間、回復試験1ヵ月間（1980年4月21日～1980年11月18日）

試験方法：メタラキシルを0、50、250および1000ppm含有する飼料を6ヵ月間自由に摂食させた。投与終了後、対照群と1000ppm投与群の雌雄各2匹は基礎飼料のみを1ヵ月間自由に摂食させた。

試験項目および試験結果：

一般状態；全動物について、一般状態、排泄および中毒症状等を毎日観察した。  
検体投与に関連すると考えられる所見および死亡例は認められなかった。

体重変化；週1回体重測定を実施した。  
各週の体重および1週間当たりの体重増加量については対照群と比較して有意差が認められなかった。

飼料摂取量および検体摂取量；飼料摂取量は週2回測定し平均してその週の1日当たり摂取量とした。  
飼料摂取量については群間での有意差は認められなかった。  
通算の平均検体摂取量 (mg/kg/day) は下記の通りであった。

投 与 量	雄	雌
50ppm	1.57	1.71
250ppm	7.80	7.41
1000ppm	30.63	32.36

眼科学的検査；投与開始前と投与6ヵ月後に全動物を対象にして眼検査およびシルマ試験を行なった。  
異常および変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始1週間前と投与開始後1ヵ月間隔で投与終了時まで全動物を対象にして、採血を行なった。回復試験群は回復試験終了時に採血した。

検査は、赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、APTT、プロトロンビン時間、白血球数、白血球百分率、メトヘモグロビン量、ハイイツ小体、網状赤血球数（貧血の疑いがある場合）について行なった。

統計学的有意差の認められた項目を表1に示す。

いずれの項目とも用量相関性が認められず、経時的に一貫した変化がみられないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

表1. 血液学的検査

項目	投与群		50ppm												250ppm															
	性別	検査時期(ヶ月)	雄						雌						雄						雌									
			1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6				
赤血球数																														
ヘマトクリット値																														
ヘモグロビン量																														
好塩基球																														
血小板数																														
プロトロンビン時間		96 ↓					96 ↓																							
APTT																														

項目	投与群		1000ppm																											
	性別	検査時期(ヶ月)	雄							雌																				
			1	2	3	4	5	6	回復後	1	2	3	4	5	6	回復後														
赤血球数				90 ↓	90 ↓				90 ↓																					
ヘマトクリット値				90 ↓	91 ↓				90 ↓																					
ヘモグロビン量				89 ↓	91 ↓				91 ↓																					
好塩基球																														
血小板数								173 ↑																						
プロトロンビン時間		94 ↓							94 ↓																					
APTT																														

統計解析：TukeyのHSD検定、↑↓：P<0.05、表中の数値は対照群に対する変動率(%)  
 \*：対照群の個体別値が全て0であり、250ppm投与群、3ヶ月時の雌の値は0.7±0.8であるため、増加傾向と考えられるが、変動率(%)は計算不可

生化学的検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象としてその血清を用いて総蛋白、アルカリフォスファターゼ(ALP)、GOT、GPT、乳酸脱水素酵素(LDH)、血糖、尿素窒素(BUN)、総ビリルビン、コレステロール、カルシウム、カリウムおよびナトリウムについて測定を行なった。  
統計学的有意差の認められた項目を表2に示す。

1000ppm投与群雌雄で投与4ヵ月以降に対照群と比較してALPの有意な高値を示した。このALPの有意な高値は回復期間中に回復した。  
その他の変動については用量相関性が認められず、経時的に一貫した変化がみられていないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

表2. 生化学的検査

項目	投与群	50ppm												250ppm											
	性別	雄						雌						雄						雌					
	検査時期(ヶ月)	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6
BUN																				76	74				73
総ビリルビン																									1000
カルシウム														94											
ナトリウム																									
カリウム																92									
LDH								44				42								56					
ALP																									

項目	投与群	1000ppm													
	性別	雄							雌						
	検査時期(ヶ月)	1	2	3	4	5	6	回復後	1	2	3	4	5	6	回復後
BUN								76	78						
総ビリルビン															
カルシウム															
ナトリウム						102									
カリウム				93											
LDH								59				51			
ALP				152	181	174					140	173	186		

統計解析：TukeyのHSD検定、↑↓：P<0.05  
表中の数値は対照群に対する変動率(%)



尿検査；投与開始1週間前と投与開始後2ヵ月間隔で採尿を行なった。回復試験群は屠殺前に採尿した。

蛋白、糖、比重、pH、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲンおよび沈渣について検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間および回復期間終了時に、全生存動物を対象にして、肝、腎、心、脳、陣、性腺、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、下垂体の臓器重量を測定した。また、体重比および脳重量比も算出した。

対照群と比較して有意差の認められた項目を下表に示す。

1000ppm投与群雌の肝重量脳重量比が有意な増加を示した。

50ppm投与群雄の腎重量および腎重量脳重量比が有意な増加を示したが、用量相関性が認められず検体投与による影響ではないと考えられた。

その他の臓器重量および相対重量には有意差は認められなかった。

性 別	雄				雌			
	投与群(ppm)	50	250	1000	回復後	50	250	1000
最終体重	104	100	103	76	105	99	101	93
肝重量								
体重比								
脳重量比							125 ↑	
腎重量	121 ↑							
体重比								
脳重量比	126 ↑							

統計解析：TukeyのHSD検定、↑↓：P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

肉眼的病理検査；投与期間および回復期間終了時に、全生存動物を対象にして検査を行なった。検体投与に関連した病変は認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間および回復期間終了時に全動物を対象にして、副腎、大動脈、骨髄、脳、盲腸、結腸、食道、眼、胆のう、心、腎、肝、肺、リンパ節、乳腺、筋肉、卵巣、脾、坐骨神経、下垂体、前立腺、唾液腺、骨格筋、皮膚、小腸、脊髄、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮を検査した。

250ppm投与群の雄1頭に組織球腫が認められたが、若齢犬によくみられる病変であり検体投与との関連性はないものと考えられた。

なお、雌の1000ppm投与群で肝重量脳重量比の増加が認められたが、病理組織学的には変化がなかった。

以上より1000ppm投与群のALPと肝重量脳重量比に対照群との差が認められたことから、無毒性量は250ppm（雄7.80 mg/kg/day、雌7.41 mg/kg/day）と判断された。

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

(7) 亜急性経皮投与毒性

メタラキシルの 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-22)

試験成績提出の除外

急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有するおそれがないと認められるため、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

メタラキシルの90日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-23)

試験成績提出の除外

急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められるため、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) 反復投与神経毒性試験

試験未実施

ラットを用いた 90 日間反復経口毒性試験からの考察で対応

(資料 No.T-24)

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

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

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

以上のことから、メタラキシルを投与したラットの90日間反復経口毒性試験（混餌投与）の試験成績において致死量以下の用量で神経毒性を示す所見がないこと、種々の長期投与試験の試験成績において神経毒性を示唆する所見がないこと、かつ既知神経毒性物質と化学構造に相関性がないことから、反復神経毒性試験は実施しなかった。

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

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

メタラキシルの反復投与遅発性神経毒性試験  
試験成績提出の除外

(資料 No.T-25)

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) 慢性毒性および発がん性

1) メタラキシルのイヌにおける慢性毒性試験

(資料 No. T-26)

報告書作成年：1984年

試験動物：ビーグル犬、1群当たり雌雄各6頭、開始時6ヵ月齢

試験期間：24ヵ月間（1980年11月18日～1982年11月18日）

試験方法：メタラキシルをゼラチンカプセルに封入し、0.8、8.0および80 mg/kg/dayとなるように1日1回、24ヵ月間にわたって強制経口投与した。  
対照群にはゼラチンカプセルのみ投与した。

試験項目および試験結果：

一般状態および死亡率；毎日動物の一般状態を観察し、異常があれば、その発見日、種類、程度および遷延時間を記録した。

80 mg/kg/day 投与群雌雄各4頭において、投与10～30分後に一過性の強直性痙攣および流涎が観察された。同群の雌雄各2頭に途中死亡がみられた。これらの変化は、検体投与による影響と考えられた。

