

(12) 繁殖毒性及び催奇形性

1) ラットを用いた繁殖毒性および催奇形性試験

(資料 No.T-28)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体の純度：

供試動物：SD系ラット (Crj:CD)、1群雌雄各30匹、投与開始時5週齢

投与期間：(1981年6月25日投与開始)

P世代；投与開始からF1b児離乳までの29週間

F1世代；離乳時からF2b児離乳までの34週間

F2世代；離乳後から13週間以上

投与方法：検体をカオリンおよびオリーブオイルと混合し、パラコート原体として0、100、200および400 ppm (パラコートイオンとして0、71.4、142.8および285.6 ppm 相当)の濃度で飼料に混入し、自由に摂取させた。

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次頁にまとめた。

一般状態および死亡率；毎日、中毒症状の有無、行動異常の有無および生死を観察した。

体重；親動物については、妊娠中は妊娠0、7、14および20日に、哺育期間中は生後0、7、14および21日に測定し、その他の期間は7日毎に測定した。

児動物については、継代用のF1bおよびF2bを対象として生後0、4、7、14および21日に測定した。生後観察試験群では、F1bを対象として生後0、4、7、14、21および28日に測定し、F2b児動物については、16週齢まで7日毎に測定した。

摂餌量および食餌効率；摂餌量はP世代親動物(交配期間を除く全期間)、F1b世代親動物(離乳後の交配期間を除く全期間)およびF2b世代育成動物(離乳後の全期間)について、ケージあたりの1週間摂取量を測定し、1日1匹あたりの摂餌量を算出した。これらの摂餌量および体重より食餌効率および検体摂取量を算出した。

摂水量；摂水量はP世代親動物（交配期間を除く全期間）、F1b世代親動物（離乳後の交配期間を除く全期間）およびF2b世代育成動物（離乳後の全期間）の各群雌雄各10匹について、週1回24時間摂取量を算出した。

交配および妊娠の確認；各世代とも育成期間終了後、雄1匹と雌1匹を最長14日間同居させた。膣垢中の精子もしくは膣栓により交尾が確認された日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標；PおよびF1b世代妊娠動物のうち各群10匹は自然分娩させ、交配、妊娠および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

交尾率 = (交尾した雌動物数 / 同居させた雌動物数) × 100

妊娠率 = (妊娠動物数 / 交尾した雌動物数) × 100

妊娠期間 (交尾日から分娩日まで)

生後4日生存率 = (生後4日の児数調整前生存児数 / 生存産児数) × 100

離乳率 = (生後21日の生存児数 / 生後4日の児数調整後生存児数) × 100

性比 = 雄生存産児数 / 全生存産児数

また、F1bおよびF2b生存児については発育状態（耳介展開、切歯萌出、眼瞼開裂）、並びに精巣下降および膣開口を観察し、記録した。

肉眼的病理検査；PおよびF1b世代親動物は、F1bあるいはF2b児動物の離乳後にそれぞれ安楽死させ、肉眼的病理検査に供した。F1aおよびF2a児動物ならびに継代用に選抜されなかったF1bおよびF2b児動物は離乳時に、F2b世代動物は全例が16週齢に達した時点で、それぞれ安楽死させ、肉眼的病理検査に供した。

臓器重量；PおよびF1b世代親動物ならびにF2b世代成熟動物の各群雌雄各10匹について、以下の臓器重量を測定し、最終体重から、体重比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣

病理組織学的検査；PおよびF1b世代親動物の各群雌雄各5匹ならびにF2b世代成熟動物の各群雌雄各10匹について、以下の組織のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

脳、下垂体、甲状腺、顎下腺、大動脈、食道、気管、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、膵臓、脾臓、副腎、胃、十二指腸、結腸、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、膀胱、精巣、卵巣、大腿骨骨髓、骨格筋

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成期間 (13週)	雌1対雄1で同居。交尾は膣垢中の精子または膣栓で確認 (妊娠0日)	生死および一般状態の観察 (毎日) 体重、摂餌量、摂水量を週1回測定
	1回目交配 (14日間)		妊娠0、7、14および20日に体重測定
	妊娠 (3週)		
	出産 (F1a)	産児数 (生存および死亡)、外表異常、性別を記録、生存児の体重測定	母動物の生後0、7、14および21日目体重測定
	哺育 (21日)	生後4日に各同腹児数を8匹に調整	
	離乳	F1a 離乳児の屠殺	F1a 離乳児の肉眼的病理検査
	2回目交配 (14日間)	(1回目交配に準ずる)	(1回目交配に準ずる)
	妊娠 (3週)	妊娠20日に各群5匹について帝王切開 (催奇形性試験群)	妊娠0、7、14および20日に体重測定 帝王切開動物の子宮内所見、生存胎児の外表面、内臓および骨格検査
	出産 (F1b)	(1回目交配に準ずる)	(1回目交配に準ずる)
	哺育 (21または28日間)	(1回目交配に準ずる)	母動物の生後0、7、14および21日目体重測定 生後4、7、14、21日の生存児体重測定 (継代用) 生後4、7、14、21および28日の生存児体重測定 (生後観察群)
F1	離乳	生後21日に F1b 離乳児から継代用の各群雌雄各30匹を選抜、その他は屠殺親動物の屠殺	F1b 離乳児の肉眼的病理検査
	育成期間 (13週)	(P 世代に準ずる)	親動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査
	1回目交配 (20日間)		(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3週)		(P 世代に準ずる)
	出産 (F2a)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	哺育 (3週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離乳	F2a 離乳児の屠殺	F2a 離乳児の肉眼的病理検査
	2回目交配 (20日間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3週)	妊娠20日に各群10匹について帝王切開 (催奇形性試験群)	(P 世代に準ずる)
	出産 (F2b)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
哺育 (21日)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)	
F2	離乳	生後21日に、F2b 離乳児から生後観察用の各群雌雄各30匹を選抜、その他は屠殺親動物の屠殺	F2b 離乳児の肉眼的病理検査
	育成期間 (13週)	F2b 成熟動物の屠殺 (生後観察群)	親動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査 (P 世代に準ずる) F2b 成熟動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、病理組織学的検査

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

催奇形性試験；P世代妊娠動物のうち各群5匹およびF1b世代妊娠動物のうち各群10匹については、妊娠20日に安楽死させ、子宮を摘出して、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数とこれらの状態を観察した。生存胎児については個体別に体重を測定し、性別を判定して外表異常の有無を調べた。生存胎児の1/3はブアン液で固定して内臓異常の有無を観察し、残りの生存胎児についてはアリザリンレッドS染色を施した骨格標本を作成して、骨格異常、骨格変異および骨化進行度を観察した。

また、自然分娩させた児動物のうち、生後4日の児動物数調整で淘汰された児動物についても骨格標本を作成して、骨格異常、骨格変異および骨化進行度を観察した。

生後観察試験；P世代妊娠動物のうち各群5匹は自然分娩させ、妊娠期間、分娩状態、生存産児数、死産児数、性別および外表異常を観察・記録した。生存児については生後28日まで観察し、発育状態（耳介展開、切歯萌出、眼瞼開裂）および精巣下降を記録し、生後28日に肉眼的病理検査を行った。

試験結果：概要を次表に示した。

親動物；

一般状態；400 ppm 投与群では各世代の投与期間初期から喘息様の喘鳴音が聞かれ、削瘦を伴っていた（P世代は投与開始約3週間後）。生存例ではその他には特記すべき症状は観察されなかった。

400 ppm 投与群においてF1b世代の雌5例（F2a児の離乳前後に3匹、F2b児を得る交配中または妊娠中に各1匹）、F2b世代の雄14例および雌10例（投与開始後7～29日）の死亡および切迫屠殺がみられた。これらのF1b世代の400 ppm 投与群の死亡例では病理組織学的所見として慢性の肺胞壁の肥厚と線維化ならびに無気肺、うっ血、出血がみられ、F2b世代の400 ppm 投与群の死亡例あるいは切迫屠殺例では上記の所見に加えて肺胞上皮の過形成、硝子膜形成、水腫がみられた。

体重および摂水量；体重に関しては、400 ppm 投与群の雌雄でPおよびF2b世代の投与期間初期に増加抑制がみられ、F1b世代では妊娠後半に軽度な増加抑制傾向が認められた。これらの体重増加抑制が認められた時期には摂餌量の減少が400 ppm 投与群でみられた。また、PおよびF1b世代の400 ppm 投与群では妊娠および哺育期間中に摂水量の減少ないし減少傾向がみられた。その他の体重、摂餌量および摂水量における変化は投与量との相関性が認められないか、あるいは一時的な変化と考えられ、偶発的変化と推測された。

食餌効率；400 ppm 投与群のPおよびF2b世代の投与期間初期に減少が認められた。食餌効率における他の変化は、投与量との相関性が認められないか、あるいは一時的な変化と考えられ、偶発的変化と推測された。

繁殖性；検体投与の影響は認められなかった。P世代の生後観察群では、200および400 ppm 投与群で妊娠期間の延長が認められたが、継代選抜用動物およびF1a児動物妊娠中には妊娠期間に異常は認められず、偶発的な変化と考えられた。

臓器重量；検体投与の影響は認められなかった。各世代において有意差がみられたが、投与量との相関性および関連する病理組織学的所見は認められず、臓器重量の変化は偶発的なものと考えられた。

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

病理組織学的検査；検体投与によると考えられる所見は肺にのみ認められた。投与期間終了時のP世代の400 ppm投与群、F1b世代の100、200および400 ppm投与群、F2b世代の400 ppm投与群で部分的な肺胞壁の肥厚と線維化ならびに無気肺がみられた。また、泡沫細胞集簇巣がPおよびF1b世代においてみられ、投与量に相関して出現例数が増加し、重度となったことから、検体の影響と推察された。この泡沫細胞集簇巣が肉眼的には肺の白色点として観察されたと考えられた。その他の肉眼的病理所見および病理組織学的所見は出現例数が少なく、投与量との相関性が認められないことから、偶発的な変化と推察された。

児動物；分娩・哺育に関する成績では、400 ppm投与群のF1aおよびF1b児動物で離乳率の低下が認められ、F2b児動物の体重の低値が認められた。400 ppm投与群のF2a児動物でも離乳率の低下が認められた。F2b児動物では、400 ppm投与群の離乳率は対照群よりも高かった。F1bおよびF2b児動物の発育・分化では、400 ppm投与群で膈開口の遅延がみられた。

催奇形性試験の生存胎児；PおよびF1b世代ともに催奇形性は認められなかった。骨化進行度において400 ppm投与群のF1b胎児ならびに100および400 ppm投与群のF2b胎児に遅延がみられ、100および400 ppm投与群のF2b雄胎児の体重に減少がみられた。このうち、100 ppm投与群のF2b世代雄胎児に認められた骨化遅延は、雄胎児体重の減少に関連するものと考えられるが、自然分娩させたF2b児体重には対照群との間に有意差は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

以上の結果から、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、400 ppm投与群では親動物に死亡、体重、摂餌量、食餌効率および摂水量の減少、喘鳴音および消瘦、ならびに肺の病理組織学的変化（肺胞壁の肥厚／線維化、無気肺、泡沫細胞集簇巣）が、児動物に骨化遅延、体重の低値、離乳率の低下および膈開口の遅延が認められた。また、親動物における肺の病理組織学的変化は100および200 ppm投与群でも認められた。繁殖性および催奇形性に対しては影響がみられなかった。

