

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

(5). 90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-20)

試験機関: ハルティス グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年: 1998年

[GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物: Wistar (HanIbm:WIST (SPF)) ラット、約6週齢、1群雌雄各10匹

対照群および最高投与群 (15000ppm 群) については、4週間の回復試験群 (1群雌雄各10匹) を設けた。

開始時体重 雄; 98.04~137.4g、雌; 91.23~120.8g

試験期間: 投与期間 (13週間) 1997年6月10日~1997年9月9/10日

回復期間 (4週間) 1997年9月9/10日~1997年10月7日

投与方法: 検体を飼料中に0、30、300、3000、7500および15000ppmの濃度で混和し、3か月間にわたって随時摂食させた。さらに、対照群と15000ppm群の回復試験群には基礎飼料を4週間投与した。検体混入飼料は1か月毎に調製した。

〈投与量の設定根拠〉

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。

試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を1日2回観察した。

試験期間中死亡例は認められなかった。

一般状態；全動物について一般状態を毎日観察した。

検体投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を毎週1回測定した。

投与による体重変化への影響は認められなかった。

飼料摂取量および食餌効率；飼料摂取量を毎週1回測定し、食餌効率を算出した。

検体投与による飼料摂取量および食餌効率へ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（有効成分含有量の分析をもとに補正した値）は、下表の通りであった。

投与量 (ppm)		30	300	3000	7500	15000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	2.49	23.8	242	602	1167
	雌	2.59	25.5	265	633	1265

摂水量；摂水量を毎週1回測定した。

検体投与による摂水量への影響は認められなかった。

血液学的検査；投与終了時および回復期間終了時に全生存動物を対象として、キャピラリーチューブを用いて眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目を測定した。

血球数測定用には EDTA を、凝固検査用には 3.8%クエン酸ナトリウムを、メトヘモグロビン測定にはヘパリンを抗凝固剤として用いた。

赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積 (MCV)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、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)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間（活性値で表した）、メトヘモグロビン濃度および網状赤血球数

表1に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

プロトロンビン活性の低下(時間表示では延長)が3000ppm以上の雄に、血小板数の増加が7500ppm群雄および15000ppm群雌雄に認められた。これらの変化については、回復期間終了時では15000ppm群雄で血小板数の軽度増加がみられたものの、その他の変化には回復がみられた。

雄では、平均赤血球数の減少(300ppm群)、HDWの増加(7500ppm群)、メトヘモグロビン濃度の減少(300ppm以上)、好酸球数の増加(3000ppm以上)、単球数の増加(7500ppm以上)、白血球数、好中球数およびリンパ球数の軽度な増加(15000ppm群)がみられ、雌では、白血球数の増加(3000ppm以上)、好塩基球の増加(30ppmおよび3000ppm群)、リンパ球数および単球数の増加(7500ppm以上)、好酸球比の減少(7500ppm群)、メトヘモグロビン濃度の増加(3000ppm以上)がみられた。しかしながら、これらの変化は、軽度であることおよび用量相関性がみられないことから投与に関連した変化ではないと判断した。

[申請者注]:

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

表 1. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		30	300	3000	7500	15000	30	300	3000	7500	15000
14 週 時	赤血球数		95 -								
	ヘモグロビン濃度	97 -	96 ↓ -	96 -	94 ↓ -	95 ↓ -					
	ヘマトクリット値	96 ↓ -	95 ↓ -	97 -	95 ↓ -	96 ↓ -					
	MCV				96 -	96 ↓ -					
	RDW					109 ↑ +					
	MCH				95 -	96 ↓ -					
	HDW				109 +						
	網赤血球数				124 ↑ +	121 ↑ +					
	白血球数					127 ↑ +		146 ↑	140 +	129 ↑ +	
	好中球数					124 +					
	好酸球比									73 -	
	好酸球数			142 ↑ +	151 ↑ +	166 ↑ +					
	好塩基球数						400 ↑		500 ↑		
	リンパ球数					126 +				148 ↑ +	132 ↑ +
	単球数					162 ↑ +	126 +			157 +	137 ↑ +
	血小板数					126 ↑ +	122 ↑ +				111 ↑ +
プロトロンビン活性			78 ↓ -	70 ↓ -	70 ↓ -						
メトヘモグロビン濃度		83 -	83 -	83 ↓ -	83 ↓ -			120 ↑ +	120 +	120 ↑ +	
回 復 群	ヘモグロビン濃度	-	-	-	-	95 ↓ -	-	-	-	-	
	ヘマトクリット値	-	-	-	-	95 -	-	-	-	-	
	血小板数	-	-	-	-	114 +	-	-	-	-	

統計：Lepage の検定、↑ ↓ ; p<0.01 Jonckheere の検定、+、- ; p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

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

血液生化学的検査；血液学的検査と同一時期および同一動物から得られた血漿（抗凝固剤としてヘパリンを使用）を用いて以下の項目について検査した。

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、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/GOT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT/GPT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ活性（GGT）

表 2-a に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示す。

血漿タンパク濃度(総タンパク、アルブミンおよびグロブリン)の増加が、雄の 3000ppm 以上の投与群および雌の 15000ppm 群に、A/G 比の減少が雄の 3000ppm 以上の投与群に認められた。さらに、3000ppm 以上の雌雄でクレアチニンの減少、並びにコレステロール、カルシウムおよび無機リンの増加が認められた。また、雄の 3000ppm 以上の投与群でトリグリセリドの軽度増加および GGT の上昇が認められた。

これらの変化は、4 週間の回復期間後の測定時には 15000ppm 群雄のコレステロールを除き、対照群とほぼ同等であり、回復がみられた。

その他に統計学的に有意な変化として、雄では、尿素的減少とコレステロールの増加（300ppm 群）、グルコースおよびナトリウムの増加（15000ppm 群）、クロールの減少（7500ppm および 15000ppm 群）が、雌ではトリグリセリドの増加（300ppm および 15000ppm 群）、ビリルビンの増加（7500ppm 群）、ナトリウムの増加（15000ppm 群）が認められた。しかしながら、これらの変化は、軽度であることおよび用量相関性がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

[申請者注]：

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 2-a. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	30	300	3000	7500	15000	30	300	3000	7500
14 週 時	グルコース					111 +					
	尿素		91 -								
	クレアチニン			84 ↓ -	84 ↓ -	86 ↓ -			(89)	89 -	89 -
	総ビリルビン									121 +	
	総タンパク			109 ↑ +	115 ↑ +	114 ↑ +					106 ↑ +
	アルブミン			106 ↑ +	111 ↑ +	110 ↑ +					107 ↑ +
	グロブリン			112 ↑ +	118 ↑ +	117 ↑ +					105 ↑
	A/G 比			(94)	94 -	95 ↓ -					
	コレステロール		121 ↑ +	173 ↑ +	202 ↑ +	180 ↑ +			(124)	128 +	125 +
	トリグリセリド			(135)	209 ↑ +	133 +		124 +			125 ↑ +
	ナトリウム					101 ↑ +					101 ↑ +
	カルシウム			106 ↑ +	106 ↑ +	105 ↑ +			(103)	103 ↑ +	104 ↑ +
	クロール				98 -	98 ↓ -					
	無機リン			121 ↑ +	119 ↑ +	117 ↑ +			140 ↑ +	132 ↑ +	116 +
	AST (GOT)				70 ↓ -	76 ↓ -				63 ↓ -	61 ↓ -
	ALT (GPT)									47 ↓ -	41 ↓ -
	ALP										90 ↓ -
GGT			(153)	255 ↑	347 ↑ +						
回 復 群	コレステロール	-	-	-	-	131 +	-	-	-	-	
	ナトリウム	-	-	-	-	102 ↑ +	-	-	-	-	

統計：Lepage の検定、↑ ↓；p<0.01 Jonckheere の検定、+、-；p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

()内の数値は統計学的に有意ではないが減少又は増加傾向を示す (参考値)

表 2-b 雄のコレステロール値 (mmol/L) - 14 週時

投与量 (ppm)	背景値	0	30	300	3000	7500	15000
平均値	1.503	1.260	1.347	1.530	2.178	2.540	2.273
標準偏差 (S.D.)	0.350	0.184	0.146	0.208	0.353	0.631	0.434
範 囲	1.01-2.11 ^{a)}	0.835-1.520	1.220-1.670	1.250-1.850	1.710-2.680	1.650-3.725	1.740-3.335
対照群との比較 ^{a)} /L、J ^{d)}				↑ +	↑ +	↑ +	↑ +
対照群との比較 ^{b)} /kd ^{d)}					**	**	**
背景データとの比較 ^{b)} /kd ^{d)}					**	**	**

a) 試験報告書中で実施した検定

b) 追加実施した検定

c) 背景値 (N=406) の上限-下限 (5~95%)

d) 統計学的解析：J: Jonckheere の検定、+ p<0.01、L: Lepage の検定、↑ p<0.01

kd: Kruskal-Wallis + Dunn の多重比較検定、** p<0.01

表 2-c 300ppm 群、雄のコレステロール値 (nmol/L) および肝細胞肥大の個体別比較 - 14 週時

投与量 (ppm)	動物番号	血中コレステロール (nmol/L)	肝細胞肥大* (認められたグレード)
300	31	1.250	—
	32	1.550	—
	33	1.630	—
	34	1.790	—
	35	1.530	—
	36	1.850	—
	37	1.270	Grade 2
	38	1.540	—
	39	1.290	—
	40	1.600	—

* — ; 肝細胞肥大は認められず

尿 検 査 ; 投与終了時および回復期間終了時に全生存動物を対象として、一夜尿を採取し測定した。

色調、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球、白血球および尿沈渣

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す。

雄では、尿中白血球数の増加が 3000ppm 以上の投与群に、尿中蛋白の軽度増加が 15000ppm 群に認められた。雌では、尿中白血球数の増加が 7500ppm 以上の投与群に、ウロビリノーゲンの増加が 15000ppm 群に認められた。

回復期間終了時の測定において、雄では尿中蛋白および白血球数の増加がみられたが、雌の変化には回復がみられた。

その他に、雄では尿量の増加と比重の減少 (7500ppm 群)、pH の上昇 (7500ppm および 15000ppm 群)、ビリルビンの減少 (3000ppm および 7500ppm 群) が、雌では尿量の減少 (15000ppm 群)、比重の減少および pH の上昇 (7500ppm 群) が認められた。しかしながら、これらの変化は、軽度であることおよび用量相関性がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

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. 尿検査

検査時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		30	300	3000	7500	15000	30	300	3000	7500	15000
14週時	尿量				147 ↑ +						63 ↓
	比重				98 ↓ -				99 ↓ -		
	尿 pH				106 ↑	105 ↑ +			116 ↑		
	蛋白					305 ↑ +					
	ウロビリノーゲン										1275 ↑
	ビリルビン			0 ^a ↓	0 ^a ↓ -						
	白血球			618 ↑	618 ↑ +	691 ↑ +			200 ↑	290 ↑ +	
回復群	蛋白	-	-	-	-	294 ↑ +	-	-	-	-	
	白血球	-	-	-	-	618 ↑ +	-	-	-	-	

Wilcoxon の検定、↑ ↓ ; p<0.01 Jonckheere の検定、+ ; p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

a : 測定値が 0 であるため計算不能

眼科検査 ; 試験開始前は全動物について、投与終了時および回復期間終了時には対照群と 15000ppm 群の動物を対象として両眼の眼科検査を実施した。
投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了時および回復期間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。

脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、精巣、卵巣、脾および甲状腺

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す。

肝の実重量および体重比の顕著な増加が 3000ppm 以上の投与群雌雄で認められた。

腎の実重量増加が 7500ppm 以上の投与群雄で、腎の体重比増加が 15000ppm 群雄および 7500ppm 以上の雌で認められた。

4 週間の回復期間終了時では、雄の肝実重量および体重比が対照群に比し高値 (統計学的有意差はみられない) であったが、雌の肝重量並びに雌雄の腎重量は対応する対照群の値と同等であり、回復がみられた。

雄の副腎において、3000ppm 群で実重量に、30 および 3000ppm 群で体重比に減少がみられたが、用量相関性がみられないこと、対応する病理組織学的変化がみられないこと、背景データの範囲内に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 4. 臓器重量

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)		30	300	3000	7500	15000	30	300	3000	7500
14 週 時	最終体重											
	肝	実重量			127 ↑ +	162 ↑ +	149 ↑ +			119 +	124 ↑ +	122 +
		体重比			124 ↑ +	149 ↑ +	145 ↑ ↓			115 ↑ +	125 ↑ +	126 ↑ +
	腎	実重量				115 ↓	112 +					
		体重比					108 +				116 ↑ +	109 +
	副腎	実重量			86 -							
体重比			81 -	84 -								
回 復 群	肝	実重量	-	-	-	-	(107)	-	-	-	-	
		体重比	-	-	-	-	(111)	-	-	-	-	

統計：Lepage の検定、↑ ↓；p<0.01 Jonckheere の検定、+、-；p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

()内の数値は統計学的に有意ではないが増加傾向を示す (参考値)

眼的病理検査；投与終了時および回復期間終了時の全動物を対象として実施した。

肝の腫大が雄の 7500ppm (7/10 例) と 15000ppm (5/10 例) に認められた。

その他に検体投与に関連する肉眼的病理所見は認められなかった。

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

脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、骨髄 (大腿骨)、気管、肺、心、大動脈、顎下腺、肝、脾、食道、胃、小腸 (十二指腸、空腸、空腸)、大腸 (盲腸、結腸、直腸)、パイエル板 (小腸、大腸)、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、子宮、膈、卵巢、下垂体、副腎、甲状腺 (上皮小体)、胸腺、末梢神経、脳 (髄質、橋、大脳および小脳皮質)、脊髄および肉眼的病変部

表 6 に投与に関連した病理組織所見の頻度とその程度を、表 7 にその他に観察された主な病理組織所見を示した。

腎：

尿細管萎縮の発現頻度の軽度増加が、投与終了時の 3000ppm 以上の投与群雄に認められ、回復期間終了時においても 15000ppm 群雄で発現頻度の軽度増加が認められた。また、回復試験終了時に、尿細管に円柱出現の発現頻度増加とその程度の増強が 15000ppm 群雄で認められた。

腎盂の拡張および移行上皮過形成の発現頻度増加が、15000ppm 群雄で投与終了時に認められた。腎盂の変化は、回復期間終了後では対照群と高用量群で差は認められなかった。

肝：

肝細胞肥大の発現頻度に有意な増加が、3000ppm 群雄と 7500 および 15000ppm 群雌雄認められた。雌の 300 および 3000ppm 群では発現頻度に増加傾向が認められた。

回復期間終了時には、雌雄とも対照群と高用量群との間で肝細胞肥大の発現頻度およびその程度に差は認められなかった。

脾：

髓外造血の発現頻度増加およびその程度の増強が、3000ppm 以上の投与群雌に認められ、3000ppm 群雄で発現頻度およびその程度に軽度増加が認められた。

さらに、ヘモシデリン沈着の発現頻度増加が 15000ppm 群雄で、その程度増強が 15000ppm 群雌で認められた。

回復期間終了後には、対照群と高用量群で髓外造血亢進およびヘモシデリン沈着の発現に差は認められなかった。

甲状腺：

甲状腺濾胞上皮の細胞肥大の発現頻度増加が 300ppm 以上の投与群の雄で、その程度増強が 7500 および 15000ppm 群の雄で認められた。

この甲状腺濾胞上皮の細胞肥大は、病理組織学的所見の表にはひとつの変化として記載してあるが、実際には形態学的に異なる 2 種類の変化が含まれている。

すなわち、ひとつは、軽微から中等度の肥大を示した動物でみられた濾胞上皮が拡大した通常にみられる形態であり、肥大した立方ないし円柱状の細胞を示し、細胞基底側に腫大した核を有していた。もうひとつは、各群雌雄数匹に認められた上皮の肥大（申請者注：

）であり、上皮細胞は腫大した立方あるいは円柱状の無構造の淡い細胞質を有し、核は小さく凝縮し細胞の頂部に存在していた。これらの形態学的特徴から本報告書では二つの変化を”肥大”として診断した。後者の変化(濾胞上皮細胞の空胞化)は、遺伝的な要因に基づく形態学的変化と思われ、おそらく通常にみられる肥大の形態とは異なる変化と考えられた。

回復期間終了時において、15000ppm 群雌雄で濾胞上皮細胞肥大の発現頻度に増加(2つのタイプの合計)がみられたが、濾胞上皮細胞の空胞化を除いた甲状腺濾胞上皮細胞肥大の発現頻度は、雌雄とも対照群と高用量群との間で同程度であったことから、回復試験群に観察された甲状腺濾胞上皮細胞肥大の頻度増加(2つのタイプの合計)は投与に関連した変化ではないと考えられた。

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

表 5-a. 甲状腺濾胞上皮細胞肥大の発現頻度とその程度

性別	雄						雌						
	0	30	300	3000	7500	15000	0	30	300	3000	7500	15000	
14週時	検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
	肥大												
	軽微	1	1	1	3	0	3	0	0	0	0	0	0
	軽度	1	1	4	5	5	2	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0
	合計	2	2	5	8*	8*	6	0	0	0	0	0	0
	空胞化	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	2タイプの合計	2	3	6	8*	8*	8*	0	0	0	0	0	0
回復群	検査動物数	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)
	肥大												
	軽微	0	-	-	-	-	2	0	-	-	-	-	0
	軽度	2	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0
	合計	2	-	-	-	-	3	0	-	-	-	-	0
	空胞化	0	-	-	-	-	2	0	-	-	-	-	2
	2タイプの合計	2	-	-	-	-	5	0	-	-	-	-	2