80mg/kg/day 投与群の変化の個体別発現時期（週）を次表に示す。

<80mg/kg/day 投与群における変化の個体別発現時期（週）>

性別	雄				雌				
	20	21	23	24	19	20	21	22	23
強直性痙攣 及び流涎	1、10、19	50	11	4、11、13、 18、23、26、 81	3、37、78	/	1~3、 10~12、22、 27、34	24、52	1~3、8~10、 12~13、 15~17、23、 26~27、48
途中死亡	/	50	20	/	/	43	52*	/	/

\*床板が前方にスライドし、ケージとの間にできた隙間に両後肢がはさまれた状態で死後発見

8 および 0.8 mg/kg/day 投与群では検体投与による影響は認められなかった。  
試験終了時の死亡率は、対照群、0.8、8 および 80 mg/kg/day 投与群の雄で各々0、  
0、0 および 66.7%、雌で 0、0、0 および 66.7%であった。

体重変化；毎週 1 回全例について体重を測定した。

試験期間を通じて、いずれの投与群についても対照群と比較して有意差が認められ  
ず、検体投与による影響はないと考えられた。

飼料摂取量；毎日全例について飼料摂取量を測定し、1 日当りの飼料摂取量を算出した。

試験期間を通じて、いずれの投与群についても対照群との間に差は認められず、検  
体投与による影響はないと考えられた。

飲水量；試験開始前および投与 12、25、51、77、103 週時に、連続 3 日間にわたって、全  
例の飲水量を測定し、1 日当りの飲水量を算出した。

8.0 および 80 mg/kg/day 投与群において、雄の飲水量が対照群と比較してわずかに  
高値を示したが、個体別あるいは測定時期による差が大きく、一定した傾向は認  
められず、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

眼科学的検査；試験開始前および投与 4、13、26、52、78、103 週時に、全例を対象にして眼底  
検査を含む眼科学的検査を行なった。

試験期間を通じていずれの群にも異常な所見は認められなかった。

血液学的検査；試験開始前および投与 4、13、26、52、78 および 103 週時に、全例を対象とし  
て、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、血小板数、白血球数および  
白血球百分率について測定した。網状赤血球数を投与 26 週時以降測定した。ま  
た、MCV、MCH、MCHC を算出した。なお、採血は橈側皮静脈より行なった。  
統計学的有意差の認められた項目を表 1 に示す。

80 mg/kg/day 投与群雌雄において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量および赤血  
球数の有意な減少または減少傾向が認められた。これらの変化は 26 週以降、持  
続的に観察されたことから検体投与に関連した影響と考えられた。

80 mg/kg/day 投与群雄において、13、78 および 103 週時に MCHC の有意な増加が、  
認められたが、26 および 52 週時には有意差が認められず、一貫した変化を示さな  
かったことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

80 mg/kg/day 投与群雄において、52 および 103 週時に血小板数の有意な増加が認め  
られたが、4~26 週時および 78 週時には有意差が認められず、一貫した変化を示  
さなかったことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

0.8 および 8.0 mg/kg/day 投与群でみられた有意な変化についても用量相関性が認

められず、持続的に観察された変化ではないため、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 1. 血液学的検査

検査時期 投与量 (mg/kg/day)	開始前						4 週						13 週						26 週					
	0.8		8.0		80		0.8		8.0		80		0.8		8.0		80		0.8		8.0		80	
性別	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6
ヘマトクリット値		91																					110	86
ヘモグロビン量		91																					109	87
赤血球数																							87	
MCV													97		97									
MCH			97																					
MCHC													104		103	103								
白血球数	131																							
好中球		73											150											

検査時期 投与量 (mg/kg/day)	52 週						78 週						103 週					
	0.8		8.0		80		0.8		8.0		80		0.8		8.0		80	
性別	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
検査例数	6	6	6	6	4	4	6	6	6	6	4	4	6	6	6	6	4	4
ヘマトクリット値	108	87				83					88						78	
ヘモグロビン量	108	88				82											81	
赤血球数	107					83					87						77	
血小板数					153												134	
MCV				97														
MCH																	105	
MCHC											103						104	
白血球数		83		81		80							129					
好中球	138	80	145			73							133					
リンパ球			71															

統計解析：Student の t 検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

生化学的検査；試験開始前および投与 4、13、26、52、78 および 103 週時に全例を対象として  
 総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルカリフォスファターゼ (ALP)、尿素窒素 (BUN)、血糖、総コレステロール、乳酸脱水素酵素 (LDH)、GOT、GPT、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP)、総ビリルビン、直接ビリルビン、トリグ

リセライド、クレアチニン、尿酸、カルシウム、ナトリウムおよびカリウムについて測定した。なお、検査には血清を用いた。

統計学的有意差の認められた項目を表3に示す。

80 mg/kg/day 投与群雌雄で13あるいは26週以降に一貫してALP、GPTおよびアルブミンの有意な上昇が認められ、肝臓重量および体重比も有意に増加していたことから検体投与に関連した変化であると考えられた。また、アルブミンの増加に関連すると考えられる総蛋白、A/G比、カルシウムの上昇およびグロブリンの有意な低下が認められた。

8.0 mg/kg/day 投与群雄で13~103週の各検査時期にALPの有意な上昇が認められたが、表3に示すとおり、対照群および8.0 mg/kg/day 投与群雄の実測値が背景データの範囲内にあることから検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

8.0 mg/kg/day 投与群雄で4、13および103週の各検査時期GPTの有意な上昇が認められたが、用量相関性が認められない、あるいは投与期間との相関性がみられないことから検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他の有意な変化についても用量あるいは投与期間との相関性がみられないことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

表2. 生化学的検査

検査時期 投与量 (mg/kg/day)	開始前						4 週						13 週						26 週								
	0.8		8.0		80		0.8		8.0		80		0.8		8.0		80		0.8		8.0		80				
性別	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀			
検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	5	6			
総蛋白																								109 ↑			
アルブミン										107 ↑													106 ↑↑	121 ↑↑	119 ↑↑		
A/G										110 ↑↑														130 ↑↑↑	134 ↑↑		
ALP					86 ↓																		158 ↑	414 ↑	221 ↑↑		
BUN				119 ↑																							
血糖									106 ↑																90 ↓		
総コレステロール																									130 ↑		
LDH																									50 ↓		
GPT										135 ↑															186 ↑	213 ↑	
γ-GTP							84 ↓↓			84 ↓↓															132 ↑		
尿酸																									76 ↓↓	120 ↑	
カルシウム					96 ↓					96 ↓															94 ↓↓	109 ↑↑	
ナトリウム				98 ↓			99 ↓↓↓			98 ↓↓↓															98 ↓	98 ↓	102 ↑↑
カリウム																										91 ↓↓	
クレアチニン																										89 ↓	

統計解析：Student の t 検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.01、↑↑↑↓：P<0.001、  
表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

表2 生化学的検査 (続き)

検査時期	52 週						78 週						103 週					
	0.8		8.0		80		0.8		8.0		80		0.8		8.0		80	
投与量 (mg/kg/day)	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
検査例数	6	6	6	6	4	4	6	6	6	6	4	4	6	6	6	6	4	4
総蛋白					112 ↑↑↑	107 ↑					109 ↑↑							106 ↑
アルブミン	107 ↑				125 ↑↑↑	114 ↑	107 ↑				127 ↑↑↑	117 ↑↑	104 ↑					120 ↑
グロブリン											89 ↓		91 ↓					86 ↓↓
A/G					94 ↓↓		110 ↑				142 ↑↑↑	124 ↑↑	115 ↑					139 ↑↑↑
ALP			200 ↑		417 ↑				205 ↑		451 ↑				248 ↑			564 ↑
血糖						89 ↓							112 ↑		107 ↑			
総コレステロール									131 ↑						125 ↑			
LDH												53 ↓						
GPT					295 ↑						300 ↑	384 ↑	319 ↑	150 ↑			391 ↑	319 ↑
総ビリルビン													106 ↑	110 ↑				
直接ビリルビン												65 ↓						
トリグリセライド	165 ↑								131 ↑									
クレアチニン																	83 ↓	
尿酸	120 ↑		118 ↑↑															
カルシウム					111 ↑↑↑						110 ↑↑↑	108 ↑					109 ↑↑↑	
ナトリウム					102 ↑													103 ↑↑↑
カリウム												119 ↑↑						