結果の概要

世代		親：P			児：F1a、F1b			親：F1b			児：F2a、F2b			F2b (生後観察群)			
投与量 (ppm) (イオン換算値)		対照	100 (71.4)	200 (142.8)	400 (285.6)	対照	100 (71.4)	200 (142.8)	400 (285.6)	対照	100 (71.4)	200 (142.8)	400 (285.6)	対照	100 (71.4)	200 (142.8)	400 (285.6)
育成期検体摂取量 (mg 原体/kg/日)	雄 ^{e)}	—	6.6	13.0	25.1	—	9.6	19.8	38.7	—	8.5	16.9	40.9	—	8.5	16.9	40.9
	雌 ^{e)}	—	7.2	13.8	29.3	—	10.2	20.8	32.9	—	9.6	19.6	48.7	—	9.6	19.6	48.7
育成期検体摂取量 (mg イオン/kg/日)	雄 ^{f)}	—	4.7	9.3	17.9	—	6.9	14.1	27.6	—	6.1	12.1	29.2	—	6.1	12.1	29.2
	雌 ^{f)}	—	5.1	9.9	20.9	—	7.3	14.9	23.5	—	6.9	14.0	34.8	—	6.9	14.0	34.8
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	14
	雌	1 ^{a)}	0	0	0	2 ^{a)}	0	0	5	1 ^{b)}	0	0	10	—	—	—	—
	雌	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
一般状態 ^{c)}																	
軽度の喘鳴音		若干例	若干例	若干例	少数例	若干例	若干例	若干例	少数例	若干例	若干例	若干例	少数例	若干例	若干例	若干例	少数例
重度の喘鳴音		なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	少数例	なし	なし	なし	少数例	なし	なし	なし	少数例
削瘦		なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	少数例	なし	なし	なし	少数例	なし	なし	なし	少数例
育成期 ^{d)} 平均体重	雄	—	有意差 なし	有意差 なし	↓：2~4 週 最大7%	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	有意差 なし	—	有意差 なし	有意差 なし	↓：0~13 週 最大33%
	雌	—	有意差 なし	有意差 なし	↓：2、3週 ↓：4週 最大7%	—	有意差 なし	有意差 なし	↑：13週 6%	—	↑：1、5 週 最大7%	↑：1、2 週 最大7%	↓：1~7、 9週 ↓：8週 最大34%	—	—	—	—
育成期 ^{d)} 摂餌量	雄	—	↓：1週 ↓：6週 最大5% ↑：8、9、 12週 ↑：2、7、 10、13 週 最大9%	↓：1、3、 4週 ↓：5週 最大 12% ↑：12週 ↑：10週 最大9%	↓：1~3 週 ↓：4週 最大15% ↑：10、12 週 最大11%	—	↓：8、 10、13 週 ↓：7週 最大9% ↑：5、9、 12週 最大4%	↓：6、 11、13 週 ↓：5、7 週 最大9% ↑：3、9 週 ↑：2、4、 12週 最大8%	↓：5~8、 10、11、13 週 最大11% ↑：4、12 週 最大5%	—	↓：1、5、 9、13週 ↓：3週 最大 13% ↑：11週 最大 11%	↓：1、5、 7~9、13 週 ↓：11週 最大 11%	↓：1、2、12 週 ↓：9~11 週 最大19%	—	—	—	—
	雌	—	↓：1、5 週 最大8% ↑：10、 12週 最大 15%	↓：1、5 週 最大9% ↑：10、 12週 ↑：9週 最大 18%	↓：1~5 週 最大15% ↑：10週 ↑：12週 最大14%	—	↓：3週 7% ↑：10、 11、13 週 ↑：8週 最大 11%	↓：7、9 週 最大6% ↑：4、5、 11~13 週 最大 12%	↓：5、7、10 週 最大16% ↑：11~13 週 ↑：8週 最大12%	—	↓：7、8 週 ↓：11週 最大 12% ↑：4~6 週 最大8%	↓：7週 ↓：11、 12週 最大7% ↑：2、5 週 ↑：6週 最大7%	↓：1週 ↓：2週 最大8% ↑：5、7~ 9、11~13 週 ↑：4、6、10 週 最大24%	—	—	—	—

太枠は検体の投与による影響であることを示す。 —：対照群

a) 分娩時に難産のため死亡した。

b) 急性リンパ性白血病のため死亡した。

c) 若干例：5~10%、少数例：20~30%

d) 有意差検定はt検定 (↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01、オリジナル報告書)

e)：パラコート原体としての値

f)：申請者がパラコートイオンに換算した値

結果の概要

世代		親 : P			児 : F1a, F1b			親 : F1b			児 : F2a, F2b			F2b (生後観察群)							
投与量 (ppm) (イオン換算値)		対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)				
親動物	育成期 ^{c)} 食餌効率	雄	—	↓ : 8週 17% ↑ : 4, 12週 最大 35%	↑ : 12週 50%	↓ : 2週 25%	—	↓ : 12, 13週 最大 79%	↑ : 5週 17%	↓ : 4週 ↓ : 1週 最大 19%	↑ : 5週 20%	↓ : 10, 12週 最大 46%	—	↓ : 8週 30%	↑ : 1, 5, 9週 最大 35%	↓ : 8週 21%	↑ : 1週 13%	↓ : 2, 3週 ↓ : 1週 最大 59%	↑ : 7, 12週 最大 103%		
		雌	—	↑ : 10週 140%	↑ : 3, 7週 最大 28%	↓ : 2週 29%	—	↓ : 8週 24%	↓ : 2週 10%	↑ : 11週 ↑ : 7週 最大 147%	—	↓ : 6週 23%	↑ : 8週 70%	↓ : 6週 23%	↑ : 12週 ↑ : 8週 最大 230%	↓ : 2, 3, 6週 ↓ : 1週 最大 52%	↑ : 7, 10週 最大 47%				
	育成期 ^{c)} 摂水量	雄	—	↓ : 12週 27%	↑ : 6週 11%	↓ : 12週 35%	↑ : 6, 10週 ↑ : 3週 最大 34%	↓ : 4, 12週 最大 25%	—	↓ : 3, 7週 最大 2%	↑ : 10, 11週 ↑ : 4週 最大 7%	↓ : 2週 ↓ : 3週 最大 6%	↑ : 10週 ↑ : 11週 最大 7%	↓ : 2, 7, 8, 12週 ↓ : 3週 最大 8%	↑ : 5, 9~11週 ↑ : 13週 最大 11%	↓ : 6週 2%	↑ : 4, 10週 最大 9%	↓ : 6週 ↓ : 13週 最大 6%	↑ : 3, 4, 10週 最大 13%	↓ : 4週 ↓ : 5, 6週 最大 27%	↑ : 1週 7%
		雌	—	↓ : 1週 11%	↑ : 10週 6%	有意差なし	↓ : 10週 ↓ : 7週 最大 19%	↑ : 4週 ↑ : 3週 最大 16%	—	↓ : 2, 6, 9週 ↓ : 12週 最大 7%	↑ : 8週 ↑ : 4週 最大 8%	↓ : 9週 6%	↑ : 13週 3%	↓ : 2, 13週 最大 6%	↑ : 1, 9, 12週 最大 4%	↓ : 1週 6%	↑ : 6週 ↑ : 9週 最大 11%	↓ : 10週 ↓ : 1, 7週 最大 5%	↑ : 3週 ↑ : 5, 13週 最大 6%	↓ : 1, 4週 最大 6%	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

c) : 有意差検定はt検定 (↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、オリジナル報告書)

結果の概要

世代		親 : P				児 : F1a, F1b				親 : F1b				児 : F2a, F2b				F2b (生後観察群)				
投与量 (ppm) (イオン換算値)		対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	
親動物	脳 (g)	絶対	2.22	2.18	2.18	↓2.11	2.14	2.06	2.10	2.06	2.04	2.04	1.99	↓1.95								
		体重比	0.41	0.40	0.40	↓0.37	0.40	0.37	0.37	0.42	0.50	0.47	0.46	0.53								
	甲状腺 (mg)	絶対	9.6	11.5	↑11.7	10.9	10.3	9.3	10.1	10.2	8.4	8.2	8.8	8.2								
		体重比	1.8	2.1	↑2.1	1.9	2.0	1.7	1.8	2.1	2.0	1.9	2.0	2.2								
	心臓 (g)	絶対	1.40	1.46	1.49	1.48	1.55	1.53	1.51	1.42	1.34	1.39	1.33	↓1.19								
		体重比	0.26	0.27	0.27	0.26	0.29	0.28	0.27	0.29	0.32	0.32	0.31	0.32								
	肺 (g)	絶対	1.42	1.50	1.51	1.54	1.61	1.55	1.60	1.53	1.36	1.38	1.40	1.40								
		体重比	0.26	0.28	0.27	0.27	0.30	0.28	0.28	0.31	0.33	0.32	0.33	↑0.38								
	肝臓 (g)	絶対	11.83	12.33	12.42	13.16	12.32	12.01	13.02	↓10.31	10.95	11.29	11.38	↓9.71								
		体重比	2.18	2.26	2.24	2.29	2.30	2.20	2.30	2.07	2.64	2.57	2.63	2.60								
	脾臓 (mg)	絶対	680.6	↑775.8	764.1	698.9	760.4	671.6	796.6	709.1	661.1	709.6	678.2	↓566.1								
		体重比	126.1	↑143.4	138.7	121.8	141.4	122.9	141.6	142.7	159.9	160.9	156.3	152.2								
	右腎臓 (g)	絶対	1.65	1.75	↑1.89	1.80	1.77	1.66	1.91	↓1.58	1.49	1.64	1.59	1.38								
		体重比	0.30	0.32	↑0.34	0.31	0.33	0.30	0.34	0.32	0.36	0.37	0.37	0.37								
	左腎臓 (g)	絶対	1.68	1.75	1.86	1.78	1.78	1.68	1.86	↓1.58	1.45	1.64	1.59	1.37								
		体重比	0.31	0.32	0.34	0.31	0.33	0.31	0.33	0.32	0.35	0.37	0.37	0.37								
	右副腎 (mg)	絶対	27.8	25.8	27.6	25.8	28.0	27.5	30.2	27.4	29.2	30.2	28.5	30.5								
		体重比	5.1	4.8	5.0	↓4.5	5.3	5.0	5.4	5.6	7.1	6.9	6.6	↑8.2								
	左副腎 (mg)	絶対	29.2	28.2	30.0	27.9	29.5	29.5	31.3	28.6	29.4	↑33.6	30.1	30.6								
		体重比	5.4	5.2	5.4	4.9	5.5	5.4	5.6	5.8	7.1	7.7	7.0	↑8.2								
左精巣 (g)	絶対	1.70	1.67	1.72	1.77	1.75	1.70	1.74	1.57	1.68	1.72	1.56	↓1.43									
	体重比	0.31	0.31	0.31	0.31	0.33	0.31	0.31	0.32	0.41	0.39	↓0.36	0.39									
a) 脳 (g)	絶対	2.03	↓1.90	1.94	1.98	1.99	1.95	1.95	1.96	1.93	1.91	1.86	↓1.80									
	体重比	0.60	↓0.56	0.58	0.57	0.66	0.62	0.64	0.62	0.76	0.76	0.71	0.72									
下垂体 (mg)	絶対	17.4	↓13.1	17.8	19.6	14.5	16.5	16.5	15.3	12.1	↑13.8	↑14.8	13.8									
	体重比	5.1	↓3.9	5.3	5.7	4.8	5.2	5.4	4.9	4.7	↑5.5	↑5.7	↑5.5									
右甲状腺 (mg)	絶対	10.5	↓6.5	10.2	9.8	9.5	8.7	10.1	9.2	6.9	7.2	↑8.2	7.9									
	体重比	3.1	↓1.9	3.0	2.8	3.1	2.7	3.3	2.9	2.7	2.9	3.2	3.2									

— : 対照群

a) : 有意差検定はt検定 (↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、オリジナル報告書)

(つづく)

結果の概要

世代		親 : P 児 : F1a, F1b				親 : F1b 児 : F2a, F2b				F2b (生後観察群)				
投与量 (ppm) (イオン換算値)		対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	
親動物	左甲状腺	絶対	10.0	↓6.8	10.7	10.5	8.5	8.0	8.9	8.7	7.0	7.1	7.5	7.2
		体重比	3.0	↓2.0	3.2	3.0	2.8	2.5	2.9	2.7	2.8	2.8	2.9	2.9
	肺 (g)	絶対	1.27	↓1.14	1.21	1.32	1.29	1.24	1.30	1.49	1.19	1.14	1.17	1.15
		体重比	0.38	↓0.34	0.36	0.38	0.42	0.39	0.42	0.47	0.47	0.45	0.45	0.46
	脾臓 (mg)	絶対	596.5	↓520.4	↓486.6	613.5	549.9	498.8	639.8	567.2	495.1	464.8	522.7	475.2
		体重比	176.6	↓152.9	↓145.7	176.3	181.1	157.3	211.8	179.0	192.9	184.8	200.1	189.3
	右腎臓 (g)	絶対	1.34	↓1.21	↓1.22	1.25	1.12	↑1.23	1.14	1.16	0.98	0.98	1.01	0.94
		体重比	0.40	↓0.36	0.36	0.36	0.37	0.39	0.37	0.36	0.38	0.39	0.39	0.37
	左腎臓 (g)	絶対	1.31	1.24	↓1.19	1.30	1.11	↑1.23	1.11	1.14	0.97	0.97	0.99	0.91
		体重比	0.39	0.37	0.36	0.37	0.36	0.39	0.36	0.36	0.38	0.39	0.38	0.36
	右副腎 (mg)	絶対	37.1	↓30.9	32.3	35.4	35.2	34.1	31.9	31.4	31.9	29.8	34.1	31.3
		体重比	11.0	↓9.1	9.6	10.2	11.6	10.7	10.5	10.0	12.5	11.9	13.0	12.5
	右卵巣 (mg)	絶対	58.5	↓42.7	↓44.6	50.2	50.7	46.5	47.4	43.2	44.5	39.2	45.2	↓37.1
		体重比	17.3	↓12.7	↓13.2	14.5	16.5	14.6	15.4	13.6	17.3	15.6	17.3	14.9
左卵巣 (mg)	絶対	56.8	50.1	46.1	50.1	49.7	52.3	47.3	46.5	40.9	41.2	45.0	40.2	
	体重比	16.8	15.0	↓13.6	14.4	16.2	16.5	15.5	14.7	16.0	16.4	17.3	16.1	
肉眼的病理検査 ^{a)}														
肺 : 白色点		3/4	2/2	9/5	17/19	2/4	6/8	15/6	24/11	0/0	0/0	1/4	4/2	
病理組織学的検査 ^{b)}														
検査動物数 (雄/雌) ^{d)}		5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	5/5	10/10	10/10	10/10	10/10	
肺 :														
部分的肺胞壁肥厚		0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/1	0/1	0/3	0/0	0/0	0/0	2/4	
部分的肺胞壁線維化		0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/1	0/1	0/2	0/0	0/0	0/0	1/3	
部分的無気肺		0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1	0/3	0/0	0/0	0/0	2/4	
泡沫細胞集簇巢		2/1	1/2	2/2	3/4	1/1	2/0	2/2	*5/3	0/0	0/0	0/0	4/1	
肺気腫		1/2	2/0	3/2	3/2	3/0	2/0	4/*4	3/3	1/5	1/2	2/2	3/4	
下顎リンパ節 :														
髄質の形質細胞増加		3/1	2/3	2/2	1/2	2/1	2/3	2/2	3/*5	4/5	2/1	3/3	0/1	

