

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-29)

(2) モリネート原体のラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験-1

試験機関：Woodard Research (米国)

報告書作成年：1977年

検 体：原体 (純度 %)

試験動物：フィッシャー系ラット、1群雌雄各60匹

投与56週、78週時に各群雌雄各5匹を中間屠殺した。

試験期間：24ヶ月

方 法：1～18週間は検体を0、8.0、16.0、32.0 mg/kg/日の用量となるように、19～104週間は0.63、2.0、6.32 mg/kg/日の用量となるように飼料に混入し、自由に摂取させた。飼料調製は検体をアセトンに溶解し、所定の用量が得られるように調製した。

試験項目および結果：

一般症状および死亡率(生存数)：毎日観察を行った。

試験期間を通じて検体投与によると思われる一般症状の変化は認められなかった。下表に供試動物数、中間屠殺動物数および各調査週と試験終了時の生存動物数を示した。

性別		雄				雌			
		対照群	低投与量群	中投与量群	高投与量群	対照群	低投与量群	中投与量群	高投与量群
用量 (mg/kg/日)	1～18週	0	8.0	16.0	32.0	0	8.0	16.0	32.0
	19～104週		0.63	2.0	6.32		0.63	2.0	6.32
供試動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
中間屠殺動物数	56週	5	5	5	5	5	5	5	4
	78週	4	5	5	5	5	5	5	5
生存動物数	63週	55	54	55	53	55	55	55	54
	84週	47	44	48	46	47	47	45	45
	97週	40	43	43	42	40	45	45	41
	104週	37	40	35	38	32	36	42	39

体 重：試験期間を通じて週1回測定した。

試験の初期および後半において高用量群で体重のわずかな減少が認められたが、試験終了時には減少傾向はみられなかった。他の検体投与群と対照群との間に差は認められなかった。

摂餌量：全動物の摂餌量を週1回測定した。

対照群と各検体投与群の間に差は認められなかった。

血液学的検査：56、78週目の中間屠殺時および最終屠殺時に、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球(好中球、リンパ球)数を測定した。白血球百分比を算定した。

次表に統計学的有意差を示す増加または減少がみられた検査項目を示した。

血液学的検査結果

検査項目	投与時期	性別・投与群					
		雄			雌		
		低	中	高	低	中	高
ヘモグロビン量	52週				↑111	↑110	
	78週	↑108	↑108		↑110	↑109	
	104週					↓95	
ヘマトクリット値	52週				↑114	↑109	
赤血球数	52週		↑109			↑111	
白血球数	52週			↑175			
	78週		↑143	↑129			
好中球数	104週		↓67				
リンパ球数	52週				↑111	↑113	
	104週		↑121				

数値は対照群に対する変動率 (%)

↑↓ : p<0.05 (検定法不明、申請者註)

各検査時期で統計学的有意差を示す増加または減少が散見されたが、用量との関連はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査：56、78週目の中間屠殺時および最終屠殺時に、尿素窒素、フェノールスルホンフタレイン色素排泄性 (PSP)、コレステロール、総蛋白、グルコース、アルカリホスファターゼ (ALP)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT) を測定した。

次表に統計学的有意差を示す増加または減少がみられた検査項目を示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

血液生化学的検査結果

検査項目	投与時期	性別・投与群					
		雄			雌		
		低	中	高	低	中	高
尿素窒素	52週						
	78週		↑111	↑128		↓88	↑111
グルコース	78週			↓67			
総蛋白	78週		↓94				
GPT	52週			↓65			
	78週					↓61	
	104週	↓67				↓75	
ALP	78週				↑140		
PSP	52週					↑133	

数値は対照群に対する変動率 (%)

↑↓ : p<0.05 (検定法不明、申請者註)

各検査時期で、統計学的有意差を示す増加または減少が散見されたが、用量との関連はなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査 ; 52週目および試験終了時に外観、比重、アルブミン、糖、pH、潜血、尿沈渣について検査を実施した。

対照群および各投与群ともに異常はみられなかった。

臓器重量 ; 56、78週目の中間屠殺時(第56~59週、第79週)、最終屠殺時(第104~106週)および試験期間中の死亡動物について心、肝、腎、脾、肺、脳、副腎、甲状腺、下垂体、精巣、子宮、前立腺、子宮および胸腺の絶対重量を測定した。さらに、臓器重量体重比も算定した。

以下に統計学的有意差のみられた検査項目を示した。

臓器重量

検査項目		検査時期	性別・投与群					
			雄			雌		
			低	中	高	低	中	高
心	絶対重量	104~110週	↓94		↓93			↓94
	相対重量	79週						↑111
肝	絶対重量	104~110週						↓93
	相対重量	79週						↑111
腎	絶対重量	56~59週						↓94
	絶対重量	104~110週			↓93		↓94	↓94
腎	相対重量	79週	↓92		↓94			
	絶対重量	56~59週	↑115		↑130			
脾	絶対重量	104~110週				↓31		↓39
	相対重量	104~110週				↓36		
肺	相対重量	79週				↑122		
脳	絶対重量	104~110週			↓96		↓94	↓93
	相対重量	104~110週			↑106			
下垂体	絶対重量	56~59週	↑167					
	相対重量	56~59週	↑159					
副腎	絶対重量	56~59週			↑130	↓72		
	相対重量	79週			↑128			
副腎	絶対重量	56~59週				↓72		
	相対重量	79週						
甲状腺	絶対重量	104~110週				↑114		
	相対重量	79週						↑125
精巣	絶対重量	104~110週		↑121				
	相対重量	104~110週		↑129	↑137			
前立腺	絶対重量	104~110週			↓83			
卵巣	絶対重量	79週						↑407
	相対重量	79週						↑434
卵巣	絶対重量	104~110週						
	相対重量	104~110週						
胸腺	絶対重量	104~110週		↓88	↓84			

数値は対照群に対する変動率 (%)

↑↓ : p<0.05 (検定法不明、申請者註)

中間屠殺時では各臓器で対照群に比べ、有意な増加または減少が散見されたが、用量との関連はなく、検体投与に関連したものではなかった。

最終屠殺時では、雌雄の腎の絶対または相対重量に有意な減少がみられたが、用量との関連はなく、検体投与に関連したものではなかった。精巣では絶対および相対重量の増加がみられ、用量との関連がみられたが、病理組織学的検査では、異常はみられなかった。

肉眼的病理検査；中間屠殺動物、最終屠殺動物および試験中の死亡動物についてはできる限り肉眼的病理検査を行った。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

対照群および各検体投与群とも本供試動物に共通した自然発生的な病変以外、異常はみられなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した全動物を対象に、肝、肺、腎、精巣、子宮、卵巣および肉眼的異常部位について検査した。

非腫瘍性病変として肝では門脈線維化、胆管過形成、限局性壊死、および類洞の白血球増加、また腎においては間質性腎炎が観察された。これらの発生率は概して雌より雄の方が多い傾向がみられたが、用量との関連はなかった。他にみられた非腫瘍性所見についても検体投与による影響はみられなかった。

腫瘍性病変として精巣の間細胞腫、子宮の内膜間質肉腫、下垂体の色素嫌性腺腫、脾のリンパ肉腫および甲状腺の濾胞腺腫などが認められたが、これらの発生頻度には対照群と各投与群間で差はなかった。他にみられた腫瘍性病変についても検体投与による影響はみられなかった。

次表に非腫瘍性病変および腫瘍性病変を示した。

非腫瘍性病変

検査 時期 (週)	性別		雄				雌			
	用量群		対照	低	中	高	対照	低	中	高
	臓器	所見								
59	脾	色素沈着	0	1	↑4	0	3	5	4	5
	腎	間質性腎炎	1	1	1	0	0	0	0	0
	精巣	精子形成欠如	4	5	5	5	/	/	/	/
	子宮	子宮内膜嚢胞	/	/	/	/	1	1	0	1
	非腫瘍性病変数		5	7	10	5	4	6	4	6
	検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
79	肝	肝内胆管周囲炎	2	1	1	1	2	3	0	1
	腎	間質性腎炎	5	5	5	5	3	1	1	0
	脾	色素沈着	5	5	5	5	5	5	5	5
		髓外造血亢進	5	5	5	5	5	5	5	5
	副腎	空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0
		萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	萎縮	1	1	0	0	/	/	/	/
	非腫瘍所見数		19	17	17	16	15	15	11	11
	検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
110	肺	肺水腫	3	0	1	0	1	0	0	0
		巣状肺炎	0	0	3	0	0	0	0	1
	肝	門脈線維化	14	↓3	↓3	7	7	↓1	↓0	4
		胆管過形成	15	17	15	10	7	13	8	5
		限局性壊死	2	1	1	4	4	10	5	↑9
		類洞の白血球増加	2	0	1	4	1	1	0	1
	腎	間質性腎炎	33	36	38	39	20	↑39	26	↑26
		乳頭の鉍質沈着	6	7	7	6	1	6	↑10	↑11
		尿細管壊死	0	1	1	3	4	2	1	0
	精巣	精子形成欠如	0	0	1	0	/	/	/	/
	子宮	子宮内膜嚢胞	/	/	/	/	2	0	0	1
	心	間質の線維化	8	↓0	14	↑16	8	↓0	↓1	12
	脾	骨髓外造血亢進	3	0	0	1	2	0	0	0
		色素沈着	2	3	0	2	4	0	0	2
	非腫瘍所見数		88	68	85	93	61	72	51	72
検査動物数		45	43	45	44	44	45	42	37	

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01 (申請者実施)

腫瘍性病変(第59および79週計画屠殺動物)

検査 時期 (週)	良性 または 悪性	性別		雄				雌			
		用量群		対 照	低	中	高	対 照	低	中	高
		臓器	所見								
59	良性	精巣	間細胞腫	2	2	4	3	/	/	/	/
		腫瘍発生数		2	2	4	3	0	0	0	0
	悪性	腫瘍発生数		0	0	0	0	0	0	0	0
	検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5	
79	良性	精巣	間細胞腫	3	5	5	5	/	/	/	/
		卵巣	顆粒細胞腫	/	/	/	/	1	0	0	1
		下垂体	腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		腫瘍発生数		3	5	5	5	2	0	0	1
	悪性	腫瘍発生数		0	0	0	0	0	0	0	0
	検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5	

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01(申請者実施)

腫瘍性病変(第59~110週途中死亡動物および第110週計画屠殺動物)

検査 時期 (週)	良性 または 悪性	性別		雄				雌				
		用量群		対 照	低	中	高	対 照	低	中	高	
		臓器	所見									
110	良性	肺	気管支-肺胞腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
		肝	過形成結節	4	2	4	4	1	2	1	0	
		腎	未分化腫瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	
		甲状腺	濾胞腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	
		副腎	皮質結節	0	3	0	0	1	0	0	1	
			神経細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	
		下垂体	色素嫌性腺腫	4	9	5	0	4	10	9	7	
		精巣	間細胞腫	39	38	42	43	/	/	/	/	
			中皮腫	0	1	0	1	/	/	/	/	
		子宮	混合腫瘍	/	/	/	/	0	0	1	0	
			内膜ポリープ	/	/	/	/	9	7	13	4	
		腫瘍	乳腺線維腺腫	0	1	2	0	0	1	1	0	
			線維腫	2	3	2	2	0	1	1	0	
	腫瘍発生数				49	58	57	50	7	14	13	8
	悪性	肺	リンパ肉腫		1	1	1	0	3	1	0	0
			扁平上皮癌		0	0	0	1	0	1	0	0
			リンパ性白血病		0	3	5	6	6	0	3	0
		肝	リンパ肉腫		2	1	1	0	2	1	0	0
			肝細胞癌		0	0	1	0	1	0	0	0
			リンパ性白血病		0	5	6	6	8	1	3	2
			血管肉腫		0	0	0	1	0	0	0	0
		腎	リンパ肉腫		1	0	2	0	1	0	0	0
			移行上皮癌		0	1	0	0	0	0	0	0
			リンパ性白血病		0	0	2	1	1	0	1	0
			腎周囲リンパ肉腫		0	0	0	0	0	1	0	0
		甲状腺	濾胞腺癌		0	0	1	0	0	0	0	0
			濾胞状癌		0	2	0	1	1	0	2	1
			乳頭状濾胞状癌		0	0	0	0	0	0	0	1
		副腎	腺癌		0	0	1	0	0	0	0	0
			神経節細胞腫		0	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ節	リンパ肉腫		1	0	0	0	1	0	0	0
		膀胱	移行上皮癌		0	0	0	0	0	1	0	0
脾		リンパ肉腫		0	3	4	2	1	2	1	1	
精巣		リンパ肉腫		0	0	1	0	/	/	/	/	
卵巣	腺癌		/	/	/	/	0	1	0	0		
	リンパ肉腫		/	/	/	/	1	0	0	0		
	リンパ性白血病		/	/	/	/	0	0	1	0		
検査動物数				45	43	45	44	44	45	42	37	

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

腫瘍性病変(第59～110週途中死亡動物および第110週計画屠殺動物)

検査 時期 (週)	良性 または 悪性	性 別		雄				雌			
		用量群		対 照	低	中	高	対 照	低	中	高
		臓器	所見								
110	悪性	子宮	子宮内膜間質肉腫	/	/	/	/	0	1	0	0
			腺癌	/	/	/	/	2	0	0	0
			リンパ性白血病	/	/	/	/	0	0	1	0
		腫瘍	未分化癌	0	1	0	0	0	1	1	0
			腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0
			平滑筋肉腫	0	2	0	0	0	0	0	0
			扁平上皮癌	1	1	2	3	0	0	0	2
			リンパ性白血病	1	0	0	0	0	0	0	0
			リンパ肉腫	1	1	0	0	1	1	0	0
			未分化肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
			乳腺腺癌	0	1	0	0	0	0	0	1
			皮膚線維肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0
		腫瘍発生数	8	22	27	21	30	12	13	9	
		検査動物数	45	43	45	44	44	45	42	37	

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑↓: p<0.01(申請者実施)

結 論：以上の結果、本検体をラットに24ヶ月間飼料混入投与した場合、高用量(1～18週間：32.0 mg/kg/日、19～104週間：6.32 mg/kg/日)群では試験初期と後期に体重増加量のわずかな低下(ただし試験終了時には回復)、腎重量のわずかな減少(用量との関連なし)、および中用量(1～18週間：16.0 mg/kg/日、19～104週間：2.0 mg/kg/日)群では用量と関連した精巣重量の増加がみられたため、無毒性量は0.63 mg/kg/日(1～18週間：8.0 mg/kg/日、19～104週間：0.63 mg/kg/日)であると判断される。また、発がん性は高用量、6.32 mg/kg/日においても認められなかった。

(資料 毒-30)

(3) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性および発がん性試験-2

試験機関：Life Science Research(英国)

共同試験機関：残留農薬研究所

報告書作成年：1980年

検 体：原体（純度 %）

試験動物：ウイスター系ラット、1群雌雄各70匹、開始時4週齢

体重範囲 雄132~134 g、雌120~121 g

投与14、27、54および83週後に各群雌雄各5匹を中間屠殺した。

試験期間：24ヶ月(1977年2月10日~1979年3月9日)

方 法：検体を飼料中濃度0、5、50、100および200 ppmとなるように粉末飼料に混入し、106週間にわたって自由に摂取させた。

飼料調製は毎週行った。粉末飼料に高濃度の検体を混合し、これに検体を含まない粉末飼料で希釈し、各投与濃度を得た。

用量設定根拠：

試験項目および結果：

検体摂取量：平均飼料摂取量および平均体重から毎週計算し、全投与期間の平均で示した。

飼料中濃度 (ppm)	平均検体摂取量(mg/kg/日)	
	雄	雌
5	0.21	0.25
50	1.97	2.55
100	3.90	5.13
200	7.90	10.54

一般症状および死亡率：毎日観察を行った。26週目以降は腫瘍の検出を目的とした触診を週1回実施した。

88週頃から検体投与群で後肢筋の消耗性萎縮(申請者注：報告書英文中ではwastingを報告書本文中で疲労とされているが申請者が改訳、以下同様)がみられた。

死亡率および触知可能な腫瘍の発生率には対照群と各投与群で差はなかった。

神経学的検査；88週頃から後肢筋の消耗性萎縮がみられたため、対照群および200 ppm 投与群の雄について神経学的検査(屈筋、筋緊張、位置視覚、伸筋衝動、正向反射、跳躍、握力(申請者注；報告書英文中ではgripを報告書本文中で把握とされているが申請者が改訳、以下同様)、後肢筋消耗性萎縮、歩行、一般症状観察)を行った。90および100週目には全供試動物について実施した。

後肢筋神経学的検査結果

検査週	所見	性別・用量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	5	50	100	200	0	5	50	100	200
90	検査動物数	30	27	37	23	25	40	37	39	40	44
	軽度後肢筋消耗性萎縮	1	↑7	↑12	↑11	↑14	3	5	↑13	↑21	↑20
	高度後肢筋消耗性萎縮	1	1	↑8	1	↑6	0	0	0	0	0
100	検査動物数	19	16	27	15	18	28	29	31	35	32
	軽度後肢筋消耗性萎縮	5	8	13	3	6	5	9	↑22	↑19	↑21
	高度後肢筋消耗性萎縮	1	1	↑11	↑7	↑12	0	0	0	0	↑7

↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 Fisherの直接確率検定(申請者実施)

100週目の検査で50、100、200 ppm投与群雄で高度の後肢筋消耗性萎縮が高い頻度でみられた。雌では100週目の検査で200 ppm投与群に軽度の後肢筋消耗性萎縮がみられた。この後肢筋消耗性萎縮は病理組織学的検査(後述)でみられた所見と関連したものであったが、ラットでは加齢により神経根線維変性がみられることが知られており、これにより骨格筋線維変性が生じる可能性もあることから、明らかな薬物投与の影響とすることはできなかった。他の神経学的検査観察項目では、投与に関連した異常は認められなかった。

体重変化；投与開始日およびその後1週間間隔で、投与期間中各動物の体重を測定した。

統計学的有意差のみられた用量群を次表に示す。

体重

性別	雄				雌				
	用量 (ppm)	5	50	100	200	5	50	100	200
測定週	1				↓95				↓97
	2		↓98	↓97	↓94		↓97	↓97	↓96
	4		↓97	↓96	↓94		↓97	↓97	↓96
	7		↓96	↓95	↓93	↓97	↓97	↓96	↓95
	13		↓96	↓97	↓93				↓95
	16		↓95	↓96	↓92			↓97	↓94
	20		↓95	↓97	↓92			↓97	↓94
	24		↓97		↓93			↓96	↓94
	28		↓95		↓93			↓96	↓94
	32		↓95		↓93			↓96	↓94
	36		↓95		↓93			↓95	↓93
	40		↓94		↓93	↓96		↓94	↓93
	44		↓93	↓96	↓91			↓93	↓91
	47		↓92	↓95	↓91	↓95		↓94	↓91
	52		↓92	↓95	↓90			↓94	↓91
	54					↓95		↓92	↓89
	56		↓92	↓94	↓90			↓92	↓90
	60		↓91	↓93	↓89			↓91	↓88
	64		↓92	↓94	↓89			↓91	↓88
	66		↓92	↓94	↓89			↓91	↓88
72		↓94		↓89		↓94	↓90	↓88	
78		↓94		↓90	↓94		↓90	↓87	
84		↓94		↓89			↓90	↓87	
90				↓93			↓91	↓87	
94							↓90	↓87	
102				↓88				↓85	

数値は対照群に対する変動率 (%)

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

200、100および50 ppm投与群雌雄では成長期に体重の増加抑制がみられた。5 ppm投与群雌では投与開始から78週目まで体重が対照群に比べやや低い値であったが、用量との関連はなかった。5 ppm投与群雄は対照群と同等であった。

摂餌量および食餌効率：毎週ケージ毎に摂餌量を測定した。投与開始から13週後まで毎週、食餌効率を算出した。

結果を次表に示す。

摂餌量 (g/動物/週)

性別		雄				雌			
用量 (ppm)		5	50	100	200	5	50	100	200
測定週	1~13	99	97	96	93	98	99	98	98
	14~26	99	98	98	96	99	99	98	98
	27~39	99	98	98	96	99	99	97	98
	40~52	98	97	98	95	100	100	98	97
	53~65	97	95	96	92	99	100	98	96
	66~78	97	96	98	95	99	99	97	96
	79~91	96	96	96	93	98	99	95	94
	92~106	101	94	104	91	100	100	94	95
	1~106	98	96	98	94	99	99	97	96

数値は対照群に対する変動率 (%)

200 ppm投与群雌雄では試験の全期間を通して摂餌量の低下がみられた。他の投与群雌雄でも摂餌量の低下が散見されたが、検体投与による影響ではなかった。

食餌効率には検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与の12、25、51および77週後に各群雌雄5匹ずつ、また投与101または102週後に雌雄とも各群最高20匹、投与期間終了前にその他の全供試動物の眼窩静脈叢から血液標本を採取し、以下の測定項目について検査した。

ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数、白血球百分比(好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球)、ヘマトクリット値、血小板数、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間

次表に統計学的に有意差のみられた検査項目を示した。

血液学的検査結果

検査項目	検査時期 (週)	性別・投与群 (ppm)							
		雄				雌			
		5	50	100	200	5	50	100	200
ヘモグロ ビン量	25			↓95	↓93				
	101/102				↑105			↓95	
赤血球数	77	↓94		↓97	↓96				
	101/102	↑107	↑107		↑108				
平均赤血 球容積 MCV	12						↓93		↓93
	25		↓96	↓98	↓95				↓95
	51							↓91	
白血球数	25	↑140	↑159	↑132					
好中球	25		↑350					↑200	
リンパ球	25			↑139					
プロトロン ビン時 間	12				↑111				
	25			↑160					
活性化部 分トロン ボプラス テン時間	25			↑164					
	51			↑158					
	101/102				↑115				
血小板数	25						↓85	↓84	↓84

数値は対照群に対する変動率 (%)

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

投与12週後の検査で、200 ppm投与群雄のプロトロンビン時間が対照群と比べてやや延長した。投与群の雌ではこれらの値に変化はみられなかった。投与25週後の検査で、100ないし200 ppm投与群のヘモグロビン量は、対照群に比し有意に減少した。また25週後に投与群の雌雄に平均赤血球容積 (MCV) の減少が認められ、この傾向は投与12および51週後の投与群雌でもみられた。総白血球数および白血球分画には、明らかな群間の差異は認められなかった。投与25週後の50、100ないし200 ppm投与群雌において、統計学的に有意な血小板数の減少がみられた。しかしこれは偶発的な現象で投与との関連はないと考えられる。