統計解析: Student の t 検定、↑↓: P<0.05、↑↑↓↓: P<0.01、↑↑↑↓↓: P<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

表3. ALP 活性の背景データ、対照群および 8mg/kg/day 投与群 (雄) との比較

検査時期 (週)	13	26	52	78	104
雄ラットの背景データ* (検査動物数)	108~332 (24)	67~515 (24)	53~1032 (18)	42~424 (18)	43~440 (18)
対照群/雄 (検査動物数)	108~187 (6)	67~137 (6)	53~126 (6)	42~116 (6)	43~104 (6)
8.0 mg/kg/day 投与群/雄 (検査動物数)	130~259 (6)	92~246 (6)	87~294 (6)	58~243 (6)	77~329 (6)

\*: 1980~1983 年に本試験と同じ試験機関で実施されたビーグル犬を用いた慢性毒性試験の対照群の実測値

臓器重量；投与終了時に、全生存動物を対象にして、脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、前立腺、卵巣の重量および体重比を算出した。統計学的有意差の認められた項目を表4に示す。

80 mg/kg/day 投与群雄において、肝臓および腎臓の重量および体重比が増加し、80 mg/kg/day 投与群雌で肝臓の体重比の有意な増加が認められた。

8.0 mg/kg/day 投与群雄で前立腺の体重比の増加が認められたが、用量相関性がないことから投与に関連した影響ではないと考えられた。

その他に投与に関連した臓器重量の変化はみられなかった。

表4. 臓器重量

性別	雄			雌		
投与群 (mg/kg/日)	0.8	8.0	80	0.8	8.0	80
最終体重	110	97	99	98	98	99
肝臓	重量		↑↑ 158			
	体重比		↑↑↑ 158			↑↑ 154
腎臓	重量		↑↑ 135			
	体重比		↑ 138			
前立腺	重量					
	体重比		↑ 138			

統計解析：Student の t 検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.01、↑↑↑↓：P<0.01、表中の数値は対照群に対する変動率%

肉眼的病理検査；途中死亡動物および最終屠殺動物の全例を対象にして剖検し、体表、体腔、頭蓋腔および臓器（胸腔、腹腔、骨盤腔内）等を観察した。

80 mg/kg/day 投与群において、途中死亡および投与終了時屠殺動物で肝臓の腫大または肥大（雄6例中3例、雌6例中4例）が観察された。

病理組織学的検査；全例の動物については以下の臓器を病理組織学的に検査した。

脳、脊髄（頸部、胸部、腰部）、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、胸腺または胸腺部分、甲状腺・上皮小体、副腎（両側）、口蓋扁桃、脾、骨・骨髄（胸骨、大腿骨、肋骨）、リンパ節（頸部、腸間膜）、心、大動脈、舌、口腔粘膜、唾液腺、咽頭、食道、胃（噴門部、胃底部、幽門部）、肝臓、胆嚢、脾臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、気管、肺（主気管支を含む）、横隔膜、腎臓、膀胱、精巣、精巣上部、前立腺、陰茎、卵巣、卵管、子宮（子宮角、体部、頸管部）、膈、眼球および付属腺（視神経を含む）、骨格筋（大腿部）、皮膚（腰背部）、乳腺（腹部）および肉眼的異常部位（正常組織との境界部も含める）。

結果を表5に示す。

検体投与に関連した病理組織所見は認められなかった。

80 mg/kg/day 投与群雌雄において、肝臓で軽度の局所性細胞浸潤、小葉間結合組織増生あるいは星状細胞褐色色素沈着等が散見されたが、いずれも有意な増加を示さなかった。

以上の結果から 80 mg/kg/day 投与群雌雄において、検体の影響と思われる中毒症状および死亡、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数の低下、ALP、GPT、アルブミンの上昇、肝臓重量あるいは体重比の増加が認められた。

8.0 mg/kg/day 投与群雄で ALP の有意な上昇が認められたが、実測値が背景データの範囲内にあること、肝臓重量および体重比の有意な変化が認められていないこと、病理組織学的検査において肝臓に異常な所見が認められていないことから検体投与に関連した変化ではないと考えられた。また、8.0 mg/kg/day 投与群雄で GPT の有意な上昇が認められたが、用量相関性が認められない、あるいは投与期間との相関性がみられないことから検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

これらのことから、メタラキシルの無毒性量は雌雄とも 8.0 mg/kg/day であると考えられる。

表5-1 病理組織学的検査

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	0.8	8.0	80.0	0	0.8	8.0	80.0
検査例数		6	6	6	4 (2)	6	6	6	4 (2)
肝	炎症性細胞浸潤	1	2	1	2	2	2	2	3
	グリソン鞘炎	0	0	0	(1)	0	1	0	2
	小葉間結合組織増生	0	0	0	2	0	0	0	0
	星状細胞褐色色素沈着増加	0	0	0	2	0	0	0	0
	肝細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
	胆管周囲炎	0	0	1	0	0	0	1	1
	肝線維症	0	0	1	0	0	1	1	0
	肉芽形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	(1)	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	(1)
	死後変化	0	0	0	(1)	0	0	0	(1)
腎	間質性腎炎	0	1	0	0	0	0	0	1
	糸球体腎炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	炎症性細胞集簇	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	1
	腎盂炎	1	1	0	0	0	1	0	0
	うっ血	0	0	0	(1)	0	0	0	0
	ヘレン尿管上皮空胞化	0	0	0	0	0	0	1	1
脾	白脾腫大	0	0	0	0	0	0	1	0
	ガムナー・ギャンジー小結節	1	1	0	1	2	1	1	0
	うっ血	1	2	0	0	0	1	2	(1)
心	心筋炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	冠動脈炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	(1)	0	0	0	0
肺	肺炎	1	0	0	1	0	0	0	0
	気管支肺炎	0	0	0	0	1	1	2	1
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	異物性肉芽腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	(2)
	出血	0	0	0	(2)	0	0	0	0
胸腺	腺管遺残	1	1	0	2	1	0	1	0
	出血	0	0	0	(2)	0	0	0	(2)
リンパ節	リンパ節炎	2	2	1	(1)	1	0	1	2
	洞拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	(1)
	死後変化	0	0	0	(1)	0	0	0	0

統計解析：Fisher's exact test、有意差なし

( ) は死亡動物および発現数



表5-2 病理組織学的検査 (続き)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	0.8	8.0	80.0	0	0.8	8.0	80.0
検査例数		6	6	6	4 (2)	6	6	6	4 (2)
舌	舌炎	0	0	0	0	1	0	1	0
唾液腺	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	(1)
	唾液腺炎	0	0	0	0	0	0	1	0
胃	粘膜壊死	0	0	0	0	0	0	0	1
十二指腸	うっ血	0	0	0	(1)	0	0	0	(1)
脾	脾炎	0	0	0	0	0	0	0	1
	出血	0	0	0	0	0	0	0	(1)
胆のう	胆のう炎	0	0	0	0	0	0	0	2
	リンパろ胞腫大	0	0	1	1	0	0	0	0
	のう胞形成	1	0	0	0	1	0	0	0
精巣	精細管萎縮	0	0	1	0	/			
	小円形細胞集簇	0	1	0	0				
	出血	1	0	0	0				
精巣上体	小円形細胞集簇	0	2	1	0				
前立腺	前立腺炎	0	0	1	0				
精索	動脈炎	0	0	1	0				
下垂体	のう胞形成	3	0	1	1				
甲状腺	甲状腺炎	1	0	0	0	2	0	0	0
	明細胞過形成	1	1	1	0	3	2	2	1
上皮小体	のう胞形成	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
副腎	うっ血	0	0	0	0	0	0	0	(1)
脊髄	石灰沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
皮膚	毛のう周囲炎・皮膚炎	0	0	0	(1)	1	1	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	(1)
肋骨	骨化遅延	1	0	0	0	0	0	0	0
内涙腺	内涙腺炎	0	1	0	0	0	0	0	0

統計解析: Fisher's exact test、有意差なし

( ) は死亡動物および発現数

2) メタラキシルのラットにおける慢性毒性および発がん性試験

(資料 No. T-27)

報告書作成年： 1980 年

検体の純度：93% (投与 1~70 週時)、94.6% (投与 71~105 週時)