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

a) 有意差検定は t 検定 (↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01、オリジナル報告書)

b) Fisher の検定 (*p<0.05, **p<0.01、申請者が実施した)

c) 表中の数値は雄発現例数/雌発現例数を示す。統計解析は実施していない。

d) 最終屠殺動物についての結果を示す。途中死亡例の病理組織学的所見を以下に要約する。

世代	投与量	検査例数	肉眼的病理所見	病理組織学的所見
F1b	対照群	雌 2 匹	肺 : 白色点/斑、うっ血/出血	死亡に伴う変化 : 各臓器のうっ血
	400ppm	雌 5 匹	肺 : うっ血、拡張、水腫様変化	肺 : 肺胞壁のび慢性の肥厚/線維化、無気肺、うっ血、出血、肺気腫、肺水腫、血栓、泡沫細胞集簇巢、および/または肺血管・気管支周囲へのリンパ球および好中球浸潤
F2b	対照群	雌 1 匹	胸腺 : 出血、萎縮 副腎 : 肥大 腸間膜リンパ節 : 肥大	死亡に伴う変化 : 各臓器のうっ血 肝臓、脾臓、リンパ節、肺 : 白血球浸潤
	400ppm	雄 13 匹@ 雌 10 匹	なし	肺 : 肺胞上皮の過形成、硝子膜形成、肺胞壁のび慢性的の肥厚/線維化、無気肺、うっ血、出血、肺水腫、肺気腫、気管支拡張、血栓、異物巨細胞、および/または肺胞壁への好酸球、リンパ球および好中球浸潤

@ : 死亡動物数は 14 匹だが、1 匹は自己融解により検査せず。

(つづく)

結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F1a, F1b				親 : F1b 児 : F2a, F2b			
投与量 (ppm) (イオン換算値)		対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)
妊娠中 ^{a)} 平均体重	a	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし
	b	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	↓: 0日 ↓: 7日 最大 10%	有意差なし	増加抑制 (最大 5%)
哺育期 ^{a)} 平均体重	a	—	有意差なし	↑: 14日 5%	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし
	b	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし
妊娠中 ^{a)} 摂餌量	a	—	↓: 14日 4%	↓: 14日 2%	↓: 20日 ↓: 7日 最大 4%	—	有意差なし	↓: 20日 9%	有意差なし
	b	—	有意差なし	↑: 7日 24%	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし
哺育期 ^{a)} 摂餌量	a	—	有意差なし	有意差なし	↓: 7日 9%	—	有意差なし	有意差なし	↓: 7~21 日、最大 22%
	b	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし
妊娠中 ^{a)} 摂水量	a	—	↑: 7日 15%	有意差なし	↓: 1日 13% ↑: 20日 19%	—	↑: 7日 12%	有意差なし	有意差なし
	b	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	↓: 14日 ↓: 20日 最大 24%
哺育期 ^{a)} 摂水量	a	—	↓: 21日 12%	↓: 7日 ↓: 14日 最大 12%	↓: 7, 14, 21 日、最大 22% ↑: 1日 14%	—	有意差なし	有意差なし	↓: 14, 21 日 ↓: 7日 最大 30%
	b	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし
交尾率 ^{b)} (%)	a	100.0	96.7	100.0	93.3	100.0	100.0	100.0	100.0
妊娠率 ^{b)} (%)	a	96.7	96.6	90.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
妊娠期間 ^{a)}	a	22.1	22.1	22.0	22.1	22.2	22.2	22.2	22.2
	b	22.1	22.1	22.3	22.4	21.9	21.8	22.0	22.0
平均 ^{a)} 生存産児数	a	11.1	11.0	11.2	10.8	12.2	12.3	11.5	12.1
平均 ^{c)} 死産児数	a	0.6	0.7	0.7	1.7	2.3	1.0	1.3	0.1
	b	1.5	0.0	0.8	6.0	2.5	1.5	3.1	0.9
性比 ^{b)}	a	1.01	1.01	1.10	0.91	0.96	0.95	1.01	0.92
	b	0.84	0.80	1.00	1.13	1.37	0.85	1.15	0.82
生後 4 日 ^{c)} 生存率	a	94.2	93.0	91.0	89.5	98.0	93.7	95.6	80.7
	b	98.8	100.0	100.0	91.8	100.0	99.3	99.3	100.0
離乳率 ^{c)}	a	92.7	83.5	87.5	↓ 68.5	88.8	88.8	87.9	↓ 58.8
	b	98.8	93.8	92.5	↓ 83.8	88.8	93.8	100.0	93.8

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

a) : 有意差検定は t 検定 (↑↓: P < 0.05, ↑↑↓: P < 0.01, オリジナル報告書)

b) : 有意差検定は χ^2 検定 (↑↓: P < 0.05, ↑↑↓: P < 0.01, オリジナル報告書)

c) 有意差検定は Wilcoxon の順位和検定 (↑↓: P < 0.05, ↑↑↓: P < 0.01, オリジナル報告書)

(つづく)

結果の概要 (つづき)

世代		親 : P				親 : F1b				親 : F1b				児 : F2b					
投与量 (ppm) (イオン換算値)		対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)		
児動物	a) 体重	生後 0日	雄	6.0	6.2	↑6.7	6.4	6.3	6.2	6.1	↓5.7								
			雌	5.7	5.8	6.3	5.9	6.0	5.7	5.9	↓5.5								
		生後 4日 ^{e)}	雄	10.4	10.1	10.0	9.3	9.4	9.6	9.8	9.1								
			雌	9.9	9.4	9.9	9.5	8.7	9.1	9.3	8.4								
		生後 7日	雄	15.7	15.0	15.7	15.1	14.2	15.1	15.4	13.5								
			雌	14.9	14.7	14.8	14.6	13.2	14.7	14.4	13.3								
		生後 14日	雄	31.0	30.8	31.6	31.0	30.5	30.7	30.7	28.2								
			雌	31.0	30.8	31.0	30.8	27.0	28.5	29.2	27.5								
		生後 21日	雄	50.4	49.2	51.7	50.3	49.1	49.2	50.5	44.4								
			雌	49.0	49.3	47.0	48.6	43.9	45.8	47.0	43.3								
		生後 4日耳介展開率 ^{c)}		100.0	100.0	100.0	98.1	100.0	100.0	100.0	100.0								
		生後 14日切歯萌出率 ^{c)}		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0								
	生後 17日眼瞼開裂率 ^{c)}		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0									
	生後 28日精巣下降率 ^{c)}		100.0	100.0	100.0	96.7	100.0	100.0	100.0	96.4									
	生後 42日膈開口率 ^{c)}		100.0	100.0	93.3	↓76.7	90.0	100.0	96.7	↓20.0									
	4日齢骨格検査 ^{d)}		—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし									

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

a) 有意差検定はt検定 (↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、オリジナル報告書)

c) 有意差検定はχ²検定 (↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、オリジナル報告書)

d) 有意差検定はt検定、Wilcoxonの順位和検定またはχ²検定 (↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、オリジナル報告書)

e) 児動物数調整前

(つづく)

結果の概要（つづき）－生後観察試験群

世代		親：P 児：F1b					
投与量（ppm） （イオン換算値）		対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)		
母動物数		5	5	5	5		
親動物	妊娠・哺育中平均体重 ^{a)}	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし		
	妊娠・哺育中摂餌量 ^{a)}	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし		
	妊娠・哺育中摂水量 ^{a)}	—	有意差なし	有意差なし	↓：妊娠7日 13%		
児動物	妊娠期間 ^{a)}	21.6	22.2	↑22.4	↑22.4		
	平均生存産児数 ^{a)}	11.8	14.0	14.8	9.6		
	平均死産児数 ^{b)}	0	1.4	1.4	0		
	性比 ^{c)}	0.79	0.75	1.24	1.18		
	生後4日生存率 ^{b)}	92.9	100.0	100.0	78.0		
	離乳率 ^{b)}	90.0	90.0	72.5	75.0		
	体重 ^{a)}	生後0日	雄	6.1	6.0	6.0	6.1
			雌	6.0	5.8	5.9	5.8
		生後4日 ^{e)}	雄	9.8	9.8	9.6	9.6
			雌	9.8	9.7	9.7	9.9
		生後7日	雄	15.9	15.6	15.9	15.7
			雌	14.0	14.1	↑15.1	14.3
		生後14日	雄	31.4	31.7	31.8	30.4
			雌	28.9	30.3	29.8	30.0
		生後21日	雄	51.0	↓47.6	49.2	48.8
			雌	50.7	↓46.0	↓47.2	48.9
		生後28日	雄	72.4	73.7	73.2	74.2
			雌	64.6	66.4	64.5	63.8
	生後4日耳介展開率 ^{c)}	100.0	100.0	100.0	100.0		
	生後14日切歯萌出率 ^{c)}	100.0	100.0	100.0	100.0		
生後17日眼瞼開裂率 ^{c)}	100.0	100.0	100.0	100.0			
生後28日精巣下降率 ^{c)}	100.0	100.0	100.0	93.3			
4日齢骨格検査 ^{d)}	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし			

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

—：対照群

a) 有意差検定はt検定（↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01、オリジナル報告書）

b) 有意差検定はWilcoxonの順位和検定（↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01、オリジナル報告書）

c) 有意差検定は χ^2 検定（↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01、オリジナル報告書）

d) 有意差検定はt検定、Wilcoxonの順位和検定または χ^2 検定（↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01、オリジナル報告書）

e) 児動物数調整前

結果の概要 (つづき) - 催奇形性試験群

世代		親 : P				親 : F1b				親 : F1b				児 : F2b				
投与量 (ppm) (イオン換算値)		対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	対照	100 (72)	200 (144)	400 (288)	
母動物数		5	5	5	5	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
母動物	妊娠中平均体重 ^{a)}	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	↓: 0日 ↓: 7日 最大 10%	有意差なし	有意差なし	—	↓: 7、20日、最大 12%	有意差なし	有意差なし	—	↓: 14、20日、最大 16%	有意差なし	有意差なし	
	妊娠中摂餌量 ^{a)}	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	↓: 7、20日、最大 12%	有意差なし	有意差なし	—	↓: 7、20日、最大 12%	有意差なし	有意差なし	—	↓: 14、20日、最大 16%	有意差なし	有意差なし	
	妊娠中摂水量 ^{a)}	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	—	有意差なし	有意差なし	有意差なし	
	着床所見	平均黄体数 ^{a)}	13.6	13.8	15.6	14.2	14.6	16.1	15.9	15.4	14.6	16.1	15.9	15.4	14.6	16.1	15.9	15.4
		平均着床数 ^{a)}	13.0	13.4	15.6	14.0	14.0	15.3	14.7	14.5	14.0	15.3	14.7	14.5	14.0	15.3	14.7	14.5
		着床率 (%) ^{b)}	97.1	98.6	100.0	98.6	95.9	95.0	92.4	94.2	95.9	95.0	92.4	94.2	95.9	95.0	92.4	94.2
		吸収胚数 ^{b)}	7	3	4	0	4	3	6	5	4	3	6	5	4	3	6	5
		早期死亡胎児数	0	1	1	0	4	0	0	2	4	0	0	2	4	0	0	2
		後期死亡胎児数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1
		平均生存胎児数 ^{a)}	11.6	12.6	14.6	14.0	13.2	15.0	14.1	13.7	13.2	15.0	14.1	13.7	13.2	15.0	14.1	13.7
胎児動物	平均胎児体重(g) ^{a)}	雄	3.82	3.81	3.87	3.83	3.88	↓ 3.68	3.72	↓ 3.46	3.88	↓ 3.68	3.72	↓ 3.46	3.88	↓ 3.68	3.72	↓ 3.46
		雌	3.68	3.67	3.62	3.73	3.57	3.40	3.51	3.33	3.57	3.40	3.51	3.33	3.57	3.40	3.51	3.33
	性比 ^{c)}	1.32	0.80	0.78	1.12	1.03	1.42	0.91	1.08	1.03	1.42	0.91	1.08	1.03	1.42	0.91	1.08	
	胎盤重量 (g) ^{a)}	0.48	0.47	0.48	0.50	0.47	0.44	0.46	0.46	0.47	0.44	0.46	0.46	0.47	0.44	0.46	0.46	
	外表異常を有する胎児数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	内臓検査 ^{b)} : 検査胎児数	17	23	23	22	43	46	43	44	43	46	43	44	43	46	43	44	
	内臓異常を有する胎児数 (腹数)	0	0	0	0	2 ^{d)} (2)	0	0	0	2 ^{d)} (2)	0	0	0	2 ^{d)} (2)	0	0	0	
	骨格検査 ^{b)} : 検査胎児数	41	40	50	48	89	104	98	93	89	104	98	93	89	104	98	93	
	骨格異常を有する胎児数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	骨格変異を有する胎児数 (腹数)	1 (1)	3 (2)	4 (1)	4 (2)	6 (2)	2 (2)	0	3 (3)	6 (2)	2 (2)	0	3 (3)	6 (2)	2 (2)	0	3 (3)	
	頸肋 (腹数)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)	
	14 肋骨 (腹数)	1 (1)	3 (2)	4 (1)	4 (2)	6 (2)	2 (2)	0	2 (2)	6 (2)	2 (2)	0	2 (2)	6 (2)	2 (2)	0	2 (2)	
	骨化進行度:																	
第 6 胸骨分節骨化率 (%)	60.6	61.5	73.3	43.1	93.3	79.7	83.5	↓ 66.1	93.3	79.7	83.5	↓ 66.1	93.3	79.7	83.5	↓ 66.1		
平均中手骨数	7.3	7.0	7.4	7.0	7.9	↓ 7.5	↓ 7.6	↓ 7.1	7.9	↓ 7.5	↓ 7.6	↓ 7.1	7.9	↓ 7.5	↓ 7.6	↓ 7.1		
平均中足骨数	8.2	8.0	8.0	↓ 7.3	8.0	8.0	8.0	8.0	↓ 7.3	8.0	8.0	8.0	↓ 7.3	8.0	8.0	8.0		
平均仙尾椎数	8.4	7.9	8.6	7.2	8.6	↓ 8.1	8.3	↓ 8.0	8.6	↓ 8.1	8.3	↓ 8.0	8.6	↓ 8.1	8.3	↓ 8.0		