血液生化学的検査：上記の血液学的検査における同一時期、動物を対象としてその血清および血漿について、以下の検査を行った。

尿素窒素、血糖値、総蛋白量、蛋白分画(アルブミン、グロブリン- α_1 、 $-\alpha_2$ 、 $-\alpha_3$ 、 $-\beta$ 、 $-\gamma$)、ALP、GPT、GOT、コレステロール、ナトリウムおよびカリウム、コリンエステラーゼ活性(血漿、全血)

次表に統計学的に有意差のみられた検査項目を示した。

血液生化学的検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	性別・投与群(ppm)							
		雄				雌			
		5	50	100	200	5	50	100	200
ALP	12				↓45		↓58	↓75	↓71
	51	↑178			↑167				↓80
GOT	12		↓78	↓78	↓69				
尿素窒素	12								↑127
	25	↑111	↑125	↑119	↑123	↓83	↓87		
コレステロール	25	↓57	↓50	↓53	↓51		↓79		
	51				↓68				
コリンエステラーゼ (血漿)	12								↓73
	51	↑143			↑153				
コリンエステラーゼ (全血)	12								↓70
	51			↑143					
総蛋白量	25						↓90	↓89	↓90
	51	↑114	↑112	↑110	↑113				
アルブミン	25	↑121		↑129			↓81		
グロブリン- α_1	12			↓71					
	25								↓82
	77						↓70	↓52	
グロブリン- α_2	51		↑150		↑150	↓80	↓70	↓70	
	77						↑171	↑229	
グロブリン- β	12	↑129			↑129				
	51	↑121		↑129	↑121				
ナトリウム	25					↓96			
カリウム	25	↑104			↓94			↓94	

数値は対照群に対する変動率 (%)

↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (Student's t-test)

種々の検査項目で対照群と検体投与群の間に有意な増加または減少がみられたが、これらに一定の傾向はなく、検体投与による変化ではなかった。投与12週後の検査で、200 ppm投与群雌が対照群と比べ、血漿および全血のコリンエステラーゼ活性に低下が認められたが、その後の検査時期には低下は認められず、生物学的に重要な変化とは考えられなかった。

尿検査：雄は投与12、26、51、77週後、雌は投与12、26、51、78週後に、各群雌雄5匹ずつから、また投与101または102週後に各群雌雄の動物最高20匹から、さらに投与期間終了前にその他の全ラットから尿を採取し、以下の測定項目について検査した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

尿量、pH、比重、還元物質、グルコース、蛋白質、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣

対照群と各検体投与群との間に、尿量および定性検査項目に用量ないし検査時期に関連した差異は認められなかった。

眼検査：試験開始前に全動物、投与3、8、11、24、51、77および102週後に対照群および200 ppm投与群の全動物について実施した。
200 ppm投与群の網膜異常が認められたため、27、52、78および102週後には5、50および100 ppm投与群についても検査を行った。

50、100および200 ppm投与群では52週以後網膜異常が用量および投与期間に関連して高頻度で観察された。

臓器重量：切迫殺動物、14、27、54および83週後の途中計画殺動物および投与期間終了時まで生存した全動物について、副腎、脳、心、腎、肝、肺、脾、甲状腺、下垂体、精巣、卵巣、前立腺および子宮の重量を測定した。さらに相対重量を算定した。

各検体投与群の絶対および相対重量を対照群と比較し、統計学的有意差が認められた項目を次表に示した。

臓器重量

臓器	検査 時期 (週)	検査項目	性別・投与群 (ppm)							
			雄				雌			
			5	50	100	200	5	50	100	200
体重	27					↓80				
	83					↓79	↓78	↓73	↓69	
	106					↓87			↓84	
脳	27	絶対重量				↓90				
	54	絶対重量					↓95	↓90	↓90	↓95
	83	絶対重量			↓95	↓95		↓89		↓95
		相対重量					↑129		↑131	↑134
	106	絶対重量			↓95			↓95	↓95	↓90
下垂体	14	絶対重量	↑127							↓76
		相対重量								↓83
	27	相対重量				↑153				
心	14	絶対重量				↓81				
		相対重量				↓84				
	27	絶対重量							↓82	
		相対重量				↑115			↓83	
	83	相対重量					↑132			↑128
	106	絶対重量							↓94	↓88
肺	14	絶対重量						↓82	↓76	
		相対重量	↓75	↓75		↓75				
	27	絶対重量	↓80			↓68	↓79			↓74
		相対重量					↓77			↓79
	83	絶対重量							↓77	↓77
	106	絶対重量		↑118						
		相対重量		↑131						
	肝	14	絶対重量					↓85		
27		絶対重量		↓78	↓79	↓78		↓89	↓88	↓80
		相対重量					↓93		↓93	↓88
106		絶対重量		↓89					↓87	↓80
脾	14	絶対重量	↓78	↓83						
	54	絶対重量					↓83			↓83
	83	絶対重量						↓70	↓72	
	106	絶対重量				↓76				↓85
腎	83	相対重量					↑137			↑130
	106	絶対重量								↓87
前立腺	14	絶対重量	↑139							

数値は対照群に対する変動率 (%)

↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (検定法不明)

臓器重量 (つづき)

臓器	検査 時期 (週)	検査項目	性別・投与群 (ppm)							
			雄				雌			
			5	50	100	200	5	50	100	200
甲状腺	14	絶対重量				↑131				
		相対重量								↑131
	27	絶対重量								↑135
		相対重量								↑142
	106	絶対重量					↑126			
		相対重量					↑134		↑123	
副腎	27	相対重量			↑123	↑124				
	83	相対重量					↑136	↑164	↑151	
	106	相対重量							↑121	
精巣	27	絶対重量		↓88	↓92	↓92				
	106	絶対重量		↓76	↓80					
		相対重量		↓84	↓81					
卵巢	106	相対重量							↑150	
子宮	83	絶対重量						↑157		
		相対重量						↑207		
	106	相対重量							↑135	

数値は対照群に対する変動率 (%)

↑↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$ (検定法不明)

途中計画殺動物では種々の臓器で統計学的に有意な増加または減少がみられたが例数も少なく体重の増減による影響または偶然的な結果と考えられ、確実な結論は導けなかった。

最終計画殺動物でも種々の臓器で統計学的に有意な増加または減少がみられたが、体重の増減に起因するものまたは偶然的な結果によると考えられた。但し、精巣の絶対および相対重量が50および100 ppm投与群でみられた有意な減少は、検体投与に関連したものと判断された。5 ppm投与群では精巣に対する影響はなかった。脾の絶対重量が200 ppm投与群雌雄で減少を示したが、細胞構造に変化がみられないため毒性学的に重要ではないものと考えられた。卵巢の絶対重量が200 ppm投与群で有意に増加したが、嚢胞や腫瘍の発生頻度がやや増加したことに起因するものであった。

肉眼的病理検査：切迫殺動物、14、27、54および83週後の途中計画殺動物および投与期間終了時まで生存した全動物を対象として検査を行った。

何れの検査時期においても、対照群および各検体投与群ともに検体投与によると思われる異常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脳(大脳皮質、髄質、小脳)、下垂体、食道、胃、十二指腸、回腸、心、肺、肝、腎、脾、膵、

リンパ節(頸部・腸間膜)、甲状腺、副腎、精巣、卵巢、前立腺、子宮、膀胱、乳腺、坐骨神経、骨格筋、眼および視神経、胸腺および肉眼的病変部について検査した。

主要な非腫瘍性病変を次表に示した。投与54週までの死亡・切迫殺動物および計画殺動物では、投与に関連した病変は認められなかった。54週以降試験終了時までには、200 ppm投与群の雄で骨格筋の筋線維変性および精細管の高度の萎縮がみられた。

83週後の計画殺動物では、雌雄の200 ppm投与群で骨格筋線維変性が有意な増加を示した。また200 ppm投与群の雌雄では坐骨神経線維変性の発生頻度の増加がみられたが、有意な差には至らなかった。網膜顆粒層の萎縮が、200 ppm投与群の雌2例で認められた。

106週後の最終計画殺動物では、50、100および200 ppm投与群の雄で、精細管の萎縮の増加が認められた。雌の100および200 ppm投与群で、限局性網膜萎縮の増加、50 ppm以上の投与群の雌および200 ppm投与群の雄では、用量に関連した骨格筋の筋線維変性の増加、また雄では筋鞘過形成の増加が認められた。

主要な非腫瘍性病変

検査時期(週)	臓器	所見	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	5	50	100	200	0	5	50	100	200
		検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
14		統計学的に有意な増加を示す所見はなかった。										
27		統計学的に有意な増加を示す所見はなかった。										
54		統計学的に有意な増加を示す所見はなかった。										
83		検査動物数	4	5	5	5	4	5	5	5	5	5
		統計学的に有意な増加を示す所見はなかったが、次のような所見の増加がみられた。										
	骨格筋	筋線維変性 - 中程度	0	1	3	↑4	↑4	0	0	1	2	↑5
	坐骨神経	神経線維変性 - 軽度 - 中程度	2 0	2 0	4 1	2 3	1 3	3 0	3 0	4 1	4 1	3 2
	眼網膜	顆粒層萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
106		検査動物数	11	11	23	14	13	27	24	29	32	27
	眼網膜	限局性萎縮	1	0	0	0	2	1	0	1	↑10	↑18
	肺	うっ血	0	0	1	0	0	0	↑5	↑6	↑8	1
	坐骨神経	変性-軽度 (散在)	5	3	7	5	3	23	↓4	↓14	25	17
	下垂体	多発性動脈炎	3	4	11	6	5	0	3	↑6	3	0
	骨格筋	筋線維変性 - 中程度 - 高度	1 0	3 0	8 1	6 1	↑10 0	1 0	0 0	↑9 0	↑14 ↑7	↑23 0
	皮膚	角質膿胞	0	2	↑12	↑6	1	2	1	1	0	0
	脊髓	(腰髄) 神経根変性 - 軽度 - 中程度	5 3	- -	- -	- -	4 4	13 9	- -	- -	- -	↓4 ↑18
	子宮	慢性子宮 内膜炎	/	/	/	/	/	0	↑6	1	4	0
	精巣	精細管萎縮 - 高度	2	0	4	6	4	/	/	/	/	/
	骨格筋	筋輪過形成 - 軽度 中程度~高度	1 0	3 0	1 0	1 0	3 ↑8	1 1	0 0	1 0	0 1	1 0
死亡・切迫殺動物	54	検査動物数	3	5	4	3	6	1	1	2	0	1
	まで	統計学的に有意な増加を示す所見はなかった。										
	106	検査動物数	37	34	23	33	32	22	25	18	18	22
	まで	子宮	子宮内膜炎	/	/	/	/	/	0	3	3	4
	精巣	精巣萎縮 - 高度	2	2	3	2	↑10	/	/	/	/	/
	骨格筋	筋線維萎縮 - 高度	1	0	0	1	↑7	0	0	0	0	0

↑↓ : P<0.05、↑↑ : P<0.01 (Fisherの直接確率検定)

(申請者注：別途実施されたラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験-3(資料毒-31)では雄の7 ppm群において大腿筋の萎縮/衛星細胞過形成の有意な増加が観察されたため、骨格筋病変について次表に整理した。5 ppm群においては雌雄ともに骨格筋には検体投与に起因する変化は観察されなかった。)

骨格筋病変のまとめ

転帰	性	雄					雌				
	用量 (ppm)	0	5	50	100	200	0	5	50	100	200
死亡・ 切迫殺	所見\検査動物数	40	39	27	36	38	23	26	20	18	23
	骨格筋：筋線維変性	1	0	0	1	↑7	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	高度	1	0	0	1	7	0	0	0	0	0
83 週途中計画	所見\検査動物数	4	5	5	5	4	5	5	5	5	5
	骨格筋：筋線維変性	0	1	3	↑4	↑4	0	0	1	2	↑5
	中等度	0	1	3	4	4	0	0	1	2	5
	高度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
主群 最終計画	所見\検査動物数	11	11	23	14	13	27	24	29	32	27
	骨格筋：筋線維変性	1	3	9	↑7	↑10	1	0	↑9	↑21	↑23
	中等度	1	3	8	6	10	1	0	9	14	23
	高度	0	0	1	1	0	0	0	0	7	0
	骨格筋：筋鞘(衛星細胞) 過形成	1	3	1	1	↑11	2	0	1	1	1
	中等度	1	3	1	1	3	1	0	1	0	1
	高度	0	0	0	0	8	1	0	0	1	0
全動物	所見\検査動物数 ^{a)}	70	70	70	70	70	70	70	69	70	70
	骨格筋：筋線維変性	2	4	↑12	↑12	↑21	1	0	↑10	↑23	↑28
	中等度	1	4	11	10	14	1	0	10	16	28
	高度	1	0	1	2	7	0	0	0	7	0
	骨格筋：筋鞘(衛星細胞) 過形成	1	3	1	1	↑11	2	0	1	1	1
	中等度	1	3	1	1	3	1	0	1	0	1
	高度	0	0	0	0	8	1	0	0	1	0

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

a): 全動物は 14, 27, 54, 83 週後の途中計画殺動物も含む。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

腫瘍性病変の発生頻度を次表以降に示した。投与54週までの死亡・切迫殺動物および計画殺動物では、投与に関連した病変は認められなかった。

54週以降試験終了時までの死亡・切迫殺動物および計画殺動物では、200 ppm投与群雄で精巢の間細胞腺腫の増加がみられた。

106週後の最終計画殺動物では、200 ppm投与群の雄において精巢の間細胞腺腫の発生頻度に有意な増加が認められた。その他に認められた病変は、投与との関連性はなかった。

腫瘍発生数

性別	雄					雌					
	0	5	50	100	200	0	5	50	100	200	
投与群 (ppm)	0	5	50	100	200	0	5	50	100	200	
検査動物数	70	70	70	69	70	70	70	69	70	70	
腫瘍数	良性	45	36	42	47	49	70	63	80	72	72
	悪性	10	16	9	11	14	8	7	3	2	7
腫瘍総数	55	52	51	58	63	78	70	83	74	79	
腫瘍動物数	34	37	34	34	38	48	42	46	44	49	

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : p<0.01 (腫瘍動物数、申請者実施)

腫瘍性病変 0~54週 中間計画屠殺および途中死亡動物

検査時期	臓器・所見		性別・用量 (ppm)										
			雄					雌					
			0	5	50	100	200	0	5	50	100	200	
0~54週	良性	下垂体	腺腫	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
		甲状腺	ろ胞腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		腎	腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳腺	線維上皮性腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腫瘍発生数		0	1	0	0	1	2	0	2	0	0
		検査動物数		18	16	14	18	21	11	12	12	10	11
	悪性	腎	癌	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
			芽細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脳	悪性リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		子宮	平滑筋肉腫	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
		腫瘍発生数		1	0	1	0	0	0	2	0	0	0
検査動物数		18	16	14	18	21	11	12	12	10	11		

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : p<0.01 (申請者実施)

腫瘍性病変 55～83週 中間計画屠殺および途中死亡動物

検査 時期	臓器・所見		性別・用量 (ppm)										
			雄					雌					
			0	5	50	100	200	0	5	50	100	200	
55～ 83週	良 性	皮膚/ 皮下	上皮性腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			乳頭腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			線維腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
			脂肪腫	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
			線維腫	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0
		下垂体	腺腫	3	2	1	3	3	2	2	3	3	1
		甲状腺	ろ胞状腺腫	1	1	0	2	1	0	0	0	1	0
		上皮小体	腺腫	1	6	0	4	1	0	0	0	0	0
		乳腺	線維上皮性腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
		脾	外分泌腺細胞腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			島細胞腺腫	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		腎	腺腫	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		副腎	皮質腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		卵巢近傍脂肪組織	脂肪腫	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
		精巣	間細胞腺腫	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
		腫瘍発生数			8	11	2	12	8	4	4	5	6
検査動物数			12	17	9	15	13	9	14	10	11	7	
55～ 83週	悪 性	皮膚/ 皮下	癌	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
			基底細胞癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			血管肉腫	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
			粘液腫様線維肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
			線維肉腫	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		下垂体	癌	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		胸腺	リンパ肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脾	硬癌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腎	癌	0	1	0	1	2	2	0	1	0	0
		腹腔	線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
			血管肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腸管	癌	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		転移	(脾・心・肺・リンパ節)リンパ腫	0	2	0	1	2	0	0	0	0	0
		陰	粘液腫様肉腫	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
		前立腺	癌	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
		髄膜	肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腫瘍発生数			1	5	2	5	9	3	1	2	2	1	
検査動物数			12	17	9	15	13	9	14	10	11	7	

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (申請者実施)

腫瘍性病変 84~106週 最終計画屠殺および途中死亡動物

検査 時期	臓器・所見		性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	5	50	100	200	0	5	50	100	200
84~ 106週	皮膚/ 皮下	角化棘細胞腺腫	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭腫	1	0	1	3	4	0	0	1	1	0
		毛のう棘細胞腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺腺腫	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫	2	2	3	3	3	1	1	0	0	1
		線維腫	3	3	3	6	3	2	0	1	1	3
		粘液線維腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体	神経線維腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫	12	14	12	8	8	21	23	↑32	24	28
	甲状腺	頭蓋咽頭管腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		コロイド状腺腫	0	1	0	1	2	1	0	0	0	0
		乳頭状腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		明細胞腺腫	3	0	2	1	4	0	1	4	4	5
	上皮小体	ろ胞状腺腫	1	1	1	3	0	0	1	1	0	0
		腺腫	4	0	6	3	1	1	0	1	2	0
	胸腺	腺腫	0	0	0	0	0	2	1	0	3	2
	乳腺	上皮性腫瘍	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0
		線維上皮性腫瘍	0	0	0	0	0	31	23	29	26	25
		線維腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝	腺腫	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		胆管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	大脳	髄膜腫	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	脾	外分泌腺細胞腺腫	2	0	1	1	1	0	0	0	0	1
		島細胞腺腫	3	1	2	2	2	0	↑4	1	1	0
	副腎	髄質腺腫	0	0	0	0	0	2	1	1	0	1
		皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	子宮	平滑筋腫	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
		血管腫	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
	卵巢	線維腫	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
		腫瘍	/	/	/	/	/	0	0	0	3	1
陰	平滑筋腫	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0	
精巣	間細胞腺腫	0	0	0	1	↑1	/	/	/	/	/	
前立腺	乳頭状腺腫	1	0	0	0	0	/	/	/	/	/	
耳道	角化棘細胞腫	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/	
包皮腺	腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
腹腔	線維腫	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
唾液腺	血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
腫瘍発生数		37	24	40	35	40	64	59	73	66	70	
検査動物数		40	37	47	36	36	50	44	47	49	52	

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01(申請者実施)

腫瘍性病変 84~106 週 最終計画屠殺および途中死亡動物(つづき)

検査 時期	臓器・所見		性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	5	50	100	200	0	5	50	100	200
84~ 106 週	皮膚/ 皮下	癌	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維肉腫	3	0	0	3	1	1	0	0	0	1
	耳下腺	癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	皮質癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		骨様癌	0	3	4	1	3	0	0	0	0	0
	心	血管肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳	悪性神経膠腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝	円形細胞肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	乳頭状癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		ろ胞性癌	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺	線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	上皮性腫瘍	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	胃	線維肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腹腔	平滑筋肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腸	癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	細網細胞肉腫	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎	皮質上皮性腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	前立腺	血管肉腫	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
	卵巢	悪性顆粒膜細胞 腫瘍	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
	子宮	内膜癌	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
	涙腺	癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	(転移)	(脾・心・肺・リン パ節)悪性リン パ腫	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1
		(副腎・肝・腎・ 脾)悪性リンパ 腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	細胞塊	細網細胞肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腫瘍発生数		8	11	6	6	5	5	4	1	0	6
	検査動物数		40	37	47	36	36	50	44	47	49	52

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05, ↑↑: p<0.01(申請者実施)

結 論 : 以上のように50、100および200 ppm投与群では一般症状、神経学的観察また病理組織学的検査で諸種の変化がみられ、また100、200 ppm投与群では試験期間を通じて体重増加抑制がみられたことから、本検体のラットに対する2年間飼料混入投与における無毒性量は、各臓器または組織に本検体に起因する影響は認められなかった5 ppm(雄: 0.21、雌: 0.25 mg/kg/日)であると判断される。本検体に発がん性は認められなかった。

(資料 毒-31)

(4) モリネート原体のラットにおける慢性毒性/発がん性併合試験-3

試験機関：Ciba-Geigy Environmental Health Center (米国)

[GLP対応]

報告書作成年：1990年

検 体：原体（純度 %）

試験動物：CrI:CD(SD)BRラット（投与開始時約7週齢）

雌雄各試験群の投与前の平均体重はほぼ同様であった。

1群雌雄各60匹（投与群）あるいは70匹（対照群）、衛星（600 ppm）群1群雌雄各20匹。投与52週後に、対照群雌雄および衛星群雌雄の各20匹および他の投与群雌雄各10匹を中間屠殺の評価用に屠殺した。

投与期間：104週間（1987年7月～1989年7月）

方 法：検体を0、7、40および300 ppmの濃度で含有する飼料を2ヶ月間にわたり摂食させた。検体はコーン油に溶解して飼料に添加した。衛星群の動物には検体を600 ppmの濃度で含有する飼料を12ヶ月間摂取させた。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率：一般状態および生死を毎日2回以上観察した。また、毎週1回身体検査および触診を行い、結節あるいは腫瘤の有無を検査した。

投与終了時の生存率は0、7、40および300 ppm投与群雄で各々34、30、38および56%、雌で各々32、40、38および58%であった。

報告書に記載のある臨床観察所見を次表に示す。

主な一般状態の変化

所 見	性別・用量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
投与開始時動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
後肢内転	0	0	1	30	0	1	0	0	8	0
後肢の運動失調	0	0	0	28	0	0	0	0	6	0
後肢筋萎縮	0	0	1	20	0	0	0	0	0	0

数値は動物数

a：衛星群

主として19ヶ月以降に300 ppm投与群で、神経系への障害を示唆する後肢内転、後肢の運動失調、後肢筋萎縮が雄より雌において高頻度でみられた。

触診可能な単発あるいは多発性腫瘤の発生頻度には検体投与に関連する影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

体 重； 投与開始から最初の14週間は週1回、その後は少なくとも4週間に1回、全生存動物の体重を測定した。投与52および104週後の予定屠殺動物は剖検直前にも体重を測定した。

