

1.原体

(1)急性毒性

1)ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-01)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1979年

検体の純度：

供試動物：JCL-SD系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時体重(平均) 雄119.3g、雌101.7g

観察期間：14日間

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁し、20mL/kgの液量で1回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法 性別	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2100、2500、3000、 3600、4300、5200	1700、2100、2500、 3000、3600、4300
LD ₅₀ (mg/kg)	3600	2200
死亡開始時間 および終了時間	投与後2時間から開始 投与後2日に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与後10～20分から発現 投与後2日に消失	

中毒症状としては、雌雄に関係なく嘔吐、立毛、全身けいれんおよび失禁が認められた。

肉眼的病理所見に、投与に関連した変化は認められなかった。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-02)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1979年

検体の純度：

供試動物：JCL-ICR系マウス、1群雌雄各10匹、試験開始時体重(平均) 雄25.4g、雌24.6g

観察期間：14日間

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁し、20mL/kgの液量で1回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法 性別	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	1700、2100、2500、 3000、3600、4300	1200、1500、1700、 2100、2500、3000
LD ₅₀ (mg/kg)	2300	1800
死亡開始時間 および終了時間	投与後2時間から開始 投与後2日に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与後10～20分から発現 投与後2日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	1700	

中毒症状としては、雌雄に関係なく嘔吐、立毛、全身けいれんおよび失禁が認められた。

肉眼的病理所見に、投与に関連した変化は認められなかった。

3)マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No.T-03)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1986年[GLP]

検体の純度：

供試動物：JCL：ICR系マウス、1群雌雄各10匹

試験開始時体重(平均) 雄 24.1±0.8g、雌 21.4±0.8g

観察期間：14日間

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁し、一晚絶食させた動物に20mL/kgの液量で1回強制経口投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察し、試験開始時と投与3、7、10および14日後に体重を測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物につき肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法 性別	経口	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	700、910、1183、1538、2000、2600	
LD ₅₀ (mg/kg)	2143	2019
死亡開始時間 および終了時間	投与後24時間から開始 投与後6日に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与後1時間から発現 投与後7日に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	910	

中毒症状としては、雌雄ともに、自発運動の低下、下痢、鎮静および衰弱が認められた。体重変化については、雄の2600および2000mg/kg投与群で投与3日後に体重増加抑制がみられたが7日後には回復した。

肉眼的病理所見では、死亡例に肺のうっ血と胃粘膜の出血またはびらんが認められた以外、特記すべき変化は認められなかった。

4)ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.T-04)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1980年

検体の純度：

供試動物：JCL-SD系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時体重(平均) 雄125.3g、雌112.3g

観察期間：14日間

投与方法：検体を剃毛した背部に4mL/kgの液量で24時間塗布した。投与終了後、適用部位を温水で洗浄した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法 性別	経皮	
	雄	雌
投与量(mg/kg)	4000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>4000	>4000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	投与直後から発現 投与後24時間に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	4000	

中毒症状としては、雌雄に関係なく嘔吐および軽度の全身けいれんが認められた。体重変化および肉眼的病理所見では、投与に関連した変化は認められなかった。

5)ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-05)

試験機関：Ciba-Geigy(スイス国)

報告書作成年：1976年

検体の純度：

供試動物：SD系(Tif：RA1 f)ラット、雌雄各9匹

試験開始時体重：170～180g

観察期間：14日間観察

曝露方法：検体を30mL/hrの割合でチャンバーに注入し、エアゾール化させ、鼻部曝露装置を用いて4時間曝露させた。

気中濃度：2.853±0.286mg/L (1濃度のみ)

試験気体はセレクトロニフィルターを用いて吸引、採取し、重量を測定し、曝露濃度を測定した。

曝露条件：

実際濃度 (mg/L)	2.853±0.286
粒子径分布 (%)	
>7µm	60.0
3-7µm	16.0
1-3µm	20.0
<1µm	5.0
空気力学的質量中位径 (µm)	—
呼吸可能な粒子(<µm)の割合(%)	—
チャンバー容積 (L)	—
チャンバー内通気量 (L/分)	17.5
曝露条件	エアゾール、4時間、鼻部

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。

観察・検査項目：曝露当日および曝露後 14 日間毎日、中毒症状および死亡の有無を観察した。
試験終了時には肉眼的病理検査を実施した。

結 果：

投 与 方 法	吸 入	
投与量 (mg/L)	2.8	
LC ₅₀ (mg/L)	>2.8	>2.8
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現 および消失時間	曝露直後から発現 曝露終了後 1 日に消失	
死亡例の認められなかった 最高曝露濃度 (mg/L)	2.8	

中毒症状として、雌雄ともうずくまりと立毛が観察された。

死亡例は認められず、肉眼的病理所見では特記すべき変化は認められなかった。

6)ラットにおける急性皮下毒性試験

(資料No.T-06)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1980年

検体の純度：

供試動物：JCL-SD系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時体重(平均) 雄109.4g、雌94.8g

観察期間：14日間

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁し、10mL/kgの液量で皮下投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は試験開始時、投与後3、7、10および14日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	4800、5800、7000、8300、10000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>10000	>10000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現時間 および消失時間	投与後24時間に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	10000	

中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛および全身けいれんが認められた。肉眼的病理所見では、投与群および対照群の投与部に少量の検体貯留が認められた。また、投与部では軽い炎症が認められた以外、特記すべき変化は認められなかった。

7)マウスにおける急性皮下毒性試験

(資料No.T-07)

試験機関：臨床医科学研究所
報告書作成年：1980年

検体の純度：

供試動物：JCL-ICR系マウス、1群雌雄各10匹、試験開始時体重 雄23.4g、雌21.8g

観察期間：14日間観察

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁し、10mL/kgの液量で皮下投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。

体重は試験開始時、投与後3、7、10および14日目に測定し、試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	皮下	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	4800、5800、7000、8300、10000	
LD ₅₀ (mg/kg)	>10000	>10000
死亡開始時間 および終了時間	投与後5時間に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与後24時間に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	7000	

中毒症状としては、死亡したマウスでは立毛、嘔吐および全身けいれんが、生存したマウスでは立毛と軽い全身けいれんが認められた。

肉眼的病理所見では、投与群および対照群の投与部に少量の検体貯留が認められた。また、投与部では軽い炎症が認められた以外、特記すべき変化は認められなかった。

8)ラットにおける急性腹腔内毒性試験

(資料No.T-08)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1979年

検体の純度：

供試動物：JCL-SD系ラット、1群雌雄各10匹、試験開始時体重(平均) 雄 125.4g、雌 102.1g

観察期間：14日間観察

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁し、10mL/kgの液量で腹腔内投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法 性別	腹腔内	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	830、1000、1200、1440、1720、2070	
LD ₅₀ (mg/kg)	1300	1120
死亡開始時間 および終了時間	投与後1時間から開始 投与後2日に終了	
症状発現時間 および消失時間	投与後5～10分から発現 投与後2日に消失	

中毒症状としては、雌雄に関係なく嘔吐、立毛および全身けいれんが認められた。肉眼的病理所見では、死亡例において雌雄共に腹水の貯留が各3例認められた以外、特記すべき変化は認められなかった。

9) マウスにおける急性腹腔内毒性試験

(資料No.T-09)

試験機関：臨床医科学研究所

報告書作成年：1979年

検体の純度：

供試動物：JCL-ICR系マウス、1群雌雄各10匹、試験開始時体重(平均) 雄24.9g、雌22.7g

観察期間：14日間観察

投与方法：検体をオリーブ油に懸濁し、10mL/kgの液量で腹腔内投与した。

観察・検査項目：中毒症状および生死を14日間観察した。試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	腹腔内	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	690、830、1000、1200、1440、1720	
LD ₅₀ (mg/kg)	1120	1120
死亡開始時間 および終了時間	投与後1時間から開始 投与後24時間に終了	
症状発現 および消失時間	投与後5～10分から発現 投与後24時間に消失	
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	690	

中毒症状としては、雌雄に関係なく嘔吐、立毛および全身けいれんが認められた。肉眼的病理所見では、死亡例に雌雄共に腹水の貯留が各3例認められた以外、特記すべき変化は認められなかった。

(2)皮膚および眼に対する刺激性

1)ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No.T-10)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)

報告書作成年 : 1976年

検体の純度 :

試験動物 : ロシア種ウサギ、雌雄各3匹、開始時体重範囲1.5~2kg

試験方法 : 検体0.5mLをガーゼパッチ (2.5cm×2.5cm) に塗布し、各動物の剃毛した背部の有傷皮膚 (左側) および無傷皮膚 (右側) に24時間、閉塞貼付した。

観察方法 : パッチ除去時およびパッチ除去後48時間に皮膚の刺激性変化をAppraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics (US Association of Food and Drug Officials, 1959)の方法に従って観察し、皮膚一次刺激指数を求めた。

結 果 : 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

動物番号	観察項目	最高値	パッチ除去時		パッチ除去後 48 時間	
			無傷皮膚	有傷皮膚	無傷皮膚	有傷皮膚
1 雄	紅斑	4	3	3	1	2
	浮腫	4	2	2	0	2
2 雄	紅斑	4	3	3	1	2
	浮腫	4	2	3	1	1
3 雄	紅斑	4	2	3	0	1
	浮腫	4	1	1	0	1
4 雌	紅斑	4	3	3	1	2
	浮腫	4	2	2	0	1
5 雌	紅斑	4	1	1	0	1
	浮腫	4	0	0	0	0
6 雌	紅斑	4	2	3	1	2
	浮腫	4	1	2	1	2
合計	紅斑	24	14	16	4	10
	浮腫	24	8	10	2	7
平均	紅斑	4	2.3	2.7	0.7	1.7
	浮腫	4	1.3	1.7	0.3	1.2

パッチ除去時に、全例の無傷皮膚および有傷皮膚に中等度~強度の紅斑および中等度の浮腫が認められたが、パッチ除去後48時間には全例で軽減が認められ、2例の無傷皮膚では全ての皮膚反応が消失した。皮膚一次刺激指数は2.9であった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して中等度の刺激性を有すると判断される。

2)ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No.T-11)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)

報告書作成年 : 1976年

検体の純度 :

試験動物 : ロシア種ウサギ、洗眼群雌3匹、非洗眼群雄3匹、開始時体重範囲1.5~2kg

試験方法 : 検体0.1mLを左眼に適用し、右眼は対照とした。適用約30秒後に洗眼群の眼を微温湯で洗浄した。

観察方法 : 適用後1、2、3、4および7日に眼の刺激性反応をAppraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics (US Association of Food and Drug Officials, 1959)の方法に従って観察し、点数化し、眼一次刺激指数を求めた。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を下表に示す。

観 察 項 目			最高値	評 点*				
				投 与 後 時 間				
				1日	2日	3日	4日	7日
非洗眼群	4 雄	角膜の混濁及び混濁の範囲	80	0	0	0	0	0
		虹彩の変化	10	0	0	0	0	0
		結膜の発赤、浮腫及び分泌物	20	0	0	0	0	0
	5 雄	角膜の混濁及び混濁の範囲	80	0	0	0	0	0
		虹彩の変化	10	0	0	0	0	0
		結膜の発赤、浮腫及び分泌物	20	8	6	0	0	0
	6 雄	角膜の混濁及び混濁の範囲	80	0	0	0	0	0
		虹彩の変化	10	0	0	0	0	0
		結膜の発赤、浮腫及び分泌物	20	6	0	0	0	0
3 匹の合計			330	14	6	0	0	0
3 匹の平均			110	4.7	2	0	0	0
洗眼群	1 雌	角膜の混濁及び混濁の範囲	80	0	0	0	0	0
		虹彩の変化	10	0	0	0	0	0
		結膜の発赤、浮腫及び分泌物	20	6	0	0	0	0
	2 雌	角膜の混濁及び混濁の範囲	80	0	0	0	0	0
		虹彩の変化	10	0	0	0	0	0
		結膜の発赤、浮腫及び分泌物	20	0	0	0	0	0
	3 雌	角膜の混濁及び混濁の範囲	80	0	0	0	0	0
		虹彩の変化	10	0	0	0	0	0
		結膜の発赤、浮腫及び分泌物	20	0	0	0	0	0
3 匹の合計			330	6	0	0	0	0
3 匹の平均			110	2	0	0	0	0

*合計値=[角膜評点(混濁程度×混濁範囲)×5]+[虹彩評点×5]+[結膜評点(発赤+浮腫+分泌物)×2]

眼一次刺激指数は角膜0、虹彩0および結膜0.9であった。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対してごく軽度の刺激性を有すると判断される。

(3)皮膚感作性

1)モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No.T-12)

試験機関：Ciba-Geigy (スイス国)

報告書作成年：1976年

検体の純度：

試験動物：Pirbright White 系モルモット (体重 400~450g)、
1群雌雄各10匹

試験方法：MaurerらのOptimization Test 法

(1)感作 (皮内投与)

- ・感作第1日目；①、②、③の各溶液を背部および右腹側部に0.1mLずつ投与。
 - ① 検体投与群-0.1%検体溶液 (溶媒：ポリエチレングリコール・生理食塩水溶液)
 - ② 陽性対照群-0.1%ジニトロクロロベンゼン (DNCB) (溶媒：同上)
 - ③ 陰性対照群-ポリエチレングリコール・生理食塩水溶液
- ・感作第2日目～第3週目；2日毎に背部に下記の通り各溶液を0.1mL投与。
 - i)第1週は感作第1日目の①、②、③と同じ溶液
 - ii)第2～第3週は、①、②、③の溶媒を前述の溶媒とアジュバントとの等量混合液に変えた溶液
- ・感作第1週の各投与24時間後に皮膚反応量を測定。

(2)惹起 (皮内投与)

- ・最終感作の14日後、感作第1週に用いた溶液をそれぞれ新たに調製し、左腹側部に0.1mL投与。

(3)判定方法

- ・惹起曝露24時間後に皮膚反応量を測り感作時の反応量と比較して判定。

試験結果：陽性反応の認められた動物数は検体投与群で15/20、陽性対照群で20/20、陰性対照群で1/20であった。

以上の結果から、本試験条件下において、本剤はモルモットに対し皮膚感作性を有すると判断される。

2)モルモットにおける皮膚感作性試験

(資料No.T-13)

試験機関：Ciba-Geigy (スイス国)

報告書作成年：1979年

検体の純度：

試験動物：Pirbright White 系モルモット (体重 320~490g)、
1群雌雄各10匹

試験方法：MaurerらのOptimization Test 法

(1) 感作 (皮内投与)

- ・ 感作第1日目；検体の0.1%プロピレングリコール懸濁液を背部および右腹側部に0.1mLずつ投与。
- ・ 感作第2日目～第3週目；2日毎に背部に0.1mL投与。
 - i) 第1週は検体を0.1%の割合でプロピレングリコールに懸濁
 - ii) 第2～第3週は、検体を0.1%の割合でプロピレングリコールとアジュバントとの等量混合液に懸濁
- ・ 感作第1週の各投与24時間後に皮膚反応量を測定。

(2) 惹起 I (皮内投与)

- ・ 最終感作の14日後、検体の0.1%のプロピレングリコール懸濁液0.1mLを左腹側部に投与。
- ・ 惹起曝露24時間後に皮膚反応量を測り感作時の反応量と比較して判定。

(3) 惹起 II (経皮投与)

- ・ 惹起 I の10日後、刺激用量の検体を左腹側部に24時間貼付。
- ・ 検体除去24時間後、皮膚反応を判定 (Draize法)。
なお、対照群については感作時に各々の溶媒を用いた以外、同一の方法で試験を実施した。

試験結果：皮内惹起 (惹起 I) の場合では陽性反応の認められた動物数が対照群4/20、検体投与群15/20であり、経皮惹起 (惹起 II) の場合では、対照群0/20、検体投与群17/20であった。

以上の結果から、本試験条件下において、本剤はモルモットに対し皮膚感作性を有すると判断される。

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

3)モルモットを用いた皮膚感作性試験（惹起濃度の検討）

（資料No.T-14）

試験機関：ボゾリサーチセンター

報告書作成年：1988年【GLP対応】

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

以上の結果から、本試験条件下において、本剤の皮膚感作性の程度は惹起濃度に相関し、影響がみられない濃度は0.03%と判断された。

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

(4) 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T-15)

試験機関：Syngenta Central Toxicology Laboratory
(英国)

報告書作成年：2003 年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Wistar 系ラット (Alpk:AP₁SD)、1 群雌雄各 10 匹

投与開始時約 7 週齢、開始時体重 雄：75～125g、雌：75～110g

観察期間：14 日間観察

投与方法：検体をコーン油に溶解し、0、150、500 および 1500mg/kg の用量で単回強制経口投与した。投与液量は投与時の体重に基づき 10mL/kg とした

試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を毎日観察した。

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。

投与ならびに観察期間を通して死亡例は認められなかった。

体重変化；投与開始前、投与後約5時間、試験8日および15日に全動物の体重を測定した。

雌雄ともいずれの投与群においても体重変化に投与の影響は認められなかった。

飼料摂取量；飼料摂取量はケージごとに試験期間をとおして測定し、週毎の飼料摂取量を算出した。

雌雄ともいずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。

一般状態の観察；全動物を対象にして、投与期間を通して1日2回ケージサイドから観察した。

雌雄ともいずれの投与群においても投与による影響は認められなかった

機能観察検査（詳細な状態観察および定量的検査）；雌雄各群10匹を対象にして、投与1週間前、投与5時間後（作用ピーク時、試験1日）および試験8日と15日に、ホームケージ内観察、ハンドリングに対する反応、アリーナ内観察、感覚機能検査および定量的機構検査を実施した。以下に詳細な状態観察の項目を示した。

ホームケージ内観察：異常行動、異常発声

ケージから取り出し時の観察：接近反応、接触反応、異常発声

アリーナ内観察：活動性、昏睡、虚脱、円背位、異常行動、痙攣、異常発声、運動失調、振せん、安定性の低下、異常歩行、開脚歩行、つま先歩行、四肢機能低下、脊柱の上方湾曲、脊柱の下方湾曲、立毛、腹部の痩せ、身づくろいの状態、尿失禁、下痢

手に持ったの観察：接触反応、痙攣、異常発声、振せん、立毛、皮膚の色調、身づくろいの状態、高体温、低体温、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻部周囲の汚れ、流涎、呼吸異常、腹部の痩せ、脱水、腹部緊張（亢進、低下）、尿失禁、下痢