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

a) 有意差検定は t 検定 (↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01, オリジナル報告書)

b) 有意差検定は Wilcoxon の順位和検定 (↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01, オリジナル報告書)

c) 有意差検定は χ^2 検定 (↑↓: P<0.05, ↑↑↓: P<0.01, オリジナル報告書)

f) 腎盂拡張、尿管拡張がみられた。

2) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No.T-29)

試験機関：

報告書作成年：1981年

検体の純度：

供試動物：Wistar-Imamichi系ラット、1群雌雄各30匹、投与開始時4週齢、体重；雄69～92g、雌68～94g

投与期間：(1979年6月～1980年9月)

雄P世代；投与開始から27週間、F1世代；離乳時から18週間、F2世代；離乳時から13週間

雌P世代；4週齢からF1c児妊娠21日までの約28週間、F1世代；離乳時からF2b児離乳時までの約23週間、F2世代；離乳時から13週間

投与方法：検体をパラコート原体として0、20、100および200ppm（パラコートイオンとして0、14.2、71および142ppm）含有した飼料を自由に摂食させた。

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を次頁にまとめた。

一般状態および死亡；全動物について一般状態および生死を毎日観察した。

体重および摂餌量；育成期間中は週1回、妊娠中は妊娠0、7、14および21日、哺育期間中には生後0、3、7、14および21日に体重、摂餌量および飲水量を測定し、検体摂取量および飼料効率（%）を算出した。

児動物の体重は生後0、3、7、14および21日に測定した。

交配および妊娠の確認；雌を同群の雄と1対1で同居させて交配を行い、膣栓または膣垢中に精子が確認された場合に交尾成立と判断し、妊娠0日とした。妊娠7日に腹部触診による妊娠診断法により妊娠成立の有無を確認した。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠および哺育の各期間の観察に基づき次の指標を算出した。

妊娠期間

$$\text{妊孕率 (\%)} = \frac{\text{妊孕能確認雄動物数}}{\text{同居雄動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠成立雌動物数}}{\text{同居雌動物数}} \times 100$$

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

$$\text{周産期生存率 (\%)} = \frac{\text{生後3日生存児数 (児数調整前)}}{\text{出産児数}} \times 100$$

$$\text{離乳時生存率 (\%)} = \frac{\text{生後21日生存児数}}{\text{生後3日生存児数 (児数調整後)}} \times 100$$

$$\text{性比} = \frac{\text{出産時生存雌児動物数}}{\text{出産時生存雄児動物数}}$$

また、F1b 児動物各群 5 腹と F2b 児動物各群 13~16 腹について、耳介展開 (生後 3 日)、毛生 (生後 21 日)、切歯萌出 (生後 8、9、10 日)、眼瞼開裂 (生後 14、15、16 日) を観察し、各観察日における分化率を算出した。

$$\text{分化率 (\%)} = \frac{\text{分化陽性児数}}{\text{生存児数}} \times 100$$

帝王切開 ; P 世代の一部の母動物については 3 回目の妊娠 21 日に、F1 世代の一部の母動物については 2 回目の妊娠 21 日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存胎児数および胚・胎児死亡数を検査し、以下の指標を算出した。

$$\text{着床率 (\%)} = \frac{\text{着床数}}{\text{黄体数}} \times 100$$

$$\text{胎児死亡率 (\%)} = \frac{\text{死亡胚・胎児数}}{\text{着床数}} \times 100$$

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	育成期間 (10 週)		生死および一般状態の観察 (毎日) 体重、摂餌量、飲水量測定を週 1 回
	1 回目交配	雌 1 対雄 1 で同居。交尾は膣栓または膣垢中の精子で確認 (妊娠 0 日)	交配状況の観察
	妊娠 (3 週)		体重、摂餌量、飲水量を妊娠 0、7、14、21 日に測定
	出産 (F1a)		産児数 (生存および死亡)、新生児体重、外表異常、性別、妊娠期間を調査
	哺育 (3 週)	生後 3 日に各同腹児数を 8 匹 (可能ならば雌雄各 4 匹) に調整	母動物の体重、摂餌量、飲水量を生後 0、3、7、14、21 日に測定 児動物体重を生後 3、7、14、21 日に測定 児動物の身体発達観察
	離乳		
	2 回目交配	F1a 離乳児の屠殺 (1 回目交配に準ずる)	(1 回目交配に準ずる)
	妊娠 (3 週)		(1 回目交配に準ずる)
	出産 (F1b)		(1 回目交配に準ずる)
	哺育 (3 週)	(1 回目交配に準ずる)	(1 回目交配に準ずる)
F1	離乳		
	3 回目交配	F1b 離乳児から継代用の各群雌雄 30 匹を無作為に選抜 選抜されなかった F1b 離乳児の屠殺 (1 回目交配に準ずる)	(1 回目交配に準ずる) (1 回目交配に準ずる)
	妊娠 (3 週)		
	帝王切開 (F1c)	各群 8~11 匹を妊娠 21 日に帝王切開 親動物の屠殺	着床所見および胎児検査 親動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定
	育成期間 (10 週)		(P 世代に準ずる)
	1 回目交配	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)		(P 世代に準ずる)
	出産 (F2a)		(P 世代に準ずる)
	哺育 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離乳	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
F2	2 回目交配	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)		(P 世代に準ずる)
	出産 (F2b)	各群 8~10 匹を妊娠 21 日に帝王切開	着床所見および胎児検査 (P 世代に準ずる)
	哺育 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	離乳		
	育成期間 (13 週)	F2b 離乳児 (20 腹/群) から継代用の各群雌雄 15 匹を無作為に選抜 選抜されなかった F2b 離乳児の屠殺 親動物の屠殺	親動物の肉眼的病理検査、臓器重量 (P 世代に準ずる)
	F2 育成動物の屠殺	F2 育成動物の肉眼的病理検査、臓器重量	

胎児検査；帝王切開により摘出した F1c および F2b 世代の生存胎児について、性別、体重および外表異常の観察を行った。各同腹児の 1/2 の胎児については、アリザリンレッド S 染色により透明骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査した。残りの胎児については Free hand razor method および顕微解剖法により内臓異常の有無を検査した。

肉眼的病理検査；雄動物については P 世代では投与 27 週目、F1 世代では投与 18 週目、F2 世代では投与 13 週目に、雌動物については P および F1 世代ともに繁殖終了後に、F2 世代では投与 13 週目に、それぞれ屠殺して、肉眼的病理検査を行った。また、各世代各群雌雄各 10 匹を対象に、以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、脳、胸腺、下垂体、甲状腺、副腎、精巣、卵巣、精巣上体、前立腺、精囊、子宮

試験結果：概要を次表に示した。

親動物；

一般状態、剖検所見、病理組織学的所見；200 ppm 群の雌においてのみ、哺育末期から離乳直後にかけて呼吸障害による死亡例が認められ、P 世代で 11/30 例 (36.7%)、F1 世代で 5/29 例 (17.2%) の動物がそれぞれ死亡した。これらの動物では呼吸促迫、うずくまり、立毛等の症状が観察され、剖検では慢性間質性肺炎の病変が観察された。F1 世代の他の 2 例では一般状態の変化はみられなかったものの、難産により死亡し、剖検では胸水、胸腺出血などがみられた。

体重、摂餌量、飲水量；各世代の雌雄ともに 200 ppm 群でのみ試験期間を通じて体重増加抑制が認められた。

雄の摂餌量は各世代を通じて 200 ppm 群で軽度ではあったが対照群を下回る傾向がみられ、雌でも P 世代には 200 ppm 群で同様の傾向がみられたが、F1 および F2 世代では対照群とほとんど差が認められなかった。飲水量および食餌効率については各世代の雌雄ともに対照群との間に差は認められなかった。

臓器重量；P 世代に雌の 200 ppm 群で肺重量の増加がみられ、検体投与の影響と考えられたが、F1 および F2 世代では肺重量に群間の差は認められなかった。その他の臓器重量にも統計学的有意差がみられたが、いずれも体重の変動に起因する変化とみなされた。

繁殖性；雌雄の生殖機能、妊娠および哺育能に対する影響はみられなかった。また、哺育期間中に呼吸障害により死亡した雌においても、死亡するまでの母性行動は正常であった。なお、分娩成績では、産児数、新生児体重および周産期生存率に関して統計学的有意差が散見されたが、いずれも投与期間および投与量に対応した変化ではなかった。

児動物；F1 および F2 世代とも哺育期間中の児動物体重は 200 ppm 群で対照群と比較してやや抑制されたが、離乳時における生存率は対照群と差がなく、形態的発達・分化にも群間の

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

差はほとんど認められなかった。

帝王切開時観察；いずれの世代でも対照群と比較して毒性学的に意義のある差異は認められなかった。胎児の骨格および内臓検査では、F1世代の200 ppm 群胎児で中足骨の骨化数の低値がみられ、F2世代の200 ppm 群胎児で水尿管の発現高値がみられたが、異常の発現増加はみられなかった。

以上の結果より、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、200 ppm 群において雌雄ともに体重増加抑制を示し、また哺育期および離乳後の雌で呼吸障害による死亡動物がみられたが、生殖機能および次世代の発達・分化に対しては影響を示さないことが明らかになった。

したがって、無毒性量は親動物および児動物に関して100 ppm（

パラコートイオンとしてP世代；雄6.1 mg/kg/日、雌5.9 mg/kg/日；F1世代：雄6.2 mg/kg/日、雌6.1 mg/kg/日；F2世代：雄5.6 mg/kg/日、雌5.5 mg/kg/日）と判断される。繁殖性については最高用量の200 ppmでも影響がなかった。