統計学的有意差のみられた用量群を次表に示す。

体重

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	7	40	300	600a	7	40	300	600a
測定週	0	↑104	↑104				↑105	↑106	
	1			↓94	↓91		↑104		
	2			↓94	↓90		↑104		↓93
	3			↓93	↓88		↑104		↓94
	4			↓95	↓88				↓92
	5			↓93	↓88				↓91
	6			↓94	↓88				↓91
	7			↓93	↓87		↑104		↓90
	8			↓93	↓87		↑104		↓89
	9			↓93	↓87				↓89
	10			↓93	↓86				↓89
	11			↓93	↓86			↓95	↓88
	12			↓92	↓86			↓95	↓88
	13			↓92	↓86			↓95	↓87
	14			↓91	↓84			↓94	↓86
	18			↓93	↓85			↓94	↓86
	22			↓93	↓85			↓92	↓84
	26			↓91	↓83			↓91	↓82
	30			↓91	↓82			↓92	↓80
	34			↓90	↓82			↓90	↓79
	38			↓90	↓81			↓89	↓78
	42			↓90	↓80			↓90	↓78
	46			↓90	↓81			↓89	↓76
	50			↓90	↓79			↓88	↓75
	54			↓88				↓87	↓75
	58			↓90				↓86	
	62			↓91				↓86	
	66			↓92				↓87	
	70			↓93				↓87	
	74			↓94				↓87	
78							↓87		
82							↓89		
85							↓87		
89			↓91				↓87		
93							↓85		
97			↓90				↓86		
101			↓88				↓81		
104			↓86				↓81		

数値は対照群に対する変動率(%)

↑↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.05 Dunnett' s test

a : 衛星群

600および300 ppm群雌雄の体重は試験期間を通して低値であった。雄では600 ppm群で12ヶ月目に21%の減少がみられ、300 ppm群で12ヶ月目に約12%、24ヶ月目に約14%の減少がみられた。雌では、600 ppm群で12ヶ月目に25%の減少がみられ、300 ppm群で12ヶ月目に約13%、24ヶ月目に約19%の減少がみられた。40および7 ppm群では体重に毒性学的な影響は認められなかった。

体重増加量を次表に示す。

体重増加量 (g)

投与週	性別・用量 (mg/kg/day)									
	雄					雌				
	0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
0~13	303	296	281	↓259	↓236	144	137	141	↓119	↓102
0~26	386	374	↓355	↓329	↓286	207	193	196	↓165	↓137
0~50	489	483	469	↓417	↓339	311	299	309	↓236	↓187
0~78	531	531	499	485	/	355	352	366	↓278	/
0~104	464	421	465	↓367	/	380	398	411	↓265	/

↑↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.05 Dunnett' s test

a : 衛星群

600および300 ppm投与群雌では、用量と関連した体重増加量の減少がみられた。40および7 ppm群では体重増加量に毒性学的な影響は認められなかった。

飼料摂取量；投与開始から最初の14週間は週1回、その後は少なくとも4週間に1回、飼料摂取量を測定した。

統計学的有意差のみられた用量群を次表に示す。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

飼料摂取量 (g/day)

性別	雄				雌			
	7	40	300	600a	7	40	300	600a
測定週	0		↓87	↓70				↓75
	1		↓92					↓88
	2			↓92	↓88			↓88
	3			↓88	↓88			
	4			↓96	↓88			↓88
	5			↓92	↓83		↓88	
	6			↓92	↓88			
	7			↓92	↓83			↓88
	8			↓88	↓85		↓89	↓83
	9			↓92	↓80		↓94	↓88
	10			↓92	↓83		↓94	
	11			↓92	↓83		↓89	↓83
	12			↓92	↓88			↓88
	13			↓91	↓83		↓88	↓82
	14			↓92	↓83			↓82
	18				↓87			↓88
	22			↓91	↓83		↓89	↓78
	26			↓96	↓91		↓89	↓83
	30			↓88	↓80		↓94	↓83
	34			↓84	↓80		↓89	↓78
	38			↓91	↓83		↓88	↓88
	42			↓92	↓83			↓82
	46			↓92	↓79		↓94	↓76
	50			↓88	↓76		↓83	↓78
	54	↓96	↓92	↓83				
	58		↓96	↓88			↓89	
	62			↓96				
	66			↓92			↓89	
70						↓89		
74			↓92			↓89		
78			↓92			↓89		
82			↓92			↓90		
85						↓89		
97						↓84		
101						↓85		

数値は対照群に対する変動率(%)

↓↓ : p<0.01, ↓↑ : p<0.05 Dunnett' s test

a : 衛星群

600および300 ppm群雌雄で、対照群と比較して大部分の測定時に飼料摂取量の減少がみられた。

眼科学的検査 ; 投与開始前の全動物、投与12あるいは24ヶ月目の中間屠殺あるいは最

終屠殺時の全動物を対象として眼科学的検査を実施した。

40 ppm群雄で、水晶体白濁の発生頻度の軽度の増加がみられ、300 ppm投与群雄でもこれより軽度の増加がみられた。しかし、これらの変化には用量との明白な関連がみられなかったため検体投与に関連するものとは考えられなかった。

検体摂取量；飼料摂取量および投与濃度から算出したモリネートの1日当たりの平均検体摂取量は次表の通りであった。

飼料中濃度 (ppm)	平均検体摂取量 (mg/kg/日)	
	雄	雌
7	0.3	0.4
40	1.8	2.0
300	13	15
600a	29	35

a：衛星群

血液学的検査；投与開始後3、6および12ヶ月目に、全群各20匹および衛星群各10匹の動物を対象として血液試料を採取した。血液試料は眼窩静脈叢から採取し、剖検時には腹部大動脈から採取した。これらの血液試料を用いて、赤血球数、ヘマトクリット (Ht) 値、ヘモグロビン (Hb) 量、総白血球数および血小板数を測定した。ヘマトクリット値 (37%以下) から貧血の可能性が疑われる動物については網状赤血球数も測定した。また、全屠殺動物について血液塗抹標本作製したが、完全な血球数の測定が可能であった対照群および300 ppm投与群の標本について白血球百分比を算定した。プロトロンビン時間および活性部分トロンボプラスチン時間は、対照群、300、600 ppm投与群雌雄各10匹を対象として腹部大動脈血を用いて2ヶ月後に測定した。また、投与期間終了時には対照群および300 ppm投与群の動物を対象として測定した。

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を次表に示した。

血液学的検査成績

検査項目	検査時期 (月)	性別・用量 (ppm)							
		雄				雌			
		7	40	300	600*	7	40	300	600*
白血球数	18							↓76	
Hb量	3			↓97	↓95				
	6	↑105							
	12 ^{b)}								↓96
Ht値	3				↓95				
	6	↑104						↓96	↓95
	12 ^{a)}		↓94		↓95				↓95
	12 ^{b)}		↓95						↓95
MCV	3			↓96	↓94		↓96		
	6			↓96	↓96			↓96	↓96
	12 ^{a)}						↓96	↓96	↓91
	12 ^{b)}		↓91	↓92	↓92				
	18		↓96	↓93					
	24		↓94					↓95	
MCH	3			↓96	↓96				
	6			↓96	↓96		↓97	↓97	
	12 ^{a)}							↓96	↓95
	12 ^{b)}		↓96	↓94	↓96				
	18		↓96	↓93					
	24		↓96						
MCHC	12 ^{a)}	↑103	↑103		↑105				↑104
	12 ^{b)}	↑103	↑104		↑103				
リンパ球	24			↓82					
分節核好中球	24			↑132					
APTT	12 ^{a)}			↓88	↓88				

*: 衛星群

Dunnett's test、↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)

a: 腹腔動脈より採取した血液

b: 眼窩洞より採取した血液

MCV: 平均赤血球容積

MCH: 平均赤血球ヘモグロビン量

MCHC: 平均赤血球ヘモグロビン濃度

APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間

300および600 ppm投与群雌雄で、赤血球関連の測定項目のいくつかに軽度の変化がみられた。これらの変化は主として投与1年目にみられたものであり、毒

性学的に有意であるとは考えられなかった。

血液生化学的検査：投与開始後6、12、18および24ヶ月目に全群雌雄各10匹、投与開始後6および12ヶ月目に衛星群雌雄各10匹の動物を対象として血液試料を採取した。血液は眼窩静脈叢から採取し、剖検時には腹部大動脈から採取した。これらの血液試料を用いて、血清中のコリンエステラーゼ (SChE) 活性、赤血球コリンエステラーゼ (BChE) 活性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ) 活性 (SGOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ) 活性 (SGPT)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ (SDH)、アルカリホスファターゼ、5'ヌクレオチナーゼ、尿素窒素 (BUN)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン (A/G) 比、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、直接ビリルビン、クレアチニンホスホキナーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、カルシウム、クレアチニン、リン酸塩、ナトリウム、カリウムおよび塩素を測定した。

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を次表に示した。

血液生化学的検査成績

検査項目	検査 時期 (月)	性別・用量 (ppm)							
		雄				雌			
		7	40	300	600a	7	40	300	600a
カルシウム	6								↓96
	12	↑104	↑103	↑104	↑103				
無機リン	12		↑117		↑128	↑118	↑118	↑118	↑144
グルコース	12		↑124			↑128	↑118		
	18	↓70	↓69						
トリグリ セリド	6				↓51				
SGOT	6		↓82	↓84	↓82				
尿素窒素	12					↓80	↓80		
クレアチ ニン	12						↓88		
SDH	24							↓40	
NT	6							↓70	
赤血球ChE	6			↓85	↓68			↓67	↓58
	12		↓80	↓61	↓72				↓63
	18							↓85	
	24			↓67					
脳ChE	12							↓87	↓84
A/G比	6								↓88
ナトリウム	12							↑103	↑102
塩素	6								↑104

a: 衛星群

Dunnett's test, ↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01

表中の数値は対照群の値に対する変動率(%)

NT: 5'ヌクレオチナーゼ

300および600 ppm投与群で、生物学的および統計学的に有意な赤血球コリンエステラーゼ活性の減少が限定的にみられた。40 ppm投与群雄で、投与12ヶ月目に統計学的に有意なコリンエステラーゼ活性の減少がみられたが、この変化は生物学的に有意でなかった。300および600 ppm投与群雌で、投与12ヶ月目に脳コリンエステラーゼ活性の統計学的に有意な減少がみられたが、この変化は生物学的に有意であるとは考えられなかった。

他に散見された変化は、変化の程度が小さく、一定の傾向がなく用量との関連もみられなかったため、生物学的に有意であるとは考えられなかった。

尿的検査: 投与開始3、6、12および18ヶ月目に全群雌雄各10匹、投与開始3、6および12ヶ月目に衛星群雌雄各10匹の動物を対象として尿試料を採取し、外観、尿比

重、pH、尿タンパク、グルコース、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビンおよび尿沈渣(鏡検)について検査した。

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を次表に示した。

尿検査成績

検査項目	検査時期(月)	性別・用量(ppm)							
		雄				雌			
		7	40	300	600a	7	40	300	600a
尿比重	6	↑101							↓99
尿量	6								↑331

Dunnett's test、↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

表中の数値は対照群の値に対する変動率(%)

a: 衛星群

600 ppm投与群雄で、投与6および12ヶ月目に尿量の増加傾向および尿比重の減少傾向がみられた。しかし、これらのパラメーターにバラツキがみられたため、これらの変化は生物学的に有意であるとは考えられなかった。600 ppm投与群雌で、投与6ヶ月目に尿量の増加および尿比重の減少がみられた。7 ppm投与群雄で、投与6ヶ月目に尿比重の増加がみられたが、この変化は見かけ上のものと考えられた。

臓器重量: 投与12ヶ月目の中間屠殺動物および最終屠殺動物を対象として、副腎(両側)、脳、腎(両側)、肝、精巣および卵巣を摘出し臓器重量を測定した。

対照群と比較して、統計学的に有意な差がみられた臓器を次表に示した。

臓器重量検査成績

検査項目		検査 時期 (月)	性別・用量 (ppm)							
			雄				雌			
			7	40	300	600a	7	40	300	600a
体重		12			↓89	↓77			↓86	↓74
		24			↓86	/			↓77	/
副腎	絶対重量	12				↑119				
	対体重比	12				↑151				↑132
		24			↑132	/				/
脳重量比	12					↑130				
脳	絶対重量	12			↓92	↓91				↓95
		24			↓93	/			↓94	/
	対体重比	12				↑117				↑127
		24				/			↑123	/
腎	絶対重量	12				↓83				↓87
	対体重比	12								↑116
		24				/			↑117	/
肝	絶対重量	12				↓81				↓85
		24			↓86	/			↓81	/
	対体重比	12								↑114
	脳重量比	12								↓90
精巣	絶対重量	12				↓86	/	/	/	/
卵巢	対体重比	12	/	/	/	/	/	/	/	↑150
		24	/	/	/	/	/	/	↑150	/
	脳重量比	12	/	/	/	/	/	/	/	↑117

a : 衛星群

Dunnett's test、↑↓ : <0.05、↑↑↓↓ : P<0.01

表中の数値は対照群の値に対する変動率(%)

300および600 ppm投与群で、対照群と比較して脳、肝、腎および精巣の絶対重量に統計学的に有意な減少がみられたが、これらの変化は動物の体重が少ないために生じたもので生物学的に有意であるとは考えられなかった。

600 ppm投与群雄で、投与52週目に副腎の絶対重量の増加がみられた。しかしながら、この増加に関連する病理組織学的変化がみられなかったため、この増加は毒性学的に有意であるとは考えられなかった。

600および300 ppm投与群雌で、それぞれ投与52および104週目に卵巢の臓器重量対体重比の軽度の増加がみられた。これらの増加は、これら両群でみられた卵胞膜/間質細胞の空胞化/肥大の発生頻度および重篤度の増加に関連する変化であると考えられた。

肉眼的病理検査：途中死亡動物、中間屠殺動物および最終屠殺動物を対象として肉眼

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

的病理検査(詳細な剖検)を実施した。投与12ヶ月目の中間屠殺動物では対照群と投与群で類似した変化がみられたが、これらは本試験に供した動物の年齢で通常発生が予想されるものであった。

300 ppm投与群雄の最終屠殺動物で、褪色および削瘦した骨格筋の発生頻度に統計学的に有意な増加がみられた。他にみられた変化は、本試験の供試動物で共通してみられるものであり、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

病理組織学的検査：途中死亡動物、中間屠殺動物および最終屠殺動物を対象として、心、胸大動脈、唾液腺(顎下腺および耳下腺)、食道、胃十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵、肝、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾、胸骨、腸間膜リンパ節、皮膚(鼠径部)、乳腺、骨格筋(大腿骨)、骨(頸骨/大腿骨および関節)、脳、頸椎、胸椎、腰椎、仙椎、坐骨神経、鼻腔、気管、肺、眼球、ハーダー腺、腎、膀胱、精巣(雄のみ)、卵巣(雌のみ)、精巣上体(雄のみ)、前立腺(雄のみ) 膣(雌のみ)、子宮頸部および子宮体(雌のみ)について病理組織標本作製し、鏡検した。

非腫瘍性病変：主な非腫瘍性病変を次表に示した。

病理組織学的検査結果(非腫瘍性病変)

臓器	所見	性別・用量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
脳	所見\検査動物数	67	57	60	58	20	70	58	59	59	20
	好酸性小体	2	3	2	4	1	5	2	2	5	↑8
	軽微~軽度	2	3	1	4	1	5	1	2	3	6
	中等度	0	0	1	0	0	0	1	0	2	2
精巣上体	所見\検査動物数	70	60	60	60	20	/	/	/	/	/
	精子減少	13	15	12	↑22	6	/	/	/	/	/
	軽微~軽度	9	7	7	9	5	/	/	/	/	/
	中等度	4	7	4	13	1	/	/	/	/	/
	顕著~重篤	0	1	1	0	0	/	/	/	/	/
坐骨神経	所見\検査動物数	69	60	60	60	20	70	60	60	60	20
	変性/脱髄	21	↑32	↑31	↑50	↑18	11	16	23	↑37	↑15
	軽微~軽度	19	24	22	12	15	11	13	19	18	11
	中等度	1	7	7	28	3	0	3	4	15	4
	顕著~重篤	1	1	2	10	0	0	0	0	4	0
卵巢	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	69	60	60	58	20
	卵胞膜/間質細胞 空胞化/肥大	/	/	/	/	/	0	2	↑4	↑51	↑20
	軽微~軽度	/	/	/	/	/	0	2	4	15	8
	中等度	/	/	/	/	/	0	0	0	36	12
大腿筋	所見\検査動物数	70	60	60	60	20	70	60	60	60	20
	萎縮/衛星細胞過形成	6	↑20	↑28	↑43	1	1	↑6	↑12	↑11	0
	軽微~軽度	5	14	26	26	1	1	3	9	10	0
	中等度	1	3	2	13	0	0	3	2	1	0
	顕著~重篤	0	3	0	4	0	0	0	1	0	0
脊髓 (頭部)	所見\検査動物数	60	43	49	55	19	69	60	58	59	20
	変性(軽微~軽度)	2	0	0	1	0	3	0	1	0	0
脊髓 (腰部)	所見\検査動物数	60	43	49	55	19	70	59	58	58	20
	変性(軽微~軽度)	1	0	0	3	0	3	0	0	0	0
	好酸性小体 (軽微~軽度)	0	0	0	↑7	↑6	0	0	0	↑11	↑8

a: 衛星群

数値は該当所見が得られた動物数(匹)。

報告書で言及している所見のみを記載した。

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01(申請者実施)

病理組織学的検査結果(非腫瘍性病変)(つづき)

臓器	所見	性別・用量(ppm)									
		雄					雌				
		0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
脊髄 (仙部)	所見\検査動物数	62	48	51	57	19	65	54	53	56	20
	変性	28	22	23	↑40	↓0	20	18	15	13	↓0
	軽微～軽度	20	16	14	19	0	16	12	13	9	0
	中等度	6	5	9	16	0	4	6	2	4	0
	顕著～重篤	2	1	0	5	0	0	0	0	0	0
	好酸性小体	14	14	10	↑36	↑16	11	4	3	↑31	↑18
	軽微～軽度	14	14	10	35	16	11	4	3	29	18
中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	
脊髄 (胸部)	所見\検査動物数	60	43	48	55	19	70	60	58	59	20
	変性	1	0	1	2	0	4	0	0	1	0
	軽微～軽度	1	0	1	0	0	4	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0
好酸性小体 (軽微～軽度)	0	2	1	2	0	1	3	0	1	0	
精巣	所見\検査動物数	70	60	60	60	20					
	変性および萎縮	15	15	10	22	5					
	軽微～軽度	9	7	3	9	1					
	中等度	5	6	7	10	4					
	顕著～重篤	1	2	0	3	0					

a: 衛星群

数値は該当所見が得られた動物数(匹)。

報告書で言及している所見のみを記載した。

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

300あるいは600 ppm投与群で、坐骨神経の変性/脱髓の発生頻度および重篤度の増加がみられた。300 ppm投与群雄で、骨格筋萎縮/衛星細胞過形成の発生頻度および重篤度の増加がみられた。300および600 ppm投与群雌雄で、脊髄および/あるいは脳に好酸性小体の発生頻度および重篤度の増加がみられた。脊髄では、300および600 ppm投与群で、仙髄および腰髄の好酸性小体の発生頻度の増加がみられた。300 ppm投与群雄で、仙髄の変性の発生頻度および重篤度の統計学的に有意な増加がみられた。300 ppm投与群雄で、精巣の変性/萎縮および精巣上体の精子減少の発生頻度および重篤度の増加がみられた。300および600 ppm投与群雌で、卵巣の卵胞膜/間質細胞の空胞化/肥大の発生頻度および重篤度に、用量相関性のある統計学的に有意な増加がみられた。他にみられた変化は、いずれも偶発的なものであり、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

(申請者注: 坐骨神経の変性/脱髓および大腿筋:萎縮/衛星細胞過形成について転帰別ならびに程度別の発生頻度後についての統計解析を行なった。それぞれ

の病変を次表以降に示した。

坐骨神経の変性/脱髓の程度別発生頻度

転帰	性	雄					雌				
	用量 (ppm)	0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
主群途中死亡・切迫殺	0-12月										
	所見\検査動物数	1	1	1	2	1	4	6	3	1	-
	坐骨神経: 異常なし	1	1	1	2	1	4	6	3	1	-
	13-24月										
	所見\検査動物数	31	34	30	20	-	30	24	28	20	-
	座骨神経: 変性/脱髓	10	19	12	↑19	-	3	2	6	↑11	-
	軽微~軽度	9	16	9	6		3	1	5	6	
中等度	0	3	3	9		0	1	1	2		
顕著~重篤	1	0	0	4	-	0	0	0	3	-	
主群最終計画	所見\検査動物数	17	15	19	28	-	16	20	19	29	-
	坐骨神経: 変性/脱髓	11	13	↑19	↑28	-	8	14	↑17	↑25	-
	軽微~軽度	10	8	13	3		8	12	14	11	
	中等度	1	4	4	19		0	2	3	13	
	顕著~重篤	0	1	2	6	-	0	0	0	1	-
主群全動物	所見\検査動物数	49	50	50	50	-	50	50	50	50	-
	坐骨神経: 変性/脱髓	21	32	31	↑50	-	11	16	↑23	↑37	-
	軽微~軽度	19	24	22	12		11	13	19	18	
	中等度	1	7	7	28		0	3	4	15	
	顕著~重篤	1	1	2	10	-	0	0	0	4	-
衛星群途中計画	所見\検査動物数	20	10	10	10	19	20	10	10	10	20
	坐骨神経: 変性/脱髓	0	0	0	3	**18	0	0	0	1	**15
	軽微~軽度	0	0	0	3	15	0	0	0	1	11
	中等度	0	0	0	0	3	0	0	0	0	4
	顕著~重篤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a: 衛星群

数値は該当所見が得られた動物数(匹)。

Dunnett型の多重比較検定 (ノンパラメトリック) : ↑↓; p<0.05、↑↓; p<0.01(申請者実施)

Wilcoxon 検定(衛星群について実施) : *; p<0.05、**; p<0.01(申請者実施)