感覚機能検査：正向反射、音に対する反応、開脚反応、瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射、耳介反射、屈曲反射（後足撤去反射）

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

その他に観察される全ての症状

表1に有意差が認められた機能検査項目を示した。

詳細な状態観察：

投与に関連した影響は認められなかった。

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

定量的検査：

着地開脚幅、Tail-Flick 潜時（刺激からの尾回避時間）および前-後肢の握力には、投与に関連した影響は認められなかった。

前肢握力の増強が 1500mg/kg 群の雌に（試験 1 日）、後肢握力の低下が 1500mg/kg 群の雄（試験 15 日）にみられた。しかし、雌雄間で、また試験を通して一貫性がみられず、測定値はそれぞれの対照群の変動範囲内にあり、さらに背景データの範囲内にもあったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 1-a 定量的機能検査

性 別		雄			雌		
投与量(mg/kg)		150	500	1500	150	500	1500
前肢の握力	試験 1 日						118 ↑
後肢の握力	試験 15 日			78 ↓			

試験 1 日（投与 5 時間後の作用ピーク時）

対照群に対する変動率で示した

統計解析：Student's t-test, ↑ ↓ ; p<0.05

表 1-b 握力測定(g)

握力測定	後 肢				前 肢			
検査時期	試験 15 日				試験 1 日			
性 別	雄				雌			
投与量(ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500
平均値	753	700	703	590 ↓	920	1013	1030	1083 ↑
標準偏差	181	169	159	117	208	239	196	170
個体別値 最小	525	475	475	425	500	600	775	900
個体別値 最大	1025	1000	900	775	1225	1375	1325	1425
背景データ（1996-2002 年に実施した 10 試験） n=100								
平均値の最小～最大値	323 ± 82 ~ 848 ± 102				450 ± 62 ~ 920 ± 208			
個体別値の範囲	200 ~ 1025				350 ~ 1225			

統計解析：Student's t-test, ↑ ↓ ; p<0.05

自発運動量の測定；雌雄各群 10 匹を対象にして、投与 1 週間前、投与 5 時間後（作用ピーク時）、試験 8 日および 15 日に自動測定装置を用いて自発運動量（5 分単位で 50 分間）を測定した。

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。

自発運動量に投与の影響は認められなかった。

試験 1 日の検査において、1500mg/kg 群の雌雄で、6~20 分間の運動量に、雄では総運動量に低下がみられた。また、500mg/kg 群の雌では散発的に運動量の低下がみられた。試験 15 日では、150 および 1500mg/kg 群の雌で運動量増加 (36~40 分の間) がみられた。しかしながら、これらの変化は短時間の発現であること用量相関性がないことから投与の影響ではないと考えられた。

表 2. 自発運動量測定

性 別			雄			雌	
			150	500	1500	150	500
検 査 時 期	試験 1 日	6-10 分			65 ↓		
		11-15 分			39 ↓		51 ↓↓
		16-20 分			38 ↓	53 ↓	47 ↓↓
		41-45 分				41 ↓	
		総運動量			65 ↓		
	試験 15 日	36-40 分				190 ↑	190 ↑

対照群に対する変動率で示した

統計解析：Student's t-test, ↑ ↓ ; p<0.05

脳重量測定；投与終了時に灌流固定した雌雄各 5 匹を対象として脳重量を測定し、対体重比を算出した。

いずれの投与群雌雄にも脳重量に投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；灌流固定した各群雌雄各 5 匹を対象に肉眼的病理検査を実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

神経病理学的検査；対照群および 1500mg/kg 群の雌雄各 5 匹について、以下の如く組織標本を作製し検査した。

脳、腓腹筋、視神経と網膜を含む眼球、脊髓の背根神経節および脊髓神経根（神経線維の背側および腹側根を含む）の横断面、ならびに脊髓（頸膨大および腰膨大）の横断面と縦断面についてはパラフィン包埋後 H/E 染色を、近位の坐骨神経、近位と遠位の脛骨神経（脛骨神経腓腹筋分岐部を含む）の横断面と縦断面についてはエポキシ樹脂包埋後、トルイジンブルー染色を施した。

表 3 に認められた神経病理組織所見を示した。

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

1500mg/kg 群雌雄における中枢および末梢神経の病理組織学的検査に関して、投与に関連した変化は認められなかった。

なお、最高用量群である 1500mg/kg 群において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったことから、15 および 150mg/kg 群の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表 3. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (mg/kg)	0	150	500	1500	0	150	500	1500
検 査 動 物 数		5	—	—	5	5	—	—	5
近位坐骨神経：脱髓（軽度）		3	—	—	1	2	—	—	1
遠位脛骨神経：脱髓（軽度）		0	—	—	0	2	—	—	0
近位脛骨神経：脱髓（軽度）		1	—	—	1	1	—	—	2
（中程度）		0	—	—	0	1	—	—	0

以上のことから、ラットに 150、500 および 1500mg/kg の用量で単回経口投与した場合、死亡率、体重、飼料摂取量および一般状態に投与の影響はなく、また、神経行動毒性所見も認められなかった。さらに、中枢および末梢神経系の病理組織学的検査においても、雌雄とも高用量投与の 1500mg/kg 群で投与の影響は認められなかった。

従って、本剤を単回経口投与した場合の神経毒性に対する無毒性量は 雌雄とも 1500mg/kg であると判断された。

(5) 90日間反復経口投与毒性

1) ラットにおける13週間反復経口毒性試験

(資料No.T-16)

試験機関：大雄会医科学研究所

報告書作成年：1983年

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット (Crj:CD)、5週齢、1群雌雄各20匹

開始時体重 雄：114～143g、雌：95～119g

試験期間：投与期間 13週間

投与方法：検体を0、100、300、1000、3000ppm含有した飼料を13週間にわたって摂食させた。

試験項目および試験結果：

死亡率および一般状態；一般状態および生死を毎日観察し、体重測定時に触診を行った。

投与に起因した死亡例および一般状態の変化は認められなかった。

投与開始10週（66日）後に対照群雌の1例が死亡した。病理学的に検索したが死亡原因は不明であった。

体重変化；体重を週1回測定した。

雌の体重は、1000ppm群で4、8～10、12、13週時に4～6%、3000ppm群で試験期間を通して4～9%の体重増加抑制が認められた。13週時の体重は、1000ppm群で対照群の95%、3000ppm群で対照群の91%であった。

雄では、いずれの投与群でも体重変化に投与の影響は認められなかった。

飼料摂取量；毎週2日間の飼料摂取量をケージ毎に測定し、1匹あたりの飼料摂取量（g/日）を算定した。また飼料効率を算出した。

飼料摂取量については、試験期間を通じて対照群との間に差は認められなかった。

飼料効率については、3000ppm群雌で投与1週後より5週後まで継続して低く、13週間の平均においても対照群よりやや低率であった（表1）。

表 1. 飼料摂取量および飼料効率

性 別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
飼料摂取量									
13 週間の平均		106	106	103	108	95	98	99	109
飼料効率	1 週	104	98	100	94	100	102	100	88
	3 週	106	96	87	97	110	101	98	73
	5 週	107	97	96	101	108	88	117	75
13 週間の平均		100	100	98	95	101	98	93	80

飼料摂取量、食餌効率は対照群に対する変動率(%)で示した統計解析は実施しなかった

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は、下表のとおりであった。

表 2. 検体摂取量

投与量(ppm)		100	300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	6.3	19.2	63.3	196.4
	雌	7.0	21.8	75.1	251.4

摂水量；毎週2日間の飲水量をケージ毎に測定し、1匹あたりの摂水量 (g/日) を算定した。

試験期間を通じて対照群との間に差は認めなかった。

血液学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象にして、腹大動脈から採血し、以下の項目を測定した。抗凝固剤として血球数測定にはEDTAを用いた。

赤血球数、白血球数、ヘモクロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、血小板数、網状赤血球数、白血球百分率、赤血球像

表3に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

投与に起因した影響は認められなかった。

雄の3000ppm群でMCVの低値を認めたが、赤血球関連項目に変動がみられていないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

雌の300ppm以上の投与群で白血球数の高値を認めたが、用量との相関性がみられないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 3. 血液学的検査結果

性 別	雄				雌			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
投与量(ppm)								
白血球数						120 ↑↑	120 ↑	113 ↑
MCV				98 ↓				

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

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

生化学的検査；投与期間終了時に全生存動物を対象にして、血清を用いて以下の項目について検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総コレステロール、β-リポ蛋白、総タンパク、A/G比、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、コリンエステラーゼ、グルコース、アルブミン

表4に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

投与に関連した影響は認められなかった。

雄では、全投与群で尿素窒素の低下、3000ppm群でアルブミンの増加、総コレステロールと総タンパクの増加およびβ-リポ蛋白の低下が、雌では全投与群で総タンパクの増加、3000ppm群で、A/G比とカリウムの低下が認められた。3000ppm群の雄で総コレステロールとβ-リポ蛋白について他の臨床検査並びに病理学的に詳細に検討した結果、個体差によるものと思われ、検体投与の影響とは考えられなかった。

その他の変化には用量との相関性がなく検体投与による変化とは考えられなかった。

表 4. 生化学的検査結果

性 別	雄				雌			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
投与量(ppm)								
総コレステロール				122 ↑↑				
β-リポ蛋白				71 ↓↓				
総タンパク				103 ↑↑	105 ↑↑	103 ↑	103 ↑	103 ↑
A/G 比								92 ↓↓
尿素窒素	93 ↓↓	93 ↓↓	93 ↓↓	93 ↓↓				
クレアチニン						117 ↑↑		
カリウム								95 ↓
クロール	98 ↓							
コリンエステラーゼ	84 ↓↓							
アルブミン	102 ↑↑	102 ↑↑		102 ↑↑				

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

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

尿検査 ; 投与期間終了時に全生存動物を対象にして、4時間尿を採取し、以下の項目を測定した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、比重、尿量、沈渣

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量 ; 投与期間終了時に全生存動物を対象にして、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

脳、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣、下垂体、甲状腺

表5に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

投与の影響として、1000ppm群雌で心臓の体重比の増加、3000ppm群雄では肝臓および腎臓の絶対重量と体重比の増加、3000ppm群雌では心臓、肝臓および腎臓の体重比の増加が認められた。

1000ppm群雌で肺重量の低値、3000ppm群雄で甲状腺の体重比の低値、同群雌で、肺重量の低値、脳の体重比の低値、甲状腺の体重比の高値が認められたが、体重増加抑制の程度、用量依存性を考慮すると、いずれも検体投与による変化とは考えられなかった。

表 5. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
最終体重								95↓	91↓↓
脳	体重比		94↓						96↓↓
胸 腺	体重比							115↑	
心 臓	体重比							105↑	108↑↑
肺	絶対重量							93↓	93↓↓
肝 臓	絶対重量				119↑↑				
	体重比				119↑↑				113↑↑
腎 臓	絶対重量	109↑			111↑				
	体重比				110↑↑				105↑
脾 臓	体重比						108↑		
甲状腺	絶対重量	88↓	88↓						
	体重比	84↓	84↓		85↓				122↑↑

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

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

肉眼的病理検査；雌雄各群 10 匹を対象として、詳細な肉眼的病理検査を実施した。

雌雄とも検体投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

心臓、大動脈、リンパ節、脾臓、胸骨、脊髄および大腿骨（骨髄を含む）胸腺、副腎、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、肺および気管支、舌、唾液腺、食道、胃、小腸、大腸、膵臓、肝臓、腎臓、膀胱、卵巣、子宮、乳腺（雌）、精巣、前立腺、骨格筋、皮膚、眼球、ハーダー腺、骨髄、坐骨神経、脳（大脳および小脳）、肉眼的病変部位

表6に観察された主な病理組織所見を示した。

雌雄とも投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

肺にリンパ球浸潤、肺炎などを各群の雌雄に少数例ないし数例ずつ認めたが、用量依存性のある発生率の増加を認めなかった。また、臓器重量の増加が観察された3000ppm雌雄の肝臓および腎臓には関連した変化を認めなかった。

表 6. 観察された主な病理組織学的所見

性 別		雄					雌					
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000	
臓 器	所 見	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
肺	石灰化 +	6	3	10	2	2	2	2	0	2	3	
	リンパ球浸潤	+	5	5	3	3	2	2	4	4	4	2
		++	1	3	0	0	3	0	3	3	0	0
	泡沫細胞	+	5	6	2	3	3	1	6*	6*	2	2
		++	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	肺炎	+	1	2	1	1	1	2	2	1	0	4
肝 臓	胆管増生	+	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	肉芽腫	+	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
	壊死	+	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0
		++	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腎 臓	石灰化	+	0	0	0	1	0	1	2	0	0	0
	線維化	+	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	嚢胞	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		++	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	水腎症	+	0	0	0	1	2	0	0	0	0	
	間質性腎炎	+	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腎盂腎炎	+	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計解析 ; Fisher正確確率検定、*: p<0.05.

所見の程度 (グレード) ; + : slight, ++ : moderate

以上の結果、ラットに13週間混餌投与した影響として、1000ppm以上の投与群雌で体重増加抑制、3000ppm群雌で飼料効率の低下、3000ppm群雄で肝臓および腎臓の重量増加、同群雌雄で肝臓および腎臓の体重比増加が認められた。

このことから、無毒性量は、300ppm (雄 : 19.2mg/kg/day、雌 : 21.8mg/kg/day) であると判断する。

2) イヌにおける26週間反復経口毒性試験

(資料No.T-17)

試験機関: Life Science Research (英国)

報告書作成年: 1978年

検体の純度:

試験動物 : ビーグル犬、6~8か月齢、1群雌雄各6匹

対照群および最高投与群(1000ppm)については4週間の回復試験群(雌雄各2匹)を設けた。

投与開始時体重 雄; 7.8~14.1 kg 雌; 5.9~11.1 kg

試験期間 : 投与期間 26週間(投与開始日1977年5月11日)

回復期間 4週間

試験方法 : 検体を0、30、300、1000ppm含有した飼料を26週間摂取させた。さらに、対照群および1000ppm群の回復試験群には基礎飼料を4週間投与した。

検体含有飼料および基礎飼料は、250gの定量を1日2回与えた。

試験項目および試験結果:

一般状態および死亡率; 一般状態の変化および死亡の有無を、投与開始2週間は1日2回、その後は1日1回観察した。また、詳細な身体検査を1か月毎に行った。

死亡例は認められなかった。

検体投与期間の後半に、1000ppm投与群の雄に被毛状態の悪化(立毛、皮垢又は皮脂に富む被毛)が高頻度に認められたが、毒性学的な意義は明確ではなかった。

1000ppm群の雌、30および300ppm群の雌雄では、一般状態に異常は認められなかった。

呼吸数の検査; 詳細な身体検査時(1か月毎)に呼吸数を測定した。

いずれの投与群においても異常は認められなかった。

体重変化; 全生存動物を対象として投与開始10週間は毎週1回、その後は4週毎に体重を測定した。回復試験期間は毎週体重を測定した。

1000ppm群雄では、統計学的有意差はみられなかったが体重増加量は軽度な低

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。

下を示した。

その他の投与群の体重増加量に投与の影響はみられなかった。

表 1. 体重変化

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
体重変化 (kg)	0 週時	10.5	10.2	10.8	10.1	8.2	8.0	8.0	8.2
	1 週時	10.6	10.3	11.0	10.2	8.5	8.3	8.5	8.5
	7 週時	11.0	10.7	11.9	10.3	8.8	8.6	8.9	8.8
	26 週時	11.8	11.7	12.6	10.6	9.3	9.0	9.3	9.1
	回復 1 週時	13.1	—	—	9.8	7.6	—	—	7.6
	回復 4 週時	12.8	—	—	9.4	7.4	—	—	7.0
累積体重増加量(kg)									
	0—7 週	0.5	0.5	1.1	0.2	0.6	0.6	0.9	0.6
	変動率(%)	(100)	(100)	(220)	(40)	(100)	(100)	(150)	(100)
	7—26 週	0.8	1.0	0.7	0.3	0.5	0.4	0.4	0.3
	変動率(%)	(100)	(125)	(88)	(38)	(100)	(80)	(80)	(60)
	0—26 週	1.3	1.5	1.8	0.5	1.1	1.0	1.3	0.9
	変動率(%)	(100)	(115)	(138)	(38)	(100)	(91)	(118)	(82)
	26 週—回復 4 週	0	—	—	-0.2	-0.2	—	—	-0.6

統計解析：Student's t-test、有意差なし

飼料摂取量；飼料摂取量を毎日測定し、個体毎に週平均を算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 2 の通りであった。

表 2. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		30	300	1000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.3	12	45
	雌	1.5	13	49

眼科検査；投与25週時には全動物を対象に、4週間の回復期間終了時には対照群および最高用量群の全生存動物について検査した。

投与の影響は認められなかった。

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

血液学的検査；投与開始前、投与 4 週、13 週および 24 週時並びに回復期間 3 週時に全ての動物を対象にして採血し、以下の項目を測定した。

血球数測定用には EDTA を、凝固検査用にはクエン酸塩を抗凝固剤として用いた。

赤血球沈降速度、ヘモクロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) について検査した。

表 3 に対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を示す。投与に起因した影響は認められなかった。

表 3. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
4 週 時	ヘマトクリット値	90↓↓					
	ヘモグロビン量	89↓↓					
	赤血球数	92↓					
13 週 時	好酸球		250↑↑				
	リンパ球					71↓	
	血小板数			1186↑↑			
	APTT				108↑		
24 週 時	赤血球数			92↓			
	MCV			102↑			
	単球				50↓		

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

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

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

生化学的検査；投与開始前、投与4週、13週および24週時並びに回復期間3週時に全ての動物を対象にして採血し、得られた血清を用いて以下の項目を測定した。

尿素窒素（尿素値として表示）、グルコース、総タンパク、蛋白分画、アルカリホスファターゼ（ALP）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニントランスフェラーゼ（ALT）、ナトリウムおよびカリウム

表4に対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を示す。

投与の影響として、1000ppm群雌雄で投与13および24週時にアルカリホスファターゼ活性の上昇がみられた。

回復期間3週時では対照群との間で差がみられなかった。

表 4. 生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
4 週 時	カリウム						107↑
	総タンパク					91↓↓	92↓↓
	アルブミン						83↓
	α ₁ -グロブリン		50↓↓	133↑↑	57↓		
	α ₂ -グロブリン			140↑↑			
	γ-グロブリン						150↑
13 週 時	尿素					130↑	144↑↑
	ALP			140↑↑			200↑↑
	AST(GOT)						129↑
	ナトリウム			99↓↓			
	カリウム			95↓			
	α ₂ -グロブリン				130↑		120↑
	β-グロブリン						131↑↑
24 週 時	尿素			79↓		138↑↑	138↑↑
	グルコース			111↑↑			
	ALP			186↑↑			171↑
	ALT(GPT)			74↓			
	AST(GOT)		71↓	80↓			
	ナトリウム	98↓	97↓↓	97↓↓			
	カリウム		90↓				
	総タンパク					91↓↓	
	アルブミン					85↓	
	α ₂ -グロブリン						120↑
	β-グロブリン			121↑↑			
	γ-グロブリン					63↓↓	75↓

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

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

尿検査 ; 投与開始前、投与4週、13週および24週時並びに回復期間3週時に、全生存動物を対象として代謝ケージを用いて採尿し、以下の項目を検査した。

pH、比重、還元糖、糖、蛋白、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノゲン、潜血および沈渣

検体投与に関連する影響は認められなかった。

臓器重量 ; 投与期間終了時と回復時期終了時に全動物を対象にして、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、下垂体、卵巣又は精巣、甲状腺

表 5 に対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を示す。

臓器重量に投与の影響はなかった。

表 5. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		30	300	1000	30	300	1000
心 臓	体重比			108 ↑			

統計解析：Student's t-test, ↑ ↓ ; p<0.05.