表 1 結果の概要

世代		親：P				児：F1a、F1b				親：F1				児：F2a、F2b				親：F2							
投与量 (ppm)		0	20	100	200	0	20	100	200	0	20	100	200	0	20	100	200	0	20	100	200				
検体摂取量 ^d (mg 原体/kg/日)	雄																								
	雌																								
検体摂取量 ^d (mg 仔/kg/日)	雄	—	1.3	6.1	12.5	—	1.3	6.2	12.6	—	1.1	5.6	10.4	—	1.1	5.6	10.4	—	1.1	5.6	10.4	—	1.1	5.6	10.4
	雌	—	1.1	5.9	12.4	—	1.3	6.1	12.4	—	1.1	5.5	10.8	—	1.1	5.5	10.8	—	1.1	5.5	10.8	—	1.1	5.5	10.8
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
	雌	30	30	30	30	30	30	30	29 ^{a)}	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	0	0	0	11	0	0	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
一般状態 ^{b)}	雌：呼吸促拍	0	0	0	13	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	うずくまり	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	立毛	0	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	削瘦	0	0	0	11	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
平均体重	雄	—	有意差なし	↓:8,9,11~14,16週 ↓:10週 最大4%	↓:2週 ↓:3週 ↓:4週 ~27週 最大14%	—	↑:0,1,3週 最大8%	↑:5週 ↑:0~4週 最大12%	↓:5週 ↓:3,4,7,10~15,18週 ↓:2,8,9,16,17週 最大9%	—	↑:0週 3%	↑:0週 2%	↓:5,8~11週 ↓:1~4,6,7,12,13週 最大9%												
	雌育成期	—	↑:4週 ↑:3週 ↑:5~9週 最大10%	有意差なし	↓:3週 ↓:4,5,9週 ↓:6~8週 最大6%	—	↑:0週 4% ↓:8週 5%	↑:0,1週 最大4%	↓:3,7~9週 ↓:2週 最大7%	—	↑:0週 2%	↑:0週 6%	↓:1,5,8週 ↓:2,3,6,7,9~13週 最大9%												
摂餌量 ^{c)}	雄	検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし											
	雌育成期	検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし											
飲水量 ^{c)}	雄	検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし											
	雌育成期	検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし											
飼料効率 ^{c)}	雄	検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし											
	雌育成期	検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				検体投与の影響なし											

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

—：対照群

a) 過長歯のため1例を除外した。

b) 表中の数値は所見がみられた雌動物数を示す。

c) 統計解析は実施しなかった。

d) PおよびF1世代については育成期間中の平均検体摂取量を申請者が算出した。

対照群との有意差の検定 (↑↑↓↓: P<0.001、↑↓: P<0.01、↑↓: P<0.05)

t検定：体重

(つづく)

表 1 結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F1a、F1b				親 : F1 児 : F2a、F2b				親 : F2					
投与量 (ppm)		0	20	100	200	0	20	100	200	0	20	100	200		
親動物	肉眼的病理検査 ^{b)} :														
	雌 ; 慢性肺炎	0	0	0	13	0	0	0	5	0	0	0	0		
	臓器重量・雄	最終体重	685	702	669	↓615	650	634	637	↓583	570	566	575	↓519	
		脳	重量	2150	2154	2112	↓2083	2163	2183	2138	2113	2138	↓2068	2082	↓2034
			体重比	316	309	317	340	335	346	338	↑363	377	366	364	393
		肝臓	重量	25.8	29.5	25.0	22.7	25.6	27.1	25.7	↓↓20.0	25.4	23.6	↓22.9	↓↓20.4
			体重比	3.8	↑4.2	3.7	3.7	4.0	↑4.3	4.0	↓3.4	4.5	↓4.2	↓4.0	↓3.9
		腎臓	重量	4532	4957	4418	4494	4632	↑5150	4752	4201	4428	4494	4095	↓4012
			体重比	664	707	660	729	715	↑↑812	750	721	779	794	↓714	772
		脾臓	重量	1017	1190	1018	956	1170	↓1059	1161	↓1020	1033	970	1010	917
			体重比	149	169	152	156	180	167	183	174	181	171	176	176
		心臓	重量	1615	1707	1568	↓1503	1524	1548	1537	1467	1410	1411	1444	1367
			体重比	236	244	234	245	235	244	243	↑252	248	249	251	↑263
		肺	重量	1780	1919	1801	1812	1944	2043	2014	1970	1849	↓1654	1696	↓1599
			体重比	261	274	270	↑296	300	323	318	338	325	↓292	↓296	307
		精巣	重量	2920	2851	3023	2926	3135	3210	3086	3300	3367	↓3120	↓3057	↓3145
			体重比	429	410	453	↑478	484	509	487	↑↑568	594	553	↓533	606
		前立腺	重量	621	661	654	615	725	↓631	698	639	570	586	623	624
			体重比	92	95	97	100	112	↓100	109	110	101	104	108	↑121
		精囊	重量	2072	2177	2043	2018	2105	2302	2187	1950	/	/	/	/
			体重比	306	314	306	328	323	↑364	345	336	/	/	/	/
		胸腺	重量	242	219	240	232	303	↓↓208	283	↓252	461	409	479	356
			体重比	35	31	36	38	47	↓↓33	44	43	80	73	84	68
		副腎	重量	56	↑66	58	57	73	71	70	↓58	69	68	63	↓60
			体重比	8	↑9	↑9	↑9	11	11	11	↓10	12	12	↓11	12
		甲状腺	重量	39.8	38.2	33.7	↓↓31.8	38.1	38.0	39.0	36.7	/	/	/	/
			体重比	5.8	5.5	5.0	5.2	5.9	6.0	6.1	6.3	/	/	/	/
		下垂体	重量	11.9	↑↑13.7	12.8	11.8	11.9	↑13.3	12.3	13.1	/	/	/	/
体重比			1.7	↑↑2.0	↑1.9	↑↑1.9	1.8	↑↑2.1	1.9	↑↑2.2	/	/	/	/	
精巣 上体		重量	1168	1195	1191	1130	1322	1318	1223	1315	/	/	/	/	
	体重比	172	172	178	184	204	209	193	↑226	/	/	/	/		

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

/ : 検査せず。

b) 表中の数値は所見がみられた雌動物数を示す。

d) P および F1 世代については育成期間中の平均検体摂取量を申請者が算出した。

対照群との有意差の検定 (↑↑↓ : P<0.001、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.05)

t 検定 : 臓器重量、体重比の算出方法 : 臓器重量(mg) ÷ 最終体重(g) × 100

(つづく)

表1 結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F1a、F1b				親 : F1 児 : F2a、F2b				親 : F2					
投与量 (ppm)		0	20	100	200	0	20	100	200	0	20	100	200		
親動物	臓器重量・雌	最終体重	390	413	386	↓352	379	365	385	372	329	333	334	↓299	
		脳	重量	1911	↑1962	1935	1920	1984	↓1906	1973	1980	1886	1943	1931	1942
			体重比	491	480	502	↑552	525	524	515	534	576	589	581	↑↑650
		肝臓	重量	16.6	16.7	16.1	↓14.5	19.4	18.5	18.1	18.5	15.0	15.1	14.2	↓12.8
			体重比	4.3	4.1	4.2	4.1	5.1	5.1	4.7	5.0	4.5	4.6	↓4.3	↓4.3
		腎臓	重量	2594	2705	2696	2500	2827	2642	2794	2763	2500	2498	2461	↓2271
			体重比	665	656	698	715	746	727	727	745	762	752	737	758
		心臓	重量	1132	1115	1101	1125	1089	1046	1103	1041	907	923	920	↓853
			体重比	290	↓271	285	326	288	287	287	281	277	279	276	285
		肺	重量	1528	1483	1594	↑2534	1388	1333	1413	1676	1396	1434	1352	1329
			体重比	392	362	413	↑746	367	367	368	455	426	432	407	445
		胸腺	重量	265	229	262	↓201	181	↓139	184	153	531	466	473	447
			体重比	68	57	68	56	48	↓38	48	41	162	141	141	149
		下垂体	重量	14.6	14.4	15.0	14.8	11.7	12.7	12.1	13.1	/	/	/	/
			体重比	3.7	3.5	3.9	4.2	3.1	↑3.5	3.1	3.5	/	/	/	/

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

/ : 検査せず。

対照群との有意差の検定 (↑↑↓↓ : P<0.001、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.05)

t検定 : 臓器重量、体重比の算出方法 : 臓器重量(mg)÷最終体重(g)×100

(つづく)

表1 結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F1a, F1b				親 : F1 児 : F2a, F2b					
投与量 (ppm)		0	20	100	200	0	20	100	200		
親動物	妊娠中 平均体重	a	—	↑: 0日 6%	有意差 なし	↓: 7日 ↓↓: 14, 21日 最大7%	—	有意差 なし	↓↓: 21日 8%	↓: 7, 14日 ↓↓: 21日 最大10%	
		b	—	有意差 なし	有意差 なし	↓: 0日 ↓↓: 7, 14, 21日 最大9%	—	有意差 なし	↑: 0日 5%	有意差 なし	
	哺育期間 平均体重	a	—	有意差 なし	有意差 なし	↓: 14日 ↓: 0, 3, 7日 ↓↓: 21日 最大14%	—	有意差 なし	↓: 0, 3日 最大5%	↓: 14, 21日 ↓: 3, 7日 ↓↓: 0日 最大10%	
		b	—	有意差 なし	有意差 なし	↓: 3, 7日 ↓: 14日 ↓↓: 0, 21日 最大12%	—	↓: 3日 6%	有意差 なし	有意差 なし	
	摂餌量 ^{c)}	妊娠中	検体投与の影響なし				軽度低下 傾向	検体投与の影響なし			
		哺育期	検体投与の影響なし				軽度低下 傾向	検体投与の影響なし			
	飲水量 ^{c)}	妊娠中	検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				
		哺育期	検体投与の影響なし				検体投与の影響なし				
	妊孕率 (%)	a	86.7	83.3	83.3	93.3	96.7	93.3	90.0	86.2	
		b	93.3	86.7	90.0	100	93.3	90.0	80.0	100	
妊娠率 (%)	a	86.7	83.3	83.3	93.3	96.7	93.3	90.0	86.2		
	b	86.7	83.3	86.7	100	96.7	96.7	96.7	100		
妊娠期間	a	22.5	22.2	22.4	22.4	22.7	22.6	22.4	22.5		
	b	22.2	22.4	22.5	22.3	22.5	22.3	22.4	22.1		
児動物	平均出産児数	a	14.5	12.7	14.3	13.9	14.9	14.9	↓12.3	15.0	
		b	15.0	↓12.6	↓12.3	↓13.0	13.9	14.4	12.6	15.4	
	平均出産生児数	a	14.4	12.6	13.7	13.7	14.5	14.8	↓11.3	14.5	
		b	14.9	↓12.4	↓12.2	↓12.9	13.8	13.5	12.2	15.4	
性比	a	1.04	1.31	1.18	1.27	0.91	0.89	1.03	0.99		
	b	1.20	1.03	1.26	1.08	0.96	0.87	1.03	0.92		

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

— : 対照群

c) 統計解析は実施しなかった。

対照群との有意差の検定 (↑↑↓↓ : P<0.001、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.05)

t検定 : 体重、出産児数、出産生児数

χ²検定 : 妊孕率、妊娠率、妊娠期間

順位和検定 : 性比

(つづく)

表1 結果の概要 (つづき)

世代		親 : P 児 : F1a、F1b				親 : F1 児 : F2a、F2b						
投与量 (ppm)		0	20	100	200	0	20	100	200			
児動物	周産期生存率 (%)	a	87.2	↑↑96.8	↑↑93.9	88.0	88.6	85.5	87.3	↓82.5		
		b	90.2	92.6	↑94.9	94.0	85.9	91.0	86.4	↑↑97.2		
	離乳時生存率 (%)	a	98.9	98.4	100	100	100	↓96.1	100	100		
		b	99.5	↓95.3	99.4	↓↓91.6	100	100	98.3	100		
	体重 (g)	生後0日	a	雄	5.9	6.0	5.7	5.7	6.0	6.0	5.8	5.7
			雌	5.4	5.7	5.4	5.3	5.6	5.5	5.5	5.3	
			b	雄	5.8	6.0	↑6.2	6.0	6.4	↓5.9	6.2	6.2
			雌	5.4	5.6	↑5.8	5.6	6.1	↓5.6	5.8	5.8	
		生後3日	a	雄	8.5	8.6	8.2	8.0	9.0	8.5	8.6	↓8.3
			雌	8.2	8.0	7.9	↓7.5	8.5	8.0	7.9	7.9	
			b	雄	8.5	8.4	9.1	8.8	9.7	↓8.5	↓8.6	↓8.7
			雌	7.8	7.9	8.3	8.2	9.1	8.1	8.4	8.1	
	生後7日	a	雄	15.8	15.8	15.9	15.0	17.0	16.1	↓15.5	↓15.5	
		雌	15.6	14.8	15.2	↓14.1	16.1	15.6	↓14.9	↓14.7		
		b	雄	16.0	15.6	↑17.6	15.9	18.3	↓16.3	↓16.3	↓16.7	
		雌	15.1	14.8	16.2	15.0	17.2	15.7	↓15.5	15.7		
	生後14日	a	雄	34.8	34.3	33.6	↓31.8	34.4	33.8	↓32.9	↓31.9	
		雌	33.1	32.5	32.2	↓30.2	32.6	32.7	↓30.9	↓30.6		
		b	雄	33.5	32.2	↑35.7	31.7	35.7	34.3	34.6	34.3	
		雌	31.7	31.0	33.2	30.3	33.9	33.2	32.9	32.6		
生後21日	a	雄	54.7	55.7	54.1	↓48.9	53.7	53.4	51.5	↓49.4		
	雌	52.0	52.3	51.2	↓↓46.0	50.6	51.0	48.4	↓47.1			
	b	雄	52.8	52.6	↑57.4	↓50.1	58.6	56.3	56.3	↓55.2		
	雌	50.2	50.1	53.0	47.8	55.4	53.6	53.1	52.7			
身体発達 ^{e)} (%)	耳介展開	生後3日	73.9	77.0	↑↑97.1	88.2	98.6	98.2	99.5	97.7		
		生後8日	20.0	7.5	↑↑60.0	15.0	27.5	↓15.3	32.1	15.6		
	切歯萌出	生後9日	75.0	57.5	80.0	60.0	69.2	69.4	64.2	74.0		
		生後10日	97.5	100	100	95.0	100	100	95.4	96.9		
	毛生	生後21日	100	100	100	100	100	100	100	100		
	眼瞼開裂	生後14日	0	5.0	↑↑40.0	5.0	31.7	↓17.7	↓↓12.8	24.0		
生後15日		50.0	55.0	↑↑85.0	62.5	95.0	↓86.3	↓85.3	↓↓79.2			
生後16日		100	100	100	95.0	100	96.0	100	100			