大腿筋の萎縮/衛星細胞過形成の程度別発生頻度

転帰	性	雄					雌				
	用量 (ppm)	0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
主群途中死亡・切迫殺	0-12月										
	所見\検査動物数	1	1	1	2	1	4	6	3	1	-
	大腿筋:異常なし	1	1	1	2	1	4	6	3	1	-
	13-24月										
	所見\検査動物数	32	34	30	20	-	30	24	28	20	-
	大腿筋:萎縮/衛星細胞過形成	4	10	↑15	↑18	-	1	1	5	5	-
主群最終計画	軽微~軽度	3	7	14	11	-	1	0	3	4	-
	中等度	1	1	1	5	-	0	1	1	1	-
	顕著~重篤	0	2	0	2	-	0	0	1	0	-
	所見\検査動物数	17	15	19	28	-	16	20	19	29	-
主群全動物	大腿筋:萎縮/衛星細胞過形成	2	↑10	↑13	↑25	-	0	5	↑7	6	-
	軽微~軽度	2	7	12	15	-	0	3	6	6	-
	中等度	0	2	1	8	-	0	2	1	0	-
	顕著~重篤	0	1	0	2	-	0	0	0	0	-
	所見\検査動物数	50	50	50	50	-	50	50	50	50	-
衛星群途中計画	大腿筋:萎縮/衛星細胞過形成	6	↑20	↑28	↑43	-	1	6	↑12	↑11	-
	軽微~軽度	5	14	26	26	-	1	3	9	10	-
	中等度	1	3	2	13	-	0	3	2	1	-
	顕著~重篤	0	3	0	4	-	0	0	1	0	-
	所見\検査動物数	20	10	10	10	19	20	10	10	10	20
衛星群途中計画	大腿筋:萎縮/衛星細胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	軽微~軽度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	顕著~重篤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a: 衛星群

数値は該当所見が得られた動物数(匹)。

Dunnett型の多重比較検定 (ノンパラメトリック) : ↑↓; p<0.05、↑↓; p<0.01(申請者実施)

坐骨神経の変性/脱髄が主群では雌雄ともに300 ppm群において全転帰に有意な増加がみられ、さらに40 ppm群では雌雄の最終計画殺動物ならびに雌の全動物において有意な増加が観察され、何らかの検体投与に関連した作用によりラットの加齢性病変が増加したものと推察された。また、大腿筋の萎縮/衛星細胞過形成が全動物において雌雄の40および300 ppm群において有意に増加した。さらに雄では低用量群(7 ppm)においても大腿筋の萎縮/衛星細胞過形成の有意な増加が観察されたが、大部分が軽微ないし軽度な変化であり、病変の程度中等度以上の病変の増加は高用量群のみに観察されたことから、低用量群(7 ppm)に見られた変化は検体投与の影響の見られる境界用量での変化であろうと

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

判断された。

なお、別途実施されたラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験-2（資料 毒-30）の5 ppm群においては骨格筋には検体投与に起因する変化は観察されなかった。）

腫瘍性病変；各群における良性および悪性腫瘍数、腫瘍総数および担腫瘍動物数を表1に示し、各群の臓器別腫瘍発生状況を表2に示した。

表1 腫瘍発生数

性別	雄					雌					
	0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a	
投与群 (ppm)	0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a	
検査動物数	70	60	60	60	20	70	60	60	60	20	
腫瘍数	良性	74	64	69	82	3	92	90	94	88	3
	悪性	9	9	12	10	0	18	11	9	5	1
	合計	83	73	81	92	3	110	101	103	93	4
担腫瘍動物数	42	42	45	44	13	55	50	52	50	13	

a：衛星群

Fisherの直接確率検定 ↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01(担腫瘍動物数、申請者実施)

表2 臓器別腫瘍発生状況

(1) 途中死亡動物(0-12ヶ月)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
乳腺 その他	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
	乳頭嚢胞腫	良	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維肉腫	悪	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数		1	1	1	2	1	4	6	3	1	0
	腺腫	良	1	0	0	0	0	2	1	2	0	0
皮膚 その他	所見\検査動物数		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腫	良	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a：衛星群

数値は該当所見が得られた個体数を示す。

Fisherの直接確率検定 ↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01(申請者実施)

表2 (2) 途中死亡動物(13-24ヶ月)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
腹腔	所見\検査動物数		0	0	0	0		0	1	0	1	
	脂肪腫	良	0	0	0	0		0	0	0	1	
副腎	所見\検査動物数		31	33	30	20		30	24	28	20	
	腺腫	良	1	2	1	0		1	1	5	0	
	褐色細胞腫	良	3	7	2	3		0	0	1	0	
胸骨 骨髓	所見\検査動物数		30	34	30	20		30	24	28	20	
	白血病	悪	1	0	0	0		0	0	0	0	
脳	所見\検査動物数		29	31	30	18		0	0	0	0	
	混合膠腫	良	0	1	0	1		0	0	0	0	
盲腸	所見\検査動物数		0	0	0	0		20	16	19	9	
	脂肪腫	良	0	0	0	0		0	1	0	0	
子宮 頸部	所見\検査動物数							30	24	28	20	
	基質ポリープ	良						2	2	0	2	
精巣 上体	所見\検査動物数		32	34	30	20						
	脂肪腫	良	0	1	0	0						
	中皮腫	良	1	0	0	1						
空腸	所見\検査動物数		15	14	11	12		19	15	17	7	
	粘液腺癌	悪	0	1	0	0		0	0	0	0	
	腺癌	悪	0	0	0	0		1	0	0	0	
腎	所見\検査動物数		31	31	30	20		29	24	28	20	
	皮質腺腫	良	0	0	0	0		1	0	0	0	
	脂肪腫	良	0	0	0	1		0	0	0	0	
	癌腫	悪	0	0	0	2		0	0	0	0	
	脂肪肉腫	悪	1	1	0	0		0	1	0	0	
肝	所見\検査動物数		32	33	29	20		30	24	28	20	
	肝細胞腺腫	良	1	1	1	0		0	0	0	0	
	癌腫	悪	0	0	2	1		0	0	0	0	

a: 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数を示す。

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

表2 (2) 途中死亡動物(13-24ヶ月)(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
肺	所見\検査動物数		31	34	30	20	/	30	24	28	20	/
	腺腫	良	2	0	1	1	/	0	0	0	0	/
腸間膜 リンパ 節	所見\検査動物数		27	30	27	20	/	24	21	27	17	/
	リンパ腫	良	0	1	2	0	/	0	0	1	0	/
乳腺	所見\検査動物数		19	24	21	17	/	30	24	28	19	/
	線維腺腫	良	0	0	0	0	/	0	0	0	0	/
	乳頭状腺癌	悪	0	0	1	0	/	0	0	0	0	/
乳腺 その他	所見\検査動物数		0	0	0	0	/	21	15	28	16	/
	線維腺腫	良	0	0	0	0	/	11	7	12	0	/
	乳頭状漿液 性囊腺腫	良	0	0	0	0	/	2	↑6	5	0	/
	線維腫	良	0	0	0	0	/	0	0	3	0	/
	腺癌	悪	0	0	0	0	/	5	0	↓1	0	/
	乳頭状腺癌	悪	0	0	0	0	/	2	1	3	0	/
	線維肉腫	悪	0	0	0	0	/	0	0	0	0	/
リンパ 節 (その他)	所見\検査動物数		27	30	27	20	/	16	12	17	11	/
	リンパ腫	悪	0	1	2	0	/	0	0	0	0	/
脾	所見\検査動物数		28	30	28	18	/	28	23	28	20	/
	腺腫	良	0	0	1	0	/	0	0	0	0	/
	島細胞腺腫	良	2	4	0	3	/	2	1	0	0	/
耳介	所見\検査動物数		0	0	0	1	/	0	1	2	0	/
	ジンバル腺腫	良	0	0	0	1	/	0	1	1	0	/
下垂体	所見\検査動物数		32	34	29	20	/	29	24	28	20	/
	腺腫	良	13	16	15	11	/	25	22	24	16	/
	腺腫	悪	0	0	0	0	/	1	0	0	0	/

a: 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

表 2 (2)途中死亡動物(13-24ヶ月)(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
皮膚 その他	所見\検査動物数		11	11	13	10		3	0	2	0	
	線維腺腫	良	0	1	1	2		0	0	0	0	
	脂肪腫	良	0	0	0	0		1	0	0	0	
	基底細胞腫	良	0	1	1	1		0	0	0	0	
	線維腫	良	1	0	3	0		0	0	0	0	
	角化細胞腫	良	9	↓1	6	5		0	0	0	0	
	平滑筋腫	良	0	1	0	0		0	0	0	0	
	皮脂腺腫	良	0	0	0	1		0	0	0	0	
	毛嚢上皮腫	良	0	1	0	1		0	0	0	0	
	乳頭状腺癌	悪	1	0	0	0		0	0	0	0	
	扁平上皮癌	悪	0	1	1	0		0	0	0	0	
	線維肉腫	悪	2	0	0	0		0	0	0	0	
細網肉腫	悪	0	1	0	0		1	0	0	0		
脊髓 (仙部)	所見\検査動物数		24	23	21	19		26	23	24	16	
	神経線維肉腫	悪	0	0	1	0		0	0	0	0	
脾	所見\検査動物数		31	33	29	20		30	24	27	20	
	リンパ腫	悪	0	1	2	0		0	0	1	0	
	血管肉腫	悪	0	0	0	0		0	0	0	1	
精巣	所見\検査動物数		32	34	30	20						
	間細胞腫	良	2	2	2	2						
	中皮腫	良	0	0	0	1						
胸腺	所見\検査動物数		20	25	22	16		20	18	23	15	
	リンパ腫	悪	0	0	1	0		0	0	0	0	
甲状腺	所見\検査動物数		22	20	17	17		23	19	20	13	
	腺腫	良	0	0	0	0		0	0	0	1	
	乳頭状漿液性嚢腺腫	良	1	0	0	0		0	0	0	0	
	傍濾胞状腺腫	良	1	1	2	1		1	0	0	0	
	腺癌	悪	1	0	0	0		0	0	0	0	

a: 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

表 2 (2) 途中死亡動物 (13-24 ヶ月) (つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
膀胱	所見\検査動物数		24	30	22	19		29	23	26	18	
	移行上皮乳頭腫	良	0	0	1	0		0	0	0	0	
子宮	所見\検査動物数							29	24	28	18	
	基質ポリープ	良						0	0	0	2	
膣	所見\検査動物数							30	24	28	20	
	ポリープ	良						1	0	0	2	

a : 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数を示す。

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (申請者実施)

表2 (3) 中間屠殺動物 (投与12ヶ月)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
副腎	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	20	10	10	10	20
	腺腫	良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣 上体	所見\検査動物数		20	10	10	10	19					
	脂肪腫	良	0	0	0	0	1					
腎	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	20	10	10	10	20
	脂肪腫	良	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肝	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	20	10	10	10	20
	肝細胞腺腫	良	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0
乳腺	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	20	10	10	10	20
	線維腺腫	良	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
乳腺 その他	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	5	1	4	4	7
	線維腺腫	良	0	0	0	0	0	4	0	↓0	1	↓0
	乳頭状漿液性囊腺腫	良	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳頭状腺癌	悪	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数		20	10	10	10	19	20	10	10	10	20
	腺腫	良	1	1	3	0	1	6	4	3	2	2
精巣	所見\検査動物数		20	10	10	10	19					
	間細胞腫	良	0	0	0	0	1					

a : 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数。

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (申請者実施)

表2 (4) 最終屠殺動物(24ヶ月)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
副腎	所見\検査動物数		17	15	19	28		0	0	0	0	
	褐色細胞腫	良	4	4	4	4		0	0	0	0	
	褐色細胞腫	悪	0	0	0	1		0	0	0	0	
脳	所見\検査動物数		17	15	19	28		0	0	0	0	
	髄膜腫	良	1	0	0	0		0	0	0	0	
子宮 頸部	所見\検査動物数							16	20	19	29	
	顆粒細胞腫	良						1	0	0	0	
精巣 上体	所見\検査動物数		17	15	19	28						
	脂肪腫	良	0	1	0	0						
	中皮腫	良	0	0	0	1						
回腸	所見\検査動物数		17	15	19	28		0	0	0	0	
	線維腺腫	良	1	0	0	0		0	0	0	0	
腎	所見\検査動物数		17	15	19	28		0	0	0	0	
	皮質腺腫	良	0	0	0	2		0	0	0	0	
	癌腫	悪	0	0	0	1		0	0	0	0	
	間葉腫瘍	悪	0	0	0	1		0	0	0	0	
肝	所見\検査動物数		17	15	19	28		16	20	19	29	
	肝細胞腺腫	良	0	0	0	3		0	0	0	0	
	癌腫	悪	0	0	0	1		0	0	0	0	
肺	所見\検査動物数		17	15	19	28		16	20	19	29	
	腺腫	良	0	1	0	0		1	0	0	0	
乳腺	所見\検査動物数		10	13	13	20		16	19	19	27	
	線維腺腫	良	0	0	1	0		1	1	0	2	
	乳頭状囊胞 腺腫	良	0	0	0	0		0	0	1	0	
乳腺 その他	所見\検査動物数		0	0	0	0		14	16	13	20	
	線維腺腫	良	0	0	0	0		12	13	12	11	
	乳頭状漿液 性囊腺腫	良	0	0	0	0		1	3	1	6	
	線維腫	良	0	0	0	0		0	1	1	1	
	腺癌	悪	0	0	0	0		2	0	0	0	
	乳頭状腺癌	悪	0	0	0	0		1	↑7	2	2	

a : 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (申請者実施)

表2 (4) 最終屠殺動物(24ヶ月)(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
脾	所見\検査動物数		17	15	19	28		16	20	19	29	
	腺腫	良	1	0	0	1		0	0	0	0	
	島細胞腺腫	良	5	3	2	↓1		0	2	1	1	
	島細胞腺癌	悪	0	0	0	0		1	0	0	0	
耳介	所見\検査動物数		0	0	0	1		0	0	0	0	
	ジンバル腺腫	良	0	0	0	1		0	0	0	0	
下垂体	所見\検査動物数		16	15	19	28		16	20	19	29	
	腺腫	良	8	8	11	18		12	17	15	22	
皮膚 その他	所見\検査動物数		10	5	7	13		3	2	3	0	
	基底細胞腫	良	1	0	1	0		0	0	0	0	
	線維腫	良	0	1	1	0		0	0	1	0	
	角化細胞腫	良	6	2	4	7		1	0	1	0	
	皮脂腺腫	良	1	0	1	0		0	0	1	0	
	毛嚢上皮腫	良	2	0	0	0		0	0	0	0	
	基底細胞腫	悪	0	1	0	1		0	0	0	0	
	扁平上皮癌	悪	0	0	1	0		0	0	0	0	
	線維肉腫	悪	0	1	0	0		0	0	0	0	
	血管肉腫	悪	0	0	0	1		0	0	0	0	
	神経線維肉腫	悪	1	0	0	0		0	0	0	0	
脊髓 (仙部)	所見\検査動物数		0	0	0	0		16	20	18	29	
	混合膠腫	良	0	0	0	0		0	0	0	1	
脾	所見\検査動物数		17	15	19	28		16	20	19	29	
	血管肉腫	悪	1	0	0	0		1	0	0	0	
	リンパ腫	悪	0	0	0	0		1	0	0	0	
精巣	所見\検査動物数		17	15	19	28						
	間細胞腫	良	1	3	3	5						
	中皮腫	良	0	0	0	1						

a: 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

表2 (4) 最終屠殺動物(24ヶ月)(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
甲状腺	所見\検査動物数		16	15	19	28		16	20	19	29	
	腺腫	良	0	0	0	0		1	1	0	2	
	乳頭状漿液性囊腺腫	良	1	0	0	0		0	0	0	0	
	傍濾胞状腺腫	良	2	0	2	1		1	0	1	0	
	腺癌	悪	1	0	0	0		0	0	0	0	
	乳頭状腺癌	悪	0	0	0	0		0	1	0	0	
	傍濾胞状腺癌	悪	0	0	0	1		0	0	0	0	
子宮	所見\検査動物数							16	20	19	29	
	基質ポリープ	良						1	3	1	1	
	乳頭状腺癌	悪						0	0	1	0	

a : 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : p<0.01(申請者実施)

表2 (5)全動物

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
腹腔	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	2	6	1	2	0
	脂肪腫	良	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎	所見\検査動物数		69	59	60	60	19	70	60	59	60	20
	腺腫	良	1	2	1	0	0	1	1	5	0	1
	褐色細胞腫	良	7	11	6	7	0	0	0	1	0	0
	褐色細胞腫	悪	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胸骨 骨髓	所見\検査動物数		68	60	60	60	20	0	0	0	0	0
	白血病	悪	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	所見\検査動物数		67	57	60	58	20	0	0	0	0	0
	混合膠腫	良	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	髄膜腫	良	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
盲腸	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	58	50	49	49	20
	脂肪腫	良	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
子宮 頸部	所見\検査動物数		/	/	/	/	/	70	60	60	60	20
	顆粒細胞腫	良	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
	基質ポリープ	良	/	/	/	/	/	2	2	0	2	0
精巢 上体	所見\検査動物数		70	60	60	60	20	/	/	/	/	/
	脂肪腫	良	0	2	0	0	1	/	/	/	/	/
	中皮腫	良	1	0	0	2	0	/	/	/	/	/
回腸	所見\検査動物数		53	39	40	50	19	0	0	0	0	0
	線維腺腫	良	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸	所見\検査動物数		53	39	40	50	19	57	48	47	47	20
	粘液性腺癌	悪	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌	悪	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	硬化性腺癌	悪	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

a : 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01(申請者実施)

表2 (5) 全動物(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
腎	所見\検査動物数		69	57	60	59	20	69	60	60	60	20
	皮質腺腫	良	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
	脂肪腫	良	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	癌腫	悪	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
	間葉細胞腫	悪	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫	悪	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
肝	所見\検査動物数		70	59	59	60	20	70	60	60	60	20
	肝細胞腺腫	良	1	1	1	3	0	0	2	1	1	0
	癌腫	悪	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数		69	60	60	60	20	70	60	60	60	20
	腺腫	良	2	1	1	1	0	1	0	0	1	0
腸間膜 リンパ 節	所見\検査動物数		65	56	57	59	19	64	56	59	57	20
	リンパ腫	悪	0	1	2	0	0	0	0	1	0	0
リンパ 節 (その他)	所見\検査動物数		29	35	27	29	1	35	33	31	32	1
	リンパ腫	悪	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数		35	40	38	44	10	70	59	60	57	20
	線維腺腫	良	0	0	1	0	0	1	1	1	3	0
	乳頭状漿液性囊 腺腫	良	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳頭状腺癌	悪	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺 その他	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	40	33	36	41	7
	線維腺腫	良	0	0	0	0	0	27	20	24	20	0
	乳頭状漿液性囊 腺腫	良	0	0	0	0	0	4	9	6	8	0
	線維腫	良	0	0	0	0	0	0	1	↑4	1	0
	腺癌	悪	0	0	0	0	0	7	↓0	↓1	↓1	0
	乳頭状腺癌	悪	0	0	0	0	0	4	8	5	2	1
	線維肉腫	悪	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
脾	所見\検査動物数		66	56	58	57	19	68	59	59	60	20
	腺腫	良	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫	良	7	7	2	4	0	2	3	1	2	0
	島細胞腺癌	悪	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

a: 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑↓: p<0.01(申請者実施)

表2 (5) 全動物(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
耳介	所見\検査動物数		0	0	0	2	0	0	1	2	0	1
	ジンバル腺腫	良	0	0	0	2	0	0	1	1	0	0
下垂体	所見\検査動物数		69	60	59	60	20	69	60	60	60	20
	腺腫	良	23	25	29	29	↓1	45	44	44	40	↓2
	腺腫	悪	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚 その他	所見\検査動物数		23	16	20	23	0	6	2	6	0	1
	線維腺腫	良	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腫	良	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞腫	良	1	1	2	1	0	0	0	0	0	0
	線維腫	良	1	1	4	0	0	0	0	1	0	0
	角化細胞腫	良	15	↓3	10	12	0	1	0	1	0	0
	脂肪腫	良	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂腺細胞腫	良	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	平滑筋腫	良	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腫	良	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	毛嚢上皮腫	良	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳頭状腺癌	悪	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞腫	悪	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌	悪	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫	悪	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫	悪	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
神経線維肉腫	悪	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
細網肉腫	悪	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
脊髓 (仙部)	所見\検査動物数		62	48	51	57	19	65	54	53	56	20
	混合膠腫	良	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	神経線維肉腫	悪	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

a : 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01(申請者実施)

表2 (5) 全動物(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	7	40	300	600a	0	7	40	300	600a
脾	所見\検査動物数		69	59	59	60	19	70	59	59	60	20
	リンパ腫	悪	0	1	2	0	0	1	0	1	0	0
	血管肉腫	悪	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0
精巣	所見\検査動物数		70	60	60	60	20	/	/	/	/	/
	間細胞腫	良	3	5	5	7	1	/	/	/	/	/
	中皮腫	良	0	0	0	2	0	/	/	/	/	/
胸腺	所見\検査動物数		58	51	51	52	20	57	48	53	54	20
	リンパ腫	悪	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数		59	46	46	56	20	61	53	50	53	20
	乳頭状漿液性 嚢腺腫	良	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫	良	0	0	0	0	0	1	1	0	3	0
	傍濾胞状腺腫	良	3	1	4	2	0	2	0	1	0	0
	乳頭状腺癌	悪	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺癌	悪	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	傍濾胞状腺癌	悪	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数		61	56	52	58	20	69	59	58	58	20
	移行上皮乳頭腫	良	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
子宮	所見\検査動物数		/	/	/	/	/	69	60	59	58	20
	基質ポリープ	良	/	/	/	/	/	1	3	1	3	0
	乳頭状腺癌	悪	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
陰	所見\検査動物数		/	/	/	/	/	70	60	59	60	20
	ポリープ	良	/	/	/	/	/	1	0	0	2	0

a: 衛星群

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

300 ppm投与群雄で、腎の皮質腺腫の発生頻度の増加がみられ、合計で5例の腫瘍が発生した。これら5例の腫瘍のうちで、2例は良性(腺腫)で、3例は悪性(癌腫)であった。癌腫のうちの2例は試験2年目の途中死亡動物で発生し、他の3例の腫瘍は2年後の最終屠殺動物で発生した。腺腫と癌腫を合計した発生頻度は、対照群と比較して統計学的に有意であり、発生頻度(最終屠殺3/28、2年目途中死亡2/20、約10%)は本試験を実施した試験施設(EHC)における同系のラットを用いて実施した9つの試験の背景データ(0~4%)を上回っており、この変化は検体投与に関連するものと考えられた。この腫瘍形成のメカニズムは不明であるが、この種の腫瘍を雄ラットの腎に誘発する他の多くの化学物質と同様であろうと考えられおり、ヒトではみられない雄ラット特異のタンパク質である $\alpha 2\mu$ グロブリンが関与するメカニズムによって発生すると考えられている。いくつかの投与群雄で、対照群と比較して肝腫瘍の発生頻度の軽度の増加がみ

られた。統計学的(Fisherの直接法および傾向検定)に有意な差はみられなかったため、この変化は検体投与に関連するものとは考えられなかった。全投与群雄で、精巣の間質細胞腫の発生頻度の軽度の増加がみられたが、各投与群の発生頻度は、本試験の並行対照群あるいは試験機関(EHC)における対照群の背景データの範囲内にあり、この変化は検体投与に関連するものとは考えられなかった。他にみられた腫瘍は、対照群よりも発生頻度が低いかまたは全群で分布がみられており、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