統計：Fisher's exact test、 *：p<0.05

-：該当せず

[申請者注]：

表 5-b. 甲状腺濾胞上皮細胞肥大の発現頻度とその程度

性別	雄						雌						
	0	30	300	3000	7500	15000	0	30	300	3000	7500	15000	
14週時	検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
	軽微	1	1	1	3	0	3	0	0	0	0	0	0
	軽度	1	1	4	5	5	2	0	0	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0
	合計	2	2	5	8*	8*	6	0	0	0	0	0	0
回復群	検査動物数	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)
	軽微	0	-	-	-	-	2	0	-	-	-	-	0
	軽度	2	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0
	合計	2	-	-	-	-	3	0	-	-	-	-	0

統計：Fisher's exact test、 *：p<0.05

-：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。

表 5-c. 甲状腺濾胞上皮細胞の空胞化の発現頻度

性 別		雄						雌					
投与量(ppm)		0	30	300	3000	7500	15000	0	30	300	3000	7500	15000
14 週	検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
	空胞化	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
回 復	検査動物数	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)
	空胞化	0	-	-	-	-	2	0	-	-	-	-	2
背景データ		0/20 ~ 5/20 (0 ~25%)						0/20 ~ 18/150 (0 ~12%)					

統計：Fisher's exact test で有意差なし

-：該当せず

大腸パイエル板：

15000ppm 群の雄数匹に投与終了時にリンパ球増生が認められた。しかし、小腸パイエル板および腸間膜リンパ節、並びにその他のリンパ組織に投与に関連した変化は認められなかった。したがって、この変化は自然発生的な変化であると考えられた。

その他に認められた変化は、通常自然発生的にみられる所見であり、その発生頻度および分布のいずれにも投与との関連を示唆するものではなかった。

表 6. 投与に関連した病理組織学的所見

検査 時期	性 別	雄						雌					
		投 与 量 (ppm)						投 与 量 (ppm)					
		0	30	300	3000	7500	15000	0	30	300	3000	7500	15000
	検 査 動 物 数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
14 週 時	腎 : 尿細管萎縮 (程度の平均)	2 1.0	3 1.7	3 1.7	4 1.8	6 2.0	5 1.8	8 1.8	6 1.3	9 1.7	6 1.3	9 1.8	7 2.0
	尿細管円柱出現 (程度の平均)	0	1 3.0	0	2 1.5	2 2.5	2 2.5	1 1.0	0	1 1.0	1 1.0	2 1.0	0
	腎盂の拡張 (程度の平均)	0	3 2.0	2 2.0	3 2.3	1 4.0	5 2.8	1 2.0	0	0	0	0	2 2.5
	移行上皮過形成 (程度の平均)	1 2.0	0	0	1 2.0	2 1.5	5 1.2	0	0	0	0	0	0
	肝 : 肝細胞肥大 (程度の平均)	0	0	1 2.0	5* 1.8	9** 2.0	10** 2.0	1 2.0	0	3 1.0	3 1.0	7** 1.7	7** 1.6
	脾 : 髄外造血亢進 (程度の平均)	6 1.7	7 1.3	8 1.9	10* 2.2	9 1.9	9 1.9	3 1.7	6 1.3	3 1.0	8* 1.4	9** 1.7	8* 2.0
	ヘモジデリン沈着 (程度の平均)	1 1.0	1 1.0	0	0	2 1.5	5 1.6	8 1.5	6 1.2	8 1.3	8 1.5	9 1.2	8 2.4
	甲状腺 : 濾胞上皮肥大 (程度の平均)	2 1.6	2 1.5	5 1.8	8* 1.6	8* 2.4	6 1.7	0	0	0	0	0	0
	濾胞上皮細胞空胞化	0	1	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	検 査 動 物 数	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)
回 復 群	腎 : 尿細管萎縮 (程度の平均)	3 1.0	-	-	-	-	5 1.6	0	-	-	-	-	0
	尿細管円柱出現 (程度の平均)	2 1.0	-	-	-	-	6 1.7	0	-	-	-	-	0
	腎盂の拡張 (程度の平均)	2 2.0	-	-	-	-	3 2.3	0	-	-	-	-	0
	移行上皮過形成 (程度の平均)	0	-	-	-	-	2 1.5	0	-	-	-	-	0
	肝 : 肝細胞肥大 (程度の平均)	3 1.0	-	-	-	-	4 1.0	0	-	-	-	-	1 1.0
	脾 : 髄外造血亢進 (程度の平均)	7 1.6	-	-	-	-	9 1.7	4 1.3	-	-	-	-	6 1.5
	ヘモジデリン沈着 (程度の平均)	5 1.2	-	-	-	-	5 1.4	10 2.2	-	-	-	-	10 2.0
	甲状腺 : 濾胞上皮肥大	2	-	-	-	-	3	0	-	-	-	-	0
	濾胞上皮細胞空胞化	0	-	-	-	-	2	0	-	-	-	-	2

統計 : Fisher's exact test, ** : p<0.01, * : p<0.05

- : 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。

表7. その他に認められた主な病理組織学的所見

検査時期	性別	雄						雌					
		投与量 (ppm)						投与量 (ppm)					
	検査動物数	0	30	300	3000	7500	15000	0	30	300	3000	7500	15000
		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
14週時	副腎：皮質脂肪化	2	1	1	2	1	2	0	0	0	0	0	0
	髓外造血亢進	0	0	1	0	0	1	0	1	2	2	1	1
	腋窩リンパ節：慢性反応性過形成	2	1	3	1	1	0	4	1	2	4	2	4
	骨髄：細胞増生	0	0	0	0	0	0	1	3	1	3	2	3
	精巣上体：炎症性細胞浸潤	2	0	1	1	0	3	-	-	-	-	-	-
	心：炎症性細胞浸潤	1	3	5	1	0	1	1	0	1	1	0	0
	腎：皮髓境界部鉍物沈着	0	0	0	0	1	0	10	10	10	10	10	10
	尿細管硝子滴沈着	6	5	7	6	7	6	0	0	0	0	0	0
	大腸パイエル板：リンパ球増生	0	0	1	1	1	3	0	0	1	0	0	0
	肝：グリコーゲン沈着	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1
	リンパ球・組織球浸潤	8	5	7	5	2	2	9	9	6	9	6	9
	単細胞壊死	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
	色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	肺：泡沫細胞出現	1	3	2	1	1	1	1	1	1	0	0	1
	出血	1	1	2	1	2	1	0	0	0	1	2	1
	骨化生	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
	腸間膜リンパ節：リンパ球増生	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	肥満細胞浸潤	1	1	2	0	0	2	2	0	2	0	0	1
	卵巣：卵巣囊拡張	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1
	前立腺：リンパ球浸潤	2	2	3	2	4	3	-	-	-	-	-	-
	慢性炎症	3	1	0	0	0	3	-	-	-	-	-	-
	腎盂：結石	1	1	3	2	1	2	0	0	0	1	0	0
	小腸パイエル板：鉍質沈着	4	0	2	0	3	1	1	2	3	0	2	2
	精巣：精細管萎縮	1	2	0	1	1	2	-	-	-	-	-	-
	胸腺：出血	0	1	1	1	2	0	1	0	0	0	1	0
	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	甲状腺：濾胞上皮拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	膀胱：リンパ球浸潤	0	0	0	1	3	1	0	0	0	0	0	0
沈殿物	1	3	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	
子宮：拡張	-	-	-	-	-	-	1	2	2	2	3	2	
回復群	検査動物数	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)
	腎：尿細管硝子滴沈着	3	-	-	-	-	3	0	-	-	-	-	0
	リンパ球浸潤	0	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0
	肝：グリコーゲン沈着	1	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0
	リンパ球/組織球浸潤	4	-	-	-	-	4	6	-	-	-	-	8
	腎盂：結石	0	-	-	-	-	2	0	-	-	-	-	0
	炎症性細胞浸潤	0	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0
甲状腺：濾胞上皮拡張	0	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0	

統計：Fisher's exact test で有意差なし

-：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。

以上の結果、本剤の3か月間飼料混入投与による亜急性毒性の影響として、血液学的検査では、3000ppm以上の投与群雄にプロトロンビン活性の低下（時間表示では延長）、7500ppm群雄および15000ppm群雌雄に血小板数の増加が、7500ppm以上の投与群雄にヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCVおよびMCHの低下と網赤血球数の軽度増加が、15000ppm群雄でRDWの増加が認められた。

生化学的検査では、3000ppm以上の投与群雄と15000ppm群雌で総タンパク、アルブミンおよびグロブリンの増加、3000ppm以上の投与の雄でA/G比の減少、3000ppm以上の雌雄でクレアチニンの減少、並びにコレステロール、カルシウムおよび無機リンの増加、3000ppm以上の雄でトリグリセリドの軽度増加およびγ-グルタミル トランスペプチダーゼ活性(GGT)の上昇が認められた。

尿検査では、3000ppm群雄と7500ppm以上の投与群雌雄に尿中白血球数の増加、15000ppm群雄に尿中蛋白の増加、15000ppm群雌でウロビリノーゲンの増加が認められた。

臓器重量では、3000ppm以上の投与群雌雄で肝の実重量および体重比の増加が、7500ppm以上の雄で腎実重量の増加、15000ppm群雄と7500ppm以上の雌で腎の体重比の増加が認められた。

病理組織学的所見として、雄の3000ppm以上の投与群で尿細管萎縮の頻度増加、雄の15000ppm群で腎盂の拡張と移行上皮過形成の頻度増加、300ppm群雌と3000ppm以上の投与群雌雄で肝細胞肥大の頻度増加とその程度の増強が、300ppm群の雄と3000ppm以上の投与群雌雄で脾の髓外造血亢進、15000ppm群雄で脾のヘモジデリン沈着の頻度増加、15000ppm群雌で脾のヘモジデリン沈着の程度増強が認められた。また、回復期間終了時に雄の15000ppm群で尿細管萎縮と尿細管円柱出現が認められた。

これらのことから、300ppm群で観察された変化（雌の肝細胞肥大、雄の脾髓外造血亢進）は最高投与量で完全に回復していること、影響の程度が小さいこと（発現頻度は低く、統計学的有意差もみられていない）を考慮して、無毒性量は300ppm（雄；23.8mg/kg/day、雌；25.5mg/kg/day）であると判断された。

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

2) ビーグル犬を用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-21)

試験機関：バルティス クロップ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：2000 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： ビーグル犬 (雄 27～28 週齢、雌 27～28 週齢)、1 群雌雄各 4 匹
開始時体重 雄；6.4～8.0 kg 雌；4.4～6.2 kg

試験期間： 投与期間 (13 週間) 1998 年 3 月 2 日～1998 年 6 月 4 日

投与方法： 検体を飼料に 0、50、1000 および 30000 ppm の濃度で混和し、1 匹当たり 1 日 300g を与え、90 日間にわたり投与した。検体混入飼料は、試験期間中に 3 回調製した。
飲料水は水道水を自由に摂取させた。

(投与量の設定根拠)

試験項目および結果：

死亡率； 毎日 (1 日 2 回) 観察した。

投与期間中に死亡例は認められなかった。

一般状態； 全動物について一般症状の観察を毎日実施した。

投与期間中、投与に関連した一般状態は観察されなかった。

体重変化；全動物の体重を週1回測定した。

30000ppm 群の雌雄で軽度な体重増加抑制がみられた。

50 および 1000ppm 群では雌雄とも投与に関連した体重変化は認められなかった。

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

いずれの投与群にも飼料摂取量および食餌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（有効成分含有量の分析を基に補正した値）は、表の通りであった。

表 1. 検体摂取量

投与量 (ppm)		50	1000	30000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.76	37.1	1130
	雌	2.11	44.6	1290

血液学的検査；投与開始前、投与7および13週時に一晚絶食した動物の頸静脈から採取した血液について以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、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)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間（活性値で表した）および網状赤球数

表2に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

血小板数の増加が30000ppm群の雌雄で、投与7週間後から試験終了まで認められ、雄3例と雌2例は対照群値の範囲を上回る値を示した。

雄の1000ppm群で血小板数の増加が13週時にみられが、これは個別別の値が投与開始前の値と同等であったことから（表3）、投与に関連した変化とは考えられなかった。

その他に認められた統計学的に有意な差は、用量相関性がみられないこと、もしくは変化の程度が小さいこと、関連する検査項目に変動がみられなかったことから、投与による変化とは考えられなかった。

表 2. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
		50	1000	30000	50	1000	30000
7 週 時	ヘモグロビン濃度	113 ↑	107 ↑				
	ヘマトクリット値	112 ↑				91 ↓	
	好酸球比					450 ↑ +	283 ↑
	好酸球数					429 ↑	
	血小板数			142 +			(126)
13 週 時	ヘモグロビン濃度	110 ↑					
	MCV			93 -			
	MCH					97 ↓	
	MCHC			102 ↑ +			
	HDW			113 +			
	白血球数					128 ↑	
	好酸球比					200 ↑ +	
	好酸球数					263 ↑ +	144 ↑
	好塩基球比	200 ↑	167 ↑				
	好塩基球数	167 ↑	167 ↑				
リンパ球数				80 ↓			
血小板数		133 ↑	150 ↑ +			(124)	

統計：Wilcoxon の検定、↑ ↓ ; p<0.04

Jonckheere の傾向検定、+ - ; p<0.01 (+は増加傾向を、-は減少傾向を示す。)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

()内の数値は統計学的に有意差はみられないものの増加傾向がみられた (参考値)

表 3. 雄の血小板数の経時的測定値 (単位 ; G/L)

投与量(ppm)	0	50	1000	30000	背景データ
投与前	267.5	261.0	285.0	282.3	291
	235.0~293.0	251.0~271.0	218.0~340.0	212.0~393.0	
7 週時	229.5	241.8	292.5	325.8+	224.0~385.0
	189.0~266.0	222.0~257.0	246.0~354.0	251.0~408.0	
13 週時	224.0	228.0	298.5+	336.0 ↑ +	255.5
	179.0~258.0	183.0~257.0	261.0~334.0	258.0~390.0	

統計：Wilcoxon の検定、↑ ↓ ; p<0.04, Jonckheere の傾向検定、+ ; p<0.01

上段は平均値、下段は測定値の範囲

血液生化学検査 ; 投与開始前、投与 7 および 13 週時に、一晚絶食した動物の頸静脈から採取し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、クロール、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST/GOT) 、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT) 、アルカリホスファターゼ (ALP) 、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ活性 (GGT) 、クレアチンキナーゼ

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

表4に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

30000ppm 群雌雄ではトリグリセリドの上昇が認められ、1000ppm 群雄では上昇傾向が認められた。

AST(GOT)とクレアチンキナーゼの軽度低下が、雌の30000ppm 群で認められた。これらの変化は、投与開始前の測定値と同程度であること(表5)、またAST(GOT)の低下については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。

その他に認められた統計学的に有意な差は、用量相関性がみられないこと、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から、投与に起因した変化ではないと考えられた。

表4. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (mg/kg)	雄			雌		
		50	1000	30000	50	1000	30000
7 週 時	グルコース					92 ↓	
	アルブミン						114 ↑
	グロブリン				84 ↓		
	A/G比				128 ↑		
	コレステロール				76 ↓		
	トリグリセリド		167 ↑	234 ↑+			214 ↑+
	リン脂質		116 ↑		81 ↓		
	クロール		98 ↓				
13 週 時	A/G比				110 ↑		
	コレステロール				80 ↓		
	トリグリセリド		(147)	218 ↑+			184 ↑+
	リン脂質		117 ↑		85 ↓		
	ナトリウム		98 ↓				
	クロール		99 ↓				
	無機リン			89 ↓			
	AST (GOT)						87 ↓
	ALT (GPT)					69 ↓	
	クレアチンキナーゼ						73 ↓

統計：Wilcoxonの検定、↑↓；p<0.04

Jonckheereの傾向検定、+；p<0.01（+は増加傾向を、-は減少傾向を示す）

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す

()内の数値は統計学的有意差はみられないものの増加傾向がみられた（参考値）

表 5. 雌の AST(GOT)とクレアチンキナーゼの測定値

投与量(ppm)	0	50	1000	30000	背景データ
AST(GOT) (U/L)					
投与前	27.90 19.9~35.1	31.58 27.8~34.0	32.13 25.7~38.7	26.05 23.1~30.2	32.90 24.6~43.3
7週時	29.99 24.35~35.2	37.46 22.95~52.0	29.53 24.8~35.8	29.05 25.5~30.6	
13週時	30.68 29.8~31.3	34.80 23.5~41.0	30.00 23.8~38.7	26.68 ↓ 24.8~29.3	32.45 21.6~44.35
クレアチンキナーゼ (U/L)					
投与前	279.0 160.0~500.0	193.6 165.4~257.1	182.8 142.9~232.0	193.5 154.0~246.3	276.6 186.6~459.4
7週時	266.5 181.7~359.0	433.7 175.5~963.4	223.7 204.0~245.1	273.3 155.8~341.3	
13週時	234.8 210.6~255.9	253.1 155.7~339.1	185.5 124.7~238.4	172.1 ↓ 135.6~198.9	199.4 104.9~292.6

統計：Wilcoxon の検定、↑ ↓ ; p<0.04

尿 検 査；投与開始前、投与 7 および 13 週時に、一晩絶食した動物からカテーテルを用いて採取した尿について、以下の項目を測定した。

色調、尿比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球、白血球および沈査

検体投与に関連した変化は認められなかった。

尿中赤血球数の低下が雌の 1000ppm 群で 7 週時に認められた。しかし 13 週時では対照群と比較して有意差がみられなかったこと、高投与量の 30000ppm 群で変動が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前、投与 13 週時に瞳孔反射、外観（結膜、強膜、角膜）、虹彩、水晶体、眼底および第三眼瞼（瞬膜）を検査した。

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

臓器重量；投与期間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、相対重量（体重比）も算出した。

最終体重、脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、卵巣、精巣、脾および甲状腺（上皮小体を含む）

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

表 6 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

肝の実重量および体重比に用量相関性のある増加が 1000ppm 群雄および 30000ppm 群雌雄に認められた。1000ppm 群雌においても肝実重量および体重比の増加傾向がみられた。