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

肉眼的病理検査；投与期間終了時と回復時期終了時に全例を対象にして剖検、肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に関連する影響はいずれの投与群においても認められなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時と回復期間終了時に全動物を対象にして、以下の組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。

気管、肺、気管支、心臓（心耳、心室部）、大動脈弓、唾液腺、胃（前胃、胃底腺部）、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、肝臓、胆のう、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上部、前立腺、卵巣、子宮、脳（小脳、大脳皮質、視床核、中脳、髄質）、脊髄、坐骨神経、脾臓、リンパ節、胸腺、下垂体、副腎、甲状腺、眼球および視神経、骨格筋、乳腺および肉眼的病変部

投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

認められた病理組織学的所見は通常観察される変化であり、その発生頻度、分布および組織型のいずれにも投与との関連性を示唆するものではなかった。

以上の結果より、本剤のイヌを用いた混餌投与による26週間試験における影響として、1000ppm群雄の体重増加抑制、同群雌雄でアルカリホスファターゼ活性が上昇した。

投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

このことから、申請者は本試験の無毒性量を300ppm（雄：12mg/kg/day、雌：13mg/kg/day）であると判断する。

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

(6) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No.T-18)

試験機関：Syngenta Central Toxicology Laboratory (英国)

報告書作成年：2006 年

[GLP 対応]

検体純度：

供試動物：Wistar 系ラット (Alpk:AP₁SD)、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時；6~7 週齢

投与開始前の体重；雄 206~260g、雌 165~217g

投与期間：90 日間

投与方法：検体を 0、200、1000 および 5000 ppm の濃度で飼料に混合し、90 日間にわたって随時摂食させた。

観察・検査項目および結果：

死亡率；投与直前および投与期間中、全動物の生死を毎日観察した。

試験期間を通して死亡は認められなかった。

一般状態の観察；投与直前および投与期間中、ケージ内動物の一般状態および行動を毎日観察した。

投与期間中、一般状態に検体投与に関連した変化は観察されなかった。

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

体重変化；投与開始前、投与直前、投与直後および以後毎週1回全ての動物の体重を測定した。

5000ppm 群では、雌雄とも平均体重が対照群に比べて低値であり、雄では試験2週から14週まで、雌では試験後半に統計学的に有意であった（表1）。

200 および 1000ppm 群では体重に投与の影響はなかった。

表 1. 体重変化

性 別	雄			雌		
	200	1000	5000	200	1000	5000
投与量(ppm)						
2 週			93 ↓↓			
4 週			93 ↓↓			
7 週			93 ↓			95 ↓↓
10 週			93 ↓			96 ↓
14 週			92 ↓↓			96 ↓

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

表中の数値は対照群に対する変動率（%）で示した

飼料摂取量および食餌効率；飼料摂取量は試験期間中連続してケージ毎に測定し、1週間隔で1匹あたりの飼料摂取量（g/日）を算定した。また4週毎の食餌効率（飼料100gあたりの体重増加量）を算出した。

飼料摂取量は、5000ppm 群の雄では対照群と比較して有意な低値を示した（表2）。5000ppm 群の雌では、対照群と比較して試験2、5、7および8週で高値であった。

200 および 1000ppm 群の雄では、5週時に対照群と比べて有意な低値を示したが、単発的な変化であったことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

食餌効率は、5000ppm 群の雌雄で試験1~4週に有意な低下がみられ、1~13週の食餌効率に反映された。

200 および 1000ppm 群の食餌効率には投与の影響はなかった。

表 2. 飼料摂取量および食餌効率

性 別	雄			雌		
	200	1000	5000	200	1000	5000
投与量(ppm)						
飼料摂取量	1 週		88 ↓↓			
	2 週					114 ↑
	5 週	93 ↓	95 ↓	94 ↓		121 ↑
	7 週					114 ↑
	8 週					115 ↑
	13 週			93 ↓		
	食餌効率	1-4 週		79 ↓		
1-13 週			86 ↓			78 ↓

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

表中の数値は対照群に対する変動率（%）で示した

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

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表 3. 検体摂取量

投与量(ppm)		200	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	13.7	66.6	356.7
	雌	15.2	77.1	430.5

眼科学的検査；投与開始前に全動物の眼を検査し、試験 13 週に高用量の 5000ppm 群および対照群について眼科学的検査を実施した。

眼科検査結果に投与の影響は認められなかった。

詳細な状態の観察；投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に全動物を対象として、下記の項目について検査および測定を実施した。

ケージ内観察；異常行動、異常発声

ケージからの取り出し時；接近反応、接触反応、異常発声

アリーナ内での観察；活動性、昏睡、衰弱、円背位、異常行動、痙攣、異常発声、運動失調、振戦、安定性低下、歩行異常、開脚歩行、爪先歩行、肢機能低下、脊椎の上方湾曲、脊椎の下方湾曲、立毛、腹部の痩せ、粗毛、尿失禁、下痢

動物の取扱い時；接触反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚色の変化、粗毛、体温変化、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、異常呼吸、るい瘦、腹部の痩せ、脱水、腹部緊張、尿失禁、下痢

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

その他に観察される全ての症状

詳細な状態の観察ではいずれの投与群雌雄に投与の影響は認められなかった。

機能検査；投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に全動物を対象として、下記の項目について検査した。

着地開脚幅測定、Tail-flick 潜時（刺激からの尾回避時間）、握力測定（前肢および後肢）

表 4 に対照群と比べて統計学的有意差のみられた項目を示す。

着地開脚幅、Tail-flick 潜時および握力に投与の影響は認められなかった。

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

Tail-flick 潜時は、雌の 5000ppm 群で対照群と比べて短縮（反応が速かった）が試験 2 週と 9 週にみられた。しかし、試験 14 週に Tail-flick 潜時の短縮がみられていないこと、また雄の 5000ppm では試験期間を通して同様の反応がみられていないことから、雌でみられた Tail-flick 潜時の変動は投与の影響ではないと判断した。

雄の 1000ppm 群では試験 14 週に Tail-flick 潜時の延長がみられたが、投与量の高い 5000ppm でみられなかったため、投与に関連しないものと考えられた。

雄の 5000ppm 群で後肢握力の低下（試験 2 週）、雌の 1000ppm 群で後肢握力の増大（試験 2 週）がみられたが、いずれも一過性の変化であったことから投与に関連しないものと判断した。

表 4. 機能検査

性 別 投与量 (ppm)		雄			雌		
		200	1000	5000	200	1000	5000
Tail-flick 潜時	2 週						63 ↓↓
	9 週						66 ↓
	14 週		206 ↑				
後肢握力	2 週			81 ↓		128 ↑	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) で示した

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

自発運動量測定; 投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に、動物を個体別のケージに入れ、赤外線センサーを装備した自動測定装置により 50 分間(5 分×10)の自発運動回数を測定した。

表 5 に対照群と比べて統計学的有意差のみられた測定時間を示す。

自発運動量に投与の影響は認められなかった。

投与群の雌雄では対照群と比較して統計学的有意差を伴った差が散見されたが、それらの変化には一貫した傾向あるいは用量との関連性がなかったことから、投与の影響ではないと考えられた。

表 5. 自発運動量

性 別 投与量 (ppm)		雄			雌		
		200	1000	5000	200	1000	5000
2 週	11-15 分						123 ↑↑
5 週	11-15 分	74 ↓					
	16-20 分			63 ↓			
	46-50 分	183 ↑					
14 週	41-45 分	32 ↓					

表中の数値は対照群に対する変動率で示した

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

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

脳重量 ; 試験終了時に各群雌雄各 5 匹を対象に、灌流固定後、脳重量を測定した。
 体重比および体重補正重量も算出したが、体重比については統計解析を行わなかった。
 脳重量に投与の影響はみられなかった。

肉眼的病理検査 ; 死亡動物ならびに投与終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。
 投与に関連した肉眼的所見は認められなかった。

神経系組織の病理組織学的検査 ; 灌流固定した動物から以下の組織を採取し、保存した。
 対照群および 150ppm 群の雌雄各 5 匹について、組織標本を作製し検鏡した。
 脳、腓腹筋、視神経と網膜を含む眼球、脊髄の背根神経節および脊髄神経根（神経線維の背側および腹側根を含む）の横断面、ならびに脊髄（頸膨大および腰膨大）の横断面と縦断面についてはパラフィン包埋後 H/E 染色を、近位の坐骨神経、近位と遠位の脛骨神経（脛骨神経腓筋分岐部を含む）の横断面と縦断面については樹脂包埋後、トルイジンブルー染色を施した。

表 6 に認められた病理組織所見を示した。

5000ppm 群において中枢および末梢神経に投与と関連した病理組織学的所見は認められなかった。

5000ppm 群に脱髄／神経線維の変性が散見されたが、これらの所見は通常みられる自然発生の変化であり、発生頻度および程度に対照群と投与群で差がみられなかったことから、検体投与による変化ではないと考えられた。

なお、高用量群（5000ppm）において投与に関連した神経病理学的変化が認められなかったため、低、中用量の神経病理組織学的検査は実施しなかった。

表 6. 神経病理組織学的所見

性 別	雄				雌			
	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
投 与 量 (ppm)	0	200	1000	5000	0	200	1000	5000
病理組織検査動物数	5	—	—	5	5	—	—	5
遠位脛骨神経：脱髄／神経線維変性（軽度）	3	—	—	1	1	—	—	1
近位坐骨神経：脱髄／神経線維変性（軽度）	4	—	—	4	0	—	—	2
近位脛骨神経：脱髄／神経線維変性（軽度）	4	—	—	3	1	—	—	1

—：検査せず

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

以上の結果から、ラットに 90 日間飼料混入投与した神経毒性試験において、5000ppm 群では、体重低下（雌雄）、摂餌量の低下（雄の試験 1 週）および食餌効率の低下（雌雄、試験 1～4 週）がみられた。

神経毒性に関しては、機能観察検査、自発運動量、脳重量、中枢および末梢神経系の病理組織学的検査において雌雄とも高用量 5000ppm 群で投与の影響はなかった。

これらのことから、一般毒性に関する無毒性量は雌雄とも 1000ppm（雄：66.6 mg/kg/day、雌：77.1 mg/kg/day）であり、神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも 5000ppm（雄：356.7 mg/kg/day、雌：430.5 mg/kg/day）であると判断される。

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

(7) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

1) イヌを用いた混餌投与による慢性毒性試験

(資料 No.T-19)

試験機関：Novartis Crop Protection (スイス国)

報告書作成年：1997年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹

開始時週齢；雄 22～30週、雌 25～30週

開始時体重；雄 8.1～11.1kg、雌 7.2～9.6kg

試験期間：1995年6月12日～1996年6月11日

投与方法：検体を0、25、50、300および1500ppmの濃度で飼料中に混合し、52週間にわたり摂食させた。飼料は、1匹あたり1日350gの定量を与えた。

試験項目および結果：

死亡率；毎日（午前および午後）観察した。

対照群の雄1例が投与後7週時に死亡した。この動物の死因は病理組織学検査から先天性または若齢性肝疾患と考えられた。

その他のイヌは試験終了時まで生存した。

一般状態；毎日観察した。

1500ppm群雄の1例では試験期間を通して嘔吐が認められ（表1）、投与の影響と考えられた。1500ppm群雄ではもう1例に嘔吐が発生し、59週に1回観察された。

表1. 投与に関連して観察された所見

性 別	雄					雌				
	0	25	50	300	1500	0	25	50	300	1500
投与量 (ppm)	0	25	50	300	1500	0	25	50	300	1500
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
嘔 吐	: 所見数									
所見を持つ動物数	0	1	1	0	86	1	0	1	1	3
観察された期間 (週)		32	47		7-51	19		46	1	44,48,50

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

眼科検査；全動物を対象として、投与開始前および投与終了時に以下の項目について実施した。

結膜、強膜、角膜、水晶体、虹彩、眼底、瞳孔反射、第3眼瞼

いずれの投与群の雌雄とも投与の影響は認められなかった。

体重変化；全生存動物を対象として毎週1回測定した。

いずれの投与群雌雄とも体重増加量に投与の影響は認められなかった。

飼料摂取量および飼料効率；全生存動物を対象として、飼料摂取量を毎日測定し、週平均を算出した。また、飼料効率を算出した。

飼料摂取量および飼料効率に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表2の通りであった。

表2. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		25	50	300	1500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.71	1.47	8.49	43.6
	雌	0.78	1.55	8.90	47.8

血液学的検査；投与開始前、投与13週、26週および52週時に全生存動物を対象として、頸静脈より血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間、網状赤血球数

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表3-1に示す。

血液学的検査に投与の影響は認められなかった。

1500ppm 群雌の血小板数は13週時および26週時に有意差を示した。しかし、投与前の測定値をみると、1500ppm 群雌の投与前の血小板数は対照群の値に比べて高値を示しており (表3-2)、また、13週時および26週時の1500ppm 群雌の測定値をこの群の投与前の値と比較すると同程度の値であった (表3-2)。このことから雌の1500ppm 群にみられた13週時および26週時の血小板数の有意差は、偶発的な変化であり、投与の影響ではないと考えられた。

1500ppm 群雌の52週時に MCV の軽度増加が認められたが、その変動は小さく、また赤血球数およびヘマトクリット値に影響がみられないことから、偶発的な変化と

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

考えられた。

1500ppm 群雄の 26 週時に好塩基球およびリンパ球の絶対量ならびに相対値が高値であった。しかし、この変動は 13 週あるいは 52 週時の検査で同様の変化がみられておらず一過性の変化であったこと、また白血球数が増加していないことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他の有意差のみられた変化も投与量および投与期間との相関性がなく、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 3-1. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		25	50	300	1500	25	50	300	1500
13 週 時	MCHC					99↓			
	血小板数								129↑
	プロトロンビン時間								87↓
26 週 時	RDW		105↑						
	MCHC							102↑	
	網赤血球数				140↑				
	好中球比			86↓					
	好酸球比		127↑						
	好塩基球比				200↑				
	リンパ球比				127↑				
	好塩基球数				198↑				
	リンパ球数		110↑		143↑+				
52 週 時	血小板数								139↑
	MCV								105↑
	RDW		107↑+						
	MCHC					99↓			
	好塩基球比	167↑							
好酸球数						179↑			

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

統計解析：Wilcoxon の検定、↑↓： $p \leq 0.05$

Janckheere の検定、±： $p \leq 0.01$ (+は増加傾向、-は減少傾向)

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

表 3-2. 雌の血小板数 (単位: g/L) - 13 週時および 26 週時

項目	0 ppm	25 ppm	50 ppm	300 ppm	1500 ppm
投与前					
平均值 ± S.D.	261.0 ± 27.53	264.5 ± 109.6	272.0 ± 36.60	266.4 ± 22.64	306.0 ± 46.22
个体値 最小	232.0	126.0	225.0	234.0	254.0
个体値 最大	297.0	370.0	307.0	282.0	366.0
投与 13 週時					
平均值 ± S.D.	263.8 ± 40.18	236.0 ± 48.72	254.5 ± 55.56	279.8 ± 52.51	339.0 ± 22.91 ↑
个体値 最小	204.0	167.0	190.0	241.0	312.0
个体値 最大	291.0	280.0	308.0	357.0	368.0
投与 26 週時					
平均值 ± S.D.	274.5 ± 44.43	253.3 ± 50.12	267.8 ± 46.64	276.3 ± 42.59	380.3 ± 55.18 ↑
个体値 最小	212.0	197.0	198.0	227.0	345.0
个体値 最大	316.0	315.0	294.0	331.0	462.0
背景データ	A	B	C	D	
	投与前	投与 13 週時	投与 26 週時	投与 52 週時	
N	144	140	58	40	
中央値	297.0	293.0	309.0	313.8	
最小値	217.0	222.0	214.0	248.0	
最大値	386.0	380.5	393.0	380.0	

統計解析: Wilcoxon の検定、↑↓; $p \leq 0.05$

A: 試験期間 1991 年 9 月 12 日 ~ 1995 年 3 月 31 日

B: 試験期間 1991 年 6 月 6 日 ~ 1995 年 3 月 30 日

C: 試験期間 1991 年 5 月 23 日 ~ 1994 年 12 月 2 日

D: 試験期間 1992 年 3 月 19 日 ~ 1994 年 11 月 30 日

生化学的検査; 投与前開始前、投与 13 週、26 週および 52 週時に、全生存動物を対象として頸静脈より血液を採取し、得られた血漿を用いて、以下の項目を測定した。

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

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 4-1 および 4-2 に示す。

1500ppm 群雌では、試験期間を通してアルカリホスファターゼ活性の上昇がみられ、この群の雄でも統計学的有意差はみられなかったが、平均値がやや高かった。

投与群の雄では、尿素およびクレアチニン濃度に統計学的有意差がみられたが、投与前の値と比較して顕著な差はなく、用量依存性もみられず、また対照群と比較して低値であり、毒性を示唆する変化とは逆の変化を示したことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

25 および 300ppm 群雄では 13 週および 52 週時に、1500ppm 群雄では 26 週および 52 週時にカルシウム濃度のわずかな低下がみられたが、生理学的変動内であったこ