結 論：モリネートのラットにおける混餌投与による影響として、600 ppm(1年間投与)あるいは300 ppm(2年間投与)群で、体重増加量の減少、飼料摂取量の減少、神経学的変化を示す臨床症状(300 ppm投与群のみ)およびこれらの変化に関連した神経系および卵巣の病理組織学的変化の発生頻度/重篤度の増加がみられた。300 ppm投与群でみられた骨格筋の変化は神経系に由来するものと考えられた。検体投与に関連する腎の皮質腫瘍の発生頻度の増加が300 ppm投与群雄でみられたが、他には検体投与に関連する腫瘍の発生頻度の増加はみられなかった。40 ppm投与群雄で、投与52週目に赤血球コリンエステラーゼ活性の軽度の減少がみられたが、毒性作用はみられなかった。したがって、本試験におけるモリネートの無毒性量は40 ppm(雄で1.8 mg/kg/day、雌で2.0 mg/kg/day)であると考えられる。本検体に発がん性は認められなかった。

(申請者注：坐骨神経の変性/脱髄ならびに大腿筋の萎縮/衛星細胞過形成が、雌雄の300および40 ppm群に観察され、さらに雄では低用量群(7 ppm)においても有意に増加した。以上のことから、本試験におけるモリネートの無毒性量は雄で7 ppm(0.3 mg/kg/day)以下、雌で7 ppm(0.4 mg/kg/day)であると考えられた。しかし、別途実施されたラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験-2(資料 毒-30)の5 ppm群において検体投与に起因する変化は観察されなかったことから、モリネートの雄の無毒性量は5 ppm(0.21 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わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-32)

(5) モリネートのラットにおける2年間慢性毒性/発がん性試験-3(資料 毒-31)の卵胞膜/
間質細胞の空砲化/肥大の病理組織学的再評価

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

結 論: モリネートのラットにおける2年間慢性毒性/発がん性毒性試験-3(資料 毒-31)における病理組織学的検査でみられた卵巣の卵胞膜/間質細胞の空胞化/肥大の所見を再評価した結果、前回報告されたこの所見に対する無毒性量である40 ppmは適正であると考えられる。対照群の動物でみられたTCHのグレード1の自然発生頻度は、供試動物の年齢に関連があると考えられる。

(資料 毒-33)

(6) マウスを用いた二世世代にわたる飼料混入投与による慢性毒性試験-1

試験機関：Woodard Research (米国)

報告書作成年：1977年

検 体：(純度)

試験動物：CAF₁系マウス

F ₀ 世代	1群	雄	20~21匹
		雌	19~20匹
F ₁ 世代	親動物1群	雄	20匹
		雌	20匹
	児動物1群	雄	36~46匹
		雌	27~43匹

中間屠殺なし

試験期間：(F₀世代) 99~101週

(F₁世代) 78~80週

方 法：親世代(F₀世代)およびその児世代(F₁世代)の二世世代にわたって検体を飼料混入投与した。児世代には一生涯の投与を行った。

F₀世代：予備試験の結果より、検体を試験動物が3.6、7.2、14.4 mg/kg/日の用量で摂取するように98~101週間飼料混入投与した。検体をアセトンに溶解し、所定の用量が得られるように飼料調製を行った。

F₁世代：胎児期より一生涯投与による慢性毒性試験を行うためにF₀試験で用いた投与飼料と同様の投与飼料を、妊娠中の親動物とそのF₁世代に摂取させた。親動物への投与は妊娠10、11または12日から雌のみに投与した。投与飼料は離乳期を通して投与し、その後も児動物に各濃度の投与飼料の給餌を継続した。F₁世代への投与は雌雄どちらかの生存率が50%以下となるまで行った。

以下、本項の一部の表において各投与群をI~IVで表した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

群	用量 (mg/kg/日)
I	0
II	3.6
III	7.2
IV	14.4

試験項目および結果：

一般症状および死亡率；毎日観察を行った。

死亡率は次表のとおりであった。

F₀世代死亡率

性別		雄				雌			
投与群 (mg/kg/日)		0	3.6	7.2	14.4	0	3.6	7.2	14.4
F ₀ 世代	死亡動物 /供試動物	5/21	8/18	8/20	8/20	4/19	8/17	2/20	2/19
	死亡率 (%)	23.8	44.4	40.0	40.0	21.1	47.1	10.0	10.5
F ₁ 世代	死亡動物 /供試動物	14/21	5/24	9/29	13/35	8/41	9/37	7/34	9/29
	死亡率 (%)	66.7	20.8	31.0	37.1	19.5	24.3	20.6	31.0

F₀世代において全期間を通して検体投与に関連すると思われる一般状態の変化は認められなかった。

F₁世代では14.4 mg/kg/日投与群において児動物の生存数がわずかに減少したが、他の投与群では生存数に差は認められなかった。

その他検体投与に関連すると思われる一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；週1回測定した。

F₀およびF₁世代の対照群および検体投与群ともに検体投与によると思われる異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時、生存動物について、心臓、肺、肝臓、腎臓、精巣（雄）、卵巣・子宮の重量を測定した。

統計学的有意差がみられた項目を次表に結果を示す。

臓器重量

世代	期間	性別		雄			雌		
		投与群 (mg/kg/日)		3.6	7.2	14.4	3.6	7.2	14.4
		検査項目							
F ₀	99週	心	相対重量				↑120		
		肺	絶対重量	↓54	↓56				
		肝	絶対重量	↓82		↓83			
		腎	相対重量				↑120	↑109	
F ₁	85週	心	絶対重量		↓91			↓92	↓92
		腎	絶対重量	↓87	↓88	↓87	↓92		
			相対重量	↓93	↓93	↓93	↓93		
		精巣	絶対重量	↓91		↓91			

数値は対照群に対する変動率 (%)

↑↓ : p<0.05 (検定法不明)

臓器の絶対または相対重量に統計学的に有意な増減が認められたが、いずれも検体投与に関連した異常ではなかった。

肉眼的病理検査：F₀世代においては99～101週、F₁世代においては78～80週の全生存動物について実施した。

F₀およびF₁世代ともに検体投与によると思われる異常は認められなかった。

病理組織学的検査：F₀世代においては99～101週、F₁世代においては78～80週の全生存動物について肺、肝、腎、精巣、卵巣、子宮および肉眼的に観察された病変について検査を行った。

検体投与によると思われる病理組織学的変化は認められなかった。

次表に観察された病変のうち主要なものを示した。

主要病理組織学的病変の発生頻度

世代	期間	臓器	所見	性別・投与群							
				雄				雌			
				I	II	III	IV	I	II	III	IV
F ₀	99週	肺	屠殺時吸引血液	4	4	1	4	5	0	2	3
		肝	非化膿性肝炎	1	1	3	4	2	1	2	1
			胆管周囲炎	1	↑6	0	0	1	0	2	0
		腎	間質性腎炎	4	6	↑8	4	5	4	9	2
		精巣	精子減形成症	2	0	1	3	/	/	/	/
		検査動物数			15	10	11	12	16	9	17
F ₁	65週	肺	屠殺時吸引血液	4	3	2	1	3	2	4	1
		肝	非化膿性肝炎	6	2	1	2	0	0	0	1
			胆管周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		腎	間質性腎炎	7	↓0	↓1	3	2	0	1	0
		検査動物数			30	25	25	17	28	18	19

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01(申請者実施)

死亡・屠殺時期別良性および悪性腫瘍発生頻度

世代	期間	良性 または 悪性	臓器	所見	性別・投与群								
					雄				雌				
					I	II	III	IV	I	II	III	IV	
F ₀	58週	良性	腫瘍数		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性	肝	リンパ肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			脾	リンパ肉腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			腫瘍数		0	2	0	0	0	0	0	0	0
		検査動物数					4	5	3	3	1	3	0
	94週	良性	腫瘍数		0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性	肺	細気管支肺胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			肝	リンパ肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			脾	リンパ肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			腫瘍数		0	0	0	0	0	0	0	0	0
	検査動物数					1	3	2	5	2	4	2	3
	100 ~ 101週	良性	肺	細気管支肺胞癌	4	3	5	1	1	4	0	3	
			精巣	間細胞腫瘍	1	0	0	0	/	/	/	/	
			副腎	髓質細胞腫	0	0	0	0	1	2	0	0	
				皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	
			組織塊	線維腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	
			腫瘍数		5	3	5	1	2	6	2	3	
		悪性	肺	細気管支肺胞癌	2	1	2	1	1	0	1	1	
				リンパ肉腫	0	0	0	0	0	0	0	2	
			子宮	ポリープ	/	/	/	/	5	3	5	1	
			副腎	皮質癌	0	0	0	0	1	0	0	0	
			肝	未分化癌	0	0	1	0	1	0	0	0	
	リンパ肉腫			0	0	0	0	2	1	0	3		
	脾		リンパ肉腫	0	1	0	0	2	0	0	1		
	組織塊		未分化癌	0	0	0	0	1	0	1	0		
			平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0		
	腎	リンパ肉腫	0	0	0	0	2	2	0	1			
卵巣	癌	/	/	/	/	1	0	0	0				
腫瘍数		2	2	3	1	16	7	7	9				
検査動物数					15	10	12	11	15	9	18	17	

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

死亡・屠殺時期別良性および悪性腫瘍発生頻度（つづき）

世代	期間	良性 または 悪性	臓器	所見	性別・投与群							
					雄				雌			
					I	II	III	IV	I	II	III	IV
F ₁	65 週	良性	肺	細気管支肺胞癌	7	↓0	3	3	3	1	2	2
			腎	尿細管腺腫	1	1	0	0	0	0	0	0
			副腎	皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
			腫瘍数		8	1	3	3	3	1	2	3
		悪性	肺	細気管支肺胞癌	0	1	0	0	1	1	0	1
			子宮	ポリープ	△	△	△	△	8	4	3	4
			腫瘍数		0	1	0	0	9	5	3	5
検査動物数					45	37	34	35	41	27	24	29

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (申請者実施)

総腫瘍発生数総括表

世代	性別		雄				雌			
	用量 (mg/kg/日)		0	3.6	7.2	14.4	0	3.6	7.2	14.4
F ₀	検査動物数		15	16	10	9	11	17	12	16
	腫瘍数	良性	5	1	6	3	7	4	7	9
		悪性	2	1	2	4	10	11	2	3
	腫瘍総数		7	2	8	7	17	15	9	12
	腫瘍動物数		6	2	7	5	11	↓7	↓7	↓10
F ₁	検査動物数		30	28	25	18	25	19	18	16
	腫瘍数	良性	8	3	3	1	11	7	5	5
		悪性	0	0	0	1	1	1	0	1
	腫瘍総数		8	3	3	2	12	8	5	6
	腫瘍動物数		8	3	3	2	11	7	↓2	6

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (申請者実施)

結論：以上の結果、本検体のマウスに対する104週間飼料混入投与における無毒性量は、14.4 mg/kg/日投与群で児動物の生存率が低下したことから、7.2 mg/kg/日と判断される。

(資料 毒-34)

(7) モリネート原体のマウスにおける発がん性試験-2

試験機関：Ciba-Geigy Environmental Health Center (米国)

[GLP対応]

報告書作成年：1991年

検 体：原体（純度 % ）

試験動物：CrI:CD-1(ICR)BRマウス(投与開始時約7週齢)、体重の記載なし。
全試験群の雌雄の平均体重が同程度になるように動物を割り付けた。
1群雌雄各50匹

投与期間：78週間(18ヶ月間)

方 法：検体を0、10、100、1000あるいは2000 ppm含有する飼料を78週間にわたり摂食させた。検体は飼料(Purina Certified Rodent Chow# 5002 ground meal)と混合した(飼料調製期間の記載なし)。用量の設定は予備試験(6週間の混餌用量設定試験)の結果を参考にした。

試験項目および結果：

一般状態および死亡率：一般状態および生死を毎日2回以上観察した。また、毎週1回身体検査および触診を行い、結節あるいは腫瘤の有無について検査した。

投与終了時の生存率は、0、10、100、1000および2000 ppm投与群雄で各々76、65、82、64および62%、雌で各々76、70、76、74および58%であった。

報告書に記載のある臨床観察所見を次表に示す。

主な一般状態の変化

所 見	性別・用量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
投与開始時動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
後肢筋衰弱	0	0	0	0	14	0	0	0	1	44
後肢内転	0	0	0	1	5	0	0	0	0	21
運動失調	0	1	0	0	3	1	0	0	1	25
後肢筋萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13
後肢開帳	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3

数値は動物数

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

2000 ppm投与群で、対照群と比較して神経系への影響を示唆する後肢筋衰弱、後肢内転、運動失調、後肢筋萎縮および後肢開帳がみられた。これらの症状は雄より雌において高頻度でみられた。雌の後肢筋衰弱は試験35週目に認められたが、症状の大部分は遅発性(約70週目に発生)であった。

触診可能な腫瘤の発生部位および単発性あるいは多発性腫瘤の発生頻度には、検体投与の影響はみられなかった。

体重：投与開始から最初の13週間は毎週1回、その後は少なくとも4週間に1回、全生存動物の体重を測定した。試験の最終段階で屠殺した動物は剖検直前にも体重を測定した。

体重に統計学的有意差のみられた用量群を次表に示す。

体重

性別	雄				雌				
	用量 (ppm)	10	100	1000	2000	10	100	1000	2000
測定週	0		↓97						↓96
	1							↑108	
	7						↓97	↓93	↓90
	8				↓95				↓97
	9				↓95				↓93
	10				↓95		↑107		
	11				↓95				↓93
	12				↓93			↓94	↓94
	13				↓90			↓94	↓88
	17				↓93				↓88
	21				↓93			↓94	↓85
	25				↓91				↓85
	29				↓91				↓83
	33				↓91			↓94	↓78
	37				↓89			↓94	↓83
	41				↓87			↓94	↓80
	45				↓87			↓94	↓81
	49				↓87			↓94	↓81
	53				↓87			↓92	↓78
	57				↓87			↓92	↓78
61				↓85			↓92	↓76	
65				↓85			↓92	↓76	
69				↓85			↓87	↓74	
73				↓87			↓92	↓76	
77				↓85			↓92	↓73	

数値は対照群に対する変動率(%)

↑↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.05 Dunnett' s test

2000 ppm投与群雌雄および1000 ppm投与群雌で体重の明白な減少がみられた。

体重増加量に統計学的有意差のみられた用量群を次表に示す。

体重増加量

性別	雄				雌				
	用量 (ppm)	10	100	1000	2000	10	100	1000	2000
測定週	1	↑189					↑325	↑325	↑350
	2	↑163							
	3	↑137		↓73					↑152
	4	↑133							
	5	↑140							↑129
	6	↑135						↓74	
	7	↑120		↓80			↓77	↓54	↓67
	8	↑127			↓83			↓74	↓83
	9	↑118		↓87	↓80			↓69	↓81
	10	↑125			↓82		↑152		
	11	↑118		↓87	↓77			↓71	↓81
	12	↑120		↓85	↓75			↓70	↓80
	13	↑118		↓83	↓68			↓73	↓66
	17	↑115			↓74			↓78	↓67
	21	↑115			↓76			↓71	↓57
	25				↓67			↓80	↓56
	29	↑113			↓73			↓76	↓51
	33	↑113			↓73			↓76	↓43
	37				↓67			↓77	↓55
	41				↓69			↓77	↓46
	45				↓69			↓74	↓48
	49				↓59			↓75	↓48
	53				↓69			↓77	↓48
	57				↓59			↓72	↓44
	61				↓59			↓74	↓38
	65				↓58			↓68	↓37
	69	↑119			↓60			↓63	↓36
73	↑120			↓64			↓68	↓42	
77	↑119			↓61			↓72	↓34	

数値は対照群に対する変動率(%)

↑↓: p<0.01、↑↑: p<0.05 Dunnett' s test

2000 ppm投与群雌雄および1000 ppm投与群雌で体重増加量の減少がみられた。
1000 ppm投与群雄で、投与開始後最初の3ヶ月に体重増加量の軽度の減少がみられた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

飼料摂取量：投与開始から最初の13週間は毎週1回、その後は少なくとも4週間に1回、飼料摂取量を測定した。

摂餌量に統計学的有意差のみられた用量群を次表に示す。

摂餌量

性別	雄				雌				
	用量 (ppm)	10	100	1000	2000	10	100	1000	2000
測定週	1			↓86	↓68			↓86	↓67
	2						↓87	↓80	↓72
	3								↓83
	4				↓88				↓82
	5	↓89			↓77				↓80
	6				↓80				↓70
	7				↓86				↓81
	8				↓87				↓89
	9								↓79
	11								↓77
	12				↓88				↓79
	17				↓88				↓85
	21				↓88				↓83
	29				↓91				↓88
	33				↓84				↓76
	37				↓80				↓84
	41			↑111					↓91
	45				↓91				
	49				↓93				↓88
	53				↓91				↓84
57				↓91				↓79	
61				↓89				↓83	
65				↓87				↓86	
69				↓88				↓87	
73								↓88	
77								↓84	

数値は対照群に対する変動率(%)

↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.05 Dunnett' s test

2000 ppm群雌雄で、対照群と比較して大部分の測定時期に摂餌量の減少がみられた。

1000 ppm以下の群では、検体投与に関連した影響はみられなかった。

検体摂取量；飼料摂取量および投与濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量を次表に示す。

用量 (ppm)		10	100	1000	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.0	10.4	105	200
	雌	1.3	13.9	133	249

血液学的検査；投与12ヶ月後および18ヶ月後に、1群雌雄各10匹を対象として、眼窩洞(12ヶ月後)あるいは腹部大動脈(18ヶ月後)から血液採取して、総白血球数、赤血球数、ヘモグロビン(Hb)量、ヘマトクリット(Ht)値、血小板数を測定し、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量および平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)を算定した。ヘマトクリット値(<34%)から貧血が疑われる場合は網赤血球数の測定も行った。また、血液塗沫標本を作製し、2000 ppm投与群および対照群について白血球百分比を検査した。

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた検査項目を次表に示した。

血液学的検査成績

検査項目	検査時期 (月)	性別・用量 (mg/kg/day)							
		雄				雌			
		10	100	1000	2000	10	100	1000	2000
白血球数	12		↑233					↓58	↓50
赤血球数	12			↓85	↓79			↓84	↓77
	18			↓86	↓82				↓83
Hb量	12			↓88	↓82			↓88	↓78
	18				↓86				↓85
Ht量	12			↓86	↓80			↓86	↓76
	18			↓85	↓82				↓80
MCHC	18			↑104	↑105			↑104	↑106

Dunnett's test ↑↓: P<0.05、↑↑↓↓: P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

2000および1000 ppm投与群雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値の用量と関連のある減少が12および18ヶ月目にみられた。また、2000および1000 ppm投与群雌雄で、投与18ヶ月後に平均赤血球ヘモグロビン濃度の増加がみられた。1000および2000 ppm投与群雄で、投与12ヶ月後に白血球数の減少がみられたが、白血球百分比に変化はみられなかった。

眼科学的検査；投与最終時に、2000 ppm投与群および対照群の全生存動物および臨床

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

観察で「眼白濁」がみられた動物を対象として、眼科学的検査を行った。

いずれの投与群においても検体投与に関連する変化はみられなかった。

臓器重量：投与期間終了時に雌雄各10匹(可能な場合)の動物を対象として、副腎(両側)、腎(両側)、脳、肝、精巣および卵巣の重量を測定した。

対照群と比較して統計学的に有意な差がみられた臓器を次表に示した。

臓器重量検査成績

検査項目		性別・用量 (ppm)							
		雄				雌			
		10	100	1000	2000	10	100	1000	2000
体重					↓82				↓72
副腎	絶対重量								↑164
	対体重比								↑222
	対脳重量比								↑185
脳	絶対重量								↓88
	対体重比				↑120				↑122
肝	絶対重量								↓83
	対体重比				↑127				↑134
腎	絶対重量								↓83
精巣	絶対重量				↓74				
	対体重比				↓76				

Dunnett's test ↑↓ : P<0.05, ↑↑ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

2000 ppm投与群雌で、副腎の絶対重量、対体重比および対脳重量比の増加がみられた。また、2000 ppm投与群雌雄で、脳重量対体重比の増加がみられた。
2000 ppm投与群雄で、精巣重量の減少がみられた。

肉眼的病理検査：途中死亡動物および投与期間終了時の最終屠殺動物を対象として腹腔および胸腔の主要臓器の肉眼的病理検査を実施した。

主な肉眼的病理所見を次表に示す。

肉眼的病理検査成績

性別	雄					雌				
	0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
投与群 (ppm)	0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
後肢筋痿瘦	0	0	0	0	1	0	0	0	1	↑12
脱毛症	12	11	5	5	5	6	11	9	7	↑18
腎嚢胞	14	10	15	17	12	8	11	6	6	↓2
子宮拡張						24	30	22	↓14	15

↑↓: P<0.05, ↑↑: P<0.01 Fisherの直接確率検定 (申請者実施)

2000 ppm投与群雌で、対照群と比較して統計学的に有意な後肢筋痿瘦の発生頻度の増加がみられ、同群で脱毛症の発生頻度の増加がみられた。また、同群雌で対照群と比較して腎嚢胞の発生頻度の減少がみられた。

2000および1000 ppm投与群雌で子宮拡張の発生頻度の減少がみられた。

他にみられた変化は、マウスの18ヶ月の試験で発生頻度および種類が予想されるものであった。

病理組織学的検査：途中死亡動物および投与期間終了時の最終屠殺動物を対象として、心、大動脈(胸大動脈)、唾液腺(顎下腺および耳下腺)、食道、胃、小腸、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膵、肝、胆嚢、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾、骨髓(胸骨)、腸管膜リンパ節、皮膚、乳腺(雌のみ)、筋(大腿骨)、骨(脛骨/大腿骨および関節)、脳、頸椎、胸椎、腰椎、仙椎、坐骨神経、気管、肺、眼、ハーダー腺、腎、膀胱、精巣、卵巣、精巣上体、前立腺、輸精管/凝固腺、膣、子宮頸部および子宮について病理組織標本を作製して鏡検した。

非腫瘍性病変：主な非腫瘍性病変を表3に示した。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表3：病理組織学的検査成績(非腫瘍性病変)