その他の臓器重量については対照群と比較して差がみられなかった。

表 6. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		50	1000	30000	50	1000	30000
肝	実重量		119 ↑	131 ↑+		(110)	135 ↑+
	体重比		122 ↑	138 ↑+		(111)	134 ↑+

統計：Wilcoxon の検定、↑↓； $p < 0.04$

Jonckheere の傾向検定、+-； $p < 0.01$ （+は増加傾向を、-は減少傾向を示す）

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示す

()内の数値は統計学的に有意差がみられないものの増加傾向がみられた（参考値）

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

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

皮膚、乳腺、脾、リンパ節（頸部、腸間膜、膝窩）、肋骨および軟骨、胸骨および骨髄、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、顎下腺、胆嚢、肝、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、膣、子宮、卵巣、卵管、下垂体、副腎、甲状腺および上皮小体、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼球および視神経、涙腺並びに肉眼的病変部

表 7 に認められた主な病理組織学的所見を示した。

投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

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

以上の結果、本剤を 13 週間ビーグル犬に混餌投与した場合、1000 および 30000ppm 群の雌雄で肝の実重量と体重比の増加、1000ppm 群雄および 30000ppm 群雌雄でトリグリセリドの上昇、30000ppm 群雌雄で軽度な体重増加抑制および血小板数の増加が認められた。

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

なお、投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

1000 および 30000ppm 群で認められた変化は軽度であることから、無毒性量は 30000ppm (雄 ; 1130 mg/kg/day、雌 ; 1290 mg/kg/day) であると判断された。

[申請者注] :

表 7. 主な病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
		0	50	1000	30000	0	50	1000	30000
投与量 (ppm)		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
検 査 動 物		(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
脾	鬱血	1	3	2	2	2	1	3	2
	ヘモジデリン沈着	2	0	0	2	2	1	0	1
	髓外造血充進	0	0	0	0	2	2	2	1
膝窩リンパ節	肉芽腫	0	0	0	0	0	0	0	1
唾液腺	リンパ球浸潤	1	0	2	1	2	0	0	0
空腸	腺拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
肝	グリコーゲンの沈着	4	4	4	2	4	4	3	1
	肝細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	1
	単細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
脾	単細胞壊死	4	1	2	3	2	2	2	1
	腺房細胞萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
肺	急性気管支肺炎	0	0	1	0	0	0	1	0
	肺胞浮腫	0	1	1	0	2	1	0	0
	泡沫細胞出現	0	1	0	1	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	2	1	1	0	2	0
腎	尿管好塩基性変化	0	0	1	0	0	0	2	0
	尿管拡張	2	0	0	2	0	0	0	0
	鉍質沈着	4	4	4	3	4	4	4	4
	尿管空胞化	0	0	0	0	0	0	0	2
精巣	精細管萎縮	1	0	0	1	-	-	-	-
	精子細胞巨細胞化	0	1	0	1	-	-	-	-
精巣上部	精子細胞巨細胞化	0	0	0	1	-	-	-	-
前立腺	腺拡張	0	4	1	1	-	-	-	-
	慢性炎症	1	0	2	1	-	-	-	-
臈	炎症性細胞浸潤	-	-	-	-	2	1	1	3
下垂体	発達性嚢胞	2	1	1	2	0	3	2	1
甲状腺	濾胞上皮嚢胞状拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
	鉍質沈着	0	0	1	1	0	0	0	0
	C-細胞過形成	0	0	0	0	1	1	0	1
上皮小体	発達性嚢胞	0	1	3	1	1	2	2	1
脳	リンパ球浸潤	0	0	1	0	1	1	1	3
坐骨神経	レノー小体	2	1	2	0	0	1	1	1
皮膚/皮下組織	炎症性細胞浸潤	0	1	2	0	1	2	2	1
	慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0

統計：Fisher's exact test で有意差なし

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

(6). 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験 (資料 No. T-22)

試験機関: シンジェンタ セントラル トキシコロジー ラボラトリー (英国)

報告書作成年: 2001 年 [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物 : Wistar ラット (Alpk:AP₅SD)、約 6 週齢、1 群雌雄各 12 匹

開始時体重 雄: 230~258g、雌: 164~218g

試験期間 : 投与期間 2000 年 12 月 12 日~2001 年 3 月 16 日

投与方法 : 検体を飼料中に 0、300、3000 および 15000ppm の濃度で混和し、90 日間にわたって随時摂食させた。検体混入飼料は 1 か月毎に調製した。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目および結果:

死亡率 ; 全動物について生死を 1 日 2 回観察した。
試験期間を通して死亡動物は観察されなかった。

一般状態 ; 全動物について一般状態を 1 日 2 回観察した。
投与に起因した一般状態は認められなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を毎週 1 回測定した。
雌の 15000ppm 群で投与第 3 週から投与終了時まで対照群に比して有意な体重増加抑制が認められた。
その他の投与群雌雄では投与に関連した体重変化は認められなかった。

飼料摂取量 ; 飼料摂取量を毎週 1 回測定した。
雌の 15000ppm 群で投与第 3 週から投与終了時まで対照群に比して有意な飼料摂取量の減少が認められた。

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

その他の投与群雌雄における飼料摂取量はそれぞれの対照群と同程度であり、投与の影響は認められなかった。

食餌効率；飼料摂取量と体重変化から食餌効率（体重変化量 g/100g 飼料）を算出した。

15000ppm 群の雌雄で対照群と比較して有意な食餌効率の低下が認められた。

その他の投与群雌雄の食餌効率は、それぞれの対照群と同程度であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 1 の通りであった。

表 1. 検体摂取量

投与量 (ppm)		300	3000	15000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	22.3	227.4	1140.0
	雌	24.7	247.9	1229.9

眼科検査；試験開始前の検査では全動物を対象として、投与終了時の検査では対照群および 15000ppm 群の動物を対象として実施した。

投与に起因した変化は認められなかった。

詳細な症状観察；試験開始前、投与第 2、5、9 および 14 週時に雌雄各群 12 匹について、以下の観察項目について検査した。

自律神経機能、痙攣、振戦あるいは異常な自発動作の発現頻度および程度、一般的刺激に対する反応の程度、平静時観察期間中の覚醒度または警戒性の程度、姿勢および歩行の異常、突発的な音に対する反応による聴覚試験、異常行動、常同行動、外観（るい瘦、脱水、被毛の変化、眼、鼻および口の周囲の赤色あるいは痂皮形成）、緊張低下あるいは緊張亢進、その他に観察される全ての症状

詳細な症状観察では、投与に関連した影響は認められなかった。

機能検査；試験開始前、投与第 2、5、9 および 14 週時に雌雄各群 12 匹について、以下の検査を実施した。

着地開脚幅測定、感覚機能試験（Tail-Flick 潜時：刺激からの尾回避時間）、筋力試験（前-後肢の握力測定）、自発運動量測定

着地開脚幅測定

投与に関連した影響は認められなかった。

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。

感覚機能試験 (Tail-Flick 潜時：刺激からの尾回避時間)

投与に関連した影響は認められなかった。

筋力試験 (前-後肢の握力測定)

後肢の握力試験では、雌雄ともいずれの検査時期においても投与の影響は観察されなかった。

前肢の握力試験において 15000ppm 群雄の 14 週時に軽度低下がみられたが、平均値および個別別の値が背景データの範囲内 (平均値：1146±321~1929±193、個別別値：675~2175) にあること、変動の程度が小さいことから投与に関連したものではないと考えられた。

300ppm 群雌では、14 週時の前肢握力で対照群に比してわずかな高値がみられたが、用量相関性がみられないことから投与に関連したものではないと考えられた。

表 2. 前肢の握力(g)---14 週時

性 別	雄				雌				
	0	300	3000	15000	0	300	3000	15000	
投与量(ppm)	0	300	3000	15000	0	300	3000	15000	
平均値	1500	1479	1494	1348 ↓	1219	1367 ↑	1331	1240	
標準偏差	178	185	187	203	176	158	112	210	
範囲	最小	1275	1175	1175	825	975	1175	1150	800
	最大	1950	1825	1775	1650	1500	1700	1575	1600

統計：Student の t 検定、↓；p<0.05

自発運動量の測定

雌雄とも投与の影響は認められなかった。

脳重量；投与終了時に雌雄各群 5 匹について脳重量を測定し、対体重比を算出した。

雌の 15000ppm 群で脳重量に軽度低下が認められたが、この群では体重増加抑制がみられていることからこれを反映した変動と考えられる。さらに変化の程度が軽度であること、体重比に変動がみられないことから毒性学的に意義のない変化と考えられる。なお、脳重量の平均値および個別別値は背景データの範囲内であった(表 3-b)。

表 3-a. 脳重量

性 別	雄			雌		
	300	3000	15000	300	3000	15000
脳						
重量						96 ↓
体重比						

統計：Student の t 検定、↓；p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

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-b. 雌の脳重量

投与量	0 ppm	300 ppm	3000 ppm	15000 ppm
平均値	2.01±0.07	1.96±0.06	1.97±0.06	1.93±0.04 ↓
範囲	1.933~2.082	1.903~2.043	1.884~2.037	1.888~1.988
背景データ (1993~2000年に実施した10試験) :				
平均値 (最小~最大) ; 1.93 ~ 2.03 範囲 ; 1.87 ~ 2.08				
統計 : Student の t 検定、↓ ; p<0.05				

肉眼的病理検査 ; 投与終了時に雌雄各 5 匹を対象として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。

神経系の病理学的検査 ; 対照群および 15000ppm 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 (前脳、大脳中心部を含む 7 部位、海馬、中脳、小脳、橋および延髄)、腓腹筋、視神経と網膜を含む眼球、脊髄の背根神経節、脊髄神経根 (神経線維の背側および腹側根を含む) および脊髄 (頸膨大および腰膨大) の縦断面についてはパラフィン包埋後 H/E 染色を、脊髄の横断面、近位の坐骨神経、近位と遠位の脛骨神経、第 4-第 6 の腰部神経根の横断/縦断面、第 4-第 6 腰部神経の背根神経節の縦断面についてはエポキシ樹脂包埋後、トルイジンブルー染色を施した。

神経系に認められた病理組織所見を表 4 に示した。

15000ppm 群雌雄における眼球、視神経、中枢および末梢神経の病理組織学的検査において、投与に関連した変化は認められなかった。

なお、雌雄とも高用量群では病理組織学的に投与に関連した神経系への影響がみられなかったことから、低、中用量における神経系の病理組織学的検査は実施しなかった。

表 4. 神経系に認められた病理組織学的所見

性 別	投 与 量 (ppm)	雄				雌			
		0	300	3000	15000	0	300	3000	15000
検 査 動 物 数		(5)	(-)	(-)	(5)	(5)	(-)	()	(5)
網 膜 :	ロゼット形成	0	-	-	0	1	-	-	0
	変性 (軽度)	0	-	-	0	1	-	-	0
近位坐骨神経 :	脱髄 (軽微)	2	-	-	2	0	-	-	2
近位脛骨神経 :	脱髄 (軽微)	2	-	-	3	0	-	-	0
脊髄神経根(腰部、背側+腹側根) :	脱髄 (軽微)	0	-	-	0	1	-	-	0

- : 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。

以上の結果、本剤の 90 日間反復経口投与の影響として、雌の 15000ppm 群で体重増加抑制と飼料摂取量の低下がみられた。

神経毒性に関する機能観察総合検査ならびに中枢および末梢神経系の病理組織学的検査では、雌雄とも 15000ppm 群においても投与の影響は認められなかった。

これらのことから、神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 15000ppm (雄 ; 1140.0mg/kg/day、雌 ; 1229.9mg/kg/day) であると判断された。

[申請者注] :

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) ビーグル犬を用いた混餌投与による1年間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-23)
試験機関：ノバルティス クロフ プロテクション社 (スイス国)
報告書作成年：2000年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物： ビーグル犬 (雄 21~24 週齢、雌 21~24 週齢)、1群雌雄各4匹
開始時体重 雄；7.8~9.1kg、雌；6.2~7.9kg

試験期間： 52週間 (1998年12月7日~1999年12月10日)

投与方法： 検体を飼料に0、30、150、1000、6000 および 30000ppm の濃度で混和し、52週間投与した。飼料は、1匹あたり1日350gの定量を与えた。検体混入飼料は6~7週間毎に調製した。飲料水は水道水を自由に摂取させた。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目および結果：

死亡率； 毎日 (1日2回) 観察した。
投与期間中に死亡あるいは切迫屠殺例は認められなかった。

一般状態； 全動物の症状観察を毎日実施した。
投与に関連した一般状態は認められなかった。

体重変化； 全動物の体重を週1回測定した。
30000ppm 群の雌で体重増加量の低下がみられ、試験終了時の平均累積体重増加量は対照群の59%であった。
その他の投与群には投与に関連した変化は認められなかった。

表 1. 体重変化

投与量 (ppm)	雄			雌		
	52週時 (kg)	増加量 (kg)	変動率 (%)	52週時 (kg)	増加量 (kg)	変動率 (%)
0	10.325	2.275	100	10.000	2.975	100
30	10.850	2.550	112	9.825	2.500	84
150	10.475	2.075	91	10.250	2.850	96
1000	9.975	1.825	80	10.150	2.925	98
6000	10.100	1.800	79	9.525	2.325	78
30000	9.950	1.700	75	8.900	1.750	59

ANOVA の検定あるいは、Kruskal-Wallis の検定で有意差なし

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

飼料摂取量；飼料摂取量を毎日測定した。

いずれの投与群にも飼料摂取量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（有効成分含有量の分析をもとに補正した値）は、表の通りであった。

表 2. 検体摂取量

投与量 (ppm)		30	150	1000	6000	30000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.82	3.94	29.6	176	918
	雌	0.90	4.20	31.2	193	1028

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

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間（活性値で示した）および網状赤血球数

表 3 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度ならびにヘマトクリット値の低下が 30000ppm 群において、雌では投与期間を通して、雄では 13 および 26 週時に認められた。

また、MCH の低下が 30000ppm 群雌の 26 および 52 週時に認められた。

血小板数の増加が雄の 6000 および 30000ppm 群、雌の 30000ppm 群に認められ、プロトロンビン活性の低下（時間表示では延長）が 30000ppm 群雄の 52 週時に認められた。

雌の 1000 および 6000ppm 群で MCH の低下（26 および 52 週時）がみられたが、関連する項目に変動がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

その他に統計学的有意差が認められた変化は、用量相関性あるいは経時的変化がみられないこと、または関連する項目に変動がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 3. 血液学的検査

検査時期	性別	投与量(ppm)	雄					雌				
			30	150	1000	6000	30000	30	150	1000	6000	30000
13週時	赤血球数	ad					90 ↓					87 ↓
	ヘモグロビン濃度	ad					89 ↓					84 ↓↓
	ヘマトクリット値	ad					90 ↓					83 ↓↓
	HDW	ad						110 ↑↑		107 ↑		107 ↑
	好塩基球比	ad										44 ↓
	好中球数	ad		65 ↓								
	血小板数	a/ad				(129)	(138)					
26週時	赤血球数	a					(92)					(91)
	ヘモグロビン濃度	a					(90)					(85)
	ヘマトクリット値	a					(92)					(86)
	MCH	ad							95 ↓↓		94 ↓↓	93 ↓↓
	血小板数	ad				(124)	143 ↑↑					142 ↑↑
	赤血球数	a										(92)
52週時	ヘモグロビン濃度	ad										85 ↓↓
	ヘマトクリット値	ad										86 ↓
	MCH	ad							95 ↓		95 ↓	93 ↓↓
	血小板数	ad				(142)	158 ↑↑					149 ↑↑
	プロトロンビン活性	ad					77 ↓↓					

統計： a: ANOVA の検定、 ad: ANOVA+Dunnett の検定、 ↑ ↓ : p<0.05 ↑↑↓↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

() の数値は、統計学的に有意ではないが増加・減少傾向を示す (参考値)

血液生化学的検査：投与開始前、投与 13、26 および 52 週時に一晚絶食した動物の頸静脈から採取した血漿を用いて、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/GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、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

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雄では、6000 および 30000ppm 群で試験期間を通してグロブリン濃度の増加と A/G 比の低下をともなう総タンパクの増加、トリグリセリドの増加がみられ、ALP の上昇が 26 週時以降の 30000ppm 群に認められた。

雌では、6000 および 30000ppm 群で試験期間を通してトリグリセリドの増加が、30000ppm 群で ALP の上昇が 52 週時に認められた。

その他に、雌の 150ppm 群でトリグリセリドの増加がみられたが、26 週時のみの変化であることから投与に関連したもの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。

雄では尿素 (30000ppm 群、26 週時)、クレアチニン (6000ppm 以上、26 週時)、および ASAT(GOT) (13 と 26 週時の投与群) の低下、無機リンの減少 (26 週時) ならびにナトリウムの増加 (52 週時) が認められた。しかしながら、いずれも明瞭な用量相関性および経時的変化がみられず、毒性学的意義が小さいこと、動物の個体別値が背景データの値に近いあるいはその範囲内にあることから投与による影響とは考えられなかった。