試験動物：CD 系ラット、開始時 5 週齢、1 群雌雄各 80 匹

試験期間：24 ヶ月間 (1977 年 9 月 28 日~1979 年 10 月)

試験方法：メタラキシルを 0、50、250 および 1250ppm 含有した飼料を 24 ヶ月間摂食させた。

試験項目および試験結果：

一般状態；一般状態および生死を 1 日 2 回毎日観察した。また、週に 1 回身体検査、触診を行った。

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

死亡率は対照群、50、250 および 1250ppm 投与群の雄でそれぞれ 71、56、69 および 60%、雌で 56、63、61 および 66%であった。

体重変化；投与開始 13 週間は週 1 回、16 週からは 4 週間隔で個体別に体重を測定した。これに 26 週と 78 週を追加した。

対照群と投与群の間に有意差が認められず、検体投与による影響はないと考えられた。

飼料摂取量および食餌効率；飼料摂取量はケージ毎に投与開始後 13 週間は毎週、16 週以降は 4 週間隔で測定し、これに 26 週と 78 週を追加した。さらに食餌効率も算出した。

飼料摂取量および食餌効率とも対照群と差がなく投与による影響はないと考えられた。

検体摂取量；飼料摂取量および投与濃度から 1 日当りの検体摂取量を算出した。

算出した検体摂取量 (mg/kg/day) を下表に示す。

投与量	雄	雌
50ppm	1.9	2.2
250ppm	9.4	11.1
1250ppm	46.6	55.1

飲水量；飲水量を目視で毎日観察した。

毎日の観察結果から、いずれの群の飲水量も同等と推定され、投与による影響はないと考えられた。

眼科学的検査；試験開始前に全動物について投与 13、26、51、78 および 102 週時に対照群 および 1250ppm 投与群の動物を対象にして両眼を観察した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

血液学的検査；投与 13、25、51、78 および 104 週時に各群雌雄各 10 匹を対象としてヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分率、ヘマトクリット値、網状赤血球数（投与 51 週時を除く）およびプロトロンビン時間を検査し MCHC および MCV を算出した。採血は眼窩静脈叢より行なった。

統計学的に有意差のみられた項目を表 1 に示す。

いずれの有意な変化についても用量および投与期間との相関性が認められないことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 1. 血液学的検査

投与量	50 ppm										250 ppm											
	雄					雌					雄					雌						
性別																						
検査項目	検査週	13	25	51	78	104	13	25	51	78	104	13	25	51	78	104	13	25	51	78	104	
ヘモグロビン量																						
赤血球数																						
網状赤血球数				100 ↓																		
MCV								102 ↑														
白血球数			127 ↑															73 ↓↓				
好中球		200 ↑																				
リンパ球																		73 ↓↓		132 ↑		
単球																						
プロトロンビン時間														95 ↓								

統計解析：多重 t 検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓↓：P<0.01  
表中の数値は対照群に対する変動率%

表 1. 血液学的検査 (続き)

投与量	1250 ppm										
性別	雄					雌					
検査項目	検査週	13	25	51	78	104	13	25	51	78	104
ヘモグロビン量			104 ↑								
赤血球数					105 ↑						
網状赤血球数											
MCV											
白血球数											
好中球								171 ↑			
リンパ球											
単球								400 ↑↑			
プロトロンビン時間								92 ↓↓			

統計解析：多重 t 検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓↓：P<0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率%

生化学的検査；血液学的検査と同様の条件で、投与 13、25 週時には血清を、それ以降は血漿を用い、尿素窒素 (BUN)、血糖、総蛋白、蛋白分画、アルカリフォスファターゼ (ALP)、GPT、GOT、ナトリウムおよびカリウムを検査した。

統計学的に有意差のみられた項目を表 2 に示す。

投与 13 週時に GPT の有意な低下および総蛋白の有意な減少が全投与群雌で、投与 25 週時に GOT の有意な低下が 250ppm 以上の投与群雄で、投与 51 週時にアルブミンの有意な低下が全投与群雌で認められたが、いずれも 51~104 週時までには回復し、104 週時の GPT、GOT およびアルブミンについては対照群と投与群の間で有意差が認められず、一貫した変化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。総蛋白については、104 週時にも 50ppm 投与群で有意な減少が認められたが、104 週時の 250 および 1250ppm 投与群では有意差が認められなかったことから、用量相関性がなく、投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他の有意な変化についても明らかな用量相関性が認められなかったことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 2. 生化学的検査

投与量		50 ppm										250 ppm																																										
性別		雄					雌					雄					雌																																					
検査週		13	25	51	78	104	13	25	51	78	104	13	25	51	78	104	13	25	51	78	104																																	
検査項目																																																						
ALP																																																						
GPT																																																						
GOT																																																						
BUN																																																						
血糖																																																						
総蛋白																																																						
アルブミン																																																						
蛋白 分 画	α <sub>1</sub> グロブリン	80 ↓	85 ↓↓	119 ↑						85 ↓	110 ↑	120 ↑↑						122 ↑	73 ↓↓						85 ↓	120 ↑																												
	α <sub>2</sub> グロブリン	150 ↑↑																									125 ↑	83 ↓																113 ↑										
	βグロブリン																									86 ↓											88 ↓											86 ↓	79 ↓↓↓					
	γグロブリン																									75 ↓											80 ↓											77 ↓↓						
ナトリウム																																																						
カリウム		107 ↑↑																									108 ↑	108 ↑																108 ↑										

投与量		1250 ppm												
性別		雄					雌							
検査週		13	25	51	78	104	13	25	51	78	104			
検査項目														
ALP		77 ↓↓												
GPT							77 ↓↓↓	60 ↓				144 ↑		
GOT							82 ↓	65 ↓						
BUN		84 ↓↓	91 ↓									115 ↑		
血糖														
総蛋白														
アルブミン														
蛋白 分 画	アルブミン	122 ↑	80 ↓	85 ↓↓									127 ↑↑	
	α <sub>1</sub> グロブリン			120 ↑↑				80 ↓						
	α <sub>2</sub> グロブリン						86 ↓	86 ↓	116 ↑↑					
	βグロブリン	129 ↑	150 ↑									77 ↓↓		
γグロブリン				98 ↓↓↓									103 ↑↑	

統計解析：多重t検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓↓：P<0.01、↑↑↑↓↓↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%

尿検査；投与 13、26、52、78 および 103 週時に各群雌雄各 10 匹を対象にして採尿し、尿量、pH、比重、還元物質、糖、蛋白、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノ、潜血、沈渣（上皮細胞、多形核白血球、単核白血球、赤血球、円柱、その他の異常）の検査を行なった。

いずれの検査項目についても投与群と対照群で同等であり、検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；投与 55 週時に各群雌雄各 10 匹、投与 105 週時に全生存動物を対象として、脳、心、肝、腎（投与 105 週時のみ）、副腎、精巣（精巣上体を含む）の臓器重量を測定した。また体重比および脳重量比を算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

肝重量の体重比の増加が投与 55 週時に 1250ppm 投与群の雌で、投与 105 週時に 250ppm 以上の投与群の雄で、1250ppm 投与群の雌に有意な増加が認められ、投与による影響と考えられた<sup>注)</sup>。

その他の有意な変化については、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ではないと考えられた。

性 別	雄						雌					
	55			105			55			105		
検査時期 (週)	50	250	1250	50	250	1250	50	250	1250	50	250	1250
最終体重	108	107	104	95	92	97	99	91	89	106	102	94
心 脳重量比			↑111									
肝 体 重 比					↑↑119	↑↑116			↑↑116			↑↑122
副 重 量										↑134		
腎 脳重量比										↑133		

統計解析：多重 t 検定、↑↓：P<0.05、↑↑↓↓：P<0.01、↑↑↓↓↓：P<0.01、  
表中の数値は対照群に対する変動率%

骨髓塗抹検査；投与 55 週時の中間屠殺例および投与 97 週時までの切迫屠殺例について検査したが、特記すべき変化はなかった。

血液塗抹検査；投与 105 週時の最終屠殺例について検査したが、特記すべき変化はなかった。

注)：食品安全委員会における第 46 回農薬専門調査会幹事会 (2008 年 12 月 9 日) で、250ppm 投与群雄の肝の体重比増加は、同群の生化学的検査における肝に関連した検査項目および肝の病理組織学的検査において投与による影響が認められなかったことから、投与による影響ではないと評価された。