臓器	性別 投与群(ppm)	雄					雌				
		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
副腎	所見\検査動物数	48	47	49	50	49	50	49	49	50	49
	レイト/リボスフィン変性	17	20	21	↑31	↑42	21	16	24	↑49	↑49
	紡錘細胞過形成	6	6	7	9	5	36	42	35	↓19	↓6
	石灰化	0	0	0	↑5	↑5	1	3	3	↑29	↑26
脳	所見\検査動物数	46	45	47	49	46	46	48	43	46	46
	好酸性小体増加 (髄質)	12	14	19	↑22	↑37	11	7	11	↑33	↑33
肝	所見\検査動物数	47	48	48	50	46	50	49	47	49	48
	小葉中心性肝細胞肥大	6	↓0	2	3	↑18	0	0	0	0	2
肺	所見\検査動物数	50	49	48	50	47	50	49	47	48	47
	クララ細胞過形成	2	4	2	5	↑16	1	0	0	3	↑23
乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	50	47	44	45	42
	萎縮	0	0	0	0	0	1	0	1	3	↑26
卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	50	48	47	49	49
	卵胞膜/間質細胞増殖	/	/	/	/	/	1	2	3	↑9	↑29
坐骨 神経	所見\検査動物数	50	49	48	50	49	50	50	49	49	49
	脱髄	15	13	17	↑37	↑44	23	20	26	↑39	↑49
	シュワン細胞過形成	1	2	0	↑7	↑24	2	0	3	↑25	↑43
大腿骨 格筋	所見\検査動物数	50	50	48	50	47	50	50	49	50	49
	中心核性ミオパシー	29	↓18	22	↓17	↓5	0	0	0	0	0
脊髄 (頸部)	所見\検査動物数	46	42	47	48	42	44	48	43	46	43
	好酸性小体	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1
脊髄 (腰部)	所見\検査動物数	46	42	47	48	43	44	48	45	46	44
	好酸性小体	0	0	0	0	1	0	0	0	↑6	↑9
脊髄 (仙部)	所見\検査動物数	47	46	46	50	46	47	49	47	47	45
	好酸性小体	0	0	0	4	↑8	0	0	0	↑7	↑5
脊髄 (胸部)	所見\検査動物数	47	42	47	50	46	47	48	43	47	45
	好酸性小体	3	1	3	9	↑24	2	1	0	↑37	↑32

数値は、該当する所見が得られた動物数(匹)。

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01(申請者実施)

表3：病理組織学的検査成績(非腫瘍性病変)(つづき)

性別		雄					雌				
臓器	投与群(ppm)	0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
脊髄 (胸部)	所見\検査動物数	47	42	47	50	46	47	48	43	47	45
	好酸性小体	3	1	3	9	↑24	2	1	0	↑37	↑32
胃	所見\検査動物数	44	42	47	47	46	47	47	43	48	46
	上皮過形成	18	14	15	17	18	15	17	17	9	↓3
精巣	所見\検査動物数	50	48	48	49	50	/	/	/	/	/
	変性	10	16	↑24	↑34	↑34	/	/	/	/	/
	石灰化	4	6	6	↑14	6	/	/	/	/	/
胸腺	所見\検査動物数	37	38	41	33	30	43	42	42	38	38
	萎縮	10	11	14	14	9	7	12	9	9	↑16
子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	/	48	48	48	49	47
	萎縮	/	/	/	/	/	1	1	2	0	↑26
	嚢胞過形成	/	/	/	/	/	28	29	28	28	↓12

数値は、該当する所見が得られた動物数(匹)。

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01(申請者実施)

2000および1000 ppm投与群雌雄で、坐骨神経の脱髓の発生頻度および重篤度の増加がみられた。2000および1000 ppm投与群雌および2000 ppm投与群雄で、シュワン細胞過形成の発生頻度の増加がみられた。精巣には精細管からの前駆細胞の消失と精細管内腔の泡沫細胞および細胞片の存在を特徴とする変性がみられた。石灰化を伴う場合もみられた。2000および1000 ppm投与群雌で、卵胞膜/間質細胞の増殖の発生頻度の増加がみられた。2000 ppm投与群では子宮および乳腺の萎縮が増加したが、嚢胞をもつ子宮内膜細胞過形成の発生頻度は減少した。

腫瘍性病変：各群における良性および悪性腫瘍数、腫瘍総数および担腫瘍動物数を表4に示し、各群の臓器別の腫瘍発生状況を表5に示した。

本試験でみられた腫瘍のタイプは、供試動物であるCD-1マウスで発生が予想されるものであった。最も高い頻度でみられた腫瘍は雌雄でみられた肺上皮細胞腫および肝細胞腺腫であったが、統計学的有意な増加ではなかった。2000および1000 ppm投与群の総腫瘍数は対照群と比較すると少なかったが、この原因は良性腫瘍(特にハーダー腺の腺腫および肝細胞腺腫)が減少したためであった。雄では1000 ppm投与群で、精巣の間質細胞腫の発生頻度の軽度の増加がみられたようであったが、その発生頻度を対照群と比較すると統計学的な有意差はみられなかった。また、2000 ppm投与群雄では精巣の腫瘍はみられなかった。

表4：腫瘍発生頻度

性 別		雄					雌				
用量 (ppm)		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良 性	40	28	29	19	18	17	12	15	14	12
	悪 性	8	7	12	7	4	8	14	8	0	5
	総 数	48	35	41	26	22	25	26	23	14	17
担腫瘍動物数		30	24	28	↓20	↓20	23	20	19	↓12	↓13

Fisherの直接確率検定 ↑↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 (担腫瘍動物数：申請者実施)

結 論：モリネートのマウスにおける18ヶ月間混餌投与による影響として、2000 ppm投与群雌では生存率に対する影響がみられ、体重増加量の減少、摂餌量の減少(2000 ppm投与群のみ)、神経学的変化を示唆する臨床症状およびこれらの変化に関連する病理組織学的変化の発生頻度/重篤度の増加がみられた。さらに100 ppm以上の投与群では精巣に対する影響がみられ、1000および2000 ppm投与群では卵巣に対する影響がみられた。2000および1000 ppm投与群では血液に対する作用もみられた。したがって、本試験の無毒性量は10 ppm(雌雄で約1.0～1.3 mg/kg/day)であると考えられる。また、本検体には発がん性はないものと考えられる。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表5：病理組織学的検査成績(腫瘍性病変)

(1)途中死亡動物(0-12ヶ月、切迫屠殺動物を含む)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
脳	所見\検査動物数		2	5	2	3	0	0	0	0	0	0
	乏突起膠腫	悪	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝	所見\検査動物数		2	6	2	3	0	1	2	6	2	3
	肝細胞腺腫	良	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数		2	6	2	3	1	1	2	7	2	3
	肺胞上皮細胞腫	悪	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数		1	5	2	2	0	1	2	4	1	3
	リンパ腫	悪	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺	所見\検査動物数		0	3	2	1	0	1	1	5	0	2
	リンパ腫	悪	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(2) 途中死亡動物 (13-18ヶ月)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
副腎	所見\検査動物数		8	10	5	15	17	0	0	0	0	0
	皮質腺腫	良	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
骨 (その他)	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨肉腫	悪	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
ハーダ ー腺	所見\検査動物数		7	7	4	14	14	10	10	2	10	13
	腺腫	良	1	0	2	1	2	1	0	0	2	0
肝	所見\検査動物数		7	10	5	15	15	11	12	3	10	16
	肝細胞腺腫	良	0	0	1	2	1	1	0	0	0	1
	血管腫	良	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌	悪	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数		10	11	5	15	15	11	12	2	9	15
	肺胞上皮細胞腫	良	2	0	1	1	4	2	0	0	1	0
	肺胞上皮細胞腫	悪	1	1	0	2	1	0	0	0	0	1
腸間膜 リンパ 節	所見\検査動物数		6	6	4	11	11	6	10	2	7	11
	リンパ腫	悪	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
乳腺	所見\検査動物数		0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	腺癌	悪	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
卵巣	所見\検査動物数		/	/	/	/	/	11	11	2	10	17
	卵胞膜細胞腫	良	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
下垂体	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	10	12	2	9	14
	腺腫	良	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚 (その他)	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	1	0	0	1	2
	横紋筋肉腫	悪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑↓ : p<0.01 (申請者実施)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(2) 途中死亡動物(13-18ヶ月)(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
脾	所見\検査動物数		6	10	5	14	12	9	12	3	8	14
	リンパ腫	悪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管肉腫	悪	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数		10	10	5	14	18	/	/	/	/	/
	間細胞腫	良	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
胸腺	所見\検査動物数		4	6	3	6	4	6	6	1	3	9
	リンパ腫	悪	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
子宮	所見\検査動物数		/	/	/	/	/	9	11	2	10	15
	細網肉腫	悪	/	/	/	/	/	0	2	0	0	0

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.05$ 、 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$ (申請者実施)

(3) 最終屠殺動物(18ヶ月)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
副腎	所見\検査動物数		38	32	41	32	31	38	35	38	37	29
	皮質腺腫	良	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫	良	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫	悪	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
骨 (その他)	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	骨腫	良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
子宮 頸部	所見\検査動物数		/	/	/	/	/	38	35	38	36	29
	細網肉腫	悪	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
凝固腺	所見\検査動物数		38	32	41	32	31	/	/	/	/	/
	腺腫	良	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
十二 指腸	所見\検査動物数		38	32	41	32	31	38	35	38	37	29
	腺癌	悪	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ポリープ	良		0	0	0	0	1	0	0	0	0
ハーダー 腺	所見\検査動物数		38	32	41	32	31	38	35	38	37	29
	腺腫	良	7	3	4	↓0	↓0	4	4	1	1	0
心	所見\検査動物数		38	32	41	32	31	0	0	0	0	0
	血管肉腫	悪	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎	所見\検査動物数		38	32	41	32	31	0	0	0	0	0
	皮質腺腫	良	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝	所見\検査動物数		38	32	41	32	31	38	35	38	37	29
	肝細胞腺腫	良	13	7	7	↓2	↓4	0	0	0	1	1
	血管腫	良	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞癌	悪	3	2	8	0	1	0	0	0	0	0

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01(申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(3) 最終屠殺動物(18ヶ月)(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
肺	所見\検査動物数		38	32	41	32	31	38	35	38	37	29
	肺胞上皮細胞腫	良	12	12	10	6	7	4	5	10	8	3
	肺胞上皮細胞腫	悪	1	0	0	1	0	1	3	1	0	0
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数		38	32	40	32	31	38	35	38	37	26
	リンパ腫	悪	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	38	34	37	37	29
	腺腫	良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	癌腫	悪	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
縦隔	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管腫	良	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
卵巢	所見\検査動物数		/	/	/	/	/	38	35	38	37	29
	顆粒膜/卵胞膜細胞腫	良	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
	黄体腫	良	/	/	/	/	/	1	0	1	0	2
	顆粒膜/卵胞膜細胞腫	悪	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
脾	所見\検査動物数		38	32	41	32	31	0	0	0	0	0
	腺腫	良	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
陰莖	所見\検査動物数		0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
	扁平上皮癌	悪	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
下垂体	所見\検査動物数		36	31	40	32	30	0	0	0	0	0
	腺腫	良	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01(申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(3) 最終屠殺動物(18ヶ月)(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
皮膚 (その他)	所見\検査動物数		2	0	5	1	2	0	0	0	0	0
	血管腫	良	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫	悪	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脾	所見\検査動物数		38	32	41	32	31	38	35	38	37	29
	血管腫	良	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫	悪	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫	悪	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数		38	32	41	32	31	/	/	/	/	/
	間質細胞腫	良	0	1	1	↑4	0	/	/	/	/	/
胸腺	所見\検査動物数		33	29	36	26	26	36	35	36	35	27
	リンパ腫	悪	0	1	0	0	0	2	4	2	0	0
子宮	所見\検査動物数		/	/	/	/	/	38	35	38	37	29
	平滑筋腫	良	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
	ポリープ	良	/	/	/	/	/	1	0	0	0	1
	基質ポリープ	良	/	/	/	/	/	0	0	3	0	1
	細網肉腫	悪	/	/	/	/	/	1	1	0	0	0

数値は該当所見が得られた個体数

ポリープは便宜上、良性腫瘍に含めた。

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(4) 全動物

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
副腎	所見\検査動物数		48	47	49	50	49	50	49	49	50	49
	皮質腺腫	良	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫	良	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫	悪	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
骨 (その他)	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	骨腫	良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨肉腫	悪	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脳	所見\検査動物数		46	45	47	49	46	0	0	0	0	0
	乏突起膠腫	悪	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
子宮 頸部	所見\検査動物数		/	/	/	/	/	49	48	48	48	48
	細網肉腫	悪	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
凝固腺	所見\検査動物数		46	46	48	49	45	/	/	/	/	/
	腺腫	良	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
十二 指腸	所見\検査動物数		42	41	46	43	41	45	46	41	45	43
	ポリープ	良	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺癌	悪	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ハーダ ー腺	所見\検査動物数		46	44	47	49	45	49	47	48	49	45
	腺腫	良	8	3	6	↓1	2	5	4	1	3	↓0
心	所見\検査動物数		49	48	49	50	50	50	49	49	50	49
	血管肉腫	悪	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
腎	所見\検査動物数		49	47	47	50	47	49	49	49	49	49
	皮膚腺腫	良	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (申請者実施)

(4)全動物(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量(ppm)									
			雄					雌				
			0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
肝	所見\検査動物数		47	48	48	50	46	50	49	47	49	48
	肝細胞腺腫	良	14	7	8	4	↓5	1	0	0	1	2
	血管腫	良	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
	肝細胞癌	悪	4	3	9	1	1	0	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数		50	49	48	50	47	50	49	47	48	47
	肺胞上皮細胞腫	良	14	12	11	7	11	6	5	10	9	3
	肺胞上皮細胞腫	悪	2	1	0	4	1	1	3	1	0	1
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数		45	43	46	45	42	45	47	44	45	40
	リンパ腫	悪	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
乳腺	所見\検査動物数		2	5	6	1	0	50	47	44	45	42
	腺腫	良	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺癌	悪	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	癌腫	悪	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
縦隔	所見\検査動物数		0	0	0	0	0	3	0	0	0	1
	血管腫	良	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
卵巢	所見\検査動物数		/	/	/	/	/	50	48	47	49	49
	顆粒膜/卵胞膜細胞腫	良	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
	黄体腫	良	/	/	/	/	/	1	0	1	0	2
	卵胞膜細胞腫	良	/	/	/	/	/	0	0	0	0	1
	顆粒膜/卵胞膜細胞腫	悪	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01(申請者実施)

(4) 全動物(つづき)

臓器	腫瘍	良性 / 悪性	性別・用量 (ppm)									
			雄					雌				
			0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
脾	所見\検査動物数		46	44	48	49	45	47	47	42	46	43
	腺腫	良	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
陰茎	所見\検査動物数		0	0	0	2	0	/	/	/	/	/
	扁平上皮癌	悪	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
下垂体	所見\検査動物数		44	42	46	49	45	47	48	45	46	45
	腺腫	良	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚 (その他)	所見\検査動物数		3	6	7	3	5	2	1	2	3	3
	血管腫	良	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	横紋筋肉腫	悪	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮 乳頭腫	悪	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脾	所見\検査動物数		46	47	49	49	43	48	49	49	47	46
	血管腫	良	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ腫	悪	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	血管肉腫	悪	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数		50	48	48	49	50	/	/	/	/	/
	間質細胞腫	良	0	1	1	5	0	/	/	/	/	/
胸腺	所見\検査動物数		37	38	41	33	30	43	42	42	38	38
	リンパ腫	悪	0	2	0	0	1	3	5	5	0	0
子宮	所見\検査動物数		/	/	/	/	/	48	48	48	49	47
	平滑筋腫	良	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
	ポリープ	良	/	/	/	/	/	1	0	0	0	1
	基質ポリープ	良	/	/	/	/	/	0	0	3	0	1
	細網肉腫	悪	/	/	/	/	/	1	3	0	0	0

数値は該当所見が得られた個体数

Fisherの直接確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01(申請者実施)

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

10. 繁殖毒性および催奇形性

(資料 毒-35)

(1) ラットを用いた飼料混入投与による三世代繁殖性および催奇形性試験-1

試験機関：Woodard Research (米国)

報告書作成年：1977年

検 体：純度()

試験動物：SD系ラット、試験開始時体重範囲 雄；115～119 g、雌；101～110 g

供試動物数は次表の通りであった。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	0.063	0.2	0.632	0	0.063	0.2	0.632
世代	F ₀	25	23	25	24	25	27	25	26
	F ₁	25	25	25	9	25	25	25	13
	F ₂	24	19	24	10	26	17	25	11

投与期間：親(F₀)世代；離乳1週間後～F₁b離乳時

児(F₁)世代；離乳時～100日齢

児(F₂)世代；離乳時～50日齢または85日齢

方 法：検体はアセトンに溶解し、所定の薬量となるように基礎飼料に混合し調製した。
飼料は自由に摂取させた。

方法および試験項目：一般症状、生存率、体重増加、摂餌量、臓器重量、繁殖性、催奇形性に関する評価および試験終了時肉眼的病理検査および病理組織学的検査を行った。

方法および試験項目の概要は次表に示した。

パラメーター算定法：

(親動物) 出産率(%)=(出産した雌親動物数/交配した雌親動物数)×100

(児動物) 生存率(%)=(出産後の検査時生存する児動物数/出産した児動物数)×100

世代	期間	作業手順	試験項目
F ₀	生育	離乳1週間後から投与開始	週1回体重および摂餌量測定
		F _{1a} を得るため100日齢より雌雄1匹ずつを10日間同居させた。 F _{1a} の出産2週間後にF _{1b} を得るためF _{1a} と同様に交配した。	
	出産F _{1a}		胎児の半数をブアン液で固定し、内臓異常を検査 残りの半数は固定、透徹後アリザリンレッドSで染色し、骨格異常を検査
F ₁	出産F _{1b} 生育F _{1b}	離乳後100日齢まで投与 F _{2a} 、F _{2b} を得るためF _{1b} を交配	出産時から28週まで週1回体重、摂餌量測定
	出産F _{2a} 出産F _{2b} 生育F _{2b}	離乳時に屠殺、剖検 F _{3a} 出産前、離乳時から50日間投与、F _{3b} 出産前、15日間投与 F _{3a} 、F _{3b} を得るためF _{2b} を交配	1週齢から週1回体重および摂餌量測定
F ₃	生産F _{3a} F _{3b}	屠殺廃棄 離乳時屠殺、剖検	体重および心、肝、腎の重量測定また心、肝、脾、副腎、甲状腺、生殖腺、および骨髄の病理組織学的検査

結果：

世代		親：F ₀ /児：F _{1a} , F _{1b}				親：F ₁ /児：F _{2a} , F _{2b}				親：F ₂ /児：F _{3a} [*] , F _{3b}				
親動物	投与量 (mg/kg/日)	0	0.063	0.2	0.632	0	0.063	0.2	0.632	0	0.063	0.2	0.632	
	動物数	雄	25	23	25	24	25	25	25	9	24	19	25	10
		雌	25	27	25	26	25	25	25	13	26	17	25	11
	死亡数	雄	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		雌	1	1	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0
	交配した雌数	a	25	25	25	24	25	24	25	13	26	17	25	11
		b	25	24	25	25	25	24	25	13	26	16	24	10
	出産した雌数	a	17	19	20	14	21	14	19	8	17	15	20	6
		b	17	16	19	16	16	7	17	6	22	15	20	8
	出産雌数/ 交配雌数(%)	a	68	76	80	58	84	58	76	62	65	88	80	55
b		68	67	76	64	64	29	68	46	85	94	83	80	
繁殖性	0.632 mg/kg/日投与群で出産率（出産雌数/交配雌数）の低下を認めた。													
体重増加	対照群と各検体投与群間に有意差なし													
摂餌量	対照群と各検体投与群間に有意差なし													
児動物	新生児数	a	189	234	222	153	250	142	201	88	149	127	200	19
		b	185	185	242	168	136	55	181	49	234	165	244	74
	平均産児数	a	11.1	12.3	11.1	10.9	11.9	10.1	10.6	11.0	9.9	9.8	10.0	3.2
		b	10.9	11.6	12.7	10.5	8.5	7.9	10.6	8.2	10.6	11.0	12.2	10.7
	生存児率(%)	a	93	98	92	99	99	81	99	97	95	91	93	68
		b	97	92	95	98	92	96	96	94	94	94	100	95
	体重	F _{1b} の雄で僅かな減少				対照群と各検体投与群に有意差なし				投与群の雄雌で対照群に比べ10~20%減少				
	摂餌量	対照群と各検体投与群間に有意差なし												
	催奇形性	対照群と各検体投与群間に有意差なし												
	臓器重量	絶対重量は投与群で対照群に比べ低かった。相対重量には有意差は認められなかった。												
肉眼的病理検査	対照群に比べ有意差は認められなかった。													
病理組織学的検査	対照群に比べ有意差は認められなかった。													

*：出産時に暖房装置の故障で温度の急激な低下を起し、児動物に悪影響を及ぼしたため、出産時に屠殺廃棄した。

最高投与群では、出産率（出産雌数/交配雌数）の減少が認められたが、同腹群の産児数の減少は認められなかった。

0.2 mg/kg/日投与群の雄でわずかな体重の減少を認めた。またF_{3b}の各投与群の離乳時の体重が対照群より10~20%低く、臓器重量も低かったが、相対臓器重量では対照群と差は認められなかった。

摂餌量・催奇形性、屠殺時の肉眼的病理検査および病理組織学的検査においては、何れの検体投与群にも検体投与によると思われる異常は認められなかった。

結論：以上の結果、本検体をラットに対して三世代にわたって飼料混入投与した場合の繁殖性に対する無毒性量は、0.632 mg/kg/日投与群では検体投与による影響として、出産率（出産雌数/交配雌数）の減少が認められたことから、雌雄とも0.2 mg/kg/日と判断される。また、催奇形性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

(資料 毒-36)

(2) モリネート原体の雌ラットにおける二世世代繁殖試験-2

試験機関：Ciba-Geigy Environmental Health Center (米国)

[GLP対応]

報告書作成年：1989年

検 体：原体(純度 %)

試験動物：CrI：CD(SD)BRVAF/Plus™ラット(P₀世代：投与開始時約7～8週齢

体重；雌168～206 g(雄の体重の記載なし)

1群雌25匹(雌は、新しく導入された未処理の雄と1：1で交配させた)。

投与期間：1987年11月～1988年9月

P₀世代雌：52日齢からF₁児動物離乳後の少なくとも3～4週間後までの22～23週間

P₁世代雌：21日齢からF₂児動物離乳後の少なくとも3～4週間後までの25～26週間

投与方法：検体を0、6、50および450 ppm含有する飼料を動物(雌のみ)に摂食させた。検体は市販飼料に直接添加した。投与量の設定は、過去に実施したラットにおける混餌投与による3世代繁殖試験、ラットにおける受精試験およびラットにおける慢性毒性試験の結果を基に選択した。