表 4. 血液生化学的検査

検査時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)		30	150	1000	6000	30000	30	150	1000	6000
13 週時	総タンパク	a				(106)	(106)					
	グロブリン	a				(108)	(113)					
	A/G 比	ad				(97)	(90)					
	トリグリセリド	ad				173 ↑	258 ↑↑				(127)	145 ↑
	AST(GOT)	ad	69 ↓↓		74 ↓	62 ↓↓	65 ↓↓					
26 週時	尿素	ad					71 ↓					
	クレアチニン	ad				81 ↓	80 ↓					
	総タンパク	a				(106)	(105)					
	グロブリン	a				(110)	(110)					
	A/G 比	a				(94)	(91)					
	トリグリセリド	ad				153 ↑	201 ↑↑	165 ↑			183 ↑↑	169 ↑
	無機リン	ad	71 ↓↓	73 ↓↓	79 ↓	79 ↓	80 ↓					
	AST(GOT)	ad	73 ↓			63 ↓↓	65 ↓↓					
ALP	ad					168 ↑						
52 週時	総タンパク	kd				109 ↑↑	112 ↑					
	グロブリン	a				(114)	(118)					
	A/G 比	a				(94)	(91)					
	トリグリセリド	ad				173 ↑	290 ↑↑				(146)	199 ↑↑
	ナトリウム	ad	101 ↑	101 ↑	102 ↑↑	102 ↑↑	101 ↑					
	ALP	ad					192 ↑↑					178 ↑

統計: a: ANOVA の検定、 ad: ANOVA+Dunnett の検定、 kd: Kruskal-Wallis+Dunnett の検定、 ↑ ↓ : p<0.05
↑↑↓↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

() の数値は、統計学的に有意ではないが増加・減少傾向を示す (参考値)

尿 検 査 ; 投与開始前、投与第 13、26 および 52 週時に一晩絶食した動物からカテーテルを用いて採取した尿について、以下の項目を測定した。

色調、尿比重、pH、 蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、赤血球、白血球および尿沈渣

検体投与に関連した変化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。

眼科学的検査；投与開始前および52週時に瞳孔反射、外観、虹彩、水晶体および眼底を検査した。

結膜、強膜、角膜、水晶体および眼底の検査並びに瞳孔反射に、投与に関連した異常は認められなかった。

第三眼瞼（瞬膜）の詳細な検査で、投与開始前および52週時に対照群を含む全ての動物に濾胞性結膜炎が認められた。投与群および対照群の濾胞性結膜炎の程度に差は認められなかった。従って、この所見は投与に関連した変化ではないと考えられた。

臓器重量；投与期間終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

体重（採血後）、脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、卵巣、精巣、脾、甲状腺（上皮小体を含む）

表5に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雌の30000ppm群で最終体重の低下がみられた。

甲状腺の実重量と体重比の増加が6000および30000ppm群の雌雄で認められた。

肝の実重量と体重比の増加が6000および30000ppm群の雌雄で認められた。

雌の30ppm群で副腎の実重量および体重比に増加がみられたが、用量相関性がみられず、副腎重量増加に関連した病理組織学的所見も認められなかったことから投与に関連したものとは考えられなかった。

表5. 臓器重量

性 別		雄					雌				
		30	150	1000	6000	30000	30	150	1000	6000	30000
最終体重											(90)
甲状腺	実重量 ad				131 ↑	142 ↑↑					(128) (133)
	体重比 ad/kd				(138)	151 ↑					(135) 150 ↑
副 腎	実重量 ad						135 ↑↑				
	体重比 ad						138 ↑				
肝	実重量 ad				119 ↑	132 ↑↑					(116) (117)
	体重比 kd/kd				(124)	139 ↑					120 ↑ 132 ↑↑

統計： Ad: ANOVA+Dunnet の検定、 kd: Kruskal-Wills+Dunnet の検定、 ↑ ; p<0.05、 ↑↑; p<0.01.

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

() 内の数値は統計学的に有意差はみられないものの増加/減少傾向を認めた (参考値)

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

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

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

皮膚、乳腺、胸腺、脾、リンパ節（頸部、腸間膜、膝窩）、胸骨および骨髄、軟骨および肋骨、大腿筋、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、肝、胆嚢、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、卵巣、膈、子宮、副腎、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼球および視神経、涙腺並びに肉眼的病変部

表 7 に認められた主な病理組織所見を示した。

胆嚢：胆嚢上皮細胞の空胞化が、雄では 30000ppm 群で頻度増加、6000ppm 群で程度の軽度増強が、雌では 30000ppm 群で程度の軽度増強が観察された(表 6)。この変化は機能的変化を示すものと考えられる。

甲状腺：濾胞上皮細胞の肥大が投与群の動物に観察されたが、明瞭な用量相関性がみられないことから投与による影響とは考えられなかった(表 6)。

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

表 6. 胆嚢上皮細胞空胞化と甲状腺濾胞上皮細胞肥大

性別	雄						雌					
	0	30	150	1000	6000	30000	0	30	150	1000	6000	30000
投与量(ppm)												
検査動物数	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
胆嚢												
細胞質空胞化												
軽微	2	1	2	3	1	2	0	0	0	1	2	0
軽度	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
中程度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
重度	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
合計	2	2	2	3	3	4	0	1	1	1	2	2
甲状腺												
濾胞上皮細胞肥大												
軽微	1	0	0	1	0	1	0	0	2	0	1	1
軽度	0	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0	1
合計	1	0	1	3	0	2	0	0	2	2	1	2

統計：Fisher's exact test、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 7. 主な病理組織学的所見

性 別	雄						雌					
	0	30	150	1000	6000	30000	0	30	150	1000	6000	30000
投与量 (ppm)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
検査動物数	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)
脾 : 髓外造血亢進	4	4	2	3	4	4	3	4	3	3	3	4
ヘモジデリン沈着	4	3	4	3	4	4	4	4	4	4	3	4
胸腺 : 皮質の萎縮	4	4	4	4	4	4	2	4	4	3	4	3
腎 : 尿細管萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
尿細管好塩基性化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ球浸潤	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0
化膿性炎症	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
線維化を伴う炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
鉍物沈着	4	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	4
肝 : 肝細胞明細胞化 (グリコーゲン沈着)	3	3	2	2	2	2	3	3	4	4	4	2
炎症性細胞浸潤	1	3	0	1	4	1	0	0	2	1	0	0
リンパ球浸潤	3	0	2	0	0	2	3	3	3	1	2	2
胆嚢 : リンパ球増生	3	3	2	2	2	2	2	3	3	2	2	3
細胞質空胞化	2	2	2	3	3	4	0	1	1	1	2	2
肺 : 慢性気管支肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肺胞肺気腫	0	1	1	1	1	2	1	0	1	1	1	1
炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣 : 精細管萎縮	0	0	1	0	1	0	-	-	-	-	-	-
前立腺 : 慢性炎症	1	2	1	2	1	3	-	-	-	-	-	-
甲状腺 : 濾胞上皮嚢胞状拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
濾胞上皮細胞の肥大	1	0	1	3	0	2	0	0	2	0	1	2
副腎 : 皮質脂肪化	1	0	0	1	0	1	3	3	1	3	2	2
涙腺 : リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1

統計 : Fisher's exact test、有意差なし

以上の結果、本剤を 52 週間ビーグル犬に混餌投与した場合、30000ppm 群の雌で体重増加量の低下、30000ppm 群雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度およびヘマトクリット値の低下と ALP の上昇、6000ppm 群雄および 30000ppm 群雌雄で血小板数の増加、6000 および 30000ppm 群雄でグロブリン増加を伴う総タンパクの増加、6000 および 30000ppm 群雌雄でトリグリセリドの上昇が認められた。臓器重量の変化として、6000 および 30000ppm 群雌雄で甲状腺および肝重量の増加が認められた。病理組織学的所見として、6000ppm 群雄および 30000ppm 群雌雄で胆嚢の機能的変化（細胞質空胞化）が認められた。

これらのことより、無毒性量は雌雄とも 6000ppm（雄：176mg/kg/day、雌：193mg/kg/day）と判断された。

[申請者注] :

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

2)ラットを用いた混餌投与による 24 か月間反復経口投与毒性／発がん性併合試験

(資料 No.T-24)

試験機関：シンジェンタ グループ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：2000 年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Wistar ラット (Han1bm:WIST (SPF))、約 7 週齢

開始時体重；雄 137.9～191.0g、雌 109.2～146.8g

各群の試験構成を下表に示した。

雄	投与量 (ppm)	0	10	100	1000	3000	—
	発がん試験群 (24 か月) (I)	50	50	50	50	50	—
	12 か月屠殺群(IV)	10	10	10	10	10	—
	臨床検査用動物群(II、III)	20	20	20	20	20	—
雌	投与量 (ppm)	0	10	100	1000	3000	7500
	発がん試験群 (24 か月) (I)	50	50	50	50	50	50
	12 か月屠殺群(IV)	10	10	10	10	10	10
	臨床検査用動物群(II、III)	20	20	20	20	20	20

I、II、III、IVは報告書中の試験群

試験期間：24 か月間 1997 年 12 月 15 日～2000 年 1 月 6 日

投与方法：検体を飼料中に 0、10、100、1000 および 3000ppm (雌雄)、ならびに 7500ppm (雌のみ)の濃度で混和し、24 か月間にわたって随時摂食させた。検体混入飼料は 1 か月毎に調製した。飲料水は水道水を自由に摂取させた。

〈投与量の設定根拠〉

試験項目および結果：

死亡率；全動物について生死を1日2回観察した。

最終屠殺時の生存率を表1に示した。

雌雄とも投与群の生存率は、対照群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

表1. 生存率

投与量 (ppm)		0	10	100	1000	3000	7500
生存率	雄	31/50	40/50	36/50	34/50	39/50	---
	(%)	(62)	(80)	(72)	(68)	(78)	---
生存率	雌	33/50	36/50	38/50	38/50	37/50	35/50
	(%)	(66)	(72)	(76)	(76)	(74)	(70)

Cox の回帰検定で有意差なし

一般状態および身体検査；全動物について、一般状態を1日2回観察し、触診を含む身体検査を毎週1回実施した。

試験期間を通して、雌雄とも投与に起因した一般状態の変化は認められず、触診腫瘤および隆起の発現頻度にも対照群と投与群の間で差はみられなかった。

体重変化；全動物について、最初の3か月間は毎週、その後は4週に1回測定した。

表2に投与期間中の体重変化を、表3に累積体重増加量を示した。

体重変化については、雌雄とも中高用量群で試験後半に体重減少が観察された。すなわち、雄の3000ppm群では試験90週から、雌では7500ppm群で試験55週から、3000ppm群で82週から有意な低下がみられた。1000ppm群雌雄では減少傾向がみられた。試験終了時の体重は対照群に比して、雄では1000ppm群で6.3%、3000ppm群で8.6%、雌では1000ppm群で5.1%、3000ppm群で7.5%、7500ppm群で11.1%の減少であった。体重増加量については、雌雄とも高用量群で体重増加量の有意な低下が、中用量で低下傾向がみられ、試験終了時の累積増加量は、雄では1000ppm群で8.4%、3000ppm群で11.6%、雌では1000ppm群で7.2%、3000ppm群で11.3%、7500ppm群で17.1%の減少を示した。

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。

表 2. 体重変化

投与量		0ppm	10ppm		100ppm		1000ppm		3000ppm		7500ppm	
性別	試験週	g	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
雄	13	420.2	419.5	-0.2	413.2	-1.7	412.6	-1.9	409.8	-2.5	---	---
	55	580.2	587.7	+1.3	584.4	+0.7	580.8	+0.1	572.4	-1.3	---	---
	82	643.3	649.2	+0.9	630.6	-2.0	611.5	-4.9	614.5	-4.5	---	---
	103	647.9	631.6	-2.5	633.2	-2.3	607.2	-6.3	591.9*#	-8.6	---	---
雌	13	240.9	244.2	+1.4	241.2	+0.9	242.5	+0.3	242.4	+0.4	238.2	-1.1
	55	309.8	316.0	+2.0	308.4	-0.5	305.1	-1.5	302.1	-2.5	296.4#	-4.3
	82	359.0	365.1	+1.7	359.3	+0.1	343.4	-4.3	340.5#	-5.2	318.9*#	-11.2
	103	365.6	372.0	+1.8	377.2	+3.2	347.0	-5.1	338.1#	-7.5	325.1*#	-11.1

統計：Lepage の検定 *: $p<0.01$, Jonckheere の検定 #: $p<0.01$.

表 3. 累積体重増加量

投与量		0ppm	10 ppm		100 ppm		1000 ppm		3000 ppm		7500 ppm	
性別	試験週	g	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
雄	13	256.9	255.5	-0.5	249.6	-2.8	249.5	-2.9	246.8*	-3.9	---	---
	51	407.4	412.2	+1.2	406.2	-0.3	408.1	+0.2	400.7	-1.6	---	---
	55	417.2	423.9	+1.6	420.8	+0.9	418.4	+0.3	409.1	-1.9	---	---
	82	480.4	485.8	+1.1	468.1	-2.6	448.9	-6.6	451.1#	-6.1	---	---
	103	485.8	468.6	-3.5	470.2	-3.2	445.2	-8.4	429.3*#	-11.6	---	---
雌	13	112.8	116.9	+3.6	112.8	0.0	115.4	+2.3	114.6	+1.6	110.2	-2.3
	51	170.3	179.0	+5.1	169.7	-0.4	172.5	+1.3	168.1	-1.3	164.1	-3.6
	55	181.4	188.6	+4.0	180.1	-0.7	178.0	-1.9	174.6	-3.7	168.3#	-7.2
	82	230.8	237.5	+2.9	230.6	-0.1	216.4	-6.3	212.7#	-1.8	190.9*#	-17.3
	103	237.2	244.6	+3.1	248.3	+4.7	220.1	-7.2	210.5#	-11.3	196.7*#	-17.1

統計：Lepage の検定 *: $p<0.01$, Jonckheere の検定 #: $p<0.01$.

飼料摂取量および食餌効率;最初の3か月間は毎週、その後は4週毎に測定し、食餌効率を算出した。

飼料摂取量については、雌雄ともに投与の影響はみられなかった。

食餌効率については、雌の3000および7500ppm群で食餌効率の高値が試験終了前3か月間にみられ、また雌の1000ppm群では試験終了時に高値がみられた。雄では試験期間を通して対照群と同等であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量（有効成分含有量の分析をもとに補正した値）は、表 4 のとおりであった。

表 4. 検体摂取量

投与量 (ppm)		10	100	1000	3000	7500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.45	4.31	43.9	129	—
	雌	0.56	5.37	54.3	163	406

摂水量；投与6か月まで1か月毎に測定した。

雌雄とも試験期間を通して摂水量に投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始後 14、27、53、79 および 105 週時に臨床検査用動物の各群雌雄 20 匹を対象として以下の項目を測定した（105 週時の検査で、臨床検査用動物が不足した場合には、発がん試験群の動物より補充し、1 群 20 匹とした）。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、赤血球粒度分布幅（RDW）、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）、ヘモグロビン濃度の分布幅（HDW）、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間（活性値で表した）およびメトヘモグロビン濃度

表 5 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雄では 3000ppm 群で試験期間を通して程度は軽度であるものの、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCV および MCH の低下と RDW および HDW の高値がみられ、赤血球の低色素性、小球性、大小不同、染色性不同の傾向が示唆された。

雌では 7500ppm 群で試験 53 週時のより MCV の軽度低下がみられ、赤血球小球性の傾向がみられた。雌雄ともに赤血球数には変動は認められなかった。

血小板数の軽度増加が、雄の 3000ppm 群と雌の 7500ppm 群で試験期間を通して認められた。

その他にも統計学的に有意な変化が認められたが、それらの変化は一過性であること、用量相関性がみられないこと、またその変動の程度が小さいこと、関連する項目に変動がみられないこと等から、毒性学的に投与と関連するものとは考えられなかった。

表 5. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与群 (ppm)	雄				雌					
		10	100	1000	3000	10	100	1000	3000	7500	
14 週 時	ヘモグロビン濃度				95 ↓ -						
	ヘマトクリット値				96 ↓ -						
	MCV				97 ↓ -						
	RDW				102 ↑ +						
	MCH				97 -						
	HDW				106 +						
	白血球数									114 ↑	
	好酸球比							65 ↓			
	好塩基球比			75	75 ↓ -						
	リンパ球数									112 ↑	
	非染色性大型細胞比			80 ↓ -							
血小板数				116 ↑ +				111 +	110 +		
プロトロンビン活性									104 ↑		
27 週 時	ヘモグロビン濃度				97 -						
	MCV				97 -						
	RDW				105 ↑ +						
	MCH				97 -						
	HDW			108 ↑ +	107 ↑ +						
	好酸球比				71 ↓ -						
	好中球比							81 ↓			
	リンパ球数									121 ↑	
	単球比						78 -				
	単球数							89 ↓			
	非染色性大型細胞比						82 -				
血小板数				111 ↑					(109)		
メトヘモグロビン濃度									78 ↓ -		
53 週 時	ヘモグロビン濃度									98 -	
	ヘマトクリット値									97	
	MCV				(97)					96 ↓ -	
	MCH				(97)						
	RDW				105 ↑ +						
	HDW				(105)						
	血小板数				117 ↑ +					(107)	
	プロトロンビン活性				94 ↓						
	メトヘモグロビン濃度				100 +						
	79 週 時	ヘモグロビン濃度				100 ↓					
		ヘマトクリット値				100 ↓ -					
MCV					(97)					97 ↓	
RDW					100 ↑ +						
MCH					98 ↓						
HDW					(102)						
白血球数										145 ↑	
好酸球比					68 -						
好塩基球比										200 ↑	
好塩基球数							400 ↑ +	350 ↑	350 ↑	400 ↑	
リンパ球数							140 ↑ +			144 ↑	
単球数									142 ↑		
非染色性大型細胞数							148 ↑ +		169 ↑		
血小板数				(113)					111 +		
105 週 時	ヘモグロビン濃度				97 ↓ -						
	ヘマトクリット値				96 ↓ -						
	MCV				96 ↓ -					96 ↓ -	
	RDW				(105)						
	MCH				(96)						
	HDW				106 +						
	血小板数				(108)					(105)	

統計: Lepagc の検定、↑ ↓ ; p<0.01 Jonckheere の検定、+ - ; p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)
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。

血液生化学的検査；臨床検査用動物を用いて、投与開始後 14、27、53、79 および 105 週時に各群雌雄 10 匹について、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、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/GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)