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。

とから、偶発的な変化と考えられた。

1500ppm 群雌では 52 週時にクロール値の増加がみられたが、投与前の値と比較して差がなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

25 および 1500ppm 群雌では 13 週および 26 週時に、50ppm 群雌では 13 週時にトリグリセリドに統計学的有意差がみられたが、対照群の値が低かったことによるものであり、投与に起因するものとは考えられなかった。

表 4-1. 生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		25	50	300	1500	25	50	300	1500
13 週	尿素	77↓	80↓			84↓			
	クレアチニン		89↓	86↓					
	アルブミン			95↓	91-				
	トリグリセリド			69↓		154↑	162↑		152↑
	ナトリウム	98↓		98↓					
	カルシウム	96↓		96↓					
	無機リン				116↑				
	AST (GOT)	135↑							
	ALP				<118> ^a				176↑
26 週	尿素		64↓-	76↓	68↓				88↓
	クレアチニン	74↓	80↓	81↓	81↓				
	総タンパク				90↓-	105↑			
	アルブミン			94↓-	91↓-			105↑	
	グロブリン				88↓	111↑			
	A/G 比			93↓		92↓			
	トリグリセリド					158↑			161↑
	ナトリウム			99↓	98↓-				
	カルシウム				90↓-				
	ALP	68↓			<119> ^a				173↑
	52 週	尿素	65↓		68↓	73↓			
クレアチニン		74↓		79↓					
総ビリルビン						137↑		125↑	
アルブミン								107↑	
トリグリセリド					137+				
ナトリウム				99↓					
カリウム		93↓							
カルシウム		96↓		95↓	95↓				
クロール									102↑
ALP		69↓			<142> ^a				222↑

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

統計解析 : Wilcoxon の検定、↑↓ ; p ≤ 0.05

Janckheere の検定、± : p ≤ 0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向)

< >^a : 統計学的に有意ではないが、平均値よりやや高値であった。

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

尿検査；投与開始前、投与13週、26週および52週時に、全生存動物を対象として採取したカテーテル尿を用いて、以下の項目を検査した。

尿比重、pH、色調、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表5に示す。
投与による影響は認められなかった。

対照群と投与群との間で認められた変化は、対照群の値、投与開始前の値および背景データと比較して毒性学的意義のある変動はみられず、生理学的な変動と考えられ、またそれらの変化は一過性の変動であり、用量相関性もみられなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表5. 尿検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄				雌			
		25	50	300	1500	25	50	300	1500
13 週	尿比重		102 ↑						
	pH						84 ↓	80 ↓	
52 週	尿比重								101 ↑
	赤血球* (潜血)							11.52 ↑	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

*：対照群の値が 0.000 のため実測値を記載

統計解析：Wilcoxon の検定、↑↓； $p \leq 0.05$

Janckheere の検定、±； $p \leq 0.01$ （↑は増加傾向、↓は減少傾向）

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

体重（放血後）、脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、卵巣／精巣、脾臓、甲状腺（上皮小体を含む）

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表6-1に示す。

臓器重量に投与の影響は認められなかった。

雄の全投与群では腎臓体重比に統計学的有意差が認められたが、これは腎臓実重量が軽度の高値であったことによる二次的変動であった。腎臓の実重量および体重比を背景データと比較すると、投与群の値はいずれも背景データの範囲内にあった（表6-2）。一方、雄の対照群の腎臓重量および体重比の値は、背景データの低い位置にあった。

また、腎臓の実重量および体重比に用量相関性はなかった。病理組織学的検査でも、

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。

腎臓重量増加を示唆する所見は認められなかった。これらのことから、腎臓重量の変動は投与に関連しない変化と考えられた。

その他の実重量および体重比にみられた統計学的有意差は、生理的変動の範囲内にあり、用量相関性がみられなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 6-1. 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		25	50	300	1500	25	50	300	1500
心 臓	体重比			↑ 113					
腎 臓	実重量	↑ 140			↑ 141			↑ 114	
	体重比	↑ 140	↑ 135	↑ 132	↑ 146				
胸 腺	実重量			↓ - 44					
	体重比			↓ - 49					
甲状腺	体重比				+ 126				

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

統計解析: Wilcoxon の検定、↑↓; $p \leq 0.05$

Janckheere の検定、±: $p \leq 0.01$ (+は増加傾向、-は減少傾向)

表 6-2. 雄の腎臓重量

臓 器	0 ppm	25 ppm	50 ppm	300 ppm	1500 ppm
腎臓実重量(g)	n=3	n=4	n=4	n=4	n=4
平均値±S.D.	46.21 ± 5.651	64.74 ± 3.296 ↑	60.51 ± 11.62	55.97 ± 5.618	64.96 ± 9.290 ↑
個体値 最小	41.65	60.94	50.76	49.75	53.68
個体値 最大	52.53	68.98	77.36	63.11	74.92
腎臓体重比					
平均値±S.D.	3.904 ± 0.611	5.484 ± 0.258 ↑	5.279 ± 1.139 ↑	5.159 ± 0.581 ↑	5.694 ± 0.880 ↑
個体値 最小	3.202	5.236	4.376	4.561	4.565
個体値 最大	4.313	5.827	6.944	5.854	6.628
背景データ					
腎 臓	実重量(g) (15 試験)			体重比 (15 試験)	
n	82			82	
平均値	63.14 ± 0.71			5.20 ± 0.78	
個体値の範囲	47.66 ~ 77.53 ^a			4.09 ~ 6.43	

統計解析: Wilcoxon の検定、↑↓; $p \leq 0.05$

背景データ: 試験期間 1985 年 12 月 1 日 ~ 1994 年 12 月 31 日

a: 背景値の下限 ~ 上限 (5 ~ 95%) の範囲を示した

肉眼的病理検査; 途中死亡動物および投与終了時の全生存動物を対象として、剖検を実施した。

投与に関連した所見は認められなかった。

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

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

皮膚、乳腺部、脾臓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、膝窩リンパ節、胸骨（骨髄を含む）、肋骨（軟骨を含む）、骨格筋、気管、肺、心臓、大動脈、下顎唾液腺、肝臓、胆嚢、膵臓、食道、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、前立腺、精巣、精巣上体、陰、子宮、卵巣、下垂体、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、末梢神経（坐骨神経）、脳、脊髄、眼（視神経を含む）、涙腺、全肉眼的病変部

認められた病理組織学的所見を表7に示す。

投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

投与7週（試験47日）に死亡した対照群の雄1例では、先天性あるいは若齢性肝疾患に関連があると考えられる肝臓の線維化およびうっ血が認められた。

認められた病理組織学的所見は通常観察される変化であり、その発生頻度、分布および組織型のいずれにも投与との関連性を示唆するものではなかった。

表7. 認められた主な病理組織学的所見

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	25	50	300	1500	0	25	50	300	1500
検 査 動 物 数		4 ^a	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脳	神経膠症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腎臓	炎症性細胞浸潤	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	線維化	1 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	1 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	2	2	3	3	2	2	3	2	2	2
肺	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	急性気管支肺炎	1 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	慢性気管支肺炎	1	2	1	2	2	2	1	2	3	1
皮膚／皮下組織	棘細胞増生	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	角化亢進	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	2 ^a	0	1	0	0	1	0	0	1	1
	慢性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	結節状の線維化	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0
	うっ血	1	3	1	1	2	2	1	1	0	2
	血管拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胃	石灰沈着	1 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	多発性動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺	萎縮	3	3	2	4	3	2	2	2	2	2

統計解析：Fisherの正確確率検定で有意差なし

a：試験47日目に死亡した1例

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

以上の結果より、本剤のイヌを用いた混餌投与による 52 週間慢性毒性試験における影響として、1500ppm 群の雄（1 匹）で嘔吐が頻繁に観察され、1500ppm 群の雌でアルカリホスファターゼ活性の上昇がみられた。投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

したがって、無毒性量は 300ppm（雄：8.49mg/kg/day、雌：8.90 mg/kg/day）と判断された。

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

2) ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験

(資料No.T-20)

試験機関: Ind.BIO-TEST Laboratories (米国)

Toxicity Research Laboratories (米国)

愛媛大学医学部

報告書作成年: 1982年

検体の純度:

試験動物 : SD系ラット、1群雌雄各60匹 (対照群および最高投与群は雌雄各70匹)

投与開始時5週齢、試験開始時の体重; 雄78~114g、雌72~106g

対照群および最高投与群は、投与12か月間後の中間屠殺群およびその後4週間の回復試験群を設けた (雌雄各5匹)。

試験構成を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	30	300	1000	3000
雄	発がん性試験群 (2年間投与)	60	60	60	60	60
	12か月時中間屠殺群	5	—	—	—	5
	13か月時屠殺群 (投与12か月後1か月間回復期間)	5	—	—	—	5
雌	発がん性試験群 (2年間投与)	60	60	60	60	60
	12か月時中間屠殺群	5	—	—	—	5
	13か月時屠殺群 (投与12か月後1か月間回復期間)	5	—	—	—	5

— : 実施せず

試験期間 : 2年間 (1977年~1979年)

投与方法 : 検体を0、30、300、1000、3000ppm含有した飼料を2年間自由摂取させた。なお、投与開始12か月後に対照群および最高投与群の雌雄各5匹を中間屠殺し、更に両群の雌雄各5匹を1か月間の回復試験に供した。

試験項目および試験結果：

死亡率 ; 生死を毎日観察した。

生存率を表1に示した。生存率はRose Sachsの生命解析法により算出した。

死亡に投与の影響はなかった。

表1. 生存率 (%、Rose Sachsの生命解析法により算出)

投与量 (ppm)	0	30	300	1000	3000
雄	25.3	25.0	43.3	48.3	40.0
雌	41.8	48.3	53.3	66.7	65.9

一般状態 ; 行動異常および症状を投与開始13週間は毎日、その後47週時までは隔週、それ以降は毎週記録した。触診所見は44週時までは一般状態と同時に、それ以降は隔週に観察した。

試験期間を通じて検体投与に関連する異常所見は認められなかった。

体重変化 ; 全動物対象に投与開始13週間は毎週、その後は試験終了まで1か月間隔で体重を測定した。また、13週時、12か月時、13か月時および24か月時に体重増加量を算出した。

投与の影響として、3000ppm群では雄で試験前半(1~5週時)に対照群に比べて5~6%、雌では試験期間を通して対照群に比べて6~11%の有意な体重増加抑制が認められた。1000ppm群では雌で試験前半(1~11週)に対照群に比べて4~6%の有意な体重増加抑制がみられた。

13週時および12か月時の体重増加量は、雌の3000ppm群で有意な低下を示し、対照群に対して89%であった。雄の3000ppm群および雌の1000ppmでは軽度な低下を示した。

表 2-a. 体重変化

性 別	雄				雌			
	30	300	1000	3000	30	300	1000	3000
投与量 (ppm)	30	300	1000	3000	30	300	1000	3000
1 週	99	99	97	94↓↓	99	98	96↓	94↓
3 週	99	99	95	95↓↓	95	97	94↓	90↓
5 週	101	100	99	95↓	98	99	95↓	93↓
7 週	101	101	99	96	99	99	95↓	92↓
10 週	102	100	99	97	99	96	95↓	92↓
13 週	102	101	99	96	100	97	95	92↓
6 か月	102	101	100	96	99	97	95	91↓
9 か月	102	101	101	96	99	98	95	92↓
12 か月	103	106	105	97	99	97	94	91
15 か月	107	109	105	100	95	97	94	91
18 か月	108	113↑	110	101	95	98	95	89↓
21 か月	112	120↑	119↑	105	96	103	100	94
24 か月	115	125	119	104	105	110	109	102

表中の数値は対照群に対する変動率で示した
統計解析：多重比較検定、↑↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01

表 2-b. 体重増加量

性 別	雄				雌			
	30	300	1000	3000	30	300	1000	3000
投与量 (ppm)	30	300	1000	3000	30	300	1000	3000
0-13 週	103	101	98	96	101	97	94	89↓
0-12 か月	103	106	106	97	99	96	93	89↓
0-24 か月	118	131↑	124	105	107	113	112	103

表中の数値は対照群に対する変動率で示した
統計解析：多重比較検定、↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01

飼料摂取量；試験開始13週間は毎週、その後は毎月1回、各群雌雄10匹を対象に7日間の飼料摂取量を測定した。また、対照群と3000ppm群の回復試験群については、回復期間4週間にわたり飼料摂取量を測定した。飼料効率を算出した。

飼料摂取量および飼料効率に投与の影響は認められなかった。

100ppmおよび3000ppm群雌で19か月時の飼料摂取量が少なかったが、一時的な変化であったことから、検体投与による影響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1日当りの平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表 3. 検体摂取量

投与量(ppm)		30	300	1000	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.6	15.6	51.9	159.4
	雌	1.9	18.9	65.7	193.4

血液学的検査；投与3、6、12、18、24か月時に、対照群および3000ppm群雌雄各10匹と、13か月時に同群回復試験雌雄各5匹を対象にして、眼窩静脈叢より毛細管を用いて血液を採取し、以下の項目を測定した。

白血球数、赤血球数、ヘモクロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球分画、プロトロンビン時間 (PT)

なお、12か月時の検査では30、300、1000ppm群の雌雄各10匹を対象にして、白血球数、赤血球数、ヘモクロビン量、ヘマトクリット値、プロトロンビン時間 (PT) を測定した。

表4に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

投与による影響は認められなかった。

3000ppm群雄では、6か月時にプロトロンビン時間の延長、12か月時にプロトロンビン時間の短縮、同群雌で3か月時にプロトロンビン時間の延長がみられたが、一貫した変動がみられなかったことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

また、3000ppm群雄で24か月時に血小板数の減少、同群雌で3か月時と24か月時に血小板数の減少、6か月時に血小板数の増加がみられたが、一貫した変動がみられなかったことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

3000ppm群雌では6か月時に白血球数の増加、12か月時にヘマトクリット値の低下がみられたが、いずれも一過性の変化であること、関連する項目に変動がみられていないことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

なお、18か月時に3000ppm群雄のヘモクロビン量が低い値であったため、19か月時に全投与群雄各10匹について再検査したが、対照群との間に差は認められなかった。

表 4. 血液学的検査結果

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
		30	300	1000	3000	30	300	1000	3000
3 か月	PT	—	—	—	—	—	—	—	116↑↑
	血小板数	—	—	—	—	—	—	—	84↓
6 か月	白血球数	—	—	—	—	—	—	—	125↑
	PT	—	—	—	131↑↑	—	—	—	—
	血小板数	—	—	—	—	—	—	—	122↑
12 か月	白血球数	125↑	—	—	—	—	—	—	—
	赤血球数	—	—	—	—	108↑	—	—	—
	ヘマトクリット値	—	—	—	—	—	—	—	92↓↓
	PT	—	—	75↓↓	78↓	—	—	—	—
18 か月	ヘモグロビン量	—	—	—	88↓a	—	—	—	—
24 か月	血小板数	—	—	—	75↓↓	—	—	—	76↓

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) で示した

統計解析；多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

—: 実施せず

a: 19 か月時の再検査 (雄の対照群と全投与群) において対照群と差なし

生化学的検査；投与3、6、12、18、24か月時に、対照群および3000ppm群雌雄各10匹と、13か月時に同群回復試験雌雄各5匹を対象にして、以下の項目を測定した。
なお、12か月時の検査では30、300および1000ppm群の雌雄各10匹についても以下の項目を測定した。

グルコース、尿素窒素、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸トランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、総コレステロール、総タンパク、A/G比 (ただし24か月時を除く)

表5-aに対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

投与による影響は認められなかった。

表5-bに統計学的有意差がみられた項目の測定値および背景データを示した。
3000ppm群雄で、3か月時に尿素窒素、総コレステロールおよび総タンパクの増加、6か月時に尿素窒素の増加、3000ppm群雌で3か月時に尿素窒素および総タンパクの増加、6か月時にグルコース低下、12か月時に尿素窒素およびA/G比の増加、グルコースの減少 (いずれの検体投与群においても) がみられたが、背景データと比較すると、いずれも正常値の範囲内にあった。また、これらの変動は、一過性みられた変化であること、あるいは用量相関性がみられないことから検体投与による影響とは考えられなかった。

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。

12か月時では、30ppm、300ppmおよび1000ppm群雄でASTの増加がみられたが、背景データと比較するとこれら30ppm、300ppmおよび1000ppm群の値は背景データの範囲内であった。一方、対照群の値は背景データより低値であった。従って、雄で12か月時にみられたASTの増加は、対照群値が低値であったことに起因するものであり、投与の影響ではないと考えられた。

なお、雄の12か月時における対照群および3000ppm群のAST測定値が低値であったのは、測定に用いた発色試薬が劣化していたことが起因していた。

表 5-a. 生化学的検査結果

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
		30	300	1000	3000	30	300	1000	3000
3 か月	尿素窒素	—	—	—	129↑↑	—	—	—	122↑↑
	総コレステロール	—	—	—	127↑	—	—	—	
	総タンパク	—	—	—	108↑↑	—	—	—	107↑↑
6 か月	グルコース	—	—	—		—	—	—	92↓
	AST(GOT)	—	—	—		—	—	—	73↓
	ALT(GPT)	—	—	—	76↓	—	—	—	53↓
	尿素窒素	—	—	—	108↑	—	—	—	
12 か月	グルコース					87↓↓	91↓	85↓↓	91↓
	AST(GOT)	359↑↑	295↑↑	377↑↑					
	尿素窒素								128↑
	A/G 比	—	—	—		—	—	—	122↑
18 か月	A/G 比	—	—	—		—	—	—	123↑↑

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) で示した
統計解析；多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01
— : 実施せず