肉眼的病理検査；途中死亡例、投与 55 週時の中間屠殺例、投与 105 週時の最終屠殺動物を対象にして検査した。

いずれの病変についても対照群と投与群との間に差は認められず、投与による影響はないと考えられた。

病理組織学的検査；全動物を対象にして、副腎、大動脈弓、骨髓（投与 97 週時以降）、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼と視神経、ハーダー腺、心、回腸、空腸、腎、肝、肺と主気管支、リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺、食道、卵巣、膵、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾、胸骨、胃、精巣、甲状腺と上皮小体、腫瘤、腫瘍と所属リンパ節、気管、膀胱、子宮頸部（投与 97 週時以降）、子宮について検査した。

#### 非腫瘍性所見

主な非腫瘍性病変を表 3 に示す。

#### 投与 0～52 週時の死亡例

認められた変化については、発生頻度に有意差が認められず、用量相関性もみられないため、投与による影響ではないと考えられた。

#### 投与 55 週時の中間屠殺例

肝の小葉周辺帯の大滴脂肪性空胞化の頻度と重症度が雌で増加した。

1250ppm 投与群雌雄で肝の小葉周辺帯の淡明な腫大が多くみられ、雌の方がより重度であったが、発生頻度に有意差が認められず、これらは投与 53 週時以降の死亡例および最終屠殺例では認められなかったことから、偶発的な変化であり、投与による影響ではないと考えられた。

投与群 (ppm)			雄				雌			
			対照群	50	250	1250	対照群	50	250	1250
検査動物数			10	10	10	10	10	10	10	10
肝	小葉周辺帯の大滴脂肪性空胞化	軽度	1	0	2	1	0	1	1	4
		中等度	0	1	1	2	0	0	4	3
		重症	0	1	0	1	0	3	3	2
	小葉周辺帯の淡明な腫大	軽度	0	0	2	7	0	1	2	2
		中等度	0	0	0	1	0	0	0	3
		重症	0	0	0	0	0	0	0	2

統計解析：Fisher's exact test

#### 投与 53 週時以降の死亡例

統計学的に有意差のある病変が散見されたが、いずれも用量相関性がないか、あるいは、0～52 週時および 55 週の中間屠殺時には、有意差が認められず、一貫した変化ではないため、投与の影響ではないと考えられた。

### 最終屠殺動物

統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

1250ppm 群雄で脊髄神経根の神経線維の変性の発生頻度が有意に減少し、雌で腎の巣状性石灰化の発生頻度が有意に増加した。

投与群 (ppm)	雄				雌			
	対照群	50	250	1250	対照群	50	250	1250
検査動物数	20	31	22	28	32	26	28	24
腎の巣状性石灰化	0	1	0	0	0	4	3	5*
脊髄神経根の 神経線維の変性	9	9	5	4*	4	0	1	0

統計解析：Fisher's exact test、\*：P<0.05

### 腫瘍性所見

すべての腫瘍の分布、集計を表 4 に示す。

#### 投与 52 週時までの死亡例、投与 55 週時の中間屠殺例

少数の腫瘍が散見されたが、有意差および用量相関性が認められず、投与との関連性はないと考えられた。

#### 投与 53 週時以降の死亡例

腫瘍としては、膵のラ氏島腺腫、外分泌腺腺腫、下垂体腺腫、甲状腺傍ろ胞（傍ろ胞）腺腫、副腎褐色細胞腫、精巢の間質細胞腫、皮膚（皮下）の良性、または悪性の間葉系腫瘍などが比較的多く認められたが、いずれも発生頻度に有意差が認められず、投与との関連性はなかった。

### 最終屠殺動物

皮膚、皮下の上皮性および間葉系の腫瘍、乳腺の線維、上皮性腫瘍、甲状腺傍ろ胞腺腫、副腎の良性褐色細胞腫等が比較的多く認められた。発生頻度が有意に増加したものは、50ppm 投与群雄の膵ラ氏島腺腫および 1250ppm 投与群雌の下垂体腺腫（合計では有意差なし）であった。いずれの腫瘍性病変とも明確な用量相関性が認められず、投与による影響ではないと考えられた。

各時期の腫瘍数を合計した全体の頻度では、甲状腺の傍ろ胞腺腫が 250ppm 投与群雌で統計学的に有意に増加した（対照の発生頻度 2.5% に対し 12.5%）。しかし、同週齢における蓄積対照群で 7.5% (21/280) の発生が記録されている。したがって、この発生は偶発的なもので投与による影響ではないと考えられた。



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

性 別		雄				雌			
投与群(ppm)	対照群	50	250	1250	対照群	50	250	1250	
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	
脂肪性空胞化発生数	軽 度	25	23	23	32	29	30	32	26
	中等度	9	15	24*	4	19	30	40**	37**
	重 度	1	3	2	5	5	9	8	9

統計解析： $\chi^2$ 検定、\*：P<0.05、\*\*：P<0.01

以上の結果から、雄の 250ppm 以上と雌の 1250ppm 投与群において肝重量体重比の増加が認められたことから、本試験の無毒性量は 50ppm (雄 1.9 mg/kg/day、雌 2.2 mg/kg/day) と考えられる。また、発がん性はないものと考えられる<sup>注)</sup>。

なお、申請者は雌の 250ppm 以上の投与群で肝細胞の脂肪性空胞化が検体投与により発生するものと考えられる。

注)：食品安全委員会における第 46 回農薬専門調査会幹事会 (2008 年 12 月 9 日) で本試験における 250ppm 投与群雄の肝の体重比増加は、同群の生化学的検査における肝に関連した検査項目および肝の病理組織学的検査において投与による影響が認められなかったことから、投与による影響ではないと判断され、雄の無毒性量は 250ppm (9.4mg/kg/day) と評価された。したがって、本試験における無毒性量は、雄で 250ppm (9.4mg/kg/day)、雌で 50ppm (2.2mg/kg/day) となった。

表 3-1. 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 雄

死亡、屠殺の時期の区分		0~52 週				55 週				53~105 週				105 週			
投与量	ppm	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250
	mg/kg/day	0	1.9	9.4	46.6	0	1.9	9.4	46.6	0	1.9	9.4	46.6	0	1.9	9.4	46.6
検査例数		6	3	2	6	10	10	10	10	44	36	46	36	20	31	22	28
副腎	広汎な皮質蒼白化	3	1	2	4	7	8	8	9	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮質出血変性	0	0	0	0	0	0	0	0	9	6	8	2	3	4	5	3
心	慢性心筋炎	2	0	0	0	0	2	6	1	25	24	21	20	12	23	14	22
腎	腎症	1	2	0	3	7	10	6	7	40	35	42	31	20	31	22	27
	水腎症	1	0	0	0	1	0	0	2	11	15	14	8	3	3	2	8
	皮質嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	4	10	8	3	2	3	3	8
肝	肝細胞空胞化 <sup>a)</sup>	1	1	1	1	5	6	3	4	18	14	29	16	11	20	16	20
	胆管増生	0	0	0	1	1	3	3	3	4	3	6	6	6	4	4	11
	慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	12	10	10	14	8	8	14	13
	細胞変性巣	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2	3	5	4	3	7	7
肺	気管支周囲のリンパ様過形成	2	1	1	0	6	8	8	6	39	33	42	35	18	30	21	27
	血管周囲のリンパ球浸潤	1	0	2	1	8	7	9	8	22	25	25	27	16	21	18	21
	肺胞内マクロファージの浸潤	0	0	0	0	0	4	4	2	3	3	2	9	2	6	5	5
	充血	1	0	0	0	0	0	1	1	6	6	8	7	2	5	3	2
乳腺	過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	24	20	25	18	8	11	12	11
	分泌活性	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	8	4	3	4	2	3
	乳 瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2	1	1	0	3	2
膵	腺房変性	1	0	0	0	3	0	0	3	4	9	8	9	4	6	6	8
動脈周囲炎		0	0	0	0	0	0	0	0	14	11	24	9	4	8	10	11
脊髄	神経線維の変性(神経根)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	1	9	9	5	4*
脾	ヘモジデリン沈着	2	2	1	4	9	6	1	5	10	5	3	4	0	3	2	0
精巣	萎 縮	0	0	0	0	0	0	0	0	2	9*	10*	9*	3	5	5	8
胸腺	退行/退縮	0	0	0	0	0	0	0	0	19	12	14	14	19	29	21	25
検査例数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	11	9	16
咽頭	上皮下のリンパ球浸潤 <sup>b)</sup>	/				/				/				10	11	9	15
鼻	涙管上皮下のリンパ球浸潤 <sup>b)</sup>	/				/				/				5	4	4	5