表 6 に対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を示した。

総タンパク、アルブミンおよびグロブリンの増加が、雄では 3000ppm 群で試験開始時より 53 週まで、雌では 7500ppm 群で試験 79 週時まで、3000ppm 群で 27 週時まで認められた。GGT の上昇が雄の 1000 と 3000ppm 群で試験 27 週時より試験終了時まで、無機リンの増加が雌の 7500ppm 群で試験期間を通して認められた。

その他に統計学的に有意差が認められた変動は、用量相関性がないこと、一過性にみられた変化であること、あるいはその変動の程度が小さいことから、毒性学的に投与に関連するもの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。

表 6. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与群 (ppm)	雄				雌				
		10	100	1000	3000	10	100	1000	3000	7500
14 週 時	クレアチニン				81 ↓ -					
	総タンパク				(105)				107+	105+
	アルブミン				105+				107+	105+
	グロブリン				(106)				(106)	(103)
	ナトリウム						99-			
	クロール						97-			
	無機リン					124+		130 ↑ +		138 ↑ +
	AST(GOT)				87-			96 ↓		
	ALP								78-	
	27 週 時	クレアチニン				81 ↓ -				89-
総ビリルビン										132+
総タンパク					107+				(104)	(104)
アルブミン					106+				(103)	(104)
グロブリン					(108)				(105)	(105)
ナトリウム										102+
無機リン								120+		121+
AST(GOT)									75-	73-
GGT				(0.67a)	211a ↑ +					
53 週 時		グルコース				94 ↓			118+	117+
	総タンパク				107 ↑ +					
	アルブミン	104+	105+	107 ↑ +	107 ↑ +					
	グロブリン				(106)					
	A/G比			108+						
	トリグリセリド				156+					
	無機リン		88-							128 ↑ +
	GGT			(0.865a)	343a ↑ +					
	79 週 時	グルコース		117+						
クレアチニン					71 ↓ -					84 ↓ -
総タンパク										106+
アルブミン				106+	105+					104+
グロブリン										109+
カルシウム					101+					
クロール			97-	98-	98-					97-
無機リン							130 ↑ +	127+	127+	141 ↑ +
GGT				(476)	914 ↑ +					
105 週 時	グルコース	124+								
	クレアチニン							81-	83-	77 ↓ -
	クロール								96	
	無機リン		87 ↓ -						123+	125+
	GGT			(391)	724 ↑ +					

統計: Lepage の検定、↑ ↓ ; p<0.01、 Jonckheere の検定、+- ; p<0.01 (+は増加傾向、-は減少傾向を示す)
表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す

a: 対照群の GGT 値が 0.0(U/L)であり計算不能のため実測値を示した

尿 検 査；臨床検査用動物を用いて、投与開始後 13、27、53、78 および 105 週時に各群雌雄 10 匹について、一夜尿を採取し、以下の項目を測定した。

尿量、比重、色調、pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球、白血球および尿沈渣

雄では、尿量の増加（1000ppm 群、105 週時）、尿比重低下（3000ppm 群の 53 週時および 1000ppm 群の 105 週時）、pH 上昇（3000ppm 群の 53 週時および 1000ppm 群の 105 週時）、蛋白低下（1000ppm 群、105 週時）並びにケトン体の減少（1000ppm 群、105 週時）が、雌では尿比重低下（1000 および 3000ppm 群、27 週時）が観察されたが、いずれの変化も一過性の変動であること、あるいは用量相関がみられないこと、その変動の程度も小さいこと、また背景データの範囲内にあることから投与に関連したものとは考えられなかった。

眼 科 検 査；試験開始前および試験 24 か月時には全動物を対象として、試験 6、12 および 18 か月時には対照群および高用量群の動物を対象として実施した。

雄の 3000ppm 群の 5 例に眼底部の蒼白（片側性あるいは両側性）が観察された。26 または 52 週時に初めて 4 例認められ、そのうち 3 例は投与終了時まで持続し、1 例は角膜あるいは水晶体の不透明化のため 78 週以降は追跡できなかった。残りの 1 例は投与終了時の検査のみに観察された。

雌動物には投与に起因した変化は認められなかった。

臓 器 重 量；53 および 105 週時に屠殺した動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比）を算出した。

脳、心、肝、腎、副腎、胸腺、精巣上体、精巣、卵巣、脾、甲状腺および下垂体

表 7-a に対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を示した。

試験 53 週時屠殺群では、肝の実重量と体重比の増加が雄の 3000ppm 群と雌の 7500ppm 群に認められた。

試験 105 週時最終屠殺群では、最終体重の低下が雄の 3000ppm 群および雌の 7500ppm 群に認められた。肝の実重量が雄の 3000ppm と雌の 7500ppm 群に、肝の体重比増加が雄の 1000ppm および 3000ppm 群、雌の 3000ppm および 7500ppm 群に認められた。また、腎の体重比増加が、雌の 7500ppm 群に認められた。

心の体重比増加が雄の 3000ppm 群と雌の 7500ppm 群で認められたが、これは最終体重低下に関連した変動と考えられる。また、副腎の実重量低下が雌の 7500ppm 群にみられたが、これは雌の 7500ppm 群で体重増加抑制がみられたことに起因した変化と考えられる。

精巣実重量の低下が雄の 3000ppm 群でみられたが、この変動は 1 例に低値(動物 no.336、実重量 ; 1.050g、精細管萎縮) がみられ、これが平均値の低下をもたらしたものと考えられ、投与に関連した変化ではないものと判断された(表 7-b)。

甲状腺において、雌の 100ppm 群で甲状腺実重量に増加がみられたが、用量相関性がみられないこと、この群の 2 例に高値(動物 no.579、606) がみられたことによるものと考えられ、投与に関連した変化ではないものと判断された。

また、雄の 3000ppm 群で甲状腺体重比に増加がみられたが、これは 3 例の高値(動物 no.340、361、364) に起因した変動と考えられた。

[申請者注]:

腎の体重比増加が雌の 1000 および 3000ppm 群に認められた。しかしながら、1000ppm 群では 1 例に高値(動物 no.664、実重量 ; 23.033g、体重比 ; 95.8、腎腫瘍) がみられ、この 1 例を除く平均値は対照群と同程度であったことから、これが 1000ppm 群 の腎の体重比増加の要因と考えられ、投与による変化ではないと判断された。

3000ppm 群では 3 例に高値(動物 no.724、728、756、慢性腎症) が観察されたことによる変動であり、投与による影響ではないと考えられる。

[申請者注]:

脾の体重比増加が 10ppm 群の雄(53 週時) にみられたが、用量相関性がみられないこと、投与に関連した病理組織学的所見が観察されていないことから、投与による変化ではないものと考えられた。

表 7-a. 臓器重量

検査 時期	性別		雄				雌				
	投与量 (ppm)		10	100	1000	3000	10	100	1000	3000	7500
53 週	最終体重										
	脾	体重比 ad	121 ↑								
		実重量 kd/ad				118 ↑					124 ↑
		体重比 ad				119 ↑↑					(117)
105 週	最終体重 ad/kd					92 ↓				90 ↓	
	心	体重比 kd/ad				107 ↑					110 ↑
		実重量 kd				(107)					109 ↑
	肝	体重比 ad/kd			109 ↑	117 ↑↑				115 ↑↑	122 ↑↑
		実重量 kd							131 ↑	109 ↑↑	113 ↑↑
	腎	体重比 kd									85 ↓↓
	副腎	実重量 kd									
	精巣	実重量 kd				90 ↓					
		実重量 kd							118 ↑		
	甲状腺	実重量 kd									
体重比 kd					125 ↑						

統計： ad:ANOVA+Dunnnett の検定、 kd:Kruskal-Wallis+Dunnnett の検定、 ↑ ↓ ; p<0.05、 ↑↑, ↓↓ ; p<0.01
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す
 () 内の数値は統計学的に有意ではないが増加傾向がみられた (参考値)
 斜体は体重低下に伴う変化

表 7-b 雄の精巣実重量(g)

投与量(ppm)	0	10	100	1000	3000	背景データ
精巣実重量の平均値	4.3488	4.1679	4.2984	3.9973	3.9101 ↓	平均値の最小・最大; 4.233 - 4.336
除外値					1.050 (no.336)	個別別値範囲; 3.101 - 5.487
除外後の平均値	4.3488	4.1679	4.2984	3.9973	3.9650	中央値; 4.193

統計： Kruskal-Wallis+Dunnnett の検定、 ↓ ; p<0.05

表 7-c 雄の甲状腺体重比

投与量(ppm)	0	10	100	1000	3000	背景データ
甲状腺 体重比	0.0843	0.109	0.131	0.103	0.105 ↑	平均値の最小・最大; 0.091 - 0.117 個別別値範囲; 0.054 - 0.169 中央値; 0.087

統計： Kruskal-Wallis+Dunnnett の検定、 ↑ ; p<0.05

表 7-d 雌の腎体重比

投与量(ppm)	0	10	100	1000	3000	7500	背景データ
腎体重比 平均値	6.66	6.51	6.54	8.70 ↑	7.24 ↑↑	7.55 ↑↑	平均値の最小・最大; 6.161 - 8.789
S.D.	1.56	0.93	0.98	11.92	1.09	1.28	個別別値範囲; 5.109 - 9.303
除外値				95.8 (no.664)			中央値; 6.227
除外後の平均値	6.66	6.51	6.54	7.11	7.24 ↑↑	7.55 ↑↑	
S.D.	1.56	0.93	0.98	1.25	1.09	1.28	

統計： Kruskal-Wallis+Dunnnett の検定、 ↑ ; p<0.05、 ↑↑ ; p<0.01

肉眼的病理検査:試験 53 週時屠殺群および発癌試験群と臨床検査群の全動物を対象として実施した。

試験 53 週時屠殺群

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

発がん試験群 (試験 105 週時の最終屠殺および死亡動物) および臨床検査用群

表 8 に観察された主な肉眼的病理所見を示した。

最終屠殺時の肉眼的病理検査では、投与に関連した変化として肝の変色巣が雄の 3000ppm 群および雌の 3000 と 7500ppm 群に、肝の結節が雌の 7500ppm 群に観察された。これらの所見は組織学的に限局性の肝細胞過形成、肝細胞腺腫であった。

投与の影響とは考えられない変化として、雄で胃の粘膜欠損、精巣と精巣上体のサイズ縮小、腎盂の拡張、膝の結節、下垂体の結節が観察されたが、これらの所見は投与に関連しないと考えられた病理組織学的所見、前胃のびらんあるいは潰瘍、または腺胃のびらん、精細管萎縮、腎盂拡張、島細胞腺腫または子宮腺癌の転移、下垂体前葉の腺腫などであった。

その他に観察された肉眼的病理所見は、対照群と投与群との間に差はなく、通常ラットで自然発生的にみられる所見と同様であり、投与に起因するものではなかった。

表 8. 観察された主な肉眼的病理所見

性 別	投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
発癌試験群の動物数		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
臨床検査群の動物数		(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)	(20)
肝 : 変色巣	A	5	6	3	6	11	2	0	3	0	5	7
	B	0	2	1	4	8	2	0	3	2	1	1
肝 : 結節	A	3	1	1	2	2	1	0	0	0	2	4
	B	2	0	2	0	2	1	0	0	0	0	3
腎 : 腎盂拡張	A	3	0	1	0	0	0	0	0	1	0	4
	B	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃 : 粘膜欠損	A	0	0	1	4	3	2	0	0	0	1	2
	B	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣 : サイズ縮小	A	1	1	2	7	4	—	—	—	—	—	—
	B	1	2	1	1	3	—	—	—	—	—	—
精巣上体 : サイズ縮小	A	0	0	1	2	3	—	—	—	—	—	—
	B	0	3	0	1	3	—	—	—	—	—	—
膝 : 結節	A	2	0	0	0	2	0	0	1	0	0	2
	B	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2
下垂体 : 結節	A	9	6	2	8	12	23	19	24	16	26	14
	B	4	3	1	2	4	0	0	0	0	1	2

A : 発がん試験群、B : 臨床検査群

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

病理組織学的検査；中間屠殺群および発癌試験群の動物を対象として、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、脾、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、骨髄を含む胸骨、関節を含む大腿骨、大腿筋、気管、肺、心、大動脈、唾液腺、肝、膵、食道、胃、大腸、小腸、腎、膀胱、前立腺、精のう、精巣、精巣上体、子宮、卵巣、臙、下垂体、副腎、上皮小体を含む甲状腺、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、視神経を含む眼球、ハーダー腺、眼窩外涙腺、外耳道皮脂腺、鼻腔、舌および肉眼的病変部

なお、坐骨神経に投与による変化が認められたことから、脳神経根（外耳道皮脂腺の検査用標本にあった第8脳神経；蝸牛神経線維）についても病理組織学的検査を実施した。

試験 53 週時屠殺群

試験 53 週屠殺時に認められた主な非腫瘍性病変を表 20 に示し、腫瘍性病変を表 21 に示した。

〈非腫瘍性病変〉

肝：小葉中心性の肝細胞肥大が雄の 3000ppm 群と雌の 7500ppm 群で全例に認められた。その程度は、雄では軽微から中程度であり、雌では軽微から軽度であった（表 9）。

雄の 3000ppm 群では、限局性の肝細胞過形成の発現頻度に軽度増加がみられた。

甲状腺：濾胞細胞肥大の発現頻度増加が、雌の 7500ppm 群に認められた（表 9）。

その他にも試験 53 週時屠殺動物に非腫瘍性病変が認められたが、それらは Wistar ラットに通常観察される所見であり、その発生頻度、分布および形態学的特徴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 9. 肝および甲状腺の所見（53 週時屠殺群）

性 別	雄					雌						
	投与量 (ppm)	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
肝												
肝細胞肥大	0	0	0	0	10+*	0	0	0	0	0	0	10+*
肝細胞過形成（限局性）	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	2	1
甲状腺												
濾胞細胞肥大	9	7	8	9	8	3	4	6	6	5	9*	
平均グレード	(1.7)	(1.4)	(1.8)	(2.1)	(2.8)	(1.3)	(1.0)	(1.3)	(1.2)	(1.4)	(1.6)	

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、+；p<0.005、Fisher's exact test、*；p<0.01

〈腫瘍性病変〉

試験 53 週時屠殺動物には、投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

発がん試験群（105 週最終屠殺および死亡動物）

〈非腫瘍性病変〉

表 23 に主な非腫瘍性病変を示した。

投与に関連した変化：

肝： 小葉中心性の肝細胞肥大が雄の 1000ppm で 1/50 例、3000ppm 群で 11/50 例に、雌の 3000ppm で 2/50 例、7500ppm 群で 1/50 例に観察され、その変化の程度は雄では軽微であり、雌では軽微から軽度であった。この所見は 53 週時屠殺で雌雄とも発現頻度増加がみられていることから投与に関連した変化と考えられた（表 10）。

限局性の肝細胞過形成の発現頻度増加が雄の 3000ppm 群と雌の 7500ppm 群で認められた。その変化の程度は雌雄とも軽微からきわめて顕著であった（表 10）。この認められた肝細胞過形成の組織像は、“変異肝細胞巣”と比較して代謝変換を示す染色特性（Deschl ら、1997）は認められず、また腫瘍性病変とは異なり小葉構造を保持し、細胞異型性はなく、周囲の肝実質細胞への圧迫も観察されなかった。

表 10. 投与に関連した肝の所見（発がん試験群）

性 別	雄					雌						
	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500	
投与量 (ppm)	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500	
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
肝細胞肥大	0	0	0	1	11+*	0	0	0	0	2	1	
肝細胞過形成 (限局性)	7	7	12	13	23+*	12	9	4	3	14	25+*	
途中死亡動物	1	2	4	2	4	3	0	1	0	1	0	
最終屠殺動物	6	5	8	11	19*	9	9	3	3	13	25*	

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、+ ; p<0.005、 Fisher's exact test、 * ; p<0.01

坐骨神経：1000ppm 以上の投与群の雌雄で軽微から顕著な脱髓の発現頻度増加と、その程度の増強が認められた(表 11)。また、雌の 100ppm 群における発現頻度は背景データをいくぶん上回っていること、程度の増強がみられていることから投与に関連したものと考えられた(表 11、 12)。

脱髓により影響を受けた坐骨神経では、コレステロール肉芽腫（コレステリン針状結晶の沈着）が雄の 3000ppm 群で 5 例、雌の 3000ppm 群では 4 例、7500ppm 群では 15 例に認められた。このコレステロール肉芽腫は脱髓の程度がグレード 4 の所見に観察された。加えて、雄では 1000ppm 以上の投与で神経線維の変性（主に軸索の変性）の程度増強が認められた(表 11)。

このような脱髓および神経線維の変性は、老齢ラットに自然発生的に発現することが知られていること(Burek、 1978; Cothard-Bartley ら、 1981; King、 1994)、神経学的異常を示唆する一般状態が観察されていないこと、神経系の他の部位、特に脳神経根に同様の変化が認められていないことを考慮して、坐骨神経に認められた変化は、加齢による変化が本剤投与で増強されたものと考えられる(Classen ら、1993)。また、コレステロール

肉芽腫はラットの末梢神経系に加齢に関連して発現する脱髄にともなって発生することが知られており、損傷した髄鞘から放出された脂質が蓄積されたものと考えられる (Krinke G.J., 1988, ILSI, Nervous System, p203-208)。

腰椎脊髄神経根:雄の 3000ppm 群と雌の 7500ppm 群で、脱髄の頻度増加が認められた(表 11)。この変化は坐骨神経にみられた変化に関連したものと考えられる。

骨格筋:筋変性(萎縮、軽微から中程度)の頻度増加が雄の 3000ppm 群と雌の 3000 および 7500ppm 群で認められた(表 11)。この変化は坐骨神経にみられた変化に関連したものと考えられる。

表 11. 坐骨神経および骨格筋の所見 (発がん試験群)