試験方法および項目：概要を表1に示した。

一般状態および死亡率：全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

交配および妊娠の確認：雌1匹を雄1匹と同居させ、膣スメアを毎日検査して交尾を確認した。膣栓あるいは精子がみられた日(膣スメア陽性)を妊娠0日目とした。

繁殖性に関する指標：交配および妊娠時の観察に基づき、交尾率、妊娠率、受精率、妊娠指数、児動物数が6匹以下の同腹児数および妊娠期間等の指標を算出した。

交尾率=膣スメア陽性あるいは妊娠した雌動物の割合(%)。

妊娠率=妊娠した雌動物の割合(%)。

受精率=生存胎児を産出した雌動物数。

妊娠指数=膣スメア陽性で生存胎児を産出した雌動物の割合(%)。

児動物を産出した雌は膣スメア中に精子が検出されない場合でも膣スメア陽性とみなした。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

妊娠期間=膣スメア陽性の日から児動物を産出するまでの期間

出生生存率=100×哺育0日目の生存児動物数/哺育0日目の総児動物数

4日生存率=100×哺育4日目の生存児動物数/生存出生児動物数

出生生存率=100×哺育21日目の生存児動物数/哺育4日目の総児動物数

4日生存率=100×哺育4日目の生存児動物数/生存出生児動物数^{*)}

*)：哺育0または1日目の生存児動物のうちでより数の多いもの

7、4または21日目の生存指数=100×各哺育日の生存児動物数/哺育日の生存児動物数

なお、哺育4日目に児動物の選抜を行ったため、これらの指数は、前回の指数に次の期間の指数の分数を掛けることで算出した。

病理組織学的検査：児動物の産生に失敗した雄親動物および全雌動物は、詳細な剖検に供した。以下の組織を雌動物のみから摘出して重量を測定した。

肝、腎、心、脳、副腎、胸腺、脾および卵巣。

また、以下の生殖器官を採取して固定した。

雌：卵巣、卵管、子宮角、子宮頸部および膣。

雄：精巣および精巣上体、輸精管、精嚢および凝固腺および前立腺。

さらに以下の組織を雌のみから採取した。脳、眼およびハーダー腺、下垂体、心、甲状腺、上皮小体、副腎、脾、肝、腎、脾、胸腺、胸骨(骨髓)および膀胱。

0および450 ppm投与群雄の有意な全肉眼的病変部、腎、肝および全生殖器官および6および50 ppm投与群雌の卵巣および卵管を病理組織学的に検査した。さらに、児動物の産生に失敗した親動物(雌雄)の全生殖器官を検査した。

表1. 試験方法の概要

世代	期 間	作業手順	試験項目
P ₀	生育(60日間)		一般状態を毎日観察し、体重および飼料摂取量を週1回測定した。
	第1回交配 妊娠(22日間)	雌1：雄1で交配。	妊娠0、6、13および20日目に体重を測定し、妊娠0～6、6～13および13～20日目の期間の飼料摂取量を測定した。
F ₁	出産		出産状況を観察した。
	哺育(21日間)		母動物および児動物を出産後速やかに観察した。生後0、4、7、14および21日目に同腹児、生存児動物数、死産児動物数、外表異常および性別を観察し、児動物体重および母動物体重を測定した。死産児動物はStapleの修正法により軟部組織を検査し、Wilson法により頭部を検査した。生後0～4、4～7、7～14および14～21日目に母動物の飼料摂取量を測定した。生後4日目にF ₁ 同腹児から無作為に児動物を選択して各同腹児の数を雌雄各4匹の計8匹に調整した。選択されなかった児動物は屠殺し、Stapleの修正法(1974)により軟部組織を検査し、Wilson法により頭部を検査した。途中死亡児動物も同様な処理を行った。

世代	期 間	作業手順	試験項目
F ₁	離乳	<p>21日目にF₁同腹児から各群25匹の雌を継代用として無作為に選抜した。また、途中死亡動物の代替用として、各群3匹の群を設け投与を行った。</p>	<p>継代用として選抜されなかったF₁離乳児動物は屠殺し、Stapleの修正法(1974)により軟部組織を検査し、Wilson法により頭部を検査した。また、児動物を残し得なかった無処理雄親動物は屠殺・剖検し、外表(触診可能な腫瘤を含む)、全天然孔、頭蓋腔、カーカス、胸腔、腹腔、腎盂およびその関連臓器および頭部を検査し、生殖器(精巣、精巣上体、精囊および凝固腺、前立腺および尿道および尿道球腺)の病理組織学的検査を行った。投与開始後152~155日目に雌親動物を屠殺剖検し、外表(触診可能な腫瘤を含む)、全天然孔、頭蓋腔、カーカス、胸腔、腹腔、腎盂およびその関連臓器および頭部を検査し、肝、腎、心、脳、副腎、胸腺、脾および卵巣の臓器重量を測定した。また、脳、眼およびハーダー腺、下垂体、心、甲状腺および上皮小体、副腎、脾、肝、腎、脾、胸腺、骨髓(胸骨)、膀胱および生殖器(卵巣、輸卵管、子宮角および子宮頸部および膣)を摘出・固定し、対照群および450 ppm投与群について肉眼的病変部、腎、肝および生殖器(卵巣、輸卵管、子宮角および子宮頸部および膣)の病理組織学的検査を行った。さらに6および50 ppm投与群について卵巣および輸卵管の病理組織学的検査を行った。</p>

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

世代	期 間	作業手順	試験項目
F ₁	生育(63日間)		(P ₀ 世代に準ずる)
	第1回交配 妊娠(22日間)	(P ₀ 世代に準ずる)	(P ₀ 世代に準ずる) (P ₀ 世代に準ずる)
F ₂	出産	(F ₁ 世代に準ずる)	(F ₁ 世代に準ずる)
	哺育(21日間)	ただし、継代用の 児動物の選抜は実 施しなかった。	出産後、児動物を残し得なかった雄親動物 を屠殺・剖検し、外表(触診可能な腫瘤を含 む)、天然孔、頭蓋腔、カーカス、胸腔、腹腔、 腎盂およびその関連臓器および頸部を検査 し、生殖器(精巣、精巣上体、輸精管、精囊お よび凝固腺、前立腺および尿道および尿道 球腺)の病理組織学的検査を行った。
	離乳	(F ₁ 世代に準ずる)	F ₂ 児動物の離乳後、児動物を屠殺し、軟部組 織の内部を Staple 法の修正法で検査し た。F ₂ 児動物の離乳の2~3週間後(P ₁ 雌約 201日齢)に P ₁ 雌親動物を屠殺して剖検に 供した。

離乳させたF₁同腹児群からの雌を無作為に抽出し、これらをP₁雌とした。

試験結果：

1. 親動物；試験結果を表2に示した。

(a) 臨床症状； P_0 世代の50 ppm投与群で、投与104日目に1例の死亡がみられた。この原因は出産の失敗が原因であると考えられた。 P_1 世代の6 ppm投与群で、投与89日目に1例の死亡がみられた。いずれの投与群においても検体投与に関連した臨床症状はみられなかった。 P_0 世代の6 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な薄毛の発生頻度の増加がみられたが、この変化には用量との関連がみられず、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

(b) 体重および体重増加量； P_0 世代の450 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な平均体重の減少が試験期間のほぼ全測定時点でみられた。また、 P_1 世代の同群では同様な変化が全測定時点でみられた。 P_1 世代の50 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な体重の減少が126および154日目にみられた。 P_0 および P_1 世代の50 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な体重増加量の減少が散発的にみられた。 P_0 および P_1 世代の対照群を含む全群で、交配前育成期間中の最後の週に体重の軽度の減少がみられたが、この減少は交配1週間前に開始した昼間のみの給餌が原因であった。

(c) 飼料摂取量； P_0 および P_1 世代の450 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な飼料摂取量の減少がみられた。また、 P_1 世代の50 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な飼料摂取量の有意な減少が126および154日目にみられた。対照群を含む全群で、交配期間前に飼料摂取量の減少がみられたが、これはこの期間中の昼間のみの給餌が原因であった。

(d) 検体摂取量；交配前育成期間から交配期間1週間前までの期間における平均検体摂取量を次表に示した。

交配前育成期間から交配期間1週間前までの平均検体摂取量 (mg/kg/日)

世代 用量 (ppm)	世代	
	P_0	P_1
6	0.44	0.44
50	3.7	3.7
450	32	35

P_0 および P_1 世代において、交配前育成期間中に平均検体摂取量の予期された減少がみられた。 P_0 世代ではそれぞれ116および123日目に終わる各週に検体摂取量の増加がみられ、 P_1 世代では119日目に終わる週および哺育期間中に検体摂取量の増加がみられた。 P_0 および P_1 世代のいずれにおいても剖検前の最後の4週間には検体摂取量の変化はみられず、各測定期間における投与群の検体摂取

量に世代間の差はみられなかった。

- (e) 剖検所見-雌； P_0 および P_1 世代で検体投与に関連しない種々の変化がみられた。 P_0 世代の50 ppm投与群の死亡動物1例で、子宮角および膣における異常な流体、胃粘膜の広範囲の変色(赤色)および副腎の巣状の変色がみられた。この動物の子宮には3つの着床痕がみられ、うち2ヶ所は自己融解した胎児であった。また、 P_1 世代の6 ppm投与群の死亡動物1例で、赤色の物体を含む膣脱および左右腎の皮髓結合部の広範囲の変色がみられた。この動物の子宮には胎児を認める8カ所の着床痕がみられた。これら2例の死亡の原因は出産不全であると考えられた。自然発生性の病変として、腎盂拡張、腎嚢胞、耳介および肢の肥厚、卵巣嚢胞および子宮拡張がみられた。

臓器重量では、 P_0 および P_1 世代の450 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な副腎の絶対および相対重量の増加がみられた。同群では他の臓器重量にも統計学的に有意な変化がみられたが、同群でみられた体重減少により、これらの変化が検体投与に関連するか否かを決定できなかった。 P_1 世代の50 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な脳の前重量の減少がみられ、 P_0 世代の450および50 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な腎の相対重量の増加がみられた。

- (f) 剖検所見-雄；児動物を残し得なかった雄のいずれにおいても有意な病変はみられなかった。 P_1 世代の450 ppm投与群雌と交配した雄は交配の結果、児動物が産出されたが、この雄は死亡した。この動物の膀胱には結石および粘液状物体がみられ、腎の巣状変色および前立腺の広範囲な変色もみられた。

- (g) 病理組織学的所見-雌；いずれの世代においても腫瘍はみられなかった。検体投与に関連する変化として、卵巣の卵胞膜/間質細胞の空胞化/肥大がみられた。この病変を

グレード1(軽微、卵胞膜/間質細胞の25%に影響がみられる変化)

グレード2(軽度、卵胞膜/間質細胞の50%に影響がみられる変化)

グレード3(中等度、卵胞膜/間質細胞の75%に影響がみられる変化)

に分類した。

この変化に対する無作用量は6 ppmであった。50 ppm投与群ではグレード1の病変が P_0 および P_1 両世代の少数の動物(P_0 世代で2/25、 P_1 世代で4/25)でみられたが、これらの発生頻度に統計学的に有意差はみられなかった。450 ppm投与群では、 P_0 および P_1 両世代の両方の全卵巣に100%の発生率でグレード2あるいは3の病変がみられた。検体投与に関連するこの病変の統計学的有意性の有無をBonferroniの修正を加えたFisherの直接法で検討した。その結果は下記のとおりであった。

卵胞膜/間質細胞の空胞化/肥大

世代 用量 (ppm)	P ₀ 世代	P ₁ 世代
0	----	----
6	有意差なし	有意差なし
50	有意差なし	有意差なし
450	P<0.01で有意差あり	P<0.01で有意差あり

この所見の他に、全群で、水腎症、腎尿管石灰化、慢性肝炎、胃の巣状壊死、耳の疾患、胸腺の巣状鬱血、子宮拡張および胸部皮膚の線維腫(1例のみ)がみられたが、これらは偶発性あるいは本試験の供試動物で自然発生する所見であり、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

上記の他にみられた変化は自然発生性のものであり、いずれも検体投与に関連するものとは考えられなかった。

(h) 病理組織学的所見-雄：無処理の雄動物で、精巢上体上皮の散在性空胞化、亜急性前立腺炎およびタンパク様の尿道栓などの変化が共通してみられた。これらの病変の他にもいくつかの偶発性病変がみられたが、これらのいずれも雄の繁殖能には影響を及ぼすとは考えられなかった。

2. 繁殖能への影響：交尾率、妊娠率、受精率および妊娠指数を含む雌の繁殖性に関する指標の結果を表3および表5に示した。

(1) 繁殖指数：P₀およびP₁世代の450 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な着床指数の減少がみられた。また、P₀世代の450 ppm投与群で、統計学的に有意でない受精、繁殖および妊娠期間の各指数の減少がみられたが、この変化は検体投与に関連するものとは考えられなかった。

(2) 妊娠期間中の体重：P₀およびP₁世代の450 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な体重および体重増加量の減少がみられた。P₁世代の50 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な体重増加量の減少が妊娠6日目から妊娠期間を通してみられた。

(3) 妊娠期間中の飼料摂取量および検体摂取量：P₀およびP₁世代の450 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な飼料摂取量の減少が、P₀世代では妊娠期間の大部分に、P₁世代では妊娠期間を通してみられた。P₀世代の50 ppm投与群で、妊娠6～13日目に、対照群と比較して統計学的に有意な飼料摂取量の有意な減少がみられたが、この変化は生物学的に有意であるとは考えられなかった。P₀およびP₁世代の全投与群で、妊娠期間中に検体摂取量の軽度の減少がみられた。妊娠期間中の検体摂取量は、昼間のみの制限給餌開始前および交配期間中の検

体重摂取量と比較した場合、 P_0 および P_1 世代のいずれにおいても同程度であった。

(4) 哺育期間中の体重； P_0 および P_1 世代の450 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な体重の減少が哺育期間を通してみられた。両世代の同群では産後7～14日目に体重増加量の有意な減少もみられた。 P_1 世代の450 ppm投与群では、哺育期間の初期にも体重増加量の減少がみられた。

P_1 世代の50 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な体重の減少が産後4日目から哺育期間を通して継続的にみられた。 P_1 世代の同群では産後0～4日目にも統計学的には有意でない体重増加量の減少がみられた。

(5) 哺育期間中の飼料摂取量および検体摂取量； P_0 および P_1 世代の450 ppm投与群で、対照群と比較して統計学的に有意な飼料摂取量の減少が、 P_0 世代では哺育期間の大部分に、 P_1 世代では全哺育期間にわたりみられた。

(6) 同腹児数； P_0 および P_1 世代の450 ppm投与群で、1同腹児当たりの生誕児動物数および生後0日目および4日目の生存児動物数に対照群と比較して統計学的に有意な減少がみられた。

(7) 同腹児別平均児動物体重； P_0 および P_1 世代の450 ppm投与群で、生後7日目から哺育期間終了時まで継続して、対照群と比較して統計学的に有意な児動物体重の減少がみられた。

(8) 児動物生存指数；検体投与に関連する影響はみられなかった。

(9) 哺育期間中の児動物の外表面異常； P_0 および P_1 世代のいずれにおいても検体投与に関連する影響はみられなかった。

(10) 児動物の肉眼検査所見；検体投与に関連する影響はみられなかった。また、途中死亡動物、生後4日目の選外児動物および離乳児動物の軟部組織の異常の発生頻度にも検体投与に関連する変化はみられなかった。

結 論：モリネートを飼料に混入して2世代にわたって雌ラットに投与した場合に、親動物では P_0 および P_1 世代の450 ppm投与群で、交配前育成期間、妊娠期間および哺育期間中の体重、体重増加量および飼料摂取量の減少がみられ、副腎の絶対および相対重量の増加もみられた。 P_0 世代の50 ppm投与群で、交配前育成期間中に体重、体重増加量の減少および飼料摂取量の減少が散発的にみられた。また、妊娠期間および哺育期間には体重の減少がみられた。雌親動物の繁殖に対する影響として、 P_0 および P_1 世代の450 ppm投与群で、卵巣の病理組織学的変化および受精能の低下がみられた。両世代の50 ppm投与群でも統計学的有意差はみられないものの、卵巣の病理組織学的所見の発生頻度の増加がみられた。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

児動物では、両世代の450 ppm投与群で児動物体重の減少がみられた。

したがって、本試験の無毒性量は、一般毒性に関しては6 ppm(0.44 mg/kg/day)、繁殖毒性に関しては6 ppm(0.44 mg/kg/day)であり発生毒性に関しては50 ppm(3.7 mg/kg/day)であると考えられる。

表2：繁殖試験成績(親動物-P₀世代)

世 代		親:P ₀ (児:F ₁)				
投与量(ppm)		0	6	50	450	
親動物	供試動物数	25	25	25	25	
	一般状態 ¹⁾²⁾					
	薄毛	1 (109日)	↑8 (4日)	3 (69日)	3 (18日)	
	体重 (g)	0日	186	186	185	185
		4日	197	198	200	191
		11日	216	219	217	208
		18日	230	236	233	222
		25日	245	248	248	↓231
		32日	258	262	260	↓244
		39日	270	274	268	↓250
		46日	278	282	278	↓256
		53日	286	288	286	↓259
		60日	275	274	276	↓252
		109日	302	301	305	↓271
		116日	316	313	316	↓281
		123日	325	322	324	↓286
		130日	333	332	330	↓292
		137日	336	336	330	↓291
	144日	340	339	334	↓293	
	151日	344	342	338	↓295	
	体重 増加 量 (g)	4日	11	12	↑15	↓6.1
		11日	19	21	18	17
		18日	14	16	16	14
		25日	15	13	15	↓9.8
		32日	13	14	12	12
		39日	12	12	↓8.4	↓5.8
		36日	7.8	8.2	9.7	6.2
53日		7.7	6.3	7.9	↓3.7	
60日		-11	-14	-9.2	-7.1	
116日		13	12	10	9.7	
123日		9.4	8.8	8.6	↓5.8	
130日		7.4	9.5	5.6	5.6	
137日	3.5	4.1	0.5	-0.8		
144日	3.8	3.6	3.5	1.3		
151日	4.1	2.3	4.2	2.8		

1) 統計学的有意な差がみられた所見のみを記載。

2) カッコ内の数字は、該当する所見が最初に見られた日。

Fisherの直接法、Mann-WhitneyのU二試料ランク検定またはDunnett's test ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 2 : 繁殖試験成績(親動物-P₀世代)(つづき)

世 代		親:P ₀ (児:F ₁)				
投与量 (ppm)		0	6	50	450	
親動物	供試動物数	25	25	25	25	
	飼料 摂取量 (g/day)	4日	17	17	18	↓15
		11日	18	17	17	↓16
		18日	18	18	17	↓16
		25日	18	18	18	↓16
		32日	18	18	18	↓16
		39日	18	18	17	↓16
		46日	17	17	17	↓16
		53日	18	17	17	↓16
		60日	8.2	7.8	8.2	7.9
		116日	21	20	21	↓18
		123日	21	20	20	↓18
		130日	20	19	19	↓16
		137日	20	19	19	↓16
		144日	18	18	18	↓16
		151日	17	17	18	↓16
	検体 摂取量 (mg/kg /day)	4日	0	0.53	4.5	35
		11日	0	0.50	4.1	37
		18日	0	0.47	3.9	34
		25日	0	0.45	3.7	33
		32日	0	0.43	3.5	31
		39日	0	0.40	3.3	29
		46日	0	0.37	3.2	27
		53日	0	0.37	3.1	28
		60日	0	0.17	1.5	14
		116日	0	0.39	3.4	29
		123日	0	0.38	3.2	28
130日		0	0.34	2.9	26	
137日	0	0.34	2.9	25		
144日	0	0.32	2.8	24		
151日	0	0.29	2.6	24		

Mann-WhitneyのUニ試料ランク検定またはDunnett's test ↑: P<0.05、↑↑: P<0.01

表2：繁殖試験成績(親動物-P₀世代) (つづき)

世代		親:P ₀ (児:F ₁)					
投与量(ppm)		0	6	50	450		
親動物	臓器重量	全体重(g)	330.9	327.9	322.1	↓281.1	
		肝	絶対(g)	8.551	8.267	8.476	↓7.791
			相対(%)	2.587	2.529	2.629	↑2.776
		脾	絶対(g)	0.585	0.602	0.581	↓0.493
			相対(%)	0.177	0.185	0.181	0.175
		脳	絶対(g)	1.965	1.977	1.965	↓1.854
			相対(%)	0.597	0.609	0.615	↑0.662
		腎 ^{a)}	絶対(g)	1.841	1.896	1.946	1.762
			相対(%)	0.558	0.583	↑0.604	↑0.628
		副腎 ^{a)}	絶対(g)	0.066	0.067	0.069	↑0.076
			相対(%)	0.020	0.021	0.022	↑0.027
		卵巣 ^{a)}	絶対(g)	0.132	0.134	0.126	0.128
			相対(%)	0.040	0.041	0.039	↑0.046
		心	絶対(g)	1.174	1.168	1.169	↓1.087
			相対(%)	0.356	0.359	0.364	↑0.387
		胸腺	絶対(g)	0.188	0.162	0.188	0.175
			相対(%)	0.057	0.050	0.058	0.062
		肉眼的剖検所見 ^{b)} (雌動物)					
臓器	所見\検査動物数	25	25	25	25		
胃	褪色	0	0	1	0		
子宮	異常液体貯留	1	0	2	1		
	拡張	2	1	2	1		
膣	異常液体貯留	0	0	1	0		
副腎	変色巣	0	0	1	0		
腎	腎盂拡張	0	2	1	1		
耳介	肥厚	1	5	1	0		
肉眼的剖検所見 ^{b)} (児動物を残せなかった雄または死亡した雄のみ)							
所見\検査動物数		1	1	1	3		
著変なし		0	0	0	0		

肉眼的病変の数値は該当所見がみられた動物数(/検査動物数)

Fisherの直接法あるいはMann-WhitneyのU二試料ランク検定またはDunnett's test.

↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

a) 両側の臓器を併せた値。

b) 抄録の本文に記載された肉眼的所見のみを記載。

表 2 : 繁殖試験成績(親動物-P₀世代) (つづき)

世代		親:P ₀ (児:F ₁)				
投与量 (ppm)		0	6	50	450	
親動物	病理組織学的所見 ^{c)} (雌動物)					
	臓器	所見\検査動物数	25	25	25	25
	卵巢	卵胞膜/間質細胞	0	0	2	25
		空胞化肥大				
	腎	石灰化	1	0	0	1
		水腎症	1	0	0	1
		腎炎	1	0	0	0
	肝	慢性炎症	8	0	0	5
	胃	壊死巣	0/0	0/0	1/2	0/0
	耳介	耳介軟骨の変性	1/1	5/5	1/1	0/0
	胸腺	鬱血	0/0	0/1	0/0	1/1
	子宮	拡張	2/25	0/1	2/3	1/25
	皮膚	良性線維腫	0/0	1/1	0/0	0/0
	病理組織学的所見 ^{c)} (雄動物)					
	臓器	所見\検査動物数	1	1	1	3
	精巣上体	上皮細胞空胞化	1	0	0	0
	前立腺	亜急性炎症	0	0	0	1

数値は該当所見がみられた動物数(/検査動物数)

Fisherの直接法あるいはMann-WhitneyのUニ試料ランク検定またはDunnett's test、

↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

c) 抄録の本文に記載された病理組織学的所見のみを記載。

表3：親動物の妊娠/哺育に関する成績-P₀世代

世 代		親:P ₀ (児:F ₁)				
投与量 (ppm)		0	6	50	450	
親動物	交配成績	供試動物数	25	25	25	25
		妊娠動物数 ^{a)}	24	25	25	25
		交尾率 ^{b)}	96	100	100	100
		着床を有する動物数	24	24	25	22
		受胎指数(%) ^{c)}	96	96	100	88
		着床数	13.6	13.5	13.6	↓11.6
		出産した親動物数	24	24	24	22
		膣スメア非陽性の動物数	0	0	0	0
		受精率(%) ^{d)}	96	96	96	88
		妊娠指数(%) ^{e)}	100	100	96	88
		児動物数が6匹以下の同腹児数	0	0	2	0
	妊娠期間(日) ^{f)}	21.7	21.8	21.9	21.9	
	妊娠期間中	母動物の体重(g)	0日	271	271	267
6日			307	307	306	↓272
13日			332	332	329	↓293
20日			409	412	410	↓357
母動物の体重増加量(g)		1-6日	36	36	40	35
		6-13日	26	25	22	↓21
		13-20日	77	80	81	↓64
母体重の飼料摂取量(mg/kg/day)		1-6日	21	21	21	↓18
		6-13日	22	22	↓21	↓18
		13-20日	21	22	22	20
母動物の検体摂取量(mg/kg/day)		1-6日	0	0.43	3.7	33
		6-13日	0	0.41	3.3	29
	13-20日	0	0.35	2.9	28	

Fisherの直接法あるいはMann-WhitneyのU二試料ランク検定またはDunnett's test.

↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

a) : 膣スメア非陽性で児動物を出産した雌動物を含む。

b) : 該当する投与群で膣スメア陽性あるいは妊娠した雌動物の割合(%)。

c) : 妊娠した雌動物の割合(%)

d) : 生存胎児を出産した雌動物の割合(%)。

e) : 膣スメア陽性で生存胎児を出産した雌動物の割合(%)。児動物を出産した雌動物は、膣スメア中に精子がみられない場合でも膣スメア陽性と考えた。

f) : 平均妊娠期間

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 3 : 親動物の妊娠/哺育に関する成績-P₀世代 (つづき)

世 代			親:P ₀ (児:F ₁)				
投与量 (ppm)			0	6	50	450	
親動物	哺育期間中	母動物の体重 (g)	0日	326	326	323	↓284
			4日	339	334	333	↓292
			7日	334	330	333	↓290
			14日	341	341	340	↓288
			21日	320	321	323	↓274
		母動物の体重増加量 (g)	1-4日	12	7.5	10	8.4
			4-7日	-4.9	-3.3	-0.2	-1.8
			7-14日	7.3	10	7.6	↓-1.9
			14-21日	-22	-20	-18	-15
		母動物の飼料摂取量 (g)	1-4日	27	26	29	23
			4-7日	40	39	42	↓36
			7-14日	51	52	53	↓40
			14-21日	61	61	62	↓47
		母動物の検体摂取量 (mg/kg/day)	1-4日	0	0.46	4.5	36
			4-7日	0	0.70	6.3	56
			7-14日	0	0.93	8.0	62
			14-21日	0	1.11	9.4	74

Fisherの直接法あるいはMann-WhitneyのU二試料ランク検定またはDunnett's test、

↑↓ : P<0.05、↑↑ : P<0.01

表4：繁殖試験成績(親動物-P₁世代)

世 代		親:P ₁ (児:F ₂)				
投与量 (ppm)		0	6	50	450	
親動物	供試動物数	25	25	25	25	
	一般状態	著変なし	著変なし	著変なし	著変なし	
	体重 (g)	0日	176	176	173	↓143
		7日	201	204	199	↓167
		14日	223	224	219	↓185
		21日	244	246	236	↓200
		28日	257	261	251	↓212
		35日	270	273	262	↓222
		42日	282	283	275	↓234
		49日	292	295	285	↓240
		56日	305	301	292	↓248
		64日	285	284	277	↓238
		112日	329	322	317	↓265
		119日	336	334	329	↓276
		126日	348	342	↓331	↓281
		133日	355	347	339	↓287
		140日	353	349	338	↓285
	147日	360	354	342	↓290	
	154日	369	362	↓349	↓292	
	体重 増加量 (g)	7日	26	27	27	25
		14日	22	21	21	↓18
		21日	21	22	↓17	↓15
		28日	13	14	15	11
		35日	13	12	11	11
		42日	12	10	13	12
		49日	11	11	9.4	↓6.0
		56日	13	↓6.6	↓7.0	↓7.5
64日		-20	-17	-14	↑-9.9	
119日		8.3	9.1	12	11	
126日		12	10	↓3.4	↓4.6	
133日		7.3	4.1	8.3	6.2	
140日	-2.7	2.2	-1.3	-2.0		
147日	7.1	5.6	4.4	4.6		
154日	9.5	7.5	6.2	↓2.7		

Fisherの直接法、Mann-WhitneyのUニ試料ランク検定またはDunnett's test

↑↓ : P<0.05、↑↑ : P<0.01

表4：繁殖試験成績(親動物-P₁世代)(つづき)

世 代		親:P ₁ (児:F ₂)				
投与量(ppm)		0	6	50	450	
親動物	供試動物数	25	25	25	25	
	一般状態	著変なし	著変なし	著変なし	著変なし	
	飼料 摂取量 (g/day)	7日	16	↑17	17	↓14
		14日	17	18	17	16
		21日	17	↑18	17	↓15
		28日	17	18	18	16
		35日	18	18	18	↓17
		42日	18	18	17	↓16
		49日	19	19	18	↓16
		56日	19	17	18	↓17
		64日	9.0	8.1	8.6	9.5
		119日	22	21	21	↓17
		126日	22	21	↓19	↓17
		133日	20	19	19	↓17
		140日	19	19	19	↓16
		147日	19	18	18	↓16
		154日	19	18	↓17	↓15
		検体 摂取量 (mg/kg/ day)	7日	0	0.55	4.5
	14日		0	0.51	4.2	40
	21日		0	0.47	3.8	36
	28日		0	0.44	3.7	35
	35日		0	0.42	3.5	34
	42日		0	0.39	3.2	32
	49日		0	0.39	3.3	31
	56日		0	0.35	3.1	30
	64日		0	0.17	1.5	18
	119日		0	0.40	3.2	29
	126日		0	0.37	2.9	27
133日	0		0.34	2.8	27	
140日	0	0.33	2.8	26		
147日	0	0.31	2.7	25		
154日	0	0.30	2.5	23		

Fisherの直接法、Mann-WhitneyのU二試料ランク検定またはDunnett's test

↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

表4：繁殖試験成績(親動物-P₁世代) (つづき)

世代		親:P ₁ (児:F ₂)					
投与量(ppm)		0	6	50	450		
親動物	臓器重量	全体重(g)	349.2	342.8	330.7	↓272.4	
		肝	絶対(g)	9.067	9.186	8.816	↓8.071
			相対(%)	2.601	2.678	2.668	↑2.969
		脾	絶対(g)	0.648	0.620	0.580	↓0.487
			相対(%)	0.185	0.180	0.176	0.179
		脳	絶対(g)	2.011	1.974	↓1.933	↓1.792
			相対(%)	0.581	0.581	0.587	↑0.662
		腎	絶対(g)	2.036	2.031	1.955	↓1.646
			相対(%)	0.586	0.595	0.592	0.607
		副腎 ^{a)}	絶対(g)	0.064	0.067	0.067	↑0.079
			相対(%)	0.019	0.020	0.020	↑0.029
		卵巢 ^{a)}	絶対(g)	0.127	0.129	0.123	0.128
			相対(%)	0.037	0.038	0.037	↑0.047
		心	絶対(g)	1.237	1.180	1.175	↓1.035
			相対(%)	0.356	0.346	0.357	↑0.381
		胸腺	絶対(g)	0.215	0.196	0.205	0.182
			相対(%)	0.062	0.058	0.062	0.067
		肉眼的剖検所見 ^{b)}					
臓器	所見\検査動物数	25	25	25	25		
胃	褪色	0	0	2	0		
腎	腎盂拡張	0	2	1	1		
	変色	3	1	1	6		
	嚢胞	0	1	0	0		
子宮	異常液体貯留	1	1	0	4		
	拡張	1	1	1	6		
耳介	肥厚	4	3	0	1		
陰	腫脱	0	1	0	0		
	異常液体貯留	0	0	1	0		
卵巢	嚢胞	0	1	1	0		
肉眼的剖検所見(児動物を残せなかった雄または死亡した雄のみ)							
臓器	所見\検査動物数	2	2	3	8		
膀胱	結石	0	0	0	1		
	粘液物	0	0	0	1		
腎	褪色巣	0	0	0	1		
前立腺	変色	1	0	0	1		

肉眼的病変の数値は該当所見がみられた動物数(/検査動物数)

Fisherの直接法あるいはMann-WhitneyのU二試料ランク検定またはDunnett's test

↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

a) 両側の臓器を併せた値。

b) 抄録の本文に記載された肉眼的所見のみを記載。

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の責任は協友アグリ株式会社にある。

表 4 : 繁殖試験成績(親動物-P₁世代) (つづき)

世 代		親:P ₁ (児:F ₂)				
投与量 (ppm)		0	6	50	450	
病理組織学的所見 ^{c)} (雌動物)						
親動物	臓器	所見\検査動物数	25	25	25	25
	卵巢	卵胞膜/間質細胞空胞化肥大	0	0	4	↑25
	腎	腎症	2	0	0	2
	肝	慢性炎症	10	0	0	4
	胃	壊死巣	0/0	0/0	2/2	0/0
	耳介	耳介軟骨の変性	4/4	3/3	0/0	1/1
	子宮	拡張	5/25	1/2	1/4	9/25
病理組織学的所見 ^{c)} (雄動物)						
動物	臓器	所見\検査動物数	2	2	3	8
	精巢上体	上皮細胞空胞化	1	1	2	4
	前立腺	亜急性炎症	1	0	0	1
	尿道	蛋白様栓	2	0	0	1
	精巢	石灰化を伴う変性	0	0	1	0
	膀胱	亜急性炎症	0/0	0/0	0/0	1/1
	精巢上体	上皮細胞空胞化	1	1	2	4
	凝固腺	亜急性炎症	0	0	0	1

数値は該当所見がみられた動物数(/検査動物数)

Fisherの直接法あるいはMann-WhitneyのUニ試料ランク検定またはDunnett's test

↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

c) 抄録の本文に記載された病理組織学的所見のみを記載。

表5：親動物の妊娠/哺育に関する成績-P₁世代

世代		親:P ₁					
投与量 (ppm)		0	6	50	450		
親動物	交配成績	供試動物数	25	25	25	25	
		妊娠動物数 ^{a)}	25	25	25	25	
		交尾率 ^{b)}	100	100	100	100	
		着床を有する動物数	23	23	22	19	
		受胎指数 (%) ^{c)}	92	92	88	76	
		着床数	13.7	14.1	13.7	↓11.3	
		出産した親動物数	23	22	22	19	
		膣スメア非陽性の動物数	0	2	1	1	
		受精率 (%) ^{d)}	92	88	88	72	
		妊娠指数 (%) ^{e)}	92	88	88	72	
		児動物数が6匹以下の同腹児数	2	1	0	0	
		妊娠期間 (日) ^{f)}	21.8	22.0	21.8	21.8	
親動物	妊娠期間中	母動物の体重 (g)	0日	285	285	273	↓232
			6日	329	324	↓310	↓261
			13日	358	356	↓339	↓286
			20日	438	432	↓413	↓350
		母動物の体重増加量 (g)	1-6日	43	39	36	↓29
			6-13日	29	32	29	24
			13-20日	80	76	74	↓64
		母体重の飼料摂取量 (mg/kg/day)	1-6日	22	21	22	↓17
			6-13日	24	23	22	↓19
			13-20日	23	22	23	↓20
		母動物の検体摂取量 (mg/kg/day)	1-6日	0	0.42	3.8	31
			6-13日	0	0.40	3.4	30
13-20日	0		0.34	3.0	29		

Fisherの直接法あるいはMann-WhitneyのUニ試料ランク検定またはDunnnett's test、

↑↓ : P<0.05、↑↑↓ : P<0.01

a : 膣スメア非陽性で児動物を出産した雌動物を含む。

b : 該当する投与群で膣スメア陽性あるいは妊娠した雌動物の割合 (%)。

c : 妊娠した雌動物の割合 (%)。

d : 生存胎児を出産した雌動物の割合 (%)。

e : 膣スメア陽性で生存胎児を出産した雌動物の割合 (%)。

児動物を出産した雌動物は、膣スメア中に精子がみられない場合でも膣スメア陽性と考えた。

f : 平均妊娠期間

表5：親動物の妊娠/哺育に関する成績-P₁世代（つづき）

世 代		親:P ₁					
		0	6	50	450		
親動物	哺育期間中	投与量 (ppm)	0	6	50	450	
		母動物の体重 (g)	0日	346	340	332	↓279
			4日	358	351	↓337	↓280
			7日	360	355	↓340	↓282
			14日	371	364	↓354	↓283
			21日	350	343	↓334	↓271
		母動物の体重増加量 (g)	1-4日	12	11	4.9	↓0.6
			4-7日	2.2	4.0	3.0	2.7
			7-14日	11	9.0	14	↓1.1
			14-21日	-21	-22	-20	-12
		母動物の飼料摂取量 (g)	1-4日	27	29	26	↓22
			4-7日	39	42	41	↓34
			7-14日	52	55	53	↓40
			14-21日	63	65	61	↓47
		母動物の検体摂取量 (mg/kg/day)	1-4日	0	0.50	3.9	35
			4-7日	0	0.72	6.1	55
			7-14日	0	0.92	7.7	64
			14-21日	0	1.11	8.9	77

Fisherの直接法あるいはMann-WhitneyのUニ試料ランク検定またはDunnett's test、

↑↓ : P<0.05、↑↑ : P<0.01

表6：児動物の成績 (F₁世代)

世 代		(親 : P ₀) 児 : F ₁					
投与量 (ppm)		0	6	50	450		
児動物	生存児動物数	0日	12.8	12.8	13.5	↓11.1	
		4日	12.7	12.6	13.3	↓11.0	
		7日	7.8	8.0	7.7	7.8	
		14日	7.8	7.9	7.7	7.7	
		21日	7.8	7.9	7.6	7.6	
		合計 ^{a)}	13.3	13.3	13.7	↓11.5	
		4日	雄	6.6	6.5	7.1	5.9
			雌	6.1	6.0	6.2	5.1
		21日	雄	3.8	4.0	3.8	4.1
	雌		4.0	3.9	3.9	3.5	
	児動物体重 (g)	0日	6.2	6.4	6.3	6.1	
		4日	10.1	10.4	10.1	9.7	
		7日	17.2	17.4	17.3	↓15.9	
		14日	35.0	35.5	35.8	↓29.7	
		21日	56.2	56.9	58.2	↓45.8	
21日		雄	57.1	57.7	59.6	↓46.8	
		雌	55.2	56.0	57.3	↓44.7	
児動物生存率 (%)	出生 ¹⁾	96.26	97.13	98.70	97.30		
	生存 ²⁾	94.91	95.07	97.60	96.33		
	哺育 ³⁾	98.44	98.96	99.48	97.73		
	4日 ⁴⁾	98.57	97.87	98.90	98.95		
	7日 ⁵⁾	97.66	97.87	98.90	98.38		
	14日 ⁵⁾	97.14	96.83	98.90	97.24		
	21日 ⁵⁾	97.14	96.83	98.38	96.67		

Fisherの直接法あるいはMann-WhitneyのUニ試料ランク検定またはDunnett's test.

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

1) 出生生存率 = 100 × 哺育0日目の生存児動物数 / 哺育0日目の総児動物数

2) 4日生存率 = 100 × 哺育4日目の生存児動物数 / 生存出生児動物数

3) 出生生存率 = 100 × 哺育21日目の生存児動物数 / 哺育4日目の総児動物数

4) 4日生存指数 = 100 × 哺育4日目の生存児動物数 / 生存児動物数^{a)}

*) : 哺育0または1日目の生存児動物のうちでより数の多いもの

5) 7.4または21日目の生存指数 = 100 × 該当する哺育日の生存児動物数 / 哺育日の生存児動物数

なお、哺育4日目に児動物の選抜を行ったため、これらの指数は、前回の指数に次の期間の指数の分数を掛けることで算出。

表6：児動物の成績(F₁世代) (つづき)

世 代		(親：P ₀)児：F ₁				
投与量 (ppm)		0	6	50	450	
児動物	哺乳期間中の 児動物の外表面異常	-	-	-	-	
		319 (24)	319 (24)	328 (24)	252 (22)	
	肉眼的 剖検 所見	全児動物 ^{a)}	-	-	-	-
			319 (24)	319 (24)	328 (24)	252 (22)
		死亡児動物 ^{b)}	-	-	-	-
			13 (9)	12 (9)	5 (4)	7 (4)
		選外児動物 ^{c)} (Wilson法)	-	-	-	-
	114 (22)	110 (24)	135 (22)	70 (19)		
選外児動物 ^{c)} (Staple法)	-	-	-	-		
	114 (22)	110 (24)	135 (22)	70 (19)		
選外児動物 ^{d)}	-	-	-	-		
	162 (24)	165 (24)	158 (24)	143 (22)		

数値は検査児動物数を示し、カッコ内の数値は検査同腹児数。

-：著変なし。

a：4日目の生存児動物数+出産0日目～出産4日目の死亡動物数(不明動物を含む)。

b：偶発死亡児動物、離乳前の死亡児動物および死産児動物。

c：生後4日目の児動物数の調整時において選抜されなかった児動物。

d：P₀世代の離乳児動物のうち次世代として選抜されなかったものおよびP₁世代の全生存離乳児動物。

表7：児動物の成績(F₂世代)

世 代		(親：P ₁)児:F ₂					
投与量(ppm)		0	6	50	450		
児動物	生存児動物数	0日	13.0	12.9	12.3	↓11.6	
		4日	12.8	13.4	12.2	↓11.1	
		7日	7.6	8.0	7.9	7.8	
		14日	7.6	8.0	7.9	7.8	
		21日	7.6	8.0	7.9	7.8	
		合計 ^{a)}	13.3	13.2	12.7	↓11.8	
		4日	雄	6.6	7.0	6.8	5.8
			雌	6.2	6.4	5.4	5.3
		21日	雄	3.8	4.1	4.1	4.1
	雌		3.8	3.9	3.7	3.7	
	児動物体重(g)	0日	6.2	6.5	6.4	6.1	
		4日	10.3	10.7	10.4	9.5	
		7日	17.3	17.7	17.2	↓15.3	
		14日	35.2	36.1	35.0	↓29.0	
		21日	57.0	57.8	56.0	↓44.6	
		21日	雄	55.2	58.6	57.1	↓45.5
			雌	56.0	56.9	54.9	↓43.4
児動物生存率(%)	出生 ¹⁾	98.55	97.38	97.42	98.72		
	生存 ²⁾	96.64	100.00	96.01	94.90		
	哺育 ³⁾	100.00	100.00	99.50	100.00		
	4日 ⁴⁾	98.04	100.00	98.55	96.15		
	7日 ⁵⁾	98.04	100.00	98.04	96.15		
	14日 ⁵⁾	98.04	100.00	98.04	96.15		
	21日 ⁵⁾	98.04	100.00	98.04	96.15		

Fisherの直接法あるいはMann-WhitneyのU二試料ランク検定またはDunnett's test、

↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01

1) 出生生存率 = 100 × 哺育0日目の生存児動物数 / 哺育0日目の総児動物数

2) 4日生存率 = 100 × 哺育4日目の生存児動物数 / 生存出生児動物数

3) 出生生存率 = 100 × 哺育21日目の生存児動物数 / 哺育4日目の総児動物数

4) 4日生存指数 = 100 × 哺育4日目の生存児動物数 / 生存児動物数^{a)}

*)：哺育0または1日目の生存児動物のうちでより数の多いもの

5) 7,4または21日目の生存指数 = 100 × 該当する哺育日の生存児動物数 / 哺育日の生存児動物数

なお、哺育4日目に児動物の選抜を行ったため、これらの指数は、前回の指数に次回の期間の指数の分数を掛けることで算出。

表7：児動物の成績(F₂世代)(つづき)

世 代		(親：P ₁)児:F ₂				
投与量(ppm)		0	6	50	450	
児動物	哺育期間中の 児動物の外表面異常	- 306(3)	- 291(22)	- 280(22)	- 212(18)	
	肉眼的 剖検 所見	全児動物 ^{a)}	- 306(3)	- 291(22)	- 280(22)	- 212(18)
		死亡児動物 ^{b)}	- 7(4)	- 10(7)	- 9(6)	- 6(3)
		選外児動物 ^{c)} (Wilson法)	- 120(21)	- 113(21)	- 95(20)	- 60(15)
		選外児動物 ^{c)} (Staple法)	- 120(21)	- 113(21)	- 95(20)	- 60(15)
		選外児動物 ^{d)}	- 174(3)	- 168(21)	- 173(22)	- 140(18)

Fisherの直接法あるいはMann-WhitneyのU二試料ランク検定またはDunnett's test、

↑↓：P<0.05、↑↑：P<0.01

数字は検査児動物数を示し、カッコ内の数字は検査同腹児数。

-：著変なし。

a：4日目の生存児動物数+出産0日目～出産4日目の死亡動物数(不明動物を含む)。

b：偶発死亡児動物、離乳前の死亡児動物および死産児動物。

c：生後4日目の児動物数の調整時において選抜されなかった児動物。

d：P₀世代の離乳児動物のうち次世代として選抜されなかったものおよびP₁世代の全生存離乳児動物。