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

e) 分化率を示す

対照群との有意差の検定 (↑↑↓↓ : P<0.001、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.05)

t検定 : 体重

χ²検定 : 周産期生存率、離乳時生存率、分化率

(つづく)

表 1 結果の概要 (つづき) - 帝王切開時観察

世代		親 : P				親 : F1				児 : F1c				親 : F1				児 : F2b			
投与量 (ppm)		0		20		100		200		0		20		100		200					
親動物	着床所見	検査母動物数		11		8		9		10		10		10		9		8			
		平均黄体数		17.9		19.5		18.7		17.4		18.1		17.8		18.6		18.8			
		平均着床数		15.5		16.5		13.8		14.8		16.5		15.3		16.6		16.8			
		着床率		86.8		84.6		↓↓73.8		85.1		91.2		86.0		89.2		89.3			
		早期死亡児数		17		7		11		13		12		4		18		10			
		後期死亡児数		0		2		3		0		7		0		0		0			
		胎児死亡率		9.9		6.8		11.3		8.8		11.5		↓↓2.6		12.1		7.5			
		平均生存胎児数		14.0		15.4		12.2		13.5		14.6		14.9		14.6		15.5			
生存胎児	胎児体重	雄	5.5		5.4		5.4		↓5.1		5.3		5.5		5.5		5.1				
		雌	5.0		5.0		5.2		4.7		4.9		5.1		5.0		4.8				
	性比		0.79		0.92		0.80		0.99		1.03		1.01		1.02		0.85				
	外表異常		1 ^{f)} /154		0/123		0/110		1 ^{g)} /135		1 ^{h)} /146		0/149		0/131		0/124				
	内臓検査	検査胎児 (腹) 数		74 (11)		60 (8)		53 (9)		63 (10)		71 (10)		70 (10)		62 (9)		61 (8)			
		大動脈転換		0		1 (1)		0		0		0		0		0		0			
		迷走右鎖骨下動脈		0		0		0		0		0		0		0		1 (1)			
		腎盂肥大		0		1 (1)		0		0		1 (1)		0		2 (1)		3 (2)			
		水尿管		0		1 (1)		2 (1)		0		5 (3)		3 (2)		5 (3)		↑16 (3)			
		生殖器		1 (1)		0		0		0		0		0		0		1 (1)			
	骨格検査	検査胎児 (腹) 数		79 (11)		63 (8)		57 (9)		71 (10)		74 (10)		78 (10)		68 (9)		63 (8)			
		骨格異常 :																			
		頸椎弓短小		2 (2)		0		1 (1)		0		0		0		0		0			
		頸椎弓癒合		0		1 (1)		0		0		0		0		0		0			
骨格変異 :																					
14 肋骨		0		0		0		0		0		1 (1)		0		0					
過剰肋骨		1 (1)		0		0		0		0		0		0		0					
胸骨分節非対称		0		1 (1)		2 (1)		0		0		0		0		0					
頸肋		0		0		1 (1)		0		0		0		0		0					
骨化進行 :																					
胸骨分節骨化不全		5 (5)		1 (1)		4 (3)		5 (5)		8 (4)		8 (6)		12 (4)		14 (6)					
胸骨分節未骨化		2 (2)		0		0		0		0		2 (1)		0		1 (1)					
椎体歪鈴型		0		0		0		1 (1)		0		0		0		0					
椎体分割		0		2 (2)		0		0		0		0		0		0					
椎体小		1 (1)		1 (1)		0		0		0		0		0		0					
平均仙尾椎骨数		11.0		11.2		11.6		10.8		11.3		11.7		11.6		11.4					
中手骨数 4		78 (11)		63 (8)		57 (9)		71 (10)		74 (10)		78 (10)		68 (9)		63 (8)					
中足骨数 4		64 (11)		48 (8)		49 (9)		↓44 (10)		72 (10)		78 (10)		68 (9)		63 (8)					

f) 彎曲足

g) 矮小

h) 曲尾

対照群との有意差の検定 (↑↑↓↓ : P<0.001、↑↓ : P<0.01、↑↓ : P<0.05)

t 検定 : 体重、黄体数、着床数、生存胎児数

χ² 検定 : 着床率、胎児死亡率、未骨化・化骨不全胎児頻度

順位和検定 : 異常・変異胎児率、性比

3)ラットを用いた3世代繁殖毒性試験

(資料 No.T-30)

試験機関:

報告書作成年: 1982年[GLP 対応]

報告書番号: CTL/P/719

検体純度:

供試動物: Wistar 系ラット (Alderley Park)、1 群雄 15 匹、雌 30 匹
投与開始時 29 日齢

投与期間: (1979 年 12 月 19 日投与開始)

P 世代: 雄 30 週間、雌 32~33 週間

F1 世代: 雄 30~31 週間、雌 33~38 週間

F2 世代: 雄 31 週間、雌 34~37 週間

投与方法: 検体をパラコートイオンとして 0、25、75 および 150 ppm 含有する飼料を 3 世代にわたり自由に摂食させた。検体は水に溶解して飼料に添加した。

交配・調整・選抜および観察・検査項目: 概要を次表にまとめた。

一般状態および死亡率;

親動物: 一般状態および生死を毎日観察した。雌については、約 7~8 週齢時に膣閉鎖の有無を調べ、膣閉鎖がみられた個体は屠殺した。

児動物: 一般状態および生死を離乳日まで毎日観察した。

体重および摂餌量;

親動物: 体重および摂餌量を毎週測定し、食餌効率を算出した。

児動物: 体重を生後 0、4、10、21 および 28 日に測定した。なお、F1a 児動物は生後 21 日に離乳させたが、体重は 28 日後にも測定した。

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

尿中パラコート濃度測定：

親動物：各世代とも交配前期間に各群雌雄各 3 匹を対象として 3~4 時間にわたり尿を採取し（その間は絶食）、パラコート濃度を測定した。

交配および妊娠の確認：

雌雄 2 : 1 で同居させ、膣スメアを毎日検査して交尾を確認し、精子が確認された日を妊娠 0 日と起算した。

繁殖性に関する指標：

妊娠期間 = 交尾確認日から出産日までの日数

雄の授胎率 (%) = (妊娠させた雄数 / 交尾確認雄数) × 100

雌の授胎率 (%) = (妊娠した雌数 / 交尾確認雌数) × 100

生存産児率 (%) = (生後 0 日の生存児数 / 全産児数) × 100

離乳率 (%)

= (生後 21 日 (F1a) または生後 28 日 (F1b~F3b) の生存児数 / 生存産児数) × 100

病理学的検査：

親動物：全例を対象として肉眼的病理検査を実施した後、以下の通りに病理組織学的検査を行った。

- ・全ての肉眼的異常部位
- ・各世代の途中死亡例、並びに P、F2 および F1 雌雄：肺
- ・各世代の途中死亡例および F1 雌雄：気管、肝臓、脾臓、腎臓、胃、心臓、下垂体
- ・各世代の途中死亡例、F1 雌雄および不妊を疑う雌雄：前立腺、精巣上体、精囊、精巣、卵巣、子宮、子宮頸
- ・各世代の途中死亡例および F1 雌：乳腺

児動物：肉眼的異常のみられる個体および生後 18 日以前の死亡例を対象として Wilson の粗大切片法で奇形の有無を調べた。生後 18 日以後の途中死亡例を肉眼的病理検査に供した。以下の通りに病理組織学的検査を実施した。

- ・全ての肉眼的異常部位
- ・各世代の途中死亡例、並びに F1b、F2b および F3b 離乳児：気管、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胃、心臓、下垂体
- ・F1b、F2b および F3b 離乳児：前立腺、精巣上体、精囊、精巣、卵巣、子宮、子宮頸

試験の概要-1

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育 (12 週間)		一般状態を毎日観察し、体重・摂餌量を週 1 回測定 パラコート尿中の濃度を測定
	1 回目の交配(2 週間)	雄：雌=1：2 で交配 膣スミアで交尾確認 (妊娠 0 日)	
	妊娠 (3 週間)		妊娠 0、7、14 および 21 日に体重測定
	出産 (F1a)		産児数 (生存および死亡)、一般状態、性別、体重を 24 時間以内に記録
	哺育 (21 日間)		生死を毎日観察 生存児数および性別を生後 0、4、10 および 21 日に記録 18 日齢以後の死亡児の肉眼的病理所見および病理組織学的所見 (全臓器) を記録
	離乳	F1a 離乳児を屠殺	同腹児数、体重、性別、肉眼的病理所見、病理組織学的所見 (肺、肉眼的異常部位) を記録
	休養 (1 週間)		
	2 回目の交配(2 週間)	雄：雌=1：2 で交配 膣スミアで交尾確認 (妊娠 0 日)	
	妊娠 (3 週間)		妊娠 0、7、14 および 21 日に体重測定
	出産 (F1b)		産児数 (生存および死亡)、一般状態、性別、体重を 24 時間以内に記録
F1	哺育 (28 日間)		生死を毎日観察 生存児数および性別を生後 0、4、10 および 28 日に記録 18 日齢以後の死亡児の肉眼的病理所見および病理組織学的所見 (全臓器) を記録
	離乳	F1b 離乳児から継代用に雄 15 匹雌 30 匹を選抜 ^{a)}	同腹児数、体重、性別を記録 親動物の肉眼的病理所見および病理組織学的所見を記録 (精巣、肺、肉眼的異常部位) 選抜しなかった児動物の肉眼的病理所見および病理組織学的所見 (肺、肉眼的異常部位) を記録 P 世代に準ずる
	生育 (11 週間)		
	1 回目の交配(2 週間)	P 世代に準ずる	
	妊娠 (3 週間)		
	出産 (F2a)		P 世代に準ずる
	哺育 (28 日間)		P 世代に準ずる。但し生存児数および性別の記録は生後 0、4、10 および 28 日に実施
	離乳	F2a 離乳児を屠殺	
	休養 (1 週間)		
	2 回目の交配(2 週間)	P 世代に準ずる	
妊娠 (3 週間)			
出産 (F2b)		P 世代に準ずる	
哺育 (28 日間)		P 世代に準ずる	
F2	離乳	P 世代に準ずる	P 世代に準ずる

a) : F1 世代の対照群の雌のみ 28 匹

試験の概要-2

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F2	生育 (11 週間)	P 世代に準ずる	P 世代に準ずる
	1 回目の交配(2 週間)		
	妊娠 (3 週間)		
	出産 (F3a) -----	F3a 離乳児を屠殺	F1 世代に準ずる
	哺育 (28 日間)		
	離乳 -----		
	休養 (1 週間)	P 世代に準ずる	P 世代に準ずる
	2 回目の交配(2 週間)		
	妊娠 (3 週間)		
	出産 (F3b) -----	F3b 離乳児を屠殺	F1 世代に準ずる
	哺育 (28 日間)		
	離乳 -----		

結果：概要を次表にまとめた。

一般状態および死亡率；

親動物：検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

検体投与に関連する肺障害による死亡が 150ppm 群の雌でみられ (P 世代 7 匹[投与開始後 2~31 週]、F1 世代 13 匹[投与開始後 20~33 週]、F2 世代 6 匹[投与開始後 21~33 週])、75ppm 群の P 世代の雌 1 匹でも肺の障害による死亡がみられた(投与開始後 32 週)。

上記以外にも死亡がみられたが、いずれも検体投与とは無関係であった(死因および死亡時期は次表を参照)。

児動物：一般状態および死亡の頻度に検体投与の影響は認められなかった。

体重および摂餌量；

親動物：いずれの世代の雌雄でも、累積体重増加量および摂餌量に検体投与に関連すると考えられる変化はなかったが、F2 世代の 150ppm 群の雄で生育期間の 1~11 週の食餌効率に有意な低値がみられた。

なお、各世代の検体投与群の雌雄で累積体重増加量または摂餌量に有意差がみられたが、いずれも一過性または用量段階に伴う変化でなく、投与との関連性はないものと考えられた。