性 別	雄					雌					
	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
投与量 (ppm)											
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
坐骨神経											
脱髄	5	11	14	38+*	40+*	9	13	19	36+*	47+*	47+*
平均グレード	(1.4)	(1.1)	(1.2)	(1.9)	(2.7)	(1.1)	(1.2)	(1.7)	(2.0)	(2.7)	(3.1)
グレード1 軽微	3	10	12	10	9	8	12	11	13	7	4
グレード2 軽度	2	1	1	20	9	1	0	3	10	11	7
グレード3 (中程度)			1	8	9		1	5	13	19	16
グレード4 顕著					13					10	20
神経線維の変性	33	36	24	35	32	15	28*	21	25	32*	18
平均グレード	(1.2)	(1.1)	(1.1)	(1.5)	(1.5)	(1.1)	(1.3)	(1.2)	(1.1)	(1.2)	(1.2)
骨格筋											
筋変性(萎縮)	23	26	24	25	38+*	13	20	14	24	38+*	38+*
平均グレード	(1.1)	(1.3)	(1.4)	(1.3)	(1.7)	(1.3)	(1.2)	(1.2)	(1.2)	(1.3)	(1.3)
腰椎脊髄神経根											
脱髄	19	24	21	23	33*	16	20	17	13	20	25

統計: Cochran-Armitage の傾向検定、+ ; p<0.005、 Fisher's exact test、 * ; p<0.01

表 12. 坐骨神経の脱髄の背景データ (1997年実施の5試験)

雄	雌
50/250 (20.0%)	58/249 (23.29%)
9/50 - 12/50	10/50 - 15/50
(18.0 - 24.0%)	(20.0 - 30.61%)
平均グレード: 1.3	平均グレード: 1.2

甲状腺：軽微から中程度の濾胞上皮細胞肥大の頻度増加が雌の 7500ppm 群で認められた (表 13)。

表 13. 甲状腺の所見 (発がん試験群)

性 別	雄					雌					
	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
投与量 (ppm)											
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
甲状腺濾胞上皮細胞肥大	11	5	8	10	15	5	11	9	11	10	18+
平均グレード	(1.2)	(1.0)	(1.3)	(1.1)	(1.1)	(1.2)	(1.0)	(1.1)	(1.3)	(1.2)	(1.3)
途中死亡動物	1	1	1	1	2	0	2	2	0	2	2
最終屠殺動物	10	4	7	9	13	5	9	7	11	8	16*

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、+ ; p<0.005、 Fisher's exact test、* ; p<0.01

投与とは関連しない変化：

腎： 雄の 1000ppm 群で慢性進行性腎症の軽度な頻度増加がみられたが (表 14)、加齢に関連し、げっ歯類特有のこの変化の発現頻度は、同齡ラットの背景データの範囲内にあることから、生物学的変動を反映したものと考えられる。

雌の 7500ppm 群では、中程度から重度の腎盂拡張、軽微から中程度の皮質髄質境界部の鉍物沈着に発現頻度の増加が認められたが (表 15)、同齡ラットの背景データの範囲内にあることから、投与に関連した変化ではないものと考えられる。

表 14. 雄の腎所見 (発がん試験群)

性 別	雄					背景データ (5 試験、1997 年実施)
	0	10	100	1000	3000	
投与量 (ppm)						
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
慢性進行性腎症	21	29	30	36*	31	163/250 (65.2%)
途中死亡動物	5	4	8	9	6	30/50-35/50
最終屠殺動物	16	25	22	27	25	(60.0-70.0%)

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、+ ; p<0.005、 Fisher's exact test、* ; p<0.01

表 15. 雌の腎所見 (発がん試験群)

性 別	雌						背景データ (5 試験、1997 年実施)
	0	10	100	1000	3000	7500	
投与量 (ppm)							
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	
腎盂拡張	0	0	0	1	1	4+	21/249 (8.43%)
				2.0%	2.0%	8.0%	1/50-7/50 (2.0-14.0%)
皮質髄質境界部鉍物沈着	18	21	23	24	29	32+*	197/249 (79.12%)
	36%	42%	46%	48%	58%	64%	35/50-45/50 (70.0-90.0%)

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、+ ; p<0.005、 Fisher's exact test、* ; p<0.01

肝： 雄の 3000ppm 群で両染色変異肝細胞巢の発現頻度に増加がみられたが（表 16）、両染色、好塩基性および明細胞巢を一緒にした場合には、対照群および投与群の間での発現頻度は同程度であることから、投与とは関連しないものと考えられる。

表 16. 変異肝細胞巢（発がん試験群）

性 別	雄					雌						
	投与量 (ppm)	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
変異肝細胞巢												
両染色細胞巢	6	8	6	9	16	3	0	1	1	3	5	
好塩基性細胞巢	28	25	32	22	20	33	38	30	25	28	32	
明細胞性細胞巢	26	33	34	33	25	14	7	8	7	6	16	
変異肝細胞巢を持つ動物数	36	39	42	35	34	39	39	30	26	34	38	

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher's exact test で有意差なし

観察されたその他の非腫瘍性病変は、Wistar ラットに通常観察される所見であり、それらの発生頻度、分布および組織型のいずれにも検体投与との関連性を示唆するものではなかった。

〈腫瘍性病変〉

表 23 に認められた全ての腫瘍性病変を示した。

肝： 雌の 7500ppm 群で肝細胞腺腫が 5/50 例に認められた(表 17)。肝細胞腺腫の発現頻度は試験実施施設の背景データの上限をいくぶん上回っていたものの、繁殖業者の同系ラットにおける背景データの範囲内であった(表 18、Weber、1999)。さらに、統計学的有意差がみられないこと、発現頻度が低いこと、腫瘍がみられたのは最終屠殺時であること、発生時期の早期化もみられていないことから、7500ppm 群雌でみられた肝細胞腺腫の発現は投与に関連したものではないと考えられた。

表 17. 肝細胞腫瘍（発癌試験群）

性 別	雄					雌						
	投与量 (ppm)	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
肝細胞腺腫	5	0	3	6	2	2	0	1	1	2	5	
途中死亡動物	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	
最終屠殺動物	4	0	2	4	2	2	0	1	1	2	5	
肝細胞癌	2	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	
途中死亡動物	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
最終屠殺動物	2	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1	

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、Fisher's exact test で有意差なし

表 18. 肝細胞腺腫の背景データ (雌)

試験実施施設の背景データ ^a	繁殖業者の背景データ ^b
8/250 (3.20%)	30/835 (3.60%)
0/50 - 4/50	0/100 - 10/98
(0.0 - 8.0%)	(0.0 - 10.2%)

a: 1997年に実施した5試験、b: 1981~1995年までの13試験

子宮: 雌の7500ppm群で子宮の腺癌が4/50例に認められた(表19)。しかしながら、この腫瘍の発現頻度は低いこと、統計学的有意差がみられないこと、腫瘍がみられたのは最終屠殺時であり発生時期の早期化もみられていないこと、発現頻度は試験実施施設の背景データの範囲内にあり(表19)、かつ繁殖業者の同系ラットにおける背景データの範囲内にあること(表19、Weber、1999)から、投与に関連したものではないと考えられた。

表 19. 子宮腺癌 (発癌試験群)

性 別	雌						背景データ		
	投与量 (ppm)	0	10	100	1000	3000	7500	試験実施施設 ^a	繁殖業者 ^b
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	12/246 (4.88%)	35/814 (4.3%)
子宮腺癌	1	0	1	1	1	4		0/50 - 4/48 (0.0 - 8.33%)	0/100 - 11/100 (0.0 - 11.0%)

統計: Cochran-Armitageの傾向検定、Fisher's exact testで有意差なし

a: 1997年に実施した5試験、b: 1981~1995年までの13試験

その他に認められた腫瘍の発生は対照群と投与群との間に差異はなく、また、組織型についてもWistarラットに通常認められる所見であり、投与との関連性を示唆するものではなかった。

以上の結果、本剤の24か月間混餌投与による反復経口毒性/発がん性試験の影響として、体重抑制と体重増加量の低下が1000ppm以上の雌雄に、食餌効率の増加が雌の1000ppm以上に、眼底部の蒼白が雄の3000ppmに認められた。血液学的検査では3000ppm群雄でヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、MCVおよびMCHの低下ならびにRDWおよびHDWの高値、血小板数の増加が、7500ppm群雌でMCVの低下と血小板数の増加が、血液生化学的検査では総タンパク、アルブミンおよびグロブリンの増加が雄の3000ppm群と雌の3000および7500ppm群で、GGTの上昇が雄の1000ppm以上の投与群に、無機リンの増加が雌の7500ppm群に認められた。臓器重量の変化として、53週時屠殺では肝の実重量と体重比の増加が雄の3000ppm群、雌の7500ppm群に、105週時屠殺では最終体重の低下が雄の3000ppm群、雌の7500ppm群に、肝実重量の増加が雄の3000ppm群、雌の7500ppm群に、肝体重比の増加が雄

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

の 1000ppm 以上、雌の 3000ppm 以上に、腎の体重比増加が雌の 3000 以上に認められた。組織学的所見として、53 週時屠殺に肝細胞肥大が雄の 3000ppm と雌の 7500ppm 群に、肝細胞過形成が雄の 3000ppm に、甲状腺濾胞上皮の細胞肥大が雌の 7500ppm に認められた。24 か月時の所見として、肝細胞肥大が雄の 1000ppm 以上、雌の 3000ppm 以上に、限局性の肝細胞過形成が雄の 3000ppm、雌の 7500ppm に、甲状腺濾胞上皮の細胞肥大が雌の 7500ppm に、坐骨神経の脱髄が雄の 1000ppm 以上、雌の 100ppm 以上に、坐骨神経線維の変性の程度増強が雄の 1000ppm 以上に、骨格筋の変性（萎縮）が雌の 7500ppm と 3000ppm 雌雄に、脊髄神経根の脱髄が雄の 3000ppm と雌の 7500ppm に認められた。これらのことから、無毒性量は雄で 100ppm (4.31mg/kg/day)、雌で 10ppm (0.56mg/kg/day) であると判断された。また、発がん性は認められなかった。

[申請者注]

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 20. 53 週時屠殺群の主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					0	10	100	1000	3000	7500
	検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
53 週 時 屠 殺 動 物	骨格筋：筋の変性（萎縮）	4	4	3	4	2	2	1	1	2	3	1
	心：線維化を伴った炎症	5	7	4	6	7	1	2	2	2	2	1
	脾：髓外造血亢進	10	10	10	10	10	6	10	10	10	10	10
	ヘモジデリン沈着	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	腋窩リンパ節：ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	4	2	4	4	3	4
	慢性反応性過形成	4	5	7	6	6	5	5	5	6	6	5
	腸間膜リンパ節：ヘモジデリン沈着	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	血管腫様過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	胸腺：萎縮	4	4	6	6	7	8	6	5	5	5	3
	胃：腺拡張	4	3	4	6	5	7	4	4	6	5	5
	腺胃びらん	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	角化亢進	1	1	1	1	3	0	0	2	1	0	2
	扁平上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	回腸パイエル板：リンパ球増生	6	5	8	6	5	5	5	8	6	5	8
	空腸パイエル板：リンパ球増生	8	8	9	7	8	0	0	0	0	0	0
	肝：グリコーゲン沈着	1	3	2	0	2	1	1	0	0	1	1
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
	色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	髓外造血亢進	1	1	1	1	3	4	1	2	4	3	3
	小葉中心性脂肪化	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	好塩基性細胞巢	3	3	0	0	2	0	1	0	3	1	2
	明細胞性細胞巢	1	4	2	0	1	0	0	1	0	0	0
	胆管増生	1	4	1	1	1	2	1	2	3	2	2
	限局性の肝細胞過形成	0	0	0	0	2	1	0	0	0	2	1
	肝細胞肥大	0	0	0	0	10 ⁺ *	0	0	0	0	0	10 ⁺ *
	核分裂促進	0	0	0	0	0	1	1	4	0	0	0
	リンパ球浸潤	4	3	4	3	7	4	6	3	7	6	5
	新しい壊死	0	2	1	3	2	1	0	1	1	0	0
	単細胞壊死	1	1	2	3	2	2	5	5	5	5	2
	脾：腺房細胞萎縮	4	1	2	4	2	2	3	1	1	2	2
慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
気管：腺拡張	4	4	6	6	6	6	6	5	7	6	5	
肺：肺胞炎	2	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	
細気管支・肺胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
泡沫細胞集簇	1	2	2	5	2	3	1	1	4	3	0	

統計： Cochran-Armitage の傾向検定、+ ; p<0.005、 Fisher's exact test、 * ; p<0.01

表 20. 53 週時屠殺群の主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					0	10	100	1000	3000	7500
検査動物数		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
53 週 時 屠 殺 動 物	腎 : 尿細管萎縮	1	4	1	4	3	2	1	1	1	2	4
	尿細管好塩基性化	4	5	1	3	3	1	1	0	0	2	4
	尿細管凹柱出現	3	7	2	2	2	4	0	2	1	2	5
	尿細管過形成	0	0	0	0	0	3	0	2	0	0	0
	移行上皮細胞増生	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	4	5	4	2	6	1	3	1	2	0	2
	腎盂鉱物沈着	0	0	0	2	1	1	1	0	4	2	2
	皮髓境界部鉱物沈着	0	0	0	0	0	3	7	4	6	10*	3
	慢性進行性腎症	1	2	1	1	1	0	0	0	0	1	0
	膀胱 : リンパ球浸潤	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	精巣 : 精細管萎縮	0	2	2	3	1						
	ライディッヒ細胞過形成	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—	—
	前立腺 : 萎縮	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	—
	リンパ球浸潤	3	0	2	1	1	—	—	—	—	—	—
	精巣上体 : リンパ球浸潤	3	1	4	3	6	—	—	—	—	—	—
	精子細胞減少	0	0	0	1	1	—	—	—	—	—	—
	精囊 : 萎縮	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	—
	卵巣 : 萎縮	—	—	—	—	—	3	3	0	4	4	3
	子宮 : 拡張	—	—	—	—	—	2	4	1	3	2	1
	腺増生	—	—	—	—	—	2	2	4	5	5	4
	下垂体 : 前葉の過形成	0	0	0	1	0	1	2	0	2	1	0
	前葉の肥大	1	1	1	3	2	0	0	0	0	0	0
	甲状腺 : 瀰漫性 c 細胞過形成	1	2	0	4	0	1	3	3	2	4	5
	限局性 c 細胞過形成	1	1	0	1	1	2	0	1	0	0	0
	濾胞細胞過形成	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
	濾胞細胞肥大	9	7	8	9	8	3	4	6	6	5	9*
	副腎 : 皮質脂肪化	2	2	2	1	2	0	0	1	1	0	0
	類洞の嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	1	2	0	1	4	4
	皮質過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	皮質細胞肥大	2	0	0	0	2	0	0	1	0	1	0
	髓質過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳 : 神経膠症	5	1	3	3	3	3	3	5	2	2	0
脊髄 : (頸部) 脱髓	0	1	0	2	2	0	0	1	0	1	2	
神経膠症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
坐骨神経 : 神経線維の変性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
眼 : 網膜萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
ハーダー腺 : リンパ球浸潤	0	0	0	2	2	3	2	1	2	1	2	
外耳道皮脂腺 : 導管拡張	2	1	2	1	1	0	2	2	1	0	0	
涙腺 : リンパ球浸潤	1	1	2	4	2	1	0	0	2	3	2	
ハーダー腺化生	7	7	6	5	3	1	0	0	0	3	1	

統計 : Cochran-Armitage の傾向検定で有意差なし、 Fisher's exact test、 * ; p<0.01

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

表 21. 53 週時屠殺群の腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)						0	10	100	1000	3000
	検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
53 週 時 屠 殺	腎 : 腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
	癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	子宮 : 血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0	0
	間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	1	0	2	0	0	1
	腫 : 良性顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	0
	乳腺 : 線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体 : 前葉の腺腫 (B)	0	0	1	1	0	1	0	0	1	1	3

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計 : Peto の検定、Fisher's exact test で有意差なし

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

表 22. 発がん試験群の主な非腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
	検査動物数	(19)	(10)	(14)	(16)	(11)	(17)	(14)	(12)	(12)	(13)	(15)
死亡・ 切迫屠殺動物	骨格筋：筋変性（萎縮）	7	3	6	3	6	5	2	4	2	7	10
	心：線維化を伴った炎症	15	6	10	11	7	6	5	2	1	5	6
	心室の拡張	10	5	7	8	5	8	4	5	7	5	8
	腸間膜リンパ節：ヘモジデリン沈着	2	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	血管腫様過形成	1	2	0	1	0	1	0	0	0	1	0
	腋窩リンパ節：ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	4	1	1	1	1	1
	慢性反応性過形成	5	4	8	5	5	5	8	3	4	7	5
	脾：髓外造血亢進	12	8	13	12	6	16	9	9	10	13	13
	ヘモジデリン沈着	14	7	11	11	8	15	8	10	8	12	13
	胸腺：萎縮	10	7	6	9	6	11	6	6	4	7	10
	上皮過形成	0	0	4	3	3	9	5	4	4	3	8
	前胃：潰瘍	2	1	1	3	0	2	1	3	0	1	0
	腺胃：腺拡張	1	1	1	0	2	5	1	0	2	2	4
	びらん	2	2	1	0	2	3	2	0	2	1	2
	角化亢進	6	2	7	6	1	2	1	3	0	3	2
	扁平上皮過形成	6	1	7	5	1	3	1	3	0	2	1
	慢性炎症	3	1	5	8	1	2	1	4	0	2	1
	回腸パイエル板：リンパ球増生	5	3	4	4	3	6	3	2	2	4	3
	鉍物沈着	2	0	1	0	0	2	3	1	0	0	0
	空腸パイエル板：リンパ球増生	4	3	4	4	3	5	4	2	2	4	3
	肝：グリコーゲン沈着	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
	色素沈着	2	1	1	0	0	0	1	2	1	0	1
	髓外造血亢進	1	5*	3	4	2	10	4	3	1	5	3
	小葉中心脂肪化	4	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0
	瀰漫性脂肪化	7	2	5	2	3	4	0	0	0	1	0
	限局性脂肪化	1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0
	門脈周囲性脂肪化	1	1	0	3	0	0	2	2	0	1	0
	両染色変異肝細胞巣	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1	2
	好塩基性変異肝細胞巣	7	3	6	1	1	8	6	3	2	7	5
	明細胞性変異肝細胞巣	2	2	4	1	0	1	1	0	1	0	0
	胆管増生	5	3	6	5	3	6	4	2	5	5	5
	肝細胞過形成（限局性）	1	2	4	2	4	3	0	1	0	1	0
	リンパ球浸潤	1	4	3	1	2	2	3	1	1	1	0
	小葉中心性壊死	0	0	2	1	2	2	1	0	3	1	1
	新しい壊死	1	2	1	0	0	0	0	2	0	0	0
単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	
ペリオーシス	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	
脾：腺房細胞萎縮	2	4	3	5	0	6	1	2	1	2	3	
腺房細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
島細胞過形成	0	1	1	2	0	2	1	1	1	2	1	