表 5-b. 測定値および背景データ

測定項目	性別	検査時期	対照群	投与群		背景データ	
			平均値±SD	群	平均値±SD	平均値±SD	動物数
グルコース (mg/dL)	雌	6 か月	131.0 ± 11.98	3000ppm	120.5 ± 9.10↓	128.6±15.43	110
		12 か月	134.7 ± 9.15	30ppm	117.5 ± 4.99↓↓		
	300ppm			120.0 ± 10.01↓			
	1000ppm			142.2 ± 11.16↓			
AST(GOT) (U/L)	雄	12 か月	16.9 ± 4.77	30ppm	60.6 ± 17.41↑↑	67.25±14.00	20
				300ppm	49.8 ± 14.85↑↑		
				1000ppm	63.7 ± 22.31↑↑		
ALT(GPT) (U/L)	雄	6 か月	21.4 ± 6.02	3000ppm	16.3 ± 4.00 ↓	31.9 ± 10.77	108
	雌	6 か月	28.9 ± 14.51	3000ppm	15.2 ± 3.97 ↓	29.9 ± 12.02	106
尿素窒素 (mg/dL)	雄	3 か月	16.8 ± 1.75	3000ppm	21.6 ± 3.40↑↑	15.4 ± 2.70	215
		6 か月	16.7 ± 1.34	3000ppm	18.4 ± 1.96 ↑	15.1 ± 2.62	109
	雌	3 か月	16.2 ± 2.70	3000ppm	19.8 ± 2.53↑↑	15.3 ± 3.55	215
		12 か月	12.8 ± 2.49	3000ppm	16.4 ± 2.63 ↑	15.4 ± 3.48	100
総コレステロール (mg/dL)	雄	3 か月	65.0 ± 11.49	3000ppm	82.6 ± 22.44 ↑	80.0 ± 12.09	10
総タンパク(g/dL)	雌	3 か月	6.80 ± 0.362	3000ppm	7.29 ± 0.303↓↓	7.58 ± 3.58	20

統計解析；多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

尿検査；投与3、6、12、18、24か月時に、対照群および3000ppm群雌雄各10匹と、13か月時に同群回復試験雌雄各5匹を対象にして、代謝ケージにて尿を採取し、以下の項目を検査した。

糖、蛋白、pH、ケント体、ビリルビン、潜血、尿比重、沈渣

尿検査に検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；投与12か月後の中間屠殺動物、1か月の回復期間終了時屠殺動物（13か月時）については対照群および3000ppm群雌雄各5匹、24か月最終屠殺動物については全生存動物を対象にして、剖検後、以下の臓器の重量を測定した。また、相対重量（体重比、脳重比）を算出した。

肝臓、腎臓、脾臓、精巣又は卵巣、心臓、脳、副腎、甲状腺

表6に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

12か月時中間屠殺動物では、3000ppm群雄で肝臓の絶対重量と体重比の増加、24か月時最終屠殺動物では、1000および3000ppm群の雄で肝臓の絶対重量と脳重比の増加、3000ppm群の雄で副腎の絶対量、体重比および脳重比の低下、雌で副腎の体重比と脳重比の低下が認められ、投与の影響と考えられた。

雌の3000ppm群の12か月時中間屠殺動物にみられた変化（腎臓および脾臓の体重

比増加) および回復試験終了時の変化(脾臓の体重比と脳重比の増加、卵巣および甲状腺の体重比増加)、雄の3000ppm群回復試験終了時に認めた甲状腺の体重比増加は、いずれも24か月最終屠殺時に同様の変動がみられていないため、検体投与による影響とは考えられなかった。なお、雌の3000ppm群における体重比の増加は、最終体重が対照群に比べて低い値であったことも要因の一つと考えられる。

24か月最終屠殺時では、300ppm群雄で肝臓の脳重比が増加したが、絶対重量および体重比には対照群との間に差がないため投与の影響ではないと考えられた。また、300および1000ppm群雄で副腎の体重比が低下したが、絶対重量と脳重比に対照群との間で差がみられないため検体投与による影響ではないと考えられた。なお、病理組織学的検査においてこれらの組織に投与に関連した所見は認められなかった。

表 6. 臓器重量

検査時期	性 別		雄				雌			
	投与量(ppm)		30	300	1000	3000	30	300	1000	3000
12 か 月	最終体重									<84>
	肝 臓	絶対重量	—	—	—	123↑	—	—	—	
		体重比	—	—	—	124↑	—	—	—	
	腎 臓	体重比	—	—	—	119↑	—	—	—	116↑
脾 臓	体重比	—	—	—		—	—	—	159↑	
13 か 月	最終体重									<90>
	脾 臓	体重比	—	—	—		—	—	—	147↑
		脳重比	—	—	—		—	—	—	126↑
	卵 巣	体重比	/	/	/	/	—	—	—	176↑
甲状腺	体重比	—	—	—	129↑	—	—	—	121↑	
24 か 月	肝 臓	絶対重量			125↑	119↑				
		脳重比		115↑	121↑	119↑				
	腎 臓	脳重比		115↑						
	脾 臓	体重比		82↓	81↓					
	精 巣	体重比		79↓	83↓					
		絶対重量	124↑	120↑	119↑					
	心 臓	脳重比		120↑						
		絶対重量			104↑					
	脳	体重比		80↓	87↓					
		実重量				68↓				
	副 腎	体重比		71↓	66↓	63↓				64↓
		脳重比				68↓				59↓
絶対重量							126↑			
甲状腺	体重比		49↓	50↓						
	絶対重量									
	脳重比						123↑			

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す
統計解析; 多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01
—: 実施せず、<>: 参考値として記載した

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

肉眼的病理検査；投与12か月後の中間屠殺動物、13か月回復試験動物、24か月試験終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象にして剖検し、肉眼的病理検査を実施した。

12か月中間屠殺動物、13か月（回復試験）屠殺動物、24か月最終屠殺動物における肉眼的病理所見には投与の影響は認められなかった。

途中死亡動物における肉眼的病理所見では、1000ppm以上の投与群雄で、肝臓腫大および下垂体腫大が有意に認められた（表7）。しかし、肝臓の腫大と組織学的に認めた病変との間に関連性はなかった。また、下垂体の腫大例はいずれも腺腫であったが、下垂体腺腫の発生頻度に検体投与と関連性はなかった。

表 7. 肉眼病理学的検査（死亡および瀕死期屠殺動物）

性 別	雄					雌				
	0	30	300	1000	3000	0	30	300	1000	3000
投与量 (ppm)	0	30	300	1000	3000	0	30	300	1000	3000
所見/検査動物数	46	45	34	31	39	38	31	28	20	20
肝臓： 腫大	0	2	2	4*	6**	1	1	0	1	2
下垂体： 腫大	7	10	10	11*	13*	20	18	20	18	10

統計解析:カイ二乗検定、*p<0.05, **p<0.01

病理組織学的検査；肉眼的病理検査と同一動物を対象にして、以下の組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。

心臓、大動脈、脾臓、リンパ節、骨髄、気管、肺、顎下腺、食道、胃、小腸、大腸、肝臓、膵臓、腎臓、膀胱、精巣又は卵巣、前立腺、子宮、脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、副腎、甲状腺（上皮小体含む）、骨格筋、眼球および視神経、ハーダー腺、皮膚、乳腺および肉眼的病変部

12か月中間屠殺および13か月（回復試験）屠殺動物：

認められた主な非腫瘍性病変を表8（12か月中間屠殺動物）および表9（13か月屠殺動物）に、認められた腫瘍性病変を表11（12か月中間屠殺動物）および表12（13か月屠殺動物）に示す。

12か月中間屠殺および13か月（回復試験）屠殺動物では、非腫瘍性病変および腫瘍性病変とも検体投与に関連する所見は認められなかった。

発がん試験群（24か月最終屠殺および途中死亡動物）：

認められた主な非腫瘍性病変を表10に、認められた腫瘍性病変を表13に示す。

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

24か月最終屠殺および途中死亡動物では、非腫瘍性病変および腫瘍性病変ともに検体投与に関連する所見は認められなかった。

種々の良性並びに悪性の腫瘍が認められたが、それらの発生率や発生時期に検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、ラットに24か月間混餌投与した影響として、1000ppm以上の投与群雌で体重増加抑制、1000ppm以上の投与群雄で肝臓重量増加、3000ppm群雄で体重低下、3000ppm群雌雄で副腎重量の低下が認められた。

非腫瘍性および腫瘍性病変に投与の影響は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は300ppm（雄：15.6mg/kg/day、雌：18.9mg/kg/day）であると判断する。

また、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る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表 8. 認められた主な非腫瘍性病変－12 か月中間屠殺動物

検査 時期	性 別		雄		雌	
	投与群 (ppm)		0	3000	0	3000
12 か 月 中 間 屠 殺	臓 器	所見\検査動物	5	5	5	5
	心臓	亜急性限局性心筋炎	1	1	0	0
	肺	限局性気管支拡張症	0	1	0	1
		慢性肺炎	1	0	0	0
	甲状腺	限局性鉍質沈着	1	3	0	0
		限局性鉍質沈着(両側)	0	0	0	1
	肝臓	小葉周辺性限局性細胞質空胞化(脂肪)	0	1	0	0
		亜急性限局性肝炎	2	2	2	3
		小葉散在性限局性リンパ球浸潤	1	0	0	0
		胆管増殖	0	0	1	0
	腎臓	小葉周辺性限局性壊死	0	0	0	1
		限局性尿細管拡張(両側)	1	0	1	0
		亜急性限局性腎炎(両側)	3	4	0	1
		亜急性びまん性腎炎(両側)	0	1	0	0
	副腎	限局性腎皮質鉍質沈着(両側)	0	0	2	2
		血嚢胞(片側)	0	0	1	0
		髓質の色素沈着大食細胞	0	0	0	1
	脾臓	髓外造血	0	0	0	2
	下垂体	色素沈着大食細胞	0	0	1	0

統計解析：カイ 2 乗検定、有意差なし

表 9. 認められた主な非腫瘍性病変－13 か月時(回復試験後)屠殺動物

検査 時期	性 別		雄		雌	
	投与群 (ppm)		0	3000	0	3000
13 か 月 時 屠 殺	臓 器	所見\検査動物	5	5	5	5
	心臓	亜急性限局性心筋炎	1	1	0	2
	肺	限局性気管支拡張症	1	0	0	0
		慢性肺炎	3	0	0	0
	甲状腺	限局性鉍質沈着	0	1	0	0
	肝臓	小葉散在性限局性細胞質空胞化(脂肪)	0	1	0	0
		亜急性限局性肝炎	0	1	1	2
		胆管増殖	0	0	1	0
		小葉散在性限局性壊死	1	0	0	0
	腎臓	限局性尿細管拡張(片側)	0	0	1	0
		限局性尿細管拡張(両側)	0	0	1	0
		びまん性尿細管拡張(両側)	0	0	0	1
		亜急性限局性腎炎(両側)	3	2	1	1
		亜急性びまん性腎炎(両側)	2	1	0	0
	副腎	限局性腎皮質鉍質沈着(両側)	0	0	0	1
		血嚢胞(両側)	0	0	0	1

統計解析：カイ 2 乗検定、有意差なし

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

表 10. 認められた主な非腫瘍性病変 - 2年間投与発がん性試験群

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	300	1000	3000	0	30	300	1000	3000
死亡・ 切迫 屠殺	臓器	所見\検査動物	45	45	34	31	39	38	31	28	20	21
	肺	慢性肺炎	37	33	26	18	25	26	25	15	14	5
	腎臓	所見\検査動物	45	45	34	31	38	38	31	28	20	21
		慢性びまん性腎炎(両側)	21	14	18	15	24	6	1	2	3	4
	副腎	所見\検査動物	45	44	34	29	39	38	31	28	20	21
		限局性細胞質空胞化(脂肪)	2	10	5	6	10	1	2	3	3	1
		びまん性細胞質空胞化(脂肪) 嚢胞(血液を含む)	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0
最終 屠殺	臓器	所見\検査動物	14	15	26	29	21	22	29	32	40	38
	肺	慢性肺炎	13	15	24	29	18	17	24	29	35	28
	腎臓	慢性びまん性腎炎(両側)	11	5	15	17	14	4	2	5	7	3
	副腎	嚢胞(血液を含む)	3	0	1	3	1	17	22	26	33	25
全 動物	臓器	所見\検査動物	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	肺	慢性肺炎	50	48	50	47	43	43	49	44	49	33
	腎臓	慢性びまん性腎炎(両側)	32	19	33	32	38	10	3	7	10	7
	副腎	嚢胞(血液を含む)	9	1	1	5	3	33	40	44	44	35
		限局性細胞質空胞化(脂肪) びまん性細胞質空胞化(脂肪)	2	10	5	6	10	1	2	3	3	1
			0	0	1	1	1	0	1	0	0	0

統計解析：カイ2乗検定、有意差なし

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

表 11. 腫瘍性病変－12 か月中間屠殺動物

検査 時期	性 別		雄		雌	
	投与群 (ppm)		0	3000	0	3000
12 か 月 中 間 屠 殺	臓 器	所見\検査動物	5	5	5	5
	肝 臓	腺腫 (B)	0	0	1	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

統計解析：カイ 2 乗検定、有意差なし

表 12. 腫瘍性病変－13 か月時(回復試験)屠殺動物

検査 時期	性 別		雄		雌	
	投与群 (ppm)		0	1000	0	1000
13 か 月 時 屠 殺	臓 器	所見\検査動物	5	5	5	5
	下垂体	腺腫 (B)	0	1	0	0
	皮 膚	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0
	乳 腺	腺癌 (M)	0	0	1	1

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍

統計解析：カイ 2 乗検定、有意差なし

表 13. 腫瘍性病変—2年間投与発がん性試験群 (1)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	300	1000	3000	0	30	300	1000	3000
死 ・ 切 迫 屠 殺	臓器	所見\検査動物	45	45	34	31	39	38	31	28	20	21
	心臓	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	2
	甲状腺	所見\検査動物	45	45	34	31	38	38	31	27	19	21
		C細胞腺腫 (B)	1	3	1	6*	4	3	2	4	0	1
		乳頭状腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		髓様癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		乳頭状腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物	43	44	34	30	38	35	31	26	19	19
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見\検査動物	45	45	34	31	39	38	31	28	20	21
		肝細胞癌 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0	0	1
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	0	1	2	0	0	1
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	1	2	2	1	2	4	2	0	1	0
	腎臓	所見\検査動物	45	45	34	31	38	38	31	28	20	21
		腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物	45	44	34	29	39	38	31	28	20	21
		皮質腺腫 (B)	0	1	1	0	0	2	1	1	3	0
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	6	2	4	2	3	0	1	0	2	0
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査動物	45	45	34	31	39	-	-	-	-	-
		間細胞腺腫 (B)	0	3	1	1	0	-	-	-	-	-
	卵巢	所見\検査動物						37	31	28	20	21
		良性顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	子宮・ 子宮頸部	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0
膀胱	所見\検査動物	44	45	33	31	39	38	30	28	20	21	
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
リンパ節	所見\検査動物	45	44	34	30	40	38	31	28	20	21	
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
脳	所見\検査動物	44	44	33	31	39	38	31	28	20	21	
	神経膠細胞腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
脊髄	所見\検査動物	45	43	34	31	39	38	31	28	20	20	
	神経膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
下垂体	所見\検査動物	42	45	33	31	38	34	31	28	20	20	
	腺腫 (B)	13	13	15	17	19	20	22	22	15	11	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、- : 対象臓器なし

統計解析 : カイ 2 乗検定、* p<0.05

表 13. 腫瘍性病変-2年間投与発がん性試験群 (2)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	300	1000	3000	0	30	300	1000	3000
死亡・ 切迫屠殺	臓器	所見\検査動物	45	44	34	31	39	38	31	28	20	21
	ハーダー腺	基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物	17	18	23	24	21	32	28	26	18	19
		線維腺腫 (B)	0	0	1	0	0	12	10	8	5	5
		腺癌 (M)	0	1	1	0	0	8	7	3	5	5
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	腹腔	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	外表の腫瘍	線維肉腫 (M)	0	0	0	1	2	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	1	0	2	0	1	0	2
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		類表皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		エナメル上皮腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	全臓器	リンパ球性白血病 (M)	0	1	1	0	2	3	0	0	1	0
細網細胞肉腫 (M)		0	0	0	2	0	1	0	1	1	0	
104 週 最終 屠殺	臓器	所見\検査動物	14	15	26	29	21	22	29	32	40	38
	肺	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物	14	15	26	29	21	21	29	32	40	38
		C細胞腺腫 (B)	6	3	6	3	3	3	5	6	5	6
		乳頭腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見\検査動物	12	12	25	29	20	18	28	32	40	37
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0
	肝臓	所見\検査動物	14	15	26	29	21	22	29	32	40	38
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0
		肝細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	2	1	0	7	3	3
	脾臓	島細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	1	0	1	2	0
	腎臓	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	1	2	3	0	2	3	5	9	5
		褐色細胞腫 (B)	2	3	5	5	4	1	2	0	2	0
	精巣	間細胞腺腫 (B)	4	0	1	2	5	-	-	-	-	-
	前立腺	腺腫 (B)	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-
	精囊	硬性癌 (M)	0	0	0	1	0					
	卵巣	所見\検査動物						22	29	32	40	37
		粘液性腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
良性顆粒膜細胞腫 (B)		-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
悪性顆粒膜細胞腫 (M)		-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
子宮	所見\検査動物						22	29	32	40	38	
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	2	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、- : 対象臓器なし

統計解析 : カイ 2 乗検定、有意差なし

表 13. 腫瘍性病変-2年間投与発がん性試験群 (3)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	300	1000	3000	0	30	300	1000	3000
104 週 最 終 屠 殺	臓器	所見\検査動物	14	15	26	29	21	22	29	32	40	37
	膀胱	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	リンパ節	所見\検査動物	14	15	26	29	21	22	29	32	40	38
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	神経膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	2	0	0	0	1
	下垂体	腺腫 (B)	2	6	12*	11	6	15	18	26	26	21
	胸腺	所見\検査動物	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	所見\検査動物	9	2	10	21	8	21	29	32	40	37
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	13	10	13	13	14
		腺癌 (M)	0	1	1	0	0	3	5	8	9	5
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	3	2	1	1
	腸間膜	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	外表の腫瘍	線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	1	1	0	1	0	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	全臓器	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
細網細胞肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
全 動 物	臓器	所見\検査動物	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	心臓	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	腺癌 (M)	0	1	1	0	0	0	1	0	0	2
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	7	6	7	9	7	6	7	10	5	7
		乳頭状腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		髓様癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	上皮小体	乳頭状腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	1	1	2	0
	肝臓	肝細胞癌 (M)	1	0	1	3	1	0	0	0	1	1
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	0	1	2	2	2	7	3	4
		血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	島細胞腺腫 (B)	2	2	2	2	2	5	2	1	3	0
	腎臓	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脂肪腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計解析 : カイ 2 乗検定、* p<0.05