児動物：いずれの世代でも、同腹児体重増加量に検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

なお、F1 および F3 世代の検体投与群の雌雄児動物で同腹児体重増加量に有意差がみられたが、いずれも用量段階に伴わないか、あるいは一過性の変化であり、投与との関連性はないものと考えられた。

尿中パラコート濃度；

親動物：尿中排泄量 (µg/ラット) および尿中濃度 (µg/mL) とともに用量段階に伴って増加

がみられ、投与したパラコートが吸収されたことが確認された。

尿中パラコート濃度

投与量(ppm)		0	25	75	150
P 世代	雄	ND ^{a)}	0.66 (1.60)	2.10 (4.55)	4.25 (10.6)
	雌	ND ^{a)}	0.31 (0.65)	1.05 (2.01)	2.60 (7.80)
F1 世代	雄	ND ^{a)}	1.80 (2.10)	4.45 (5.19)	3.65 (9.86)
	雌	ND ^{a)}	0.45 (0.71)	1.40 (2.24)	3.60 (10.8)
F2 世代	雄	ND ^{a)}	0.93 (2.00)	4.50 (9.60)	5.30 (10.6)
	雌	ND ^{a)}	1.60 (2.40)	5.60 (4.87)	4.60 (12.9)

単位：μg/mL (μg/ラット)

a)：検出限界 (0.05μg/mL) 未満

繁殖性に関する指標；

検体投与の影響と考えられる変化はなかった。

なお、P 世代および F1 世代の 25 または 75ppm 群で妊娠期間に有意差がみられたが、150ppm 群および F2 世代では変化がなく、投与とは無関係な偶発的なものと考えられた。

病理学的検査；

親動物：肉眼的病理検査において、P 世代の 75ppm 群の雌および全世代の 150ppm 群の雌で肺表面の暗赤色化、紫色化および／または多数の退色巣などが認められ、検体による肺の障害と考えられた。

病理組織学的検査において、全世代の 75 および 150ppm 群の雌雄で肺胞の組織球増殖の発現頻度が増加し、検体投与の影響と考えられた。

児動物：いずれの世代でも、肉眼的病理検査では異常は認められなかった。

病理組織学的検査において、150ppm 群の F1b 雌雄児動物で肺の血管周囲炎症細胞浸潤の発現頻度がやや増加し、検体による肺障害の初期段階を示唆する所見と考えられた。

以上より、本剤を飼料に混入してラットに 3 世代にわたり投与した結果、最高用量である 150ppm でも繁殖性への影響は認められなかった。親動物では、肉眼的病理所見として 75ppm および 150ppm 群の雌で肺表面の暗赤色化、紫色化および／または多数の退色巣などが認められ、病理組織学的所見として 75 および 150ppm 群の雌雄で肺胞の組織球増殖の発現頻度がみられた。児動物では 150ppm 群の F1b 雌雄で肺の血管周囲炎症細胞浸潤が認められた。25ppm 用量では何らの変化も認められなかった

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

結果の概要 (親:P、児:F1aおよびF1b)

世代		親:P(児:F1a、F1b)			
投与量 (ppm)		0	25	75	150
検体摂取量 ^{c)} (mg/kg/日)	雄		3.00	8.53	16.53
	雌		3.07	8.34	16.51
動物数	雄	15	15	15	15
	雌	30	30	30	30
死亡数 (%)	雄	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0
	雌	0	1 (3.3)	1 (3.3)	8 (26.7)
死因および死亡時期	雄	尿路系の炎症性疾患(22週目)		悪性腎芽細胞腫(25週目)	
	雌		尿路系の炎症性疾患(18週目)	尿路系の炎症性疾患および検体による肺障害(32週目)	尿路系の炎症性疾患(1匹、21週目) 検体による肺障害(7匹、2-31週目)
一般状態		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
平均体重	a) 生育期間	雄		変化なし	↓(0週から12週まで、最大7%)
		雌		変化なし	変化なし
	妊娠期間	a		変化なし	変化なし
		b		変化なし	↑(0、7日、最大4%)
累積体重変化量	生育期間	雄		変化なし	↓↓(0-3、0-4、0-5、0-6、0-7、0-8、0-9、0-10、0-11、0-12週、最大8%)
		雌		変化なし	変化なし
	妊娠期間	a		変化なし	変化なし
		b		変化なし	変化なし
生育期間中の摂餌量	雄		変化なし	変化なし	↓(3週、9%) ↑↑(11、12週、最大20%)
	雌		↑(5、9週 最大18%)	変化なし	↓(3週、7%) ↑(12週、18%)
生育期間中の食餌効率 (g 餌/g 体重増加量)	雄		変化なし	↑(1-4週、5%)	↑(9-12週、18%)
	雌		変化なし	変化なし	変化なし
妊娠動物数	a	23	26	28	23
	b	26	27	28	22
授胎率/受胎率 (%)	a	雄	93	87	93
		雌	77	90	93
	b	雄	100	100	93
		雌	93	96	93
妊娠期間 (日)	a	22.50	22.32	↓22.04	22.18
	b	22.25	↓21.92	22.08	22.12

統計解析法: 特記しない限り Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓p<0.01、オリジナル報告書)

a): 申請者が Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓p<0.01) を実施

c): 申請者が算出した。

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

結果の概要 (親:P、児:F1aおよびF1b)

世代		親:P(児:F1a、F1b)				
投与量 (ppm)		0	25	75	150	
親動物	b) 肉眼的 病理 所見	検査動物数 (肺) (雄/雌)	15/29	15/29	15/30	15/29
		検体による障害 ^{d)} (雄/雌)	0/0	0/0	0/1	0/13
	c) 病理組 織学的 所見	検査動物数 (肺) (雄/雌)	9/10	8/13	7/19	10/20
		検体による慢性障害 (雄/雌)	0/0	0/0	0/0	0/6
		肺胞の組織球増殖 (雄/雌)	1/3	1/7	*5/*15	**8/**20

b): 統計解析は実施していない。

c): Fisher の検定 (*p<0.05、**p<0.01、申請者が実施した)

d): 肺表面の暗赤色化、紫色化および/または多数の退色巣などが認められる状態。

結果の概要 (親 : P、児 : F1a および F1b)

世代		親 : P (児 : F1a、F1b)						
投与量 (ppm)		0	25	75	150			
児動物	生存産児率 (%)	a	99.4	96.9	98.5	99.7		
		b	99.0	99.2	96.2	98.7		
	離乳率 (%) ^{a)}	a	88.1	82.1	84.7	83.5		
		b	75.3	79.6	79.4	88.7		
	同腹児数 ^{c)}	生後 0 日	a	12.22	12.27	13.68	12.22	
			b	12.77	12.78	13.00	12.05	
		生後 4 日	a	10.61	10.92	11.96	10.48	
			b	10.85	11.19	11.07	11.32	
		生後 10 日	a	10.52	10.31	11.32	10.13	
			b	9.31	10.04	10.36	10.64	
		生後 21 日	a	10.48	10.31	11.32	10.09	
			b	9.15	9.96	10.32	10.59	
		生後 28 日	a	10.48	10.31	11.25	10.04	
			b	9.12	9.96	10.25	10.50	
	平均体重 (g) ^{b)}	生後 0 日	a	雄	6.12	5.97	5.86	6.03
				雌	5.70	5.61	5.57	5.69
			b	雄	6.20	6.16	6.18	6.31
				雌	5.91	5.61	5.83	5.87
生後 4 日		a	雄	9.01	8.45	8.25	8.17	
			雌	8.65	8.11	7.87	7.76	
		b	雄	8.66	8.52	8.50	8.70	
			雌	8.15	7.97	8.31	8.23	
生後 10 日		a	雄	18.62	18.18	17.42	17.68	
			雌	18.00	16.81	16.60	16.92	
		b	雄	19.18	18.43	18.07	18.69	
			雌	18.84	17.58	17.22	18.02	
生後 21 日		a	雄	41.23	37.92	↓37.18	39.38	
			雌	39.92	36.74	↓↓35.49	↓35.25	
		b	雄	45.37	41.87	42.09	43.20	
			雌	43.56	39.79	40.61	41.33	
生後 28 日		a	雄	71.12	69.05	66.43	69.70	
			雌	67.03	64.23	↓61.51	64.26	
	b	雄	79.87	74.72	73.87	77.31		
		雌	74.25	69.75	70.06	72.05		

統計解析法 : 特記しない限り Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓↓p<0.01、オリジナル報告書)

a) : Fisher の検定を実施 (有意差なし、オリジナル報告書)。

b) : 申請者が Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓↓p<0.01) を実施

c) : 児動物数は生後 4 日に調整していない。

結果の概要 (親:P、児:F1aおよびF1b)

世代		親:P(児:F1a、F1b)						
投与量 (ppm)		0	25	75	150			
児動物	同腹児体重増加量 (g)	生後 0~4 日	a	雄	2.83	2.46	2.36	2.14
				雌	2.89	2.49	2.28	↓2.07
			b	雄	2.34	2.36	2.24	2.39
				雌	2.20	2.23	2.42	2.35
		生後 0~10 日	a	雄	12.44	11.58	11.17	11.59
				雌	12.23	11.27	↓10.63	11.15
			b	雄	12.80	12.12	11.88	12.37
				雌	12.80	11.64	11.34	12.13
		生後 0~21 日	a	雄	35.05	32.04	↓31.32	33.33
				雌	34.15	31.20	↓29.90	31.86
			b	雄	41.36	↓35.42	↓35.82	36.90
				雌	39.80	↓33.72	↓34.70	35.47
	生後 0~28 日	a	雄	65.44	63.18	60.56	63.61	
			雌	61.26	58.71	56.23	58.49	
		b	雄	73.45	68.20	68.42	72.02	
			雌	68.21	63.61	64.14	67.18	
	肉眼的病理所見	a	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
			雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
		b	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
			雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
a) 病理組織学的所見	肺:血管周囲炎症細胞浸潤	a	雄	(6) 0	(1) 0	(2) 0	(1) 0	
			雌	(0) 0	(1) 0	(4) 0	(3) 0	
		b	雄	(5) 0	(5) 0	(5) 0	(5) *4	
			雌	(5) 0	(6) 0	(5) 0	(5) 2	

統計解析法: 特記しない限り Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓↓p<0.01、オリジナル報告書)

a): Fisher の検定 (*p<0.05、**p<0.01、申請者が実施)、上段の括弧内は検査動物数。

結果の概要 (親 : F1、児 : F2a および F2b)

世代		親 : F1(児 : F2a、F2b)					
投与量 (ppm)		0	25	75	150		
親動物	検体摂取量 ^{d)} (mg/kg/日)	雄		2.71	7.81	14.70	
		雌		2.64	7.80	14.59	
	動物数	雄	15	15	15	15	
		雌	28 ^{d)}	30	30	30	
	死亡数 (%)	雄	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0	
		雌	1 (3.6)	1 (3.3)	1 (3.3)	13 (43.3)	
	死因および死亡時期	雄	不明(16週目)		不明(9週目)		
		雌	異常分娩(28週目)	肝臓の尾状葉の梗塞および出血(30週目)	尿路系の炎症性疾患(30週目)	検体による肺障害(13例、20-33週目)	
	一般状態		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	平均体重	a) 生育期間	雄		変化なし	変化なし	変化なし
			雌		変化なし	↓(投与開始直前、5%)	変化なし
		妊娠期間	a		変化なし	変化なし	変化なし
			b		変化なし	変化なし	変化なし
	累積体重変化量	生育期間	雄		変化なし	変化なし	↓(0~1週、10%)
			雌		変化なし	↑(0~1、0~2週、最大12%)	変化なし
		妊娠期間	a		変化なし	変化なし	変化なし
			b		変化なし	変化なし	変化なし
	生育期間中の摂餌量		雄		変化なし	変化なし	↓(9週、12%)
			雌		変化なし	↑(5週、33%)	↑(2週、16%) ↓(8週、14%)
	生育期間中の食餌効率 (g 餌/g 体重増加量)		雄		変化なし	変化なし	変化なし
		雌		変化なし	↓(6~11週、20%)	変化なし	
妊娠動物数		a	23	22	21	24	
		b	25	23	23	19	
授胎率/受胎率 (%)		a	雄	86	93	86	87
			雌	82	73	75	83
		b	雄	83	85	100	85
			雌	89	79	79	95
妊娠期間 (日)		a	21.83	↑22.05	21.90	21.96	
		b	22.05	22.19	22.05	21.95	

統計解析法：特記しない限り Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓↓p<0.01、オリジナル報告書)

- a) : 申請者が Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓↓p<0.01) を実施
- d) : 選抜操作の誤りにより対照群のみ 28 匹で開始した。
- e) : 検出限界 (0.05µg/mL) 未満。
- f) : 申請者が算出した。

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

結果の概要 (親 : F1、児 : F2a および F2b)