統計解析：Fisher の直接確率法、\*：P<0.05

- a) 投与 55 週時までの空胞化は、脂肪性空胞化のみを採用した。  
 b) 咽頭上皮下のリンパ濾胞における所見と咽頭上皮下におけるリンパ球浸潤を同一視した。鼻涙管皮下についても同様とした。

表 3-2. 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 雌

死亡、屠殺の時期の区分		0 ~52 週				55 週				53~105 週				105 週			
投与量	ppm	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250
	mg/kg/day	0	2.2	11.1	55.1	0	2.2	11.1	55.1	0	2.2	11.1	55.1	0	2.2	11.1	55.1
検査例数		0	2	4	4	10	10	10	10	38	42	38	42	32	26	28	24
副腎	広汎な皮質蒼白化	0	1	4	2	9	10	10	8	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮質出血変性	0	0	0	0	2	2	1	4	31	30	19	22	27	21	27	21
心	慢性心筋炎	0	0	0	0	0	0	0	1	11	8	3	6	14	13	13	14
腎	腎 症	0	1	1	2	8	8	6	8	29	31	33	34	26	22	23	20
	水腎症	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	3	0	1	3	2	1
	皮質嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	1	0	3	0
肝	肝細胞空胞化 <sup>a)</sup>	0	2	2	4	3	7	9	9	31	33	40	35	19	27	29	24
	胆管増生	0	0	0	0	3	1	0	1	6	11	6	9	10	8	10	5
	慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	14	17	13	17	9	5	9	5
	細胞変性巣	0	0	0	0	0	0	0	0	4	5	1	4	6	11	6	6
肺	気管支周囲のリンパ様過形成	0	1	2	2	9	8	8	8	32	42**	37	37	31	25	28	23
	血管周囲のリンパ球浸潤	0	0	2	1	8	5	8	8	25	29	25	23	23	21	21	13
	肺胞内マクロファージの浸潤	0	0	1	0	2	1	1	2	9	5	2	1	3	4	4	4
	充 血	0	0	0	0	0	1	0	0	5	4	2	8	5	9	6	2
乳腺	過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	33	40	35	36	29	24	27	20
	分泌活性	0	0	0	0	0	0	0	0	26	29	26	17*	16	16	17	16
	乳 瘤	0	0	0	0	1	2	3	2	15	13	19	8	8	9	6	9
膵	腺房変性	0	0	0	0	3	0	1	0	2	1	1	3	5	3	0	3
動脈周囲炎		0	0	0	0	0	0	0	0	1	4	2	3	4	1	2	2
脊髄	神経線維の変性(神経根)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	0
脾	ヘモジデリン沈着	0	2	3	1	10	10	8	10	13	18	20	15	9	5	9	6
胸腺	退行/退縮	0	0	0	0	0	0	0	0	13	15	8	12	31	26	27	24
検査例数		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	10	11	11
咽頭	上皮下のリンパ球浸潤 <sup>b)</sup>	/				/				/				9	10	11	11
咽頭	上皮下のリンパ球浸潤 <sup>b)</sup>	/				/				/				5	7	3	6

統計解析：Fisher の直接確率法、\*：P<0.05、\*\*：P<0.01

a) 投与 55 週時までの空胞化は、脂肪性空胞化のみを採用した。

b) 咽頭上皮下のリンパ濾胞における所見と咽頭上皮下におけるリンパ球浸潤を同一視した。鼻涙管皮下についても同様とした。

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

表 4-1. 病理組織学的検査 腫瘍性病変 雄

死亡, 屠殺の時期の区分		0~52週+55週				53~105週				105週				計			
投与量	ppm	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250
	mg/kg/day	0	1.9	9.4	46.6	0	1.9	9.4	46.6	0	1.9	9.4	46.6	0	1.9	9.4	46.6
検査例数		16	13	12	16	44	36	46	36	20	31	22	28	80	80	80	80
皮膚・皮下	乳頭腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	2	1	1	2	1	1	2	2	3	2
	角化棘細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	2	1	2	1	3	2	1	3	5	3	3	4
	皮質腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	毛嚢上皮腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 <sup>B</sup>	2	0	0	0	7	8	7	8	6	7	0*	8	15	15	7	16
	脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	6	3	2	2	6	8	4	3	12	11	6	5
	線維脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	早期癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	基底細胞癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	扁平上皮癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	2	0	1	1	4	0
	線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	1	5	1	5	5	1	1	2	1	6	2	7	7
	多形細胞肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨形成型線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	組織球性肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
乳腺	線維上皮腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	3	3	4	1	1	0	1	1	4	3	5	2
	乳癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾	ラ氏島腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	3	0	1	0	0	7*	2	2	3	7	3	2
	外分泌腺腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	2	4	4	2	2	0	2	2	4	4	6	4
肝	脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	胆管腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0	3
肺	腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腎	皮質腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎芽細胞腫 <sup>M</sup>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
下垂体	腺腫 <sup>B</sup>	1	0	1	1	27	17	24	16	7	15	12	11	35	32	37	28
	癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上皮小体	腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
甲状腺	ろ胞腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	5	3	3	7	1	3	2	4	6	6	5	11
	傍ろ胞腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	2	1	4	3	2	0	1	1	4	1	5	4
副腎	皮質腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	1	2	1	1
	褐色細胞腫 <sup>B</sup>	0	1	0	0	4	4	6	7	4	1	5	8	8	6	11	15
	皮質腺癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃	腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
精巣	間質細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	3	4	0	1	0	0	0	4	3	4	0	5

統計解析: Fisher の直接確率法、\*: P<0.05、B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

表 4-1. 病理組織学的検査 腫瘍性病変 雄 (前頁の続き)

死亡、屠殺の時期の区分		0～52 週 + 55 週				53～105 週				105 週				計			
投与量	ppm	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250
	mg/kg/day	0	1.9	9.4	46.6	0	1.9	9.4	46.6	0	1.9	9.4	46.6	0	1.9	9.4	46.6
検査例数		16	13	12	16	44	36	46	36	20	31	22	28	80	80	80	80
血管	血管腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	1	2
	血管肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
脳	髄膜腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	星状細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	1	3
	乏突起膠細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	上衣細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腔	線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
<sup>1)</sup> 腹腔	脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
十二指腸	線維腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<sup>2)</sup> 悪性リンパ腫 <sup>M</sup>		1	0	1	0	4	2	0	0	0	2	0	0	5	4	1	0
<sup>2)</sup> 顆粒球白血病 <sup>M</sup>		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
悪性腫瘍数		2	0	1	1	11	6	10	8	2	4	6	2	15	10	17	11
良性腫瘍数		3	1	1	1	66	52	64	55	35	48	29	52	104	100	94	108
総腫瘍数		5	1	2	2	77	58	74	63	37	51	35	54	119	110	111	119
悪性腫瘍動物数		2	0	1	1	10	6	9	7	2	4	6	3	14	10	16	11
良性腫瘍動物数		3	1	1	0	30	24	30	27	18	25	13	20	51	50	44	47
腫瘍動物数		5	1	2	1	40	30	39	34	20	29	19	23	65	60	60	58