表 13. 腫瘍性病変—2年間投与発がん性試験群 (4)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	300	1000	3000	0	30	300	1000	3000
全 動 物	臓器	所見\検査動物	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	副腎	皮質腺腫 (B)	0	2	3	3	0	4	4	6	12	5
		皮質腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	8	5	9	7	7	1	3	0	4	0
		神経節細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腺腫 (B)	4	3	2	3	5	-	-	-	-	-
	前立腺	腺腫 (B)	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-
	精囊	硬性癌 (M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	卵巢	粘液性腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		良性顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	1
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	子宮・ 子宮頸部	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	2	0	2
	膀胱	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ節	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脳	神経膠細胞腫 (M)	0	3	0	0	0	2	0	0	0	1
	脊髄	神経膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	15	19	27	28	25	35	40	48	41	32
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハーダー腺	基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	1	0	0	25	20	21	18	19
		腺癌 (M)	0	2	2	0	0	11	12	11	14	10
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	4	3	1	2
	腹腔	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸間膜	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	外表の腫瘍	線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	1	2	2	1	1	0	0	1
		扁平上皮癌 (M)	0	1	0	1	1	2	0	1	0	3
		基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
乳頭腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
扁平上皮乳頭腫 (B)		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
類表皮癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
エナメル上皮腫 (B)		0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
脂肪腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
全臓器		リンパ球性白血病 (M)	0	1	1	0	2	3	0	0	1	0
	細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	2	1	1	0	2	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、- : 対象臓器なし

統計解析 : カイ2乗検定、有意差なし

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

表 13. 腫瘍性病変-2年間投与発がん性試験群 (5)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	30	300	1000	3000	0	30	300	1000	3000
合 計	検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	腫瘍数	良性	40	40	54	57	56	80	85	97	90	73
		悪性	5	10	8	9	11	23	16	18	17	20
	腫瘍総数		45	50	62	66	67	103	101	115	107	93
	担腫瘍動物数	良性	28	28	34	34	38	31	39	41	37	33
		悪性	5	5	6	9	10	21	15	15	16	14
担腫瘍動物数		33	35	40	43	46	52	54	56	53	47	

3) ラットを用いた2年間反復投与毒性および発がん性併合試験

(資料No.T-21)

試験機関：食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験動物：Fischer 344ラット、1群雌雄各80匹および投与開始前臨床検査用雌雄各20匹、
投与開始時5週齢、試験開始時の体重；雄94～121g、雌81～99g
投与26、52および78週時に各群雌雄10匹を中間屠殺した。
試験構成を下表に示した。

投与量 (ppm)		0	30	300	3000
雄	発がん性試験群 (2年間投与)	50	50	50	50
	78週時屠殺群	10	10	10	10
	52週時屠殺群	10	10	10	10
	26週時屠殺群	10	10	10	10
雌	発がん性試験群 (2年間投与)	50	50	50	50
	78週時屠殺群	10	10	10	10
	53週時屠殺群	10	10	10	10
	26週時屠殺群	10	10	10	10

投与期間：104週（1981年11月5日～1983年11月3日）

投与方法：検体を0、30、300、3000ppmの濃度で飼料に混合し、104週間にわたって随時摂食させた。なお検体混入飼料は、2週間に1回調製した。

試験項目および結果 :

死亡率 ; 生死を毎日観察した。死亡率は、生命表解析法を改良して算出した。
試験終了時の死亡率を表1に示した。
いずれの群においても死亡例は少なく、投与による影響はなかった。

表1. 死亡率 (%)

投与量 (ppm)	0	30	300	3000
雄	16.2	15.7	12.0	19.4
雌	25.2	29.8	20.8	21.7

生命表解析法を改良して算出した (出典: 安評センター)

一般状態 ; 全動物について一般状態および行動異常を毎日観察した。

一般状態の変化に投与の影響は認められなかった。

対照群を含む全群に、腫瘤、歯の異常、立毛、瘦削、白内障、眼または耳の貧血、被毛の汚れ、脱毛、運動不活発および眼瞼閉鎖が認められたが、いずれも投与に関連したものではなかった。

体重変化 ; 投与開始から26週間は週1回、その後は2週間に1回すべての生存動物の体重を測定した。

3000ppm群雌雄では、ほぼ全期間で体重増加抑制が認められ、投与終了時における体重は対照群に比べて雄で14.1%、雌で9.8%の低下であり、投与による影響と考えられた。

300ppmおよび30ppm群では体重変化に投与の影響はなかった。

飼料摂取量および飼料効率 ; 全動物の飼料摂取量を週1回測定し、飼料効率も算出した。

3000ppm群雌雄で、飼料摂取量は、投与開始初期および投与後半期に対照群と比較して僅かに低い週がみられた。飼料効率も投与初期に僅かに低下した。

表 2. 飼料摂取量

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		30	300	3000	30	300	3000
飼料摂取量	1 週	100	99	95↓↓	100	99	96↓↓
	2 週	99	100	99	99	99	97↓
	4 週	98	98	97↓	99	96↓↓	97↓
	8 週	100	99	100	101	99	97↓↓
	13 週	100	99	101	101	101	101
	53 週	100	100	99	99	98↓	94↓↓
	66 週	100	99	98	98	99	96↓
	73 週	100	100	98	99	99	100
	80 週	100	99	97↓	100	99	99
	87 週	100	100	98	98	98	95↓
	93 週	105	98	95↓	101	98	96
	98 週	102	100	95↓	97	100	97
	104 週	98	100	97	101	101	100
飼料効率 0-13 週		101	99	97↓↓	101	99	96

飼料摂取量および飼料効率は対照群に対する変動率(%)で示した
統計解析：多重比較検定、↓:p<0.05, ↓↓:p<0.01

検体摂取量；飼料摂取量および投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表 3. 検体摂取量

投与量(ppm)		30	300	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.86	18.3	198
	雌	1.84	18.5	199

飲水量；飲水量 (mL/rat/週) は各群雌雄10匹を対象にして、5、10および15週にそれぞれ1週間測定した。

飲水量には各群間に差は認められず、投与の影響はなかった。

血液学的検査；投与後26、52、78および104週に各群雌雄8~10匹を対象として腹部大動脈から採血し、下記の項目を測定した。抗凝固剤はEDTAを用いた。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分率、網状赤血球数およびプロトロンビン時間 (PT)

表4-aに対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

投与による影響は認められなかった。

投与26週時に雄の3000ppm群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCVおよびMCHが低値であったが、これらの変動は小さく、生理的変動の範囲内(表4-b)にあったことから、投与に関連しない変化と考えられた。また300ppmおよび3000ppm群雄で白血球数が低値であったが、用量依存性はなく、生理的変動の範囲内(表4-b)にあったことから、投与に関連しない変化と考えられた。

雌の投与群でプロトロンビン時間の短縮がみられたが、これ以降の測定時期に同様の変化がみられなかったため、投与の影響ではないと考えられた。

投与78週時に3000ppm群の雄で網状赤血球数が増加したが、散発的な変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

その他に認められた統計学的有意差は、用量依存性がみられないこと、変化の程度が小さいこと、あるいは関連する検査項目に変動がみられないこと、一過性の変化であることから投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 4-a. 血液学的検査結果

検査 時期	性 別	雄			雌		
		投与量(ppm)	30	300	3000	30	300
26 週	ヘマトクリット値			98↓			
	ヘモグロビン量			98↓			
	MCV			98↓↓			
	MCH			98↓↓			99↓↓
	白血球数		74↓↓	84↓			
	網状赤血球数					119↑	
	PT				96↓	96↓↓	94↓↓
52 週	ヘマトクリット値	98↓	98↓		92↓↓		
	ヘモグロビン量				93↓↓		
	赤血球数				93↓↓		
	MCV		98↓↓			99↓↓	98↓↓
	MCH	101↑↑					97↓↓
	MCHC	102↑↑				101↑↑	
	白血球数						126↑↑
78 週	PT	103↑		104↑↑		96↓↓	
	MCHC	103↑				101↑↑	
	網状赤血球数			133↑↑			
104 週	PT			91↓			90↓
	MCH	105↑					
	MCHC	103↑↑		103↑↑			98↓↓

表中の数値は対照群に対する変動率(%)で示した統計解析; 多重比較検定、↓: p<0.05, ↑↑↓: p<0.01

表 4-b. 雄の 26 週時におけるヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCV、MCH
および白血球数の検査値

項目	0 ppm	30 ppm	300 ppm	3000ppm	背景データ
ヘマトクリット値 (%)					n=20 44.7 ± 1.1
平均値 ± S.D.	44.6 ± 0.7	44.6 ± 0.6	44.4 ± 0.7	43.7 ± 0.9↓	
個体値 最小	43.4	43.8	43.4	42.0	
個体値 最大	45.5	45.3	45.4	44.7	
ヘモグロビン量 (g/dL)					n=20 15.8 ± 0.3
平均値 ± S.D.	15.8 ± 0.2	16.0 ± 0.2	15.9 ± 0.3	15.5 ± 0.3↓	
個体値 最小	15.4	16.0	15.5	14.8	
個体値 最大	16.2	16.4	16.4	15.8	
MCV (μm ³)					n=20 49.4 ± 0.7
平均値 ± S.D.	49.8 ± 0.4	49.5 ± 0.6	49.5 ± 0.4	48.9 ± 0.4↓↓	
個体値 最小	49.3	48.6	48.9	48.2	
個体値 最大	50.6	50.6	50.0	49.6	
MCH (pg)					n=20 17.5 ± 0.3
平均値 ± S.D.	17.7 ± 0.3	17.8 ± 0.2	17.8 ± 0.2	17.4 ± 0.2↓↓	
個体値 最小	17.0	17.4	17.5	17.2	
個体値 最大	17.9	18.2	18.0	17.7	
白血球数 (10 ³ /mm ³)					n=20 4.8 ± 1.2
平均値 ± S.D.	5.0 ± 0.7	4.7 ± 0.5	3.7 ± 0.6↓↓	4.2 ± 0.6↓	
個体値 最小	4.0	4.1	2.6	3.2	
個体値 最大	5.8	5.4	4.7	5.3	

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

生化学検査；投与52、78および104週後に各群雌雄各8～10匹を対象にして、腹部大動脈から血液を採取し、得られた血清を用いて以下の項目を測定した。

ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、グルコース、尿素窒素 (BUN)、尿酸、総コレステロール、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸トランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、コリンエステラーゼ、乳酸脱水素酵素 (LDH)、A/G比

表5に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

投与の影響として、3000ppm群雄で総タンパク、アルブミンおよびクレアチニンの低値が、また104週時にはBUNおよびコレステロールが高値を示し、栄養吸収並びに腎機能の低下が示唆された。

300および3000ppm群雌で、グルコースが高値であり、尿酸およびA/G比が低値であった。

3000ppm群雌雄でAST、ALT、ALPおよびLDHが、300ppm群雌でASTおよびALTが低値を示した。これら低値を示した酵素は逸脱酵素であり、毒性を示唆する方向とは逆を示していることから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

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。

また、病理組織学的に投与に関連した器質的変化は認められなかった。
 その他に認められた統計学的有意差は、用量依存性がみられないこと、変化の程度が小さいこと、あるいは関連する検査項目に変動がみられないこと、一過性の変化であることから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 5-a. 生化学的検査結果

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
26 週	ナトリウム			99↓			
	カリウム				107↑	111↑	107↑
	カルシウム	104↑			92↓		
	無機リン	90↓					
	グルコース					111↑	112↑
	尿酸			120↑			
	クレアチニン		94↓	95↓			
	総コレステロール						112↑
	総タンパク			94↓			
	アルブミン			98↓	103↑		
	A/G 比						91↓
	総ビリルビン		91↓		121↑	119↑	
	ALP		90↓	86↓			79↓
	AST(GOT)			33↓		67↓	63↓
	ALT(GPT)			33↓		59↓	54↓
	LDH			69↓	36↓		61↓
	GGT	50↓					133↑
コリンエステラーゼ*			87↓				
52 週	ナトリウム			100↓			
	カリウム			102↑			
	クロール						99↓
	カルシウム			96↓	97↓		
	グルコース			90↓		117↑	121↑
	尿酸		83↓		85↓	77↓	69↓
	クレアチニン			88↓	105↑		105↑
	総コレステロール					89↓	
	総タンパク			95↓	93↓	93↓	
	アルブミン	103↑		95↓	93↓	96↓	
	A/G 比	109↑					
	ALP			89↓			
	AST(GOT)			47↓		71↓	55↓
	ALT(GPT)			49↓		68↓	55↓
	LDH			62↓	39↓		47↓
	GGT	75↓					133↑
	コリンエステラーゼ*				89↓	91↓	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) で示した
 統計解析：多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

表 5-b. 生化学的検査結果

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
78 週	カリウム			104↑			96↓↓
	カルシウム	106↑↑		94↓↓			
	無機リン			111↑			
	クレアチニン			86↓↓			
	総コレステロール		84↓				120↑↑
	総タンパク			95↓↓			
	アルブミン			97↓			
	A/G 比					92↓↓	87↓↓
	総ビリルビン			76↓↓			
	ALP			70↓↓			
	AST(GOT)			62↓↓			
	ALT(GPT)			59↓↓			63↓↓
	LDH			68↓↓			
104 週	グルコース						122↑
	BUN			225↑			
	総コレステロール			141↑			
	総タンパク			93↓↓			
	アルブミン			91↓↓			
	LDH					66↓↓	
	GGT						167↑↑

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) で示した
統計解析 ; 多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

尿検査 ; 投与後26、52、78および104週に各群8~10匹の24時間尿を採取し、以下の項目
について検査した。

尿量、色調、濁度、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリ
ルビン、比重および沈渣

表 6-a に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた定量検査結果を、表 6-b
に定性検査結果を示した。

3000ppm群の雄で104週時に尿量増加と比重の低下が認められ、同群雌で78およ
び104週時に潜血反応および尿沈渣 (赤血球) 陽性例数が増加した。

表6-a. 尿検査 (定量検査結果)

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄			雌		
		30	300	3000	30	300	3000
52 週	尿比重		100↓				
104 週	尿 量			213↑↑			
	尿比重			98↓↓		101↑	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) で示した
統計解析 ; 多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

表6-b. 尿検査（定性検査結果）

検査 時期	性 別	雄				雌			
		投与量(ppm)				投与量(ppm)			
		0	30	300	3000	0	30	300	3000
78 週	検査動物数	8	10	10	10	10	8	9	10
	潜 血								
	陰性	8	10	10	9	10	7	9	4
	+				1				1
	++						1		0
	+++							1	5
104 週	尿沈渣（赤血球）								
	陰性	7	7	7	8	9	7	5	2
	+	1	2	2		1	1	3	1
	++								
	+++		1	1	2			1	7
	検査動物数	10	10	10	9	10	10	10	10
104 週	潜 血								
	陰性	9	9	10	9	8	9	9	4
	+	1	1			1	1	1	3
	++				1				2
	+++					1			1
	尿沈渣（赤血球）								
陰性	9	7	9	9	8	7	9	4	
+	1	3	1	1		2			
++							1		
+++					2	1		6	

臓器重量；投与後26、52、78週の間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として、剖検後、以下の臓器重量を測定した。また、相対重量（体重比）を算出した。脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、下垂体および甲状腺（投与後52および104週）

表7に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

投与による影響として、雄では、3000ppm群で肝臓および腎臓の絶対重量と体重比、脾臓の体重比（52週、78週）、副腎の絶対重量と体重比（78週）が増加した。雄の300ppm群では、腎臓の絶対重量（26週）および体重比（26週、104週）、肝臓の体重比（104週）、脾臓および副腎の絶対重量と体重比（78週）が増加した。

雌では、3000ppm群で肝臓の絶対重量（26週、52週）および体重比（26週、52週、104週）、腎臓の体重比（52週、78週、104週）、脾臓および心臓の絶対重量と体重比（26週）、副腎の絶対重量と体重比（52週）が増加した。

3000ppm群の雄では、脳（52週、78週、104週）、心臓（52週、78週、104週）、肺（78週、104週）、精巣（52週、104週）の体重比が増加し、3000ppm群雌では、脳（52週）、心臓（52週、104週）、肺（52週）の体重比が増加したが、これらは最終体重低下に起因した変化であった。

また、雄の3000ppm群で心臓の絶対重量（104週）、雌の3000ppm群で副腎の絶対重量（104週）に低下がみられたが、これは体重増加抑制に起因した変化であった。

26週時において、雄の投与群で副腎の体重比に統計学的有意差がみられたが、用量依存性のない変化であることから、投与の影響とは考えられなかった。

26週時において、雌の30および300ppm群で、心臓の絶対重量、肝臓の絶対重量と体重比、脾臓の絶対重量に統計学的有意差がみられたが、用量依存性のない変化であること、これ以後の測定時期に変動がみられないことから、投与に関連しない変化と考えられた。

52週時において、雌の30および300ppm群で、脳の体重比が高値を示したが、これは最終体重低下によるものであった。また、用量依存性がみられず、これ以後の測定時期に同様の変動がみられないことから、投与に関連しない変化と考えられた。

78週時において、雄の30ppm群で脾臓の絶対重量が増加したが、経時的な変動がなく、一過性の変化であったことから、投与に関連しない変化と考えられた。

その他に認められた統計学的有意差は、用量依存性がみられないこと、一過性の変化であることから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 7-a. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量(ppm)		30	300	3000	30	300	3000
26 週	最終体重							
	心 臓	絶対重量				108↑	106↑	108↑
		体重比						108↑
	肺	絶対重量					106↑	
		体重比						
	肝 臓	絶対重量			116↑	107↑	108↑	113↑
		体重比			119↑	104↑	105↑	114↑
	腎 臓	絶対重量		107↑	111↑		105↑	
		体重比		107↑	114↑			
	脾 臓	絶対重量				109↑	109↑	109↑
		体重比						108↑
	副 腎	絶対重量		109↑				
		体重比	115↑	115↑	115↑			

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す
統計解析；多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01