統計： Fisher's exact test, * ; p<0.01

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

表 22. 発がん試験群の主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					0	10	100	1000	3000	7500
	検査動物数	(19)	(10)	(14)	(16)	(11)	(17)	(14)	(12)	(12)	(13)	(15)
死亡・ 切迫 屠殺 動物	気管：腺拡張	2	1	0	3	4	3	3	4	0	1	3
	肺：気管支肺炎	0	1	0	0	2	1	2	0	0	2	1
	泡沫細胞集簇	6	3	5	3	4	10	5	6	2	3	2
	間質性肺炎	2	1	3	2	1	1	1	0	0	0	0
	腎：尿細管萎縮	0	3	1	3	2	3	1	1	0	1	1
	尿細管好塩基性化	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	尿細管円柱出現	4	3	2	6	3	4	2	5	1	3	5
	尿細管嚢胞状拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	1	0	2	1	1	2	2	1	1	0	1
	尿細管過形成	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	1
	皮髄境界部鉍物沈着	1	0	0	0	0	5	6	3	5	9	9
	慢性進行性腎症	5	4	8	9	6	3	0	0	2	2	1
	腎盂拡張	3	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1
	腎盂移行上皮過形成	4	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂鉍物沈着	7	3	2	5	4	10	6	6	5	10	6
	腎盂炎	0	0	0	2	0	2	0	0	0	1	1
	膀胱：移行上皮過形成	5	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1
	慢性炎症	5	1	2	2	1	0	0	1	2	1	2
	精巣：精細管萎縮	8	2	3	7	6	—	—	—	—	—	—
	精子細胞巨細胞化	0	1	0	1	0	—	—	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成	3	0	3	1	1	—	—	—	—	—	—
	精巣上体：リンパ球浸潤	1	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	精子細胞減少	3	1	1	5	6	—	—	—	—	—	—
	前立腺：萎縮	5	2	2	2	4	—	—	—	—	—	—
	腺過形成	8	2	2	0	0	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	3	1	4	3	0	—	—	—	—	—	—
	精囊：萎縮	6	3	3	4	6	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	0	1	2	4	1	—	—	—	—	—	—
	卵巣：萎縮	—	—	—	—	—	8	5	5	8	3	4
	嚢胞状／乳頭状過形成	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0	0
	間質管状過形成	—	—	—	—	—	0	0	0	1	1	0
	子宮：萎縮	—	—	—	—	—	4	2	4	5	3	4
拡張	—	—	—	—	—	4	2	0	1	2	0	
下垂体：後葉のグリオーシス	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
前葉の過形成	1	2	2	3	1	0	5	1	1	3	6	
中葉の過形成	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	

統計： Fisher's exact test で有意差なし

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

表 22. 発がん試験群の主な非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000
	検査動物数	(19)	(10)	(14)	(16)	(11)	(17)	(14)	(12)	(12)	(13)	(15)
死亡・切迫屠殺動物	甲状腺：濾胞嚢胞状拡張	0	2	2	1	2	0	1	1	1	4	1
	發育性嚢胞	1	0	1	0	1	1	1	1	1	2	5
	瀰漫性 c-細胞過形成	10	6	7	6	4	6	3	4	1	3	4
	限局性 c-細胞過形成	1	0	3	2	3	2	0	2	1	1	2
	濾胞細胞過形成	0	0	1	1	0	3	0	3	1	3	1
	濾胞細胞肥大	1	1	1	1	2	0	2	2	0	2	2
	濾胞細胞空胞化	0	1	1	0	1	4	0	2	0	0	6
	上皮小体：過形成	4	1	4	2	1	1	0	1	0	0	1
	副腎：皮質萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮質脂肪化	5	2	7	5	3	3	1	1	2	1	4
	類洞嚢胞状拡張	0	0	0	1	1	12	8	6	6	10	10
	皮質髓外造血亢進	1	0	1	2	1	5	2	3	3	1	2
	皮質過形成	3	1	0	2	1	1	0	1	0	1	1
	皮質細胞肥大	5	6	5	3	0	9	4	7	5	3	5
	髓質過形成	0	1	2	4	2	1	0	0	0	1	1
	脳：圧迫による萎縮	4	3	5	4	5	10	5	6	4	5	5
	神経膠症	10	2	6	3	3	7	2	3	6	6	3
	水頭症	4	2	5	3	2	7	4	4	3	1	4
	中枢神経根：脱髓	16	7	8	13	9	10	8	10	10	12	14
	脊髄：(腰部)脱髓	6	1	6	8	5	2	4	1	2	7*	8
	坐骨神経：神経線維変性	9	3	3	4	3	1	3	3	1	7*	6
	脱髓	1	1	2	5	6*	2	2	2	2	10*	12*
	皮膚/皮下：棘細胞増生	1	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0
	毛包萎縮	2	2	3	0	0	6	5	7	4	4	6
	乳腺：萎縮	0	0	0	0	0	3	3	3	3	0	3
	限局性過形成	0	1	0	0	0	2	0	1	1	1	0
	眼：網膜萎縮	0	0	0	0	0	1	1	2	1	0	2
	白内障	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	涙腺：リンパ球浸潤	3	0	2	1	1	1	0	1	0	0	1
	慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハーダー腺化生	6	7	11*	7	5	2	0	1	1	1	2
	ハーダー腺：リンパ球浸潤	1	1	1	2	1	2	0	1	0	0	2
慢性炎症	0	1	1	1	0	2	0	1	1	0	0	
外耳道皮脂腺：導管拡張	7	3	3	5	4	5	3	3	0	3	4	

統計： Cochran-Armitage の検定で有意差なし、Fisher's exact test、 * ; p<0.01

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

表 22. 発がん試験群の主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					検査動物数					
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
		(31)	(40)	(36)	(34)	(39)	(33)	(36)	(38)	(38)	(37)	(35)
最終 屠殺 動物	骨格筋：筋変性 (萎縮)	16	23	18	22	32*	8	18	10	22*	31*	28*
	心：線維化を伴った炎症	27	34	32	32	33	9	18	19	10	16	13
	腸間膜リンパ節：ヘモジデリン沈着	2	2	1	1	0	7	2	3	4	3	1
	血管腫様過形成	1	5	5	3	2	1	0	0	3	0	1
	腋窩リンパ節：ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	1	4	9	8	0	4	0
	慢性反応性過形成	20	27	22	23	24	26	27	29	29	30	28
	脾：髓外造血亢進	31	39	33	34	38	33	36	38	37	37	35
	ヘモジデリン沈着	29	39	32	34	37	33	34	37	37	35	35
	胸腺：萎縮	15	19	22	16	13	14	21	21	17	14	16
	上皮過形成	6	7	7	6	10	17	16	18	13	24	19
	前胃：潰瘍	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	腺胃：腺拡張	3	7	6	4	4	16	22	16	15	16	13
	びらん	2	1	1	0	0	1	1	1	0	0	2
	角化亢進	1	4	1	0	1	3	1	0	1	0	3
	扁平上皮過形成	2	4	2	0	2	3	1	0	1	0	3
	慢性炎症	0	2	1	1	1	4	0	0	0	0	2
	回腸バイエル板：リンパ球増生	22	30	28	24	25	25	20	23	19	26	21
	鉍物沈着	4	0	2	4	3	6	5	3	4	3	4
	空腸バイエル板：リンパ球増生	19	26	26	22	21	20	20	18	18	19	19
	肝：グリコーゲン沈着	3	7	5	6	0	6	6	9	5	7	8
	色素沈着	0	2	1	1	1	0	0	5	2	4	1
	髓外造血亢進	5	11	10	4	6	10	10	10	9	11	8
	小葉中心脂肪化	1	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0
	瀰漫性脂肪化	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0
	限局性脂肪化	16	15	14	12	9	0	0	3	1	2	3
	門脈周囲性脂肪化	1	4	2	1	0	1	1	1	1	1	3
	両染性変異肝細胞巢	6	7	5	9	16	2	0	1	1	2	3
	好塩基性変異肝細胞巢	21	22	26	21	19	25	32	27	23	21	27
	明細胞性変異肝細胞巢	24	31	30	32	25	13	6	8	6	6	16
	胆管増生	10	25	9	15	16	26	25	27	19	18	17
	肝細胞過形成 (限局性)	6	5	8	11	19*	9	9	3	3	13	25*
	肝細胞肥大	0	0	0	1	11*	0	0	0	0	2	1
	リンパ球浸潤	16	19	16	13	21	11	11	10	8	12	6
	新しい壊死	1	2	0	1	0	0	1	1	0	0	2
	単細胞壊死	1	0	1	0	0	1	1	0	1	2	0
	ペリオーシス	0	4	1	3	3	1	1	2	1	2	3
	膵：腺房細胞萎縮	7	17	8	6	13	11	11	15	8	11	5
	腺房細胞過形成	4	4	2	5	1	0	1	0	0	1	0
	島細胞過形成	7	6	4	1	4	2	5	4	0	2	1

統計： Fisher's exact test, * ; p<0.01

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

表 22. 発がん試験群の主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					0	10	100	1000	3000	7500
	検査動物数	(31)	(40)	(36)	(34)	(39)	(33)	(36)	(38)	(38)	(37)	(35)
最終 屠殺 動物	気管：腺拡張	3	6	6	8	7	4	16*	6	13	8	9
	肺：細気管支・肺胞過形成	1	0	2	1	1	0	1	0	1	0	1
	泡沫細胞集簇	12	23	21	11	18	15	17	13	14	10	10
	間質性肺炎	3	8	3	3	9	5	7	5	5	3	4
	腎：尿細管萎縮	4	12	9	4	9	9	13	11	10	5	6
	尿細管好塩基性化	6	0	1	0	4	0	0	1	0	0	0
	尿細管円柱出現	11	13	9	6	11	17	20	21	21	11	9
	尿細管嚢胞状拡張	2	1	0	2	2	1	1	1	0	0	1
	リンパ球浸潤	3	12	7	3	7	8	11	2	6	4	4
	尿細管過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮髄境界部鉍物沈着	0	0	0	0	0	13	15	20	19	20	23
	慢性進行性腎症	16	25	22	27	25	6	7	6	3	14	10
	腎盂拡張	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	3
	腎盂移行上皮過形成	1	1	2	3	3	1	1	0	1	0	2
	腎盂鉍物沈着	10	10	11	6	9	27	26	23	19	20	24
	腎盂炎	3	7	1	4	5	1	1	1	2	1	1
	膀胱：移行上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	慢性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	精巣：精細管萎縮	13	17	16	14	16	—	—	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成	4	5	6	5	4	—	—	—	—	—	—
	精巣上体：リンパ球浸潤	3	5	8	10	7	—	—	—	—	—	—
	精子細胞減少	2	5	5	6	4	—	—	—	—	—	—
	前立腺：萎縮	0	3	0	1	0	—	—	—	—	—	—
	腺過形成	8	9	8	12	12	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	4	3	1	1	4	—	—	—	—	—	—
	精囊：萎縮	0	4	2	2	2	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	2	1	1	0	2	—	—	—	—	—	—
	卵巣：萎縮	—	—	—	—	—	7	8	4	8	16	8
	嚢胞状／乳頭状過形成	—	—	—	—	—	4	2	5	0	0	1
	間質管状過形成	—	—	—	—	—	0	0	1	1	0	3
子宮：萎縮	—	—	—	—	—	0	3	1	2	1	1	
拡張	—	—	—	—	—	6	7	5	4	9	8	
下垂体：後葉のグリオシス	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	
前葉の過形成	15	20	18	17	16	9	16	18	14	15	13	
中葉の過形成	1	4	2	4	4	1	0	0	1	0	0	

統計： Fisher's exact test, * ; p<0.01

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

表 22. 発がん試験群の主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					検査動物数					
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
		(31)	(40)	(36)	(34)	(39)	(33)	(36)	(38)	(38)	(37)	(35)
最終 屠殺 動物	甲状腺：濾胞嚢胞状拡張	9	8	3	4	5	7	12	8	11	8	9
	發育性嚢胞	4	1	3	3	6	1	0	0	0	1	1
	瀰漫性c-細胞過形成	25	25	25	22	28	12	14	17	17	19	16
	限局性c-細胞過形成	2	6	3	8	4	7	4	7	6	6	7
	濾胞細胞過形成	8	5	7	8	7	4	8	9	7	3	4
	濾胞細胞肥大	10	4	7	9	13	5	9	7	11	8	16*
	濾胞細胞空胞化	1	11*	2	1	1	1	1	2	1	2	1
	上皮小体：過形成	5	8	7	8	8	6	4	6	0	2	3
	副腎：皮質萎縮	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
	皮質脂肪化	20	31	22	20	22	5	4	6	1	7	5
	類洞嚢胞状拡張	0	3	2	0	0	28	30	31	28	28	29
	皮質髓外造血亢進	0	2	4	1	1	3	5	2	3	4	9
	皮質過形成	9	7	10	11	5	6	3	5	2	5	3
	皮質細胞肥大	6	12	12	8	10	7	11	3	3	7	7
	髓質過形成	7	6	6	6	1	1	1	3	1	1	1
	脳：圧迫による萎縮	4	3	0	2	3	7	7	5	7	8	7
	神経膠症	12	19	19	11	18	18	21	19	16	17	12
	水頭症	2	3	0	2	2	3	3	3	5	2	4
	中枢神経根：脱髓	30	31	33	30	35	27	33	34	31	31	22
	脊髄：(腰部)脱髓	13	23	15	15	28	14	16	16	11	13	17
	坐骨神経：神経線維変性	24	33	21	31	29	14	25	18	24	25	12
	脱髓	4	10	12	33*	34*	7	11	17	34*	37*	35*
	皮膚/皮下：棘細胞増生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	毛包萎縮	0	1	1	0	0	2	0	2	2	2	2
	肉芽	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺：萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性過形成	0	0	0	0	0	7	10	8	13	9	6
	眼：網膜萎縮	4	6	4	2	4	13	10	9	10	7	9
	白内障	3	10	8	9	6	11	10	8	9	7	10
	涙腺：リンパ球浸潤	10	12	4	4	6	2	4	2	0	3	7
	慢性炎症	2	1	0	1	5	1	0	0	0	1	4
	ハーダー腺化生	20	27	21	25	22	3	2	6	3	4	8
ハーダー腺：リンパ球浸潤	4	5	7	7	2	8	8	9	3	7	6	
慢性炎症	7	13	10	15	10	2	7	4	5	3	1	
外耳道皮脂腺：導管拡張	4	16*	6	9	8	7	8	10	5	2	12	

統計： Fisher's exact test、 * ; p<0.01

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

表 22. 発がん試験群の主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌						
		投与量 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
		検 査 動 物 数		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	骨格筋：筋変性 (萎縮)	23	26	24	25	38 ⁺ *	13	20	14	24	38 ⁺ *	38 ⁺ *	
	心：線維化を伴った炎症	42	40	42	43	40	15	23	21	11	21	19	
	心室の拡張	10	5	7	8	5	8	4	5	7	5	8	
	腸間膜リンパ節：ヘモジデリン沈着	4	2	1	1	0	8	2	3	4	4	1	
	血管腫様過形成	2	7	5	4	2	2	0	0	3	1	1	
	腋窩リンパ節：ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	1	8	10	9	1	5	1	
	慢性反応性過形成	25	31	30	28	29	31	35	32	33	37	33	
	脾：髓外造血亢進	43	47	46	46	44	49	45	47	47	50	48	
	ヘモジデリン沈着	43	46	43	45	45	48	42	47	45	47	48	
	胸腺：萎縮	25	26	28	25	19	25	27	27	21	21	26	
	上皮過形成	6	7	11	9	13	26	21	22	17	27	27	
	前胃：潰瘍	2	2	1	3	1	3	1	3	0	1	0	
	腺胃：腺拡張	4	8	7	4	6	21	23	16	17	18	17	
	びらん	4	3	2	0	2	4	3	1	2	1	4	
	角化亢進	7	6	8	6	2	5	2	3	1	3	5	
	扁平上皮過形成	8	5	9	5	3	6	2	3	1	2	4	
	慢性炎症	3	3	6	9	2	6	1	4	0	2	3	
	回腸パイエル板：リンパ球増生	27	33	32	28	28	31	23	25	21	30	24	
	鉍物沈着	6	0	3	4	3	8	8	4	4	3	4	
	空腸パイエル板：リンパ球増生	23	29	30	26	24	25	24	20	20	23	22	
	肝：グリコーゲン沈着	4	7	5	6	0	7	7	9	5	7	9	
	色素沈着	2	3	2	1	1	0	1	7*	3	4	2	
	髓外造血亢進	6	16	13	8	8	20	14	13	10	16	11	
	小葉中心脂肪化	5	1	1	3	2	1	0	1	0	1	0	
	瀰漫性脂肪化	8	3	6	2	4	4	0	0	0	2	0	
	限局性脂肪化	17	16	14	15	9	0	0	3	1	2	3	
	門脈周囲性脂肪化	2	5	2	4	0	1	3	3	1	2	3	
	両染色変異肝細胞巣	6	8	6	9	16	3	0	1	1	3	5	
	好塩基性変異肝細胞巣	28	25	32	22	20	33	38	30	25	28	32	
	明細胞性変異肝細胞巣	26	33	34	33	25	14	7	8	7	6	16	
	胆管増生	15	28*	15	20	19	32	29	29	24	23	22	
	肝細胞過形成 (限局性)	7	7	12	13	23 ⁺ *	12	9	4	3	14	25 ⁺ *	
	肝細胞肥大	0	0	0	1	11 ⁺ *	0	0	0	0	2	1	
	リンパ球浸潤	17	23	19	14	23	13	14	11	9	13	6	
	小葉中心性壊死	0	0	2	1	2	2	1	0	3	1	1	
	新しい壊死	2	4	1	1	0	0	1	3	0	0	2	
単細胞壊死	1	0	1	0	0	1	1	1	1	2	2		
ペリオシス	0	4	2	3	3	2	2	2	1	2	3		
脾：腺房細胞萎縮	9	21*	11	11	13	17	12	17	9	13	8		
腺房細胞過形成	5	4	2	5	1	0	1	0	0	1	0		
島細胞過形成	7	7	5	3	4	4	6	5	1	4	2		