統計解析：Fisher の直接確率法、B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

1)：報告書の本文中では、悪性リンパ腫に顆粒球白血病を含めている。

2)：報告書の本文中では、腹腔の脂肪腫および線維肉腫を皮下の腫瘍に含めている。

表 4-2. 病理組織学的検査 腫瘍性病変 雌

死亡、屠殺の時期の区分		0~52週+55週				55~105週				105週				計			
投与量	ppm	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250
	mg/kg/day	0	2.2	11.1	55.1	0	2.2	11.1	55.1	0	2.2	11.1	55.1	0	2.2	11.1	55.1
検査例数		10	12	14	14	39	42	39	42	31	26	27	24	80	80	80	80
皮膚・皮下	乳頭腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
	皮質腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛嚢上皮腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	線維腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	0	2	2	3	2	1	3	3	2	3
	脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	2	1	2	0	2	0	3	0	4	1
	線維脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	早期癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	3	2	1	0	2	0	1	0	5	4	2
	多形細胞肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨形成型線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	組織球形肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乳 腺	線維上皮腫 <sup>B</sup>	0	0	1	0	28	28	23	20*	20	20	20	19	48	48	44	39
	乳 癌 <sup>M</sup>	0	0	1	0	3	5	4	8	2	3	1	2	5	8	6	10
膵	ラ氏島腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	2	0	0	1	3	2	1	1	5	2	1	2
	外分泌腺腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2
肝	脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	肝細胞癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
肺	腺 腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎	皮質腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1	2	0	0
	腎芽細胞腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
下垂体	腺 腫 <sup>B</sup>	3	4	2	2	25	34	26	29	18	15	15	21*	46	53	43	51
	癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0	0	2	1	1	0
上皮小体	腺 腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	ろ胞腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	2	0	0	0	1	1	0	0	3	1	0	0
	傍ろ胞腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	4	5	0	2	3	5	5	2	7	10	5
副 腎	皮質腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	1	2	2	0	1
	褐色細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0
	皮質腺癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
胃	腺 腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
卵 巢	顆粒膜細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

統計解析：Fisherの直接確率法、\*：P<0.05、B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

表 4-2. 病理組織学的検査 腫瘍性病変 雌 (前頁の続き)

死亡, 屠殺の時期の区分		0~52 週 + 55 週				55~105 週				105 週				計			
投与量	ppm	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250
	mg/kg/day	0	2.2	11.1	55.1	0	2.2	11.1	55.1	0	2.2	11.1	55.1	0	2.2	11.1	55.1
検査例数		10	12	14	14	39	42	39	42	31	26	27	24	80	80	80	80
子宮	線維腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	平滑筋腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
	平滑筋線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血管	血管腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	血管肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	髄膜腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	星細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	星状細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乏突起膠細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胸腔	線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
腹腔	脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
十二指腸	線維腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
悪性リンパ腫 <sup>M</sup>		0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3
顆粒球白血病 <sup>M</sup>		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性腫瘍数		0	0	1	0	6	8	9	14	4	7	1	4	10	15	11	18
良性腫瘍数		3	4	3	2	68	73	60	57	48	50	42	49	119	127	105	108
総腫瘍数		3	4	4	2	74	81	69	71	52	57	43	53	129	142	116	126
悪性腫瘍動物数		0	0	1	0	6	7	9	14	4	6	1	4	10	13	11	18
良性腫瘍動物数		3	4	3	2	32	35	29	28	24	20	24	20	59	59	56	50
腫瘍動物数		3	4	4	2	38	42	38	42	28	26	25	24	69	72	67	68

統計解析: Fisher の直接確率法、B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍

3) メタラキシルのマウスにおける発がん性試験

(資料 No.T-28)

報告書作成年：1980年

試験動物：スイス系 ICI Alderley Park 系マウス、開始時4～5週齢、1群雌雄各60匹

試験期間：24ヵ月（1978年1月4日～1980年1月10日）

試験方法：メタラキシルを0、50、250および1250ppm含有した飼料を24ヵ月間摂食させた。

試験項目および試験結果：

一般状態；投与3～29週時は毎日1回、その他は開始時から終了時まで毎日2回、観察を行なった。また週1回触診を行なった。

投与54～57週時、64～67週時に軽度の感染症が見られた。腫脹が雌雄の乳腺、リンパ節、雄の包皮腺に多くみられたが、いずれも対照群と投与群で発現率に差は認められなかった。

死亡率は投与78週時までは各群とも50%以下であったが、投与104週時には0、50、250および1250ppm群について雄で92%、90%、90%、83%、雌で87%、87%、92%、90%であった。死因の主なものとしては悪性リンパ腫、加齢による腎障害が考えられた。各時期の死亡率については群間差が認められず、検体投与に関連した影響はないと考えられた。

体重変化；投与開始時とそれ以降14週時までは毎週、次の40週時までは1ヵ月毎に、その後は1週間毎に測定を行なった。なお、雄の1250ppm投与群で体重に変化がみられたことから、対照群と1250ppm投与群の雄各20匹について投与32週時から52週時までは2週間毎に測定を行なった。

体重変化を表1に示す。

1250ppm投与群の雄で投与11～30週時に体重増加抑制が認められ、18～62週時まで、有意な低値を示した。

その他には検体投与による変化は認められなかった。



表 1. 体重変化

性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	50	250	1250	50	250	1250
0 週	100	100	100	100	95	95
7 週	100	100	100	100	100	100
11 週	98	96	96	100	100	100
18 週	97	98	95 ↓	98	100	100
26 週	97	102	94 ↓↓	99	100	102
30 週	97	100	91 ↓↓	100	100	100
34 週	97	100	91 ↓↓	98	100	98
38 週	97	100	92 ↓↓	98	98	97
42 週	97	101	92 ↓↓	98	98	97
46 週	99	101	93 ↓	98	98	98
50 週	99	103	93 ↓	98	100	100
54 週	99	104	92 ↓	100	98	97
58 週	100	103	93 ↓	102	102	98
62 週	97	101	91 ↓	100	100	95
78 週	97	95	96	102	103	94
104 週	96	106	109	102	92	97

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)  
統計解析 : Student の t-検定、↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01

飼料摂取量および食餌効率 ; 飼料摂取量は毎週ケージごとに測定した。投与開始から 14 週時までは 1 週間ごとに、その後は 4 週間ごとに食餌効率 (単位体重増加当りの飼料摂取量) を算出した。

飼料摂取量については、群間差が認められず検体投与に起因する影響は認められなかった。食餌効率は 1250ppm 投与群の雄で投与 11~30 週時に、雌では投与 31~56 週時に増加し、食餌効率はこれらの時期に低下した。これらの変化は、その群の体重変化を反映したものと考えられた。

検体摂取量 ; 体重と飼料摂取量および飼料の分析値を基に計算した検体摂取量は次の通りであった (本文 P.60、表 8 より算出)。

投 与 群 (ppm)		50	250	1250
mg/kg/day	雄	4.5	22.8	119.0
	雌	5.0	24.9	132.3

骨髓塗抹検査 ; 対照群と 1250ppm 投与群の屠殺動物を対象にして検査を行なった。  
検体投与による影響は認められなかった。

血液塗抹検査 ; 対照群と 1250ppm 投与群の屠殺動物を対象にして検査を行なった。  
検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；死亡又は切迫屠殺運動および試験終了時の全生存動物を対象にして、肉眼的病理検査を行なった。

いずれの変化についても明確な用量相関性が認められず、検体投与による影響はないと考えられた。

病理組織学的検査；全動物を対象にして次の組織を検査した。

副腎、大動脈弓、骨、脳（大脳・小脳・延髄）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼および視神経、ハーダー腺、心、回腸、空腸、腎、肝、肺および主気管支幹、リンパ節（頸部・腸間膜）、乳腺（前・後）、食道、卵巣、膵、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺（下顎部）、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、末梢神経、脾、胃（噴門・胃底・幽門）、精巣、胸腺\*、甲状腺、腫瘤および疑いのある組織と所属リンパ節、舌\*、気管、膀胱、子宮（\*肉眼所見のある場合のみ検査）

#### 非腫瘍性所見

主な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

53～104 週時の 50 および 250ppm 投与群雄において、腎の水腎症の発現頻度が有意に増加したが、1250ppm 投与群雄では有意差が認められず、発生数も 50 および 250ppm 投与群と比較して少なく、用量相関性がみられないことから、投与による影響ではないと考えられた。

その他の非腫瘍性病変については発現頻度の有意な増加および明確な用量相関性がみられないことから、検体投与による影響はないと考えられた。

#### 腫瘍性所見

腫瘍性病変を表 2 に示す。

いずれの腫瘍性病変とも発現頻度の有意な増加および明確な用量相関性がみられないことから、検体投与による影響はないと考えられた。

以上の結果から、投与の影響として、雄の 1250ppm 投与群における体重増加抑制と食餌効率の低下がみられたことから、無毒性量は 250ppm（雄 22.8mg/kg/day、雌 24.9mg/kg/day）であると判断される。また、催腫瘍性はないものと考えられる。