表 7-b. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄			雌		
	投与量(ppm)		30	300	3000	30	300	3000
52 週	最終体重				93↓	94↓↓	95↓	91↓↓
	脳	体重比			108↑	107↑	105↑	111↑
	心 臓	体重比			108↑			111↑
	肺	体重比		105↑				111↑
	肝 臓	絶対重量			110↑			108↑
		体重比			119↑			120↑
	腎 臓	絶対重量			110↑			
		体重比			119↑			113↑
	脾 臓	体重比			107↑			
	副 腎	絶対重量						111↑
体重比							127↑	
精 巢	体重比			109↑				
78 週	最終体重				94↓↓			
	脳	絶対重量					102↑	
		体重比			105↑			
	心 臓	絶対重量					108↑	
		体重比			107↑			
	肺	体重比			110↑			
	肝 臓	絶対重量			<108>			
		体重比			115↑			
	腎 臓	絶対重量			109↑			
		体重比			116↑			109↑
脾 臓	絶対重量	110↑	115↑					
	体重比		115↑	116↑				
副 腎	絶対重量		118↑	116↑				
	体重比		117↑	125↑				
104 週	最終体重		95↓		86↓↓			90↓↓
	脳	体重比			115↑			
	心 臓	絶対重量			95↓			
		体重比			111↑			110↑
	肺	体重比			114↑			
	肝 臓	絶対重量			108↑			
		体重比		112↑	125↑			116↑
	腎 臓	絶対重量			106↑			
		体重比		111↑	123↑			114↑
	副 腎	絶対重量						93↓
精 巢	体重比			129↑	—	—	—	

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す
 統計解析；多重比較検定、↑↓: p<0.05, ↑↑↓↓: p<0.01
 —；該当せず

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

肉眼的病理検査；投与後26、52、78週の間屠殺動物と試験終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として検査を行った。

104週時に雄の3000ppm群では、腎表面の細顆粒状が観察された。また、肝臓や脾臓の腫大も観察された。

その他に観察された所見はいずれも自然発生的変化であり、検体投与によるものではなかった。

表 8. 肉眼病理学的検査結果(104 週時屠殺動物)

性 別	雄				雌			
	0	30	300	3000	0	30	300	3000
投与量 (ppm)								
所見/検査動物数	43	42	44	40	37	36	40	39
腎臓：								
表面細顆粒状	0	3	6*	11**	2	1	2	4
肥大	0	2	1	2	0	1	1	0
黄色化	0	1	1	4	1	0	0	1
肝臓：								
腫大	0	3	4	3	0	1	0	1
脾臓：								
腫大	1	4	5	5	4	1	3	4

統計解析：Fisher's exact test, *:p<0.05, **:p<0.01 (申請者が実施)

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、重量測定臓器並びに脊髄、眼、唾液腺、胸腺、肺と付属した気管支、気管、胃、大腸、小腸、脾、膀胱、前立腺、子宮（体部および頸部）、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、大腿骨、大腿筋、皮膚、大動脈、坐骨神経、乳腺および肉眼的病変部について、病理標本作製し、鏡検した。

非腫瘍性病変：

表 10 に観察された主な非腫瘍性病変を示した。

腎臓： 雄の腎臓にみられた所見を表 9A にまとめた。

雄では、糸球体硬化、線維化およびネフローシスの発生が対照群も含めた全投与群で高頻度に認められ、対照群との比較では 300ppm および 3000ppm 群にお

いて統計学的に有意であったことから投与に関連した変化と考えられた。

糸球体硬化と線維化を含むネフローシス様病変は、糸球体と尿細管の進行性の変性病変で雄ラットに自然発生する慢性腎症とみなした。

30ppm 群では糸球体硬化のみに統計学的有意がみられたが、試験施設の背景データの範囲内であった。なお、線維化やネフローシスの発生頻度増加はみられなかった。

再生上皮の発生も対照群を含め全投与群で観察されたが、用量依存性はなかった。

表 9A. 雄の腎臓所見

性 別	雄				背景データ ^a (引用試験数：15)
	投与量 (ppm)	0	30	300	
検 査 動 物 数	80	80	80	80	
糸球体硬化					
途中死亡動物	1	5	3	7*	376/563 (66.8%) 最高発生率：97.6%
104 週最終屠殺動物	12	18	25**	35**	
78 週時屠殺動物	4	6	3	6	
52 週時屠殺動物	1	0	1	1	
26 週時屠殺動物	0	0	0	0	
全 動 物 (%)	18 (22.5)	29* (36.3)	32* (40.0)	49** (61.3)	
線維化					
途中死亡動物	1	2	3	5	404/563 (71.8%) 最高発生率：97.2%
104 週最終屠殺動物	10	15	27**	34**	
78 週時屠殺動物	0	2	1	2	
52 週時屠殺動物	0	0	0	0	
26 週時屠殺動物	0	0	0	0	
全 動 物 (%)	11 (13.8)	19 (23.8)	31** (38.8)	41** (51.3)	
ネフローシス					
途中死亡動物	6	6	5	10	414/563 (73.5%) 最高発生率：97.4%
104 週最終屠殺動物	29	34	42**	37**	
78 週時屠殺動物	8	9	10	10	
52 週時屠殺動物	10	8	10	10	
26 週時屠殺動物	10	9	9	10	
全 動 物 (%)	63 (78.8)	66 (82.5)	76** (95.0)	77** (96.3)	
再生上皮					
途中死亡動物	1	1	0	1	514/563 (91.3%) 最高発生率：100%
104 週最終屠殺動物	15	13	24	11	
78 週時屠殺動物	7	8	8	10	
52 週時屠殺動物	6	3	8	9	
26 週時屠殺動物	2	1	2	3	
全 動 物 (%)	31 (38.8)	26 (32.5)	42 (52.5)	34 (42.5)	

統計解析：Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

a：109 週齢計画屠殺動物、1988 年～1992 年に試験が終了したものを引用

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。

肝臓： 3000ppm 群雌雄で脂肪変性の発生頻度が減少し、対照群との比較で統計学的有意であった（表 9B）。雄では 104 週最終屠殺動物、雌では 78 週時屠殺および 104 週最終屠殺動物で発生頻度が減少した。3000ppm 群の雌雄では、摂餌量低下に伴う体重増加抑制がみられていることから、肝臓脂肪変性の発生頻度減少はこの群の体重増加抑制に関連した変化と考えられた。

表 9B. 肝臓の脂肪変性

性 別	雄				雌			
	0	30	300	3000	0	30	300	3000
投与量 (ppm)								
動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
途中死亡動物	3	1	2	2	8	14	7	10
104 週最終屠殺動物	11	11	11	3*	33	32	29	25**
78 週時屠殺動物	3	5	2	1	7	6	7	0**
52 週時屠殺動物	0	0	0	1	5	0*	0*	0*
26 週時屠殺動物	0	0	0	0	0	0	0	0
全動物	17	17	15	7*	53	52	43	35**

統計解析：Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

肺では、3000ppm 群雄でうっ血の発生頻度が増加した。その発生例数は少数例であった。

心臓では、雄において、心筋の損傷（変性）および線維化が対照群に比べて多く発生し、ほとんどの動物で 104 週最終屠殺時に観察され、対照群との比較で統計学的に有意であった（表 9C）。これらの所見は自然発生病変として老齢の F344 系雄ラットに高頻度に発生する変化であり、試験施設の背景データの範囲内にあり（表 9C）、かつ、用量依存性がないことから、投与の直接的な影響ではないと考えられた。

表 9C. 雄の心臓所見

性別	雄				背景データ ^a (15 試験を引用)
投与量 (ppm)	0	30	300	3000	
検査動物数	80	80	80	80	
線維化					
途中死亡動物	2	3	4	2	283/563 (50.3 %)
104 週最終屠殺動物	7	26**	22**	24**	最高発生率 : 92.9 %
78 週時屠殺動物	0	0	0	1	
52 週時屠殺動物	0	0	0	0	
26 週時屠殺動物	0	0	0	0	
全動物 (%)	9 (11.3)	29** (36.3)	26** (32.5)	27** (33.8)	
心筋損傷					
途中死亡動物	3	3	3	2	74/563 (13.1 %)
104 週最終屠殺動物	10	16	24**	20**	最高発生率 : 67.4 %
78 週時屠殺動物	0	0	0	0	
52 週時屠殺動物	0	0	0	0	
26 週時屠殺動物	0	0	0	0	
全動物 (%)	13 (16.3)	19 (23.8)	27** (33.8)	22 (27.5)	

統計解析 : Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

a : 109 週齢計画屠殺動物、1988 年～1992 年に試験が終了したものを引用

骨髄の色素沈着の発生頻度は、雄の 300 および 3000ppm 群で増加し、対照群との比較で統計学的に有意であったが、用量依存性のない変化であったことから投与に関連した変化ではないと考えられた。

下垂体嚢胞の発生頻度は、対照群との比較において雌の 3000ppm 群で統計学的に有意であった。下垂体嚢胞は発生段階のラトケ嚢遺残に起因し、ラットに通常鏡検時に観察されるものであり、自然発生性と考えられる。したがって、投与に関連しない変化と判断した。

これ以外の所見にも対照群との比較で統計学的有意差がみられたが、これらの所見は通常加齢ラットで観察される変化であり、用量依存性もみられないことから投与に関連しない変化とみなした。

その他に観察された非腫瘍性病変は、F344 系ラットに通常観察される所見であり、それらの発現頻度、分布および組織型のいずれにも投与との関連を示唆するものではなかった。

腫瘍性病変：

表 11 に認められた全ての腫瘍性病変を示した。

腫瘍発生に検体投与による影響はなかった。

種々の良性および悪性の腫瘍が認められたが、それらの腫瘍はF344系ラットに通常認められる所見であり、特定の腫瘍性病変の発生率増加および発生時期の早期化を示すこともなかった。

以上の結果から、ラットに104週間混餌投与した慢性毒性試験の影響として、3000ppm群雄雌で体重増抑制がみられ、同群雄で総タンパク、アルブミンおよびクレアチニンの低値、BUNおよびコレステロールの高値、尿量増加と尿比重の低下、雌で潜血反応および尿沈渣（赤血球）陽性例数の増加がみられた。

300ppm以上の雌ではグルコースの高値、尿酸およびA/G比の低値が認められた。

臓器重量への影響は300ppm以上の雄で肝臓の体重比、腎臓の絶対重量と体重比、脾臓の体重比、副腎の絶対重量と体重比が増加し、3000ppm群雄で肝臓および脾臓の絶対重量が増加した。3000ppm群の雌では、肝臓の絶対重量および体重比、腎臓の体重比、脾臓および心臓の絶対重量と体重比、副腎の絶対重量と体重比が増加した。

病理組織学的所見として、300ppmおよび3000ppm群雄で慢性腎症が高頻度で観察された。

また、3000ppm群雄で肺のうっ血が観察された。肝臓では、3000ppm群雌雄で脂肪変性の発生頻度の減少が認められた、体重増加抑制に伴う二次的変化と考えられた。

従って、無毒性量は30ppm（雄：1.86mg/kg/day、雌：1.84mg/kg/day）であると判断される。

また、発がん性はないものとする。

表 10. 非腫瘍性病変 (1)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
26 週時 中間 屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	肺気腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	石灰沈着	1	0	0	0	10	10	10	10
		色素沈着	5	4	6	3	3	2	2	0
		再生上皮	2	1	2	3	0	0	0	0
		蛋白様円柱	1	0	0	1	0	0	0	0
		ネフローシス	10	9	9	10	0	0	0	0
	副腎	色素沈着	0	0	0	0	10	10	10	10
		空胞化	3	6	3	4	0	0	0	0
	肝臓	壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
		色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
		肉芽腫性炎症	0	0	0	1	1	4	0	4
		リンパ球集簇	0	0	0	0	1	1	0	1
		奇形結節	0	0	0	1	0	3	1	0
		胆管増生	2	4	1	2	1	0	0	0
	脾臓	変異細胞巢	0	0	0	0	0	1	0	0
		色素沈着	10	8	10	10	10	10	10	10
	リンパ節	色素沈着	0	0	0	0	4	3	3	1
		肉芽腫性炎症	2	0	1	0	4	3	2	2
	甲状腺	扁平上皮化生	1	0	0	0	0	0	0	0
骨髄	肉芽腫性炎症	0	0	0	0	5	2	2	3	
	色素沈着	0	0	0	0	0	1	1	0	
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	4	0	2	2	
下垂体	血管拡張	1	0	0	0	0	0	0	0	
52 週時 中間 屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肺	肺気腫	0	0	0	0	3	1	0	1
		肺胞細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		間質性肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓	肉芽腫性炎症	0	0	2	0	1	0	0	0
	腎臓	石灰沈着	0	0	0	0	10	10	10	10
		色素沈着	2	3	4	7*	10	10	10	7
		糸球体硬化	1	0	1	1	0	0	0	0
		再生上皮	6	3	8	9	0	0	1	1
		蛋白様円柱	8	4	10	10	1	0	0	4
		ネフローシス	10	8	10	10	0	0	0	0
	副腎	色素沈着	0	0	0	0	10	10	10	10
		空胞化	10	8	8	8	0	0	0	0
毛細血管拡張		0	0	0	0	0	1	2	2	

- : 対象臓器なし

統計解析 : Fisher's exact test, *p<0.05. (申請者が実施)

表 10. 非腫瘍性病変 (2)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
52 週 中 間 屠 殺	臓 器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	脂肪変性	0	0	0	1	5	0*	0*	0*
		壊死	0	0	1	0	1	0	1	0
		肉芽腫性炎症	0	0	0	0	1	5	3	7**
		リンパ球集簇	0	0	1	0	1	0	1	0
		奇形結節	0	0	0	0	1	0	0	0
		ペリオオシス様病変	0	0	0	0	1	0	0	0
		胆管増生	9	10	10	6	0	0	1	2
	脾臓	色素沈着	10	10	10	10	10	10	10	10
		赤血球増生	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓	腺房細胞萎縮	2	1	0	2	0	0	0	0
		導管増生	2	1	1	6	0	2	1	0
	リンパ節	肉芽腫性炎症	1	0	0	0	7	7	4	7
		色素沈着	0	0	0	0	3	4	1	4
		形質細胞増多症	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	扁平上皮化生	1	0	1	0	0	1	0	0
		C細胞過形成	1	0	1	0	4	0	0	0
		濾胞細胞過形成	1	2	1	0	0	0	0	0
	骨髄	肉芽腫性炎症	0	0	0	1	0	2	1	1
		過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	間細胞過形成	0	0	0	2	-	-	-	-
	卵巢	嚢胞	-	-	-	-	0	2	1	0
	下垂体	嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	3
		色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
血管拡張		0	1	0	0	0	0	1	1	
過形成		2	1	1	0	0	0	0	1	
78 週 中 間 屠 殺	臓 器	所見\検査動物数	8	10	10	10	10	8	9	10
	肺	肉芽腫性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
		肺気腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	心臓	線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	石灰沈着	0	0	0	0	10	8	8	10
		線維化	0	2	1	2	0	0	0	0
		色素沈着	6	9	5	7	10	7	9	8
		糸球体硬化	4	6	3	6	0	1	3	0
		再生上皮	7	8	8	10	2	1	5	3
		蛋白様円柱	8	9	10	10	9	7	8	10
ネフローシス		8	9	10	10	0	1	0	0	

-: 対象臓器なし

統計解析: Fisher's exact test, **p<0.01. (申請者が実施)

表 10. 非腫瘍性病変 (3)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
78 週 時 中 間 屠 殺	臓 器	所見\検査動物数	8	10	10	10	10	8	9	10
	副腎	色素沈着	0	0	0	0	10	8	8	10
		毛細血管拡張	0	0	0	0	2	0	1	4
		空胞化	1	5	0	5	4	4	6	5
		皮質過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
		髓質細胞過形成	1	0	2	0	0	0	0	0
	肝臓	脂肪変性	3	5	2	1	7	6	7	0**
		壊死	0	0	1	0	0	0	0	0
		色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
		肉芽腫性炎症	1	0	0	0	5	4	5	1
		リンパ球集簇	0	2	0	0	1	0	1	0
		奇形性結節	1	0	0	0	4	0	2	1
		ペリオース様病変	0	0	0	0	0	1	0	0
		胆管増生	7	8	7	3	0	3	0	2
	脾臓	肝細胞結節	0	0	0	0	0	0	0	1
		色素沈着	8	10	10	10	9	8	9	10
	膵臓 (外分泌)	赤血球増生	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞萎縮	1	1	0	1	0	0	0	0
	膵臓 (内分泌)	導管増生	1	2	4	1	3	1	0	0
		島細胞過形成	0	0	1	0	0	0	0	1
	リンパ節	色素沈着	0	0	0	0	1	3	0	5
		肉芽腫性炎症	0	0	0	0	1	0	3	2
		形質細胞増多症	2	1	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	扁平上皮化生	1	0	0	1	0	0	1	1
		C細胞過形成	0	1	2	0	2	1	1	1
		濾胞細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄	肉芽腫性炎症	0	0	0	0	1	0	1	1
		色素沈着	1	0	0	0	0	0	1	0
精巣	精子低形成	1	7*	5	3	-	-	-	-	
	間細胞過形成	6	8	6	9	-	-	-	-	
卵巣	嚢胞	-	-	-	-	1	1	1	2	
乳腺	過形成	0	0	0	0	0	1	1	0	
下垂体	嚢胞	0	1	0	0	4	3	5	3	
	色素沈着	1	0	0	0	0	0	3	0	
	血管拡張	0	0	1	2	4	3	1	1	
	過形成	2	0	2	4	2	0	1	1	

-: 対象臓器なし

統計解析: Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

表 10. 非腫瘍性病変 (4)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
104 週 時 最 終 屠 殺	臓 器	所見\検査動物数	43	42	44	40	37	36	40	39
	肺	肺気腫	0	0	0	0	0	0	0	1
		肉芽腫性炎症	0	2	1	2	0	1	0	0
		肺胞細胞過形成	0	0	1	0	2	1	0	2
		うっ血	0	0	2	4	0	0	0	0
	心臓	線維化	7	26**	22**	24**	2	4	2	2
		心筋損傷	10	16	24**	20**	0	0	0	0
	腎臓	石灰沈着	0	0	0	1	34	36	40	36
		線維化	10	15	27**	34**	0	0	0	0
		色素沈着	35	29	37	37	30	31	35	38*
		糸球体硬化	12	18	25**	35**	18	18	13	28*
		再生上皮	15	13	24	11	24	22	27	22
		蛋白様円柱	42	42	43	38	35	33	40	38
		ネフローシス	29	34	42**	37**	4	4	6	10
	副腎	色素沈着	2	2	2	0	37	35	38	39
		空胞化	12	9	14	9	22	15	16	25
		皮質過形成	1	1	4	2	2	2	1	2
		毛細血管拡張	0	0	0	0	1	2	0	5
		髓質細胞過形成	0	3	2	3	1	1	1	1
	肝臓	胆管増生	43	39	44	37	5	9	12	21**
		脂肪変性	11	11	11	3*	33	32	29	25**
		肉芽腫性炎症	0	1	0	1	14	17	18	17
		リンパ球集簇	1	0	1	0	2	0	1	1
		壊死	2	1	0	0	3	3	3	4
		色素沈着	0	0	0	0	3	0	1	3
		ペリオシス様病変	0	0	1	0	2	3	1	3
		奇形性結節	1	1	2	1	4	7	4	3
		変異細胞巢	1	0	0	2	0	1	1	0
肝細胞結節	0	0	4	2	1	0	0	2		
脾臓	色素沈着	39	41	43	38	35	35	37	37	
	過形成	22	20	23	17	2	2	0	1	
	萎縮	0	0	0	1	0	0	1	2	
	赤血球増生	1	0	3	1	0	0	0	0	
	顆粒球増生	1	0	0	1	0	0	0	0	
膵臓 (外分泌)	導管増生	11	5	8	15	1	2	4	5	
	腺房細胞萎縮	11	4	8	17	0	0	0	1	
膵臓 (内分泌)	島細胞過形成	3	2	6	1	0	1	0	0	
	好酸性細胞の出現	0	0	0	0	0	1	2	1	