統計： Cochran-Armitage の検定、+ ; p<0.005 Fisher's exact test、* ; p<0.01

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

表 22. 発がん試験群の主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					検査動物数					
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	気管：腺拡張	5	7	6	11	11	7	19*	10	13	9	12
	肺：細気管支・肺胞過形成	1	0	2	1	1	0	1	0	1	0	1
	気管支肺炎	0	1	0	0	2	1	2	0	0	2	1
	泡沫細胞集簇	18	26	26	14	22	25	22	19	16	13	12
	間質性肺炎	5	9	6	5	10	6	8	5	5	3	4
	腎：尿細管萎縮	4	15*	10	7	11	12	14	12	10	6	7
	尿細管好塩基性化	7	0	1	0	4	1	0	1	0	0	0
	尿細管円柱出現	15	16	11	12	14	21	22	26	22	14	14
	尿細管嚢胞状拡張	2	1	0	2	2	1	2	1	0	0	1
	リンパ球浸潤	4	12	9	4	8	10	13	3	7	4	5
	尿細管過形成	0	0	1	0	0	2	0	0	2	0	1
	皮髄境界部鉍物沈着	1	0	0	0	0	18	21	23	24	29	32 ⁺ *
	慢性進行性腎症	21	29	30	36*	31	9	7	6	5	16	11
	腎盂拡張	3	0	2	2	1	0	0	0	1	1	4 ⁺
	腎盂移行上皮過形成	5	2	4	5	3	1	1	0	1	0	2
	腎盂鉍物沈着	17	13	15	11	13	37	32	29	24	30	30
	腎盂炎	3	7	1	6	5	3	1	1	2	2	2
	膀胱：移行上皮過形成	5	0	1	0	1	0	0	0	3	0	1
	慢性炎症	5	1	2	3	1	0	0	1	3	1	2
	精巣：精細管萎縮	21	19	19	21	22	—	—	—	—	—	—
	精子細胞巨細胞化	0	1	0	1	0	—	—	—	—	—	—
	ライディッヒ細胞過形成	7	5	9	6	5	—	—	—	—	—	—
	精巣上部：リンパ球浸潤	4	5	9	10	7	—	—	—	—	—	—
	精子細胞減少	5	6	6	11	10	—	—	—	—	—	—
	前立腺：萎縮	5	5	2	3	4	—	—	—	—	—	—
	腺過形成	16	11	10	12	12	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	7	4	5	4	4	—	—	—	—	—	—
	精囊：萎縮	6	7	5	6	8	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	2	2	3	4	3	—	—	—	—	—	—
	卵巣：萎縮	—	—	—	—	—	15	13	9	16	19	12
	嚢胞状／乳頭状過形成	—	—	—	—	—	5	3	5	0	0	1
	間質管状過形成	—	—	—	—	—	0	0	1	2	1	3
子宮：萎縮	—	—	—	—	—	4	5	5	7	4	5	
拡張	—	—	—	—	—	10	9	5	5	11	8	
下垂体：後葉のグリオース	0	0	2	2	3	0	0	0	0	0	0	
前葉の過形成	16	22	20	20	17	9	21*	19	15	18	19	
中葉の過形成	3	4	4	4	4	1	0	0	1	0	0	

統計： Cochran-Armitage の検定、+ ; p<0.005 Fisher's exact test、* ; p<0.01

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

表 22. 発がん試験群の主な非腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					検査動物数					
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	甲状腺：濾胞嚢胞状拡張	9	10	5	5	7	7	13	9	12	12	10
	发育性嚢胞	5	1	4	3	7	2	1	1	1	3	6
	瀰漫性 c-細胞過形成	35	31	32	28	32	18	17	21	18	22	20
	限局性 c-細胞過形成	3	6	6	10	7	9	4	9	7	7	9
	濾胞細胞過形成	8	5	8	9	7	7	8	12	8	6	5
	濾胞細胞肥大	11	5	8	10	15	5	11	9	11	10	18 ⁺ *
	濾胞細胞空胞化	1	12 [*]	3	1	2	5	1	4	1	2	7
	上皮小体：過形成	9	9	11	10	9	7	4	7	0	2	4
	副腎：皮質萎縮	0	1	0	0	0	0	0	2	1	1	0
	皮質脂肪化	25	33	29	25	25	8	5	7	3	8	9
	類洞嚢胞状拡張	0	3	2	1	1	40	38	37	34	38	39
	皮質髓外造血亢進	1	2	5	3	2	8	7	5	6	5	11
	皮質過形成	12	8	10	13	6	7	3	6	2	6	4
	皮質細胞肥大	11	18	17	11	10	16	15	10	8	10	12
	髓質過形成	7	7	8	10	3	2	1	3	1	2	2
	脳：圧迫による萎縮	8	6	5	6	8	17	12	11	11	13	12
	神経膠症	22	21	25	14	21	25	23	22	22	23	15
	水頭症	6	5	5	5	4	10	7	7	8	3	8
	中枢神経根：脱髄	46	38	41	43	44	37	41	44	41	43	36
	脊髓：(腰部) 脱髄	19	24	21	23	33 [*]	16	20	17	13	20	25
	坐骨神経：神経線維変性	33	36	24	35	32	15	28 [*]	21	25	32 [*]	18
	脱髄	5	11	14	38 ⁺ *	40 ⁺ *	9	13	19	36 [*]	47 [*]	47 ⁺ *
	皮膚/皮下：棘細胞増生	1	0	0	0	1	0	1	2	0	1	0
	毛包萎縮	2	3	4	0	0	8	5	9	6	6	8
	肉芽	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺：萎縮	0	0	0	0	0	3	3	4	3	0	3
	限局性過形成	0	1	0	0	0	9	10	9	14	10	6
	眼：網膜萎縮	4	6	4	2	4	14	11	11	11	7	11
	白内障	3	10	8	9	7	11	10	9	9	7	10
	涙腺：リンパ球浸潤	13	12	3	5	7	3	4	3	0	3	8
	慢性炎症	1	1	0	1	5	1	0	1	0	1	4
	ハーダー腺化生	26	34	32	32	27	5	2	7	4	5	10
	ハーダー腺：リンパ球浸潤	5	6	8	9	3	10	8	10	3	7	8
慢性炎症	7	14	11	6	10	4	7	5	6	3	1	
外耳道皮脂腺：導管拡張	11	19	9	14	12	12	11	13	5	5	16	

統計： Cochran-Armitage の検定、 +;p<0.005、 Fisher's exact test、 * ; p<0.01

表 23. 発がん試験群の腫瘍性病変

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					投与量 (ppm)					
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
	検査動物数	(19)	(10)	(14)	(16)	(11)	(17)	(14)	(12)	(12)	(13)	(15)
死 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	心 : 心内膜良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾 : 血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺 : 良性胸腺腫 (B)	2	0	0	0	0	3	0	0	0	1	0
	悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節 : 血管腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	唾液腺 : 悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	十二指腸 : 平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝 : 肝細胞癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	胆管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	鼻腔 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺 : 細気管支・肺胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎 : 腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	癌 (M)	0	1	0	0	0	2	0	0	1	0	3
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣 : 悪性ライディッチ細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—	—
	精巣上体 : 悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	精嚢 : 腺癌 (M)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	卵巣 : 良性卵胞膜腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0	1
	良性混合型性索腫瘍 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	0
	子宮 : 腺癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	0
	間質型ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	0
	肉腫 NOS (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0	0
	間質型肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0	0
	悪性シュリン細胞腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	0
	腫 : 扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	0
血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0	1	
下垂体 : 前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	2	3	1	0	0	
前葉腺腫 (B)	6	3	5	6	6	13	6	6	6	7	6	
副腎 : 皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
良性髄質腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
悪性髄質腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

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

表 23. 発がん試験群の腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					0	10	100	1000	3000	7500
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
	検査動物数	(19)	(10)	(14)	(16)	(11)	(17)	(14)	(12)	(12)	(13)	(15)
死亡・ 切迫屠 殺動物	甲状腺：濾胞細胞腺癌 (M)	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0
	濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	1	1	0	1	0	1	0	0	1
	良性c細胞腫 (B)	1	0	1	3	0	1	0	0	1	2	2
	上皮小体：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳：良性髄膜腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性細網症 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脊髄：(頸部)悪性星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(胸部)悪性星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(腰部)悪性星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺：扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	外耳道皮脂腺：皮脂腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮脂腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺：腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	3	1	1	4	2
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	3	2	0	1	1	3
	線維腺腫を含む腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1
	皮膚/皮下：扁平上皮癌 (M)	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	1	1	3	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維肉腫 (M)	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫 NOS (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	全身性：骨髄性白血病 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
組織球性肉腫 (M)	2	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	

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

表 23. 発がん試験群の腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					0	10	100	1000	3000	7500
	検査動物数	(31)	(40)	(36)	(34)	(39)	(33)	(36)	(38)	(38)	(37)	(35)
最 終 屠 殺 動 物	心 : 心内膜良性腫瘍細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾 : 血管肉腫 (M)	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉腫 NOS (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺 : 良性胸腺腫 (B)	3	3	1	0	0	4	2	1	7	5	5
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節 : 血管腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	耳下腺 : 腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	空腸 : 平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0
	盲腸 : 腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝 : 肝細胞癌 (M)	2	1	0	0	1	1	0	1	0	1	1
	肝細胞腺腫 (B)	4	0	2	4	2	2	0	1	1	2	5
	胆管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胆管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵 : 腺房細胞腺腫 (B)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	島細胞癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	島細胞腺腫 (B)	0	2	1	1	4	0	1	2	0	0	0
	肺 : 細気管支・肺胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎 : 癌 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣 : 良性ライディッヒ細胞腫 (B)	2	3	0	2	5	—	—	—	—	—	—
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	良性中皮腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	精巣上部 : 血管腫 (B)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	良性中皮腫 (B)	2	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	前立腺 : 腺腫 (B)	1	1	0	0	1	—	—	—	—	—	—
	精囊 : 腺癌 (M)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—	—
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	卵巣 : 良性卵胞膜腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	1	0	1	0
	悪性卵胞膜腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0	1
	良性混合型性索腫瘍 (B)	—	—	—	—	—	1	5	1	1	3	0
	良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	2	2	0
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0	0
	子宮 : 腺癌 (M)	—	—	—	—	—	1	0	1	1	1	3
間質型ポリープ (B)	—	—	—	—	—	4	4	3	5	3	6	
間質型肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	0	
腫 : 平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	0	
良性顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	2	1	0	0	1	0	

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

表 23. 発がん試験群の腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					0	10	100	1000	3000	7500
検査動物数		(31)	(40)	(36)	(34)	(39)	(33)	(36)	(38)	(38)	(37)	(35)
最 終 屠 殺 動 物	下垂体：前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
	前葉腺腫 (B)	9	12	5	6	12	18	18	19	18	23	14
	中葉腺腫 (B)	1	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
	副腎：皮質腺腫 (B)	0	0	2	0	1	1	2	0	1	1	0
	良性髄質腫 (B)	1	3	3	2	4	0	0	1	2	0	2
	悪性髄質腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺：濾胞細胞腺癌 (M)	1	0	2	2	2	0	1	2	1	1	0
	濾胞細胞腺腫 (B)	5	4	2	5	9	1	3	4	0	2	3
	良性c細胞腫 (B)	2	9	4	6	5	4	6	8	2	4	6
	悪性c細胞腫 (M)	1	1	1	1	1	2	0	0	0	1	0
	上皮小体：腺腫 (B)	0	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0
	脳：良性髄膜腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダー腺：腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	耳：良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	外耳道皮脂腺：扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺癌 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺：腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	2	1	3	4	0
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	8	11	12	12	15	12
	線維腺腫を含む腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚/皮下：基底細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	1	4	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	1	1	3	0	0	0	1	1	1	0
	脂肪腫 (B)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	良性基底細胞腫瘍 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	体腔：血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	全身性：悪性リンパ腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

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

表 23. 発がん試験群の腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					0	10	100	1000	3000	7500
検査動物数		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	心 : 心内膜良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	脾 : 血管肉腫 (M)	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	1
	肉腫 NOS (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺 : 良性胸腺腫 (B)	5	3	1	0	0	7	2	1	7	6	5
	悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺リンパ腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節 : 血管腫 (B)	1	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	唾液腺 : 悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	耳下腺 : 腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	十二指腸 : 平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸 : 平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0
	盲腸 : 腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝 : 肝細胞癌 (M)	2	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1
	肝細胞腺腫 (B)	5	0	3	6	2	2	0	1	1	2	5
	胆管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胆管腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵 : 腺房細胞腺腫 (B)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	島細胞癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	島細胞腺腫 (B)	0	2	1	1	4	0	1	2	0	0	0
	鼻腔 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺 : 細気管支・肺胞腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎 : 腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	癌 (M)	0	1	2	0	0	2	0	0	2	0	3
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣 : 良性ライディッヒ細胞腫 (B)	2	3	0	2	5	—	—	—	—	—	—
	悪性ライディッヒ細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—	—
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	良性中皮腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	精巣上体 : 血管腫 (B)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	良性中皮腫 (B)	2	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	
前立腺 : 腺腫 (B)	1	1	0	0	1	—	—	—	—	—	—	
精囊 : 腺癌 (M)	1	0	0	1	0	—	—	—	—	—	—	
腺腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—	

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

表 23. 発がん試験群の腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌					
		投与量 (ppm)					0	10	100	1000	3000	7500
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	7500
検査動物数		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	卵巢：良性卵胞膜腫 (B)	--	--	--	--	--	1	0	1	0	1	1
	悪性卵胞膜腫 (M)	--	--	--	--	--	0	0	0	0	0	1
	良性混合型性索腫瘍 (B)	--	--	--	--	--	1	5	2	1	3	0
	良性顆粒膜細胞腫 (B)	--	--	--	--	--	0	0	0	2	2	0
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)	--	--	--	--	--	1	0	0	1	0	0
	子宮：腺癌 (M)	--	--	--	--	--	1	0	1	1	1	4
	扁平上皮癌 (M)	--	--	--	--	--	0	0	0	0	1	0
	間質型ポリープ (B)	--	--	--	--	--	4	4	3	5	4	6
	肉腫 NOS (M)	--	--	--	--	--	1	0	0	1	0	0
	間質型肉腫 (M)	--	--	--	--	--	0	1	0	0	1	0
	悪性シュワン細胞腫 (M)	--	--	--	--	--	0	0	1	0	0	0
	膈：扁平上皮癌 (M)	--	--	--	--	--	0	0	1	0	0	0
	血管腫 (B)	--	--	--	--	--	0	0	0	0	0	1
	平滑筋肉腫 (M)	--	--	--	--	--	0	0	0	0	1	0
	良性顆粒細胞腫 (B)	--	--	--	--	--	2	1	0	0	1	0
	下垂体：前葉腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	3	3	2	0	0
	前葉腺腫 (B)	15	15	10	12	18	31	24	25	24	30	20
	中葉腺腫 (B)	1	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0
	副腎：皮質腺腫 (B)	0	0	2	0	1	1	2	0	1	1	1
	良性髓質腫 (B)	2	3	3	2	4	0	0	1	2	0	2
	悪性髓質腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺：濾胞細胞腺癌 (M)	1	0	3	2	3	1	2	2	1	1	0
	濾胞細胞腺腫 (B)	6	4	3	6	9	2	3	5	0	2	4
	良性c細胞腫 (B)	3	9	5	9	5	5	6	8	3	6	8
	悪性c細胞腫 (M)	1	1	1	1	1	2	0	0	0	1	0
	上皮小体：腺腫 (B)	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0
	脳：良性髄膜腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	悪性乏突起膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性細網症 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脊髄：(頸部)悪性星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(胸部)悪性星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	(腰部)悪性星状膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺：腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

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

表 23. 発がん試験群の腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	性 別	雄					雌						
		投与量 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
検査動物数		(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	耳 : 良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	外耳道皮脂腺 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮脂腺癌 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺 : 腺癌 (M)	0	0	0	0	0	3	5	2	4	8	2	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	
	線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	11	13	12	13	16	15	
	線維腺腫を含む腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	1	2	1	2	
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚/皮下 : 基底細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮癌 (M)	0	1	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	2	5	4	0	2	0	0	0	0	0	1	0
	線維肉腫 (M)	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	1	2	3	0	0	0	1	1	1	1	0
	脂肪腫 (