表1 病理組織学的検査 非腫瘍性病変

死亡または 屠殺時期	0～52週				53～104週				最終屠殺							
	0		50		250		1250		0		50		250		1250	
投与量 ppm	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
性別	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
検査例数	10	7	8	10	9	5	7	14	46	44	46	42	45	49	43	40
眼：白内障	0	2	0	0	0	0	0	0	6	4	2	2	0	2	5	1
腎：腎症	1	2	0	1	0	1	0	3	15	16	7	4	5	5	10	8
水腎症	3	0	1	0	1	0	1	0	6	5	17**	4	20*	3	1	2
異栄養性 石灰沈着	3	3	0	0	0	0	0	2	16	4	3	1	9	0	6	3
リンパ球 浸潤	0	0	0	0	2	0	1	0	5	2	0	0	3	0	2	4
肝：脂肪性 空胞化	1	3	1	1	0	0	2	10	20	24	19	14	20	16	18	26
血管拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	9	4	2	0	2	0	2	5
Tyzzer病	0	2	0	1	0	0	0	1	15	19	14	12	14	19	10	11
脾：ラ氏島過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	12	12	0	0	0	0	1	9
脾：髓外造血	3	1	3	3	1	1	2	2	16	13	8	3	17	12	9	9
卵巢：ろ胞のう胞	-	0	-	0	-	0	-	0	-	8	-	1	-	5	-	8
子宮：のう胞	-	0	-	0	-	0	-	2	-	10	-	3	-	8	-	13
内膜腺 過形成	-	0	-	2	-	0	-	3	-	22	-	16	-	14	-	19
内膜水腫	-	0	-	0	-	0	-	0	-	6	-	7	-	1	-	4
ポリープ	-	0	-	1	-	0	-	0	-	7	-	7	-	6	-	3
精巣：精細管 上皮変性	0	-	0	-	0	-	1	-	14	-	2	-	2	-	10	-
精のう：腔拡大 のう胞	0	-	1	-	0	-	0	-	10	-	12	-	6	-	8	-
包皮腺：膿瘍	2	-	0	-	0	-	0	-	4	-	5	-	3	-	6	-
慢性炎症	0	-	0	-	0	-	0	-	4	-	6	-	1	-	4	-
皮膚：炎症	0	1	1	0	0	0	0	0	9	1	6	3	5	2	3	6
潰瘍	0	1	0	0	1	0	0	0	3	1	2	2	1	1	2	4
膿瘍形成	0	0	1	0	0	0	0	0	3	1	3	0	2	0	4	1

統計解析： $\chi^2$ 検定、\*：P<0.05、\*\*：P<0.01

表 2-1. 病理組織学的検査 腫瘍性病変 雄

死亡または屠殺時期	0~52 週				53~104 週				104 週				計				
	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	
検査例数	10	8	9	7	46	46	45	43	4	6	6	10	60	60	60	60	
腎	尿細管腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	1	2	1	1
	尿細管癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1
膵	ラ氏島腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
	外分泌腺腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
胃	乳頭腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肝	腺腫 <sup>B</sup>	1	0	0	1	10	19	13	13	2	2	1	6	13	21	14	20
	癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	1	2	3	0	0	1	0	1	1	3	3
胆嚢	腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体	神経線腫 <sup>B</sup>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎	褐色細胞腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
甲状腺	ろ胞腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
皮膚	棘細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	1	1	2	0
	乳頭腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	7	2	5	2	1	0	0	0	8	2	5	2
	線維腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	横紋筋腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1
	血管腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1
	扁平上皮癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	2	2	0	1	0	1	0	1	2	3
	基底細胞癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
	横紋筋肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	血管肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1
骨	軟骨腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	滑液膜肉腫 <sup>M</sup>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
悪性リンパ腫 <sup>M</sup>	4	2	6	5	24	17	24	23	1	3	2	4	29	22	32	32	
細網細胞肉腫 <sup>M</sup>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
精巣	間質細胞腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	5	1	2	0	2	1	0	2	7	2	2	2
	間質細胞癌 <sup>M</sup>	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
前立腺	腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣 上部	未分化肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1

統計解析： $\chi^2$  検定、B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

表 2-1. 病理組織学的検査 腫瘍性病変 雄 (続き)

死亡または屠殺時期	0~52 週				53~104 週				104 週				計			
投与量 ppm	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250
検査例数	10	8	9	7	46	46	45	43	4	6	6	10	60	60	60	60
包皮腺																
棘細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
腺棘細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肺																
肺胞上皮性腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	5	3	7	3	2	0	1	1	7	3	8	4
肺胞上皮性癌 <sup>M</sup>	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
ハーダー腺：腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	4	1	0	4	0	0	0	2	4	1	0	6
悪性腫瘍数	6	3	7	6	30	19	30	30	5	5	3	7	38	27	40	43
良性腫瘍数	1	1	0	1	40	30	33	27	9	6	3	13	50	37	36	41
総腫瘍数	7	4	7	7	70	49	63	57	11	11	6	20	88	64	76	84
悪性腫瘍動物数	2	3	2	5	28	18	28	28	5	3	7	5	35	24	35	38
良性腫瘍動物数	1	2	1	5	11	15	8	9	1	1	0	0	13	18	9	14
総腫瘍動物数	3	5	3	10	39	33	36	37	6	4	7	5	18	42	46	52

統計解析： $\chi^2$ 検定、B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

表 2-2. 病理組織学的検査 腫瘍性病変 雌

死亡または屠殺時期	0~52 週				53~104 週				104 週				計			
投与量 ppm	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250
検査例数	7	10	5	14	44	42	49	40	8	8	5	5	59	60	59	59
膀胱：乳頭腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膵：ラ氏島腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	2
胃：扁平上皮癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
肝：腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	4	1	5	1	0	2	1	1	4	3	6	2
癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1
下垂体：腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	7	5	7	5	1	0	1	1	8	5	8	6
副腎：褐色細胞腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0
甲状腺：ろ胞腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	2	0	2	1	0	0	1	2	2	0	3
皮膚：棘細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0
腺棘細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	1	4	1	2	0	0	0	3	1	4	1
線維腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
血管腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
腸間膜：脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

統計解析： $\chi^2$ 検定、B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

表 2-2. 病理組織学的検査 腫瘍性病変 雌 (続き)

死亡または屠殺時期	0~52 週				53~104 週				104 週				計			
	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250
投与量 ppm	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250	0	50	250	1250
検査例数	7	10	5	14	44	42	49	40	8	8	5	5	59	60	59	59
皮膚 扁平上皮癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
線維肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
紡錘細胞肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
組織球性肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
横紋筋肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
血管肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
骨 骨腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性リンパ腫 <sup>M</sup>	4	2	4	6	28	29	21	19	6	2	1	3	33	33	26	28
顆粒球性白血球 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
子宮 内膜腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0	2	0
細織球細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
血管腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
平滑筋線維腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
内膜癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
線維筋肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
平滑筋肉腫 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0
卵巣 黄体腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0	1	1	2
嚢胞状腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
顆粒膜細胞腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	1	0	4	0
顆粒膜細胞癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
乳腺 脂肪腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1
癌 <sup>M</sup>	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0
肺 肺胞上皮性腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	7	1	3	6	3	0	0	1	10	1	3	7
ハーダー腺 腺腫 <sup>B</sup>	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	1	3	0	0	2
癌 <sup>M</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
悪性腫瘍数	4	3	4	6	35	34	26	23	9	2	2	3	48	39	32	32
良性腫瘍数	0	0	0	0	27	15	27	22	12	3	5	5	39	18	32	27
総腫瘍数	4	3	4	6	62	49	53	45	21	5	7	8	87	57	64	59
悪性腫瘍動物数	8	2	2	3	30	30	24	21	4	3	4	6	42	35	30	30
良性腫瘍動物数	0	2	2	0	8	1	12	12	0	0	0	0	8	3	14	12
総腫瘍動物数	8	4	4	3	38	31	36	33	4	3	4	6	50	38	44	42

統計解析:  $\chi^2$ 検定、B: 良性腫瘍、M: 悪性腫瘍