統計解析: Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

表 10. 非腫瘍性病変 (5)

検査時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
104 週 最 終 屠 殺	臓器	所見\検査動物数	43	42	44	40	37	36	40	39
	胃	腺腔拡張	8	9	8	11	5	2	0	2
		浮腫	1	0	0	0	1	0	0	1
		線維化	0	0	0	0	1	1	0	2
		潰瘍	0	2	1	1	0	0	0	2
		角化亢進	1	0	0	3	0	1	2	1
	リンパ節	所見\検査動物数	41	42	44	40	37	36	40	39
		肉芽腫性炎症	7	3	5	3	1	0	0	1
		色素沈着	4	4	1	4	8	4	1*	7
		形質細胞増多症	15	18	26*	22	8	4	6	5
	甲状腺	所見\検査動物数	43	42	43	40	37	35	40	39
		C細胞過形成	9	15	13	9	8	8	5	5
		濾胞細胞過形成	1	4	1	2	1	0	0	2
	骨髄	所見\検査動物数	43	42	44	40	37	36	40	39
		肉芽腫性炎症	1	4	1	1	1	0	0	2
		色素沈着	0	2	9**	8**	2	0	1	2
		過形成	1	1	7*	2	0	0	0	0
	精巣	精子低形成	41	42	43	40	-	-	-	-
		間細胞過形成	5	1	4	2	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	37	36	40	39
嚢胞		-	-	-	-	1	1	4	1	
乳腺	所見\検査動物数	28	34	23	28	35	36	40	38	
	過形成	0	0	0	1	13	6*	3**	10	
下垂体	所見\検査動物数	43	42	44	39	36	36	39	39	
	色素沈着	4	7	4	2	9	9	5	9	
	血管拡張	11	13	13	11	19	21	21	18	
	過形成	11	6	9	5	14	16	11	9	
	嚢胞	0	2	1	2	0	6	5	8**	
途中死亡・ 切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	9	8	6	10	13	16	11	11
	肺	肉芽腫性炎症	0	1	0	0	0	0	1	0
		うっ血	0	4	0	6*	0	1	1	0
	心臓	線維化	2	3	4	2	1	1	2	0
		心筋損傷	3	3	3	2	0	0	0	0
		心室内腔拡張	4	3	1	2	0	0	0	0
	腎臓	石灰沈着	1	0	0	0	13	16	11	11
		線維化	1	2	3	5	0	0	0	0
		色素沈着	6	4	5	7	5	12	6	8
		糸球体硬化	1	5*	3	7*	3	7	0	2
		再生上皮	1	1	0	1	2	1	4	2
		蛋白様円柱	6	8	6	9	9	15	9	10
ネフローシス	6	6	5	10	1	1	1	2		

- : 対象臓器なし

統計解析 : Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

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

表 10. 非腫瘍性病変 (6)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中死亡・ 切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	9	8	6	10	13	16	11	11
	副腎	色素沈着	0	0	0	0	13	16	9	10
		空胞化	5	2	2	6	6	10	7	9
		皮質過形成	0	1	0	2	2	0	1	0
		毛細血管拡張	0	0	0	0	0	0	1	1
		髓質細胞過形成	0	0	1	0	0	0	0	1
	肝臓	脂肪変性	3	1	2	2	8	14	7	10
		壊死	1	0	0	1	1	1	1	4
		色素沈着	0	0	0	0	0	2	0	2
		肉芽腫性炎症	0	1	0	1	1	0	0	2
		奇形結節	0	1	0	0	0	2	3	0
		ペリオシス様病変	0	0	0	0	1	0	0	0
		胆管増生	4	7	6	8	2	6	1	1
		変異細胞巣 肝細胞結節	1 0	0 0	0 0	1 0	1 0	4 1	0 0	1 0
	脾臓	色素沈着	3	6	3	8	8	8	6	8
		過形成	1	1	3	1	0	3	0	0
		萎縮	0	0	0	3	0	1	0	1
		赤血球増生	1	1	1	0	1	0	0	0
		顆粒球増生	1	1	1	0	0	0	1	1
	膵臓 (外分泌)	腺房細胞萎縮	2	2	2	6	0	2	1	0
		導管増生	1	2	3	1	0	1	0	0
	膵臓 (内分泌)	島細胞過形成	0	2	0	2	0	0	0	0
		好酸性細胞出現	0	0	0	0	0	1	0	1
	胃	角化亢進	1	0	0	2	0	6*	1	1
		浮腫	1	1	1	2	1	2	2	0
		線維化	0	0	2	2	1	3	2	1
		潰瘍	0	1	2	0	1	2	3	1
		腺腔拡張	1	1	2	1	0	0	1	1
	リンパ節	色素沈着	1	2	0	2	1	3	0	2
		肉芽腫性炎症	1	0	0	0	2	0	0	1
		形質細胞増多症	1	1	3	1	2	1	1	1
	甲状腺	C細胞過形成	1	3	2	0	0	1	1	2
		濾胞細胞過形成	0	2	0	1	0	0	0	0
	骨髓	所見\検査動物数	9	8	6	10	13	15	11	11
		色素沈着	0	0	2	1	0	0	0	0
		線維化	0	0	0	0	1	0	0	2
過形成		2	0	2	2	0	0	0	1	

統計解析：Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

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

表 10. 非腫瘍性病変 (7)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
途中死亡・ 切迫屠殺	臓器	所見\検査動物数	9	8	6	10	-	-	-	-
	精巣	精子低形成	6	6	4	7	-	-	-	-
		間細胞過形成	0	2	0	5*	-	-	-	-
	卵巣	所見\検査動物数	-	-	-	-	13	16	11	11
		嚢胞	-	-	-	-	1	2	1	0
	乳腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	13	16	11	11
		過形成	0	0	0	0	0	3	1	0
	下垂体	所見\検査動物数	9	8	6	10	12	15	11	11
		嚢胞	0	0	0	0	2	3	2	3
		色素沈着	1	2	1	2	3	0	2	2
血管拡張		3	4	3	3	4	7	6	6	
	過形成	2	3	0	0	1	1	3	3	
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	肺	肺気腫	0	0	0	0	4	1	1	2
		肉芽腫性炎症	0	3	1	2	1	1	1	0
		肺胞細胞過形成	0	0	1	0	2	1	0	3
		うっ血	0	4	2	10**	0	1	1	0
	心臓	肉芽腫性炎症	0	0	2	0	1	0	0	0
		線維化	9	29**	26**	27**	3	5	4	2
		心筋損傷	13	19	27**	22	0	0	0	0
		心室内腔拡張	4	3	1	2	0	0	0	0
	腎臓	石灰沈着	2	0	0	1	77	80	79	77
		線維化	11	19	31**	41**	0	0	0	0
		色素沈着	54	49	57	61	58	62	62	61
		糸球体硬化	18	29*	32*	49**	21	26	16	30
		再生上皮	31	26	42	34	28	24	37	28
		蛋白様円柱	65	63	69	68	54	55	57	62
		ネフローシス	63	66	76**	77**	5	6	7	12
	副腎	色素沈着	2	2	2	0	80	79	75	79
		空胞化	31	30	27	32	32	29	29	39
		皮質過形成	1	2	4	4	5	2	2	2
		毛細血管拡張	0	0	0	0	3	3	4	12
		髓質細胞過形成	1	3	5	3	1	1	1	2
	肝臓	胆管増生	65	68	68	56	8	18*	14	26**
		脂肪変性	17	17	15	7*	53	52	43	35**
		肉芽腫性炎症	1	2	0	3	22	30	26	31
		リンパ球集簇	1	2	2	0	5	1	3	2
		壊死	3	1	2	1	5	5	5	8
		色素沈着	0	0	0	0	4	2	2	5
ペリオーシス様病変		0	0	1	0	4	4	1	3	
奇形性結節		2	2	2	2	9	12	10	4	
変異細胞巢		2	0	0	3	1	6	1	1	
肝細胞結節		0	0	4	2	1	1	0	3	

- : 対象臓器なし

統計解析 : Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

表 10. 非腫瘍性病変 (8)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	脾臓	色素沈着	70	75	76	76	72	71	72	75
		過形成	23	21	26	18	2	5	0	1
		萎縮	0	0	0	4	0	1	1	3
		赤血球増生	3	1	4	2	1	0	0	0
		顆粒球増生	2	1	1	1	0	0	1	1
	脾臓 (外分泌)	導管増生	15	10	16	23	4	6	5	5
		腺房細胞萎縮	16	8	10	26	0	2	1	1
	脾臓 (内分泌)	島細胞過形成	3	4	7	3	0	1	0	1
		好酸性細胞出現	0	0	0	0	0	2	2	2
	胃	腺腔拡張	12	11	15	15	7	6	2	6
		角化亢進	2	0	0	5	0	7*	3	2
		浮腫	2	1	1	2	2	2	2	1
		線維化	0	0	2	2	2	4	2	3
		潰瘍	0	3	3	1	1	2	3	3
	リンパ節	色素沈着	5	6	1	6	17	17	5**	19
		形質細胞増多症	18	20	29*	24	10	5	7	7
		肉芽腫性炎症	11	3*	6	3*	15	10	9	13
	甲状腺	扁平上皮化生	3	0	1	1	0	1	1	1
		C細胞過形成	11	19	18	9	14	10	7	8
		濾胞細胞過形成	3	8	2	3	1	0	0	2
	骨髓	肉芽腫性炎症	1	4	1	2	7	4	4	7
		色素沈着	1	2	11**	9**	2	1	3	2
		線維化	0	0	0	0	1	0	0	2
		過形成	3	1	9	5	0	0	0	1
	精巣	精子低形成	48	55	52	50	-	-	-	-
		間細胞過形成	11	11	10	18	-	-	-	-
卵巢	嚢胞	-	-	-	-	7	6	9	5	
乳腺	過形成	0	0	0	1	13	10	5*	10	
下垂体	嚢胞	0	3	1	2	6	12	12	17*	
	過形成	17	10	12	9	17	17	15	14	
	血管拡張	15	18	17	16	27	31	29	26	
	色素沈着	6	9	5	4	12	9	11	11	

*: 対象臓器なし

統計解析: Fisher's exact test, *p<0.05, **p<0.01. (申請者が実施)

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

表 11. 腫瘍性病変(1)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
52 週時 中間 屠殺	臓器	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	副腎	褐色細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
78 週時 中間 屠殺	臓器	所見\検査動物数	8	10	10	10	10	8	9	10
	副腎	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	1	1	0
	皮膚	乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	間細胞腫 (B)	1	2	4	1	-	-	-	-
	子宮	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	1	0	1	1
		所見\検査動物数	0	0	0	0	3	6	2	4
	乳腺	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	1	2	3	1	1
104 週時 最終 屠殺	臓器	所見\検査動物数	43	42	44	40	37	36	40	39
	肺	肺胞上皮細胞腫 (M)	0	1	1	0	1	0	1	0
	腎臓	リンパ腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	褐色細胞腫 (B)	3	2	2	5	0	3	1	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	0
	脾臓	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	3	1	3	4
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	ラ氏島細胞腺腫 (B)	1	4	3	1	1	0	0	1
	胃	ポリープ (B)	0	0	0	0	0	0	0	2
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	小腸	ポリープ (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	41	42	44	40	37	36	40	39
	リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0
		所見\検査動物数	41	42	44	40	37	35	40	39
	涙腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0

-: 対象臓器なし

統計解析: Fisher's exact test で有意差なし (申請者が実施)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 11. 腫瘍性病変 (2)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
104 週 時 最 終 屠 殺	臓器	所見\検査動物数	43	42	43	40	37	36	40	39
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	3	2	5	2	1	2	3	3
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	2	0	1	0	2
		腺癌 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
		C細胞腺癌 (M)	0	0	4	0	0	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	43	42	44	40	37	36	40	39
		乳頭腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	1
		線維腫 (B)	1	2	2	3	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	3	6	8	2	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	間細胞腫 (B)	38	37	37	36	-	-	-	-
		所見\検査動物数	2	1	0	0	-	-	-	-
	精巣上体	中皮腫 (M)	2	1	0	0	-	-	-	-
		所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	舌	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		所見\検査動物数	-	-	-	-	37	36	40	39
	卵巣	セルトリ細胞腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
		子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	6	3	7	9
	子宮	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		所見\検査動物数	28	34	23	28	35	36	40	38
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	1	0	1	1	3	6	2
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0
		所見\検査動物数	43	42	44	39	36	36	39	39
	下垂体	腺腫 (B)	6	9	5	5	9	11	14	12
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		所見\検査動物数	1	2	1	0	1	2	1	0
原発部位 不明	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	所見\検査動物数	-	-	-	-	0	1	0	0	
腔	線維腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0	
	所見\検査動物数	1	2	2	5	0	0	0	1	
血液	白血病 (M)	1	2	2	5	0	0	0	1	
	所見\検査動物数	1	2	2	5	0	0	0	1	

-: 対象臓器なし

統計解析: Fisher's exact test で有意差なし (申請者が実施)

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 11. 腫瘍性病変 (3)

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000	
死 亡 切 迫 屠 殺	臓器	所見\検査動物数	9	8	6	10	13	16	11	11	
	副腎	褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	1	0	
	肝臓	肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	
	脾臓	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	7	8	5	5	
	膵臓	ラ氏島細胞腺腫 (B)	0	3	1	1	0	0	0	0	
	脳	星状膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	胃	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	
	小腸	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	2	2	1	2	0	0	0	1	
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	2	1	0	1	
	皮膚	血管腫 (B)		0	0	0	0	0	0	0	1
		線維腫 (B)		1	0	0	0	0	1	0	1
		乳頭腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)		0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性線維性組織球腫(M)		2	0	0	1	0	1	1	0
		所見\検査動物数	9	8	6	10	-	-	-	-	
	精巣	間細胞腫 (B)	5	2	4	2	-	-	-	-	
		所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	
	舌	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		所見\検査動物数	-	-	-	-	13	16	11	11	
	子宮	平滑筋腫 (B)		-	-	-	-	1	0	0	0
		線維腫 (B)		-	-	-	-	1	0	1	0
		子宮内膜間質ポリープ (B)		-	-	-	-	1	1	0	0
		所見\検査動物数	0	0	0	0	12	16	10	11	
	乳腺	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	2	
		所見\検査動物数	9	8	6	10	12	15	11	11	
	下垂体	腺腫 (B)		3	3	2	3	3	4	1	3
		腺癌 (M)		0	0	1	0	1	0	1	0
		所見\検査動物数	0	0	0	0	0	2	0	0	
	原発部位 不明	中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0	
		所見\検査動物数	9	8	6	10	13	16	11	11	
骨	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0		
	所見\検査動物数	5	1	1	2	0	3	2	0		
血液	白血病 (M)	4	1	0	2	0	3	2	0		
	所見\検査動物数	5	1	1	2	0	3	2	0		

- : 対象臓器なし

統計解析 : Fisher's exact test で有意差なし (申請者が実施)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

表 11. 腫瘍性病変 (4)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	肺	肺胞上皮細胞腫 (M)	0	1	1	0	1	0	1	0
	腎臓	リンパ腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎	褐色細胞腫 (B)	3	2	3	5	2	3	2	1
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	脾臓	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	11	9	8	9
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	ラ氏島細胞腺腫 (B)	1	7*	4	2	1	0	0	1
	脳	星状膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	1
		ポリープ (B)	0	0	0	0	0	0	0	2
	小腸	ポリープ (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ節	悪性リンパ腫 (M)	2	3	1	2	0	0	1	1
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	4	2	5	3	3	4	5	4
	甲状腺	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	3	0	1	0	2
		腺癌 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
		C細胞腺癌 (M)	0	0	4	0	0	0	0	0
	涙腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	血管腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	1
		線維腫 (B)	2	2	2	3	0	1	1	1
		乳頭腫 (B)	0	0	3	1	0	0	0	1
		角化棘細胞腫 (B)	3	6	9	3	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
		悪性線維性組織球腫 (M)	2	0	0	1	0	1	1	0
	精巣	間細胞腫 (B)	44	41	45	39	-	-	-	-
	精巣上体	中皮腫 (M)	2	1	0	0	-	-	-	-
	舌	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
	卵巣	セルトリ細胞腫 (B)	-	-	-	-	1	0	0	0
子宮	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	0	
	線維腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	0	
	子宮内膜間質ポリープ (B)	-	-	-	-	8	4	9	10	

- : 対象臓器なし

統計解析 : Fisher's exact test, *p<0.05. (申請者が実施)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

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

表 11. 腫瘍性病変 (5)

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投与量 (ppm)		0	30	300	3000	0	30	300	3000
全 動 物	臓器	所見\検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80
	乳腺	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維腺腫 (B)	0	1	0	1	2	4	6	4
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	2	0	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	9	12	7	9	14	18	16	16
		腺癌 (M)	0	0	1	0	1	1	1	0
	原発部位 不明	中皮腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膈	線維腫 (B)	-	-	-	-	0	1	0	0
	骨	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
血液	白血病 (M)	5	3	2	7	0	3	2	1	
合 計	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80
	腫瘍数	良性	67	74	81	72	35	38	42	45
		悪性	13	10	13	12	14	17	16	14
	腫瘍総数		80	84	94	84	49	55	58	59
	担腫瘍動物数	良性	31	23	23	33	23	22	24	24
		悪性	21	27	30	21	11	15	15	16
担腫瘍動物数		52	50	53	54	34	37	39	40	

- : 対象臓器なし

統計解析 : Fisher's exact test で有意差なし (申請者が実施)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