世 代		親 : F1(児 : F2a、F2b)				
投与量 (ppm)		0	25	75	150	
親 動物	肉眼的 病理所見	b) 検査動物数 (肺) (雄/雌)	15/28	15/29	15/29	15/30
		検体による障害 ^{e)} (雄/雌)	0/0	0/0	0/0	0/18
	病理組 織学的 所見	c) 検査動物数 (肺) (雄/雌)	10/25	10/25	11/26	14/17
		検体による慢性障害 (雄/雌)	0/0	0/0	0/0	0/**5
		肺胞の組織球増殖 (雄/雌)	3/7	1/7	5/*16	**13/**14

b) : 統計解析は実施していない。

c) : Fisher の検定 (*p<0.05、**p<0.01、申請者が実施した)

e) : 肺表面の暗赤色化、紫色化および/または多数の退色巣などが認められる状態。

結果の概要 (親 : F1、児 : F2a および F2b)

世代		親 : F1(児 : F2a、 F2b)						
投与量 (ppm)		0	25	75	150			
児動物	生存産児率 (%)	a	97.9	97.7	99.0	99.0		
		b	97.3	95.2	96.1	99.3		
	離乳率 (%) ^{a)}	a	89.6	89.2	88.0	93.8		
		b	84.7	89.7	84.4	87.9		
	同腹児数	生後 0 日	a	10.57	10.91	10.33	10.67	
			b	12.04	11.13	11.22	11.11	
		生後 4 日	a	9.39	9.86	9.57	10.38	
			b	10.79	10.43	10.00	9.74	
		生後 10 日	a	9.35	9.86	9.38	10.21	
			b	10.04	10.39	9.78	9.63	
		生後 21 日	a	9.35	9.86	9.33	9.71	
			b	9.96	10.39	9.78	9.58	
		生後 28 日	a	9.35	9.86	9.33	9.58	
			b	9.96	10.30	9.78	9.58	
	平均体重 (g)	生後 0 日	a	雄	6.24	6.08	6.25	6.08
				雌	5.71	5.66	5.85	5.76
			b	雄	6.13	6.04	6.25	6.04
				雌	5.65	5.79	5.86	5.71
		生後 4 日	a	雄	9.35	9.62	9.23	9.46
				雌	8.75	9.27	8.91	9.17
b			雄	8.82	9.29	9.10	9.13	
			雌	8.44	8.96	8.76	8.55	
生後 10 日		a	雄	19.96	19.32	20.20	20.37	
			雌	18.90	19.83	19.09	19.67	
		b	雄	18.89	19.93	19.79	20.24	
			雌	18.30	19.46	19.23	19.19	
生後 21 日		a	雄	44.56	44.61	45.39	45.18	
			雌	43.68	43.21	43.23	43.17	
		b	雄	44.72	44.53	45.77	46.17	
			雌	42.77	42.64	44.08	44.04	
生後 28 日	a	雄	79.58	81.91	82.20	81.88		
		雌	75.67	77.02	75.44	76.87		
	b	雄	80.17	80.91	81.98	80.23		
		雌	73.54	75.24	76.46	72.56		

統計解析法 : 特記しない限り Student の t 検定 ($\uparrow p < 0.05$ 、 $\uparrow\uparrow p < 0.01$ 、オリジナル報告書)

a) : Fisher の検定を実施 (有意差なし、オリジナル報告書)。

b) : 申請者が Student の t 検定 ($\uparrow p < 0.05$ 、 $\uparrow\uparrow p < 0.01$) を実施

c) : 児動物数は生後 4 日に調整していない。

結果の概要 (親 : F1、児 : F2a および F2b)

世代		親 : F1(児 : F2a、F2b)					
投与量 (ppm)		0	25	75	150		
児動物	同腹児体重増加量 (g)	生後 0~4 日	a 雄	3.08	3.54	2.98	3.38
			a 雌	3.01	3.58	3.07	3.42
			b 雄	2.69	3.14	2.94	3.03
			b 雌	2.79	3.17	2.90	2.80
		生後 0~10 日	a 雄	13.73	14.24	14.09	14.29
			a 雌	13.16	14.14	13.35	14.03
			b 雄	12.75	13.90	13.60	14.14
			b 雌	12.64	13.72	13.51	13.62
		生後 0~21 日	a 雄	39.66	38.53	39.28	39.10
			a 雌	37.94	37.52	37.47	38.24
			b 雄	38.57	38.50	39.53	40.08
			b 雌	37.11	36.90	38.45	38.29
	生後 0~28 日	a 雄	76.04	75.83	77.04	75.75	
		a 雌	69.93	71.33	70.60	71.04	
		b 雄	74.03	74.88	75.74	75.24	
		b 雌	67.88	69.49	70.60	68.92	
	肉眼的病理所見	a	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
			雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
		b	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
			雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
a) 病理組織学的所見	肺 : うっ血および /または 限局性出血	a	雄	(0) 0	(1) 1	(4) 3	(0) 0
			雌	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0
		b	雄	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0
			雌	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0

統計解析法 : 特記しない限り Student の t 検定 ($\downarrow p < 0.05$, $\uparrow\downarrow p < 0.01$, オリジナル報告書)

a) : Fisher の検定 (有意差なし、申請者が実施)、上段の括弧内は検査動物数。

結果の概要 (親 : F2、児 : F3a および F3b)

世代		親 : F2(児 : F3a、F3b)					
投与量 (ppm)		0	25	75	150		
親動物	検体摂取量 ^{d)} (mg/kg/日)	雄	/	2.65	7.87	14.13	
		雌	/	2.59	7.65	13.68	
	動物数	雄	15	15	15	15	
		雌	30	30	30	30	
	死亡数 (%)	雄	2 (13.3)	0	0	0	
		雌	0	0	1 (3.3)	6 (20.0) ^{b)}	
	死因および死亡時期	雄	歯の不正交合による低栄養状態(1例、13週目) 唾液腺の悪性癌(1例、24週目)		/	/	
		雌	/	/	尿路系の炎症性疾患(31週目)	検体による肺障害(6例、21~33週目)	
	一般状態		異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	平均体重	a) 生育期間	雄	/	変化なし	↑(9~11週、最大7%)	↑(9~11週、最大7%)
			雌	/	変化なし	↑(3、5~7、9~11週、最大6%)	変化なし
	平均体重	妊娠期間	a	/	変化なし	↑(7、14日、最大6%)	変化なし
			b	/	変化なし	↑(7、14日、最大6%)	変化なし
	累積体重変化量	生育期間	雄	/	変化なし	↑(0~9週、7%)	↑(0~7、0~8、0~9、0~10、0~11週、最大9%)
			雌	/	変化なし	↑(0~1、0~2、0~3、0~5、0~6、0~7、0~9、0~10、0~11週、最大9%)	変化なし
		妊娠期間	a	/	変化なし	↑(0~14日、12%)	変化なし
			b	/	変化なし	↑(0~7、0~14日、最大21%)	変化なし
	生育期間中の摂餌量	雄	/	変化なし	変化なし	変化なし	
		雌	/	変化なし	変化なし	変化なし	
	生育期間中の食餌効率 (g 餌/g 体重増加量)	雄	/	変化なし	変化なし	↓(1~11週、10%)	
雌		/	変化なし	変化なし	変化なし		
妊娠動物数	a	26	24	27	26		
	b	25	28	27	21		
授胎率/受胎率 (%)	a	雄	86	93	93	87	
		雌	87	80	90	93	
	b	雄	92	93	87	93	
		雌	86	93	93	84	
妊娠期間 (日)	a	21.96	21.95	22.11	22.08		
	b	21.95	22.00	22.04	21.90		

統計解析法：特記しない限り Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓↓p<0.01、オリジナル報告書)

- a) : 申請者が Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓↓p<0.01) を実施
- b) : 膈閉鎖で屠殺した 2 匹は含まない。
- c) : 検出限界 (0.05µg/mL) 未滿。
- d) : 申請者が算出した。

結果の概要 (親 : F2 、児 : F3a および F3b)

世 代		親 : F2(児 : F3a、 F3b)				
投与量 (ppm)		0	25	75	150	
親 動物	肉眼的 b) 検査動物数 (肺) (雄/雌)	15/30	15/30	15/30	15/30	
	病理所 見 c) 検体による障害 (雄/雌)	0/0	0/0	0/0	0/20	
	組織学的 所見	d) 検査動物数 (肺) (雄/雌)	9/10	8/13	10/15	10/15
		e) 検体による慢性障害 (雄/雌)	0/0	0/0	0/0	0/3
		肺胞の組織球増殖 (雄/雌)	1/4	0/6	1/12	5/12

b) : 統計解析は実施していない。

c) : Fisher の検定 (有意差なし、申請者が実施した)

e) : 肺表面の暗赤色化、紫色化および/または多数の退色巣などが認められる状態。

結果の概要 (親 : F2、児 : F3a および F3b)

世代		親 : F2(児 : F3a、F3b)						
投与量 (ppm)		0	25	75	150			
児動物	生存産児率 (%)	a	99.7	99.3	98.2	97.6		
		b	97.4	98.4	95.7	98.7		
	離乳率 (%) ^{a)}	a	91.2	90.6	95.0	93.4		
		b	96.5	93.8	89.3	92.2		
	同腹児数 ^{c)}	生後 0 日	a	11.46	12.38	11.37	11.77	
			b	11.68	12.29	10.85	11.33	
		生後 4 日	a	10.77	11.67	10.74	11.15	
			b	11.40	11.54	10.11	11.24	
		生後 10 日	a	10.77	11.25	10.70	11.12	
			b	11.36	11.46	9.70	11.24	
		生後 21 日	a	10.77	11.17	10.70	11.12	
			b	11.28	11.46	9.67	10.90	
		生後 28 日	a	10.77	11.17	10.70	11.12	
			b	11.28	11.39	9.63	10.71	
	平均体重 (g) ^{b)}	生後 0 日	a	雄	6.05	6.00	6.07	6.11
				雌	5.81	5.61	5.83	5.77
			b	雄	6.11	6.09	6.19	6.27
				雌	5.72	5.80	5.71	5.96
		生後 4 日	a	雄	8.96	8.39	9.19	8.97
				雌	8.41	8.10	8.96	8.49
b			雄	9.62	9.05	9.79	9.54	
			雌	9.13	8.90	8.79	9.15	
生後 10 日		a	雄	19.53	↓18.05	20.12	19.25	
			雌	18.42	17.71	19.35	18.51	
		b	雄	19.80	18.72	19.83	19.33	
			雌	19.11	18.18	19.64	17.81	
生後 21 日		a	雄	44.36	41.26	45.13	43.85	
			雌	41.46	40.23	43.69	42.15	
		b	雄	44.95	42.30	45.72	41.96	
			雌	43.39	41.09	44.26	40.34	
生後 28 日	a	雄	80.01	75.41	81.73	78.03		
		雌	72.95	72.13	76.42	72.72		
	b	雄	78.57	74.78	80.84	75.20		
		雌	75.37	71.85	76.08	71.69		

統計解析法 : 特記しない限り Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓↓p<0.01、オリジナル報告書)

a) : Fisher の検定を実施 (有意差なし、オリジナル報告書)。

b) : 申請者が Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓↓p<0.01) を実施

c) : 児動物数は生後 4 日に調整していない。

結果の概要 (親 : F2、児 : F3a および F3b)

世代		親 : F2(児 : F3a、F3b)						
投与量 (ppm)		0	25	75	150			
児動物	同腹児体重増加量 (g)	生後 0~4 日	a	雄	2.99	↓2.39	3.27	3.02
				雌	2.87	2.57	3.12	2.88
			b	雄	3.51	2.95	3.36	3.27
				雌	3.49	3.06	3.38	3.34
		生後 0~10 日	a	雄	13.48	↓12.02	14.05	13.14
				雌	12.69	12.08	13.54	12.75
			b	雄	13.69	12.62	14.01	12.80
				雌	13.47	12.37	13.95	12.41
		生後 0~21 日	a	雄	38.31	35.24	39.05	37.74
				雌	36.02	35.12	37.88	36.38
			b	雄	38.84	36.26	39.82	35.79
				雌	37.75	35.27	38.68	34.58
	生後 0~28 日	a	雄	73.96	69.39	75.66	71.93	
			雌	67.23	66.50	70.55	67.30	
		b	雄	74.07	69.42	74.62	69.97	
			雌	69.65	66.02	70.25	65.76	
	肉眼的病理所見	a	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
			雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
		b	雄	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
			雌	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	
	a) 病理組織学的所見	肺 : 肺胞および/または血管周囲出血	a	雄	(1) 0	(0) 0	(1) 1	(0) 0
				雌	(0) 0	(0) 0	(0) 0	(0) 0
		肺 : 肺胞出血	b	雄	(12) 1	(11) 0	(11) 1	(11) 0
				雌	(10) 1	(11) 0	(10) 1	(10) 1
肺 : び慢性または限局性うっ血		b	雄	(12) 2	(11) 1	(11) 1	(11) 1	
			雌	(10) 1	(11) 1	(10) 0	(10) 0	

統計解析法 : 特記しない限り Student の t 検定 (↑↓p<0.05、↑↑↓↓p<0.01、オリジナル報告書)

a) : Fisher の検定 (有意差なし、申請者が実施)、上段の括弧内は検査動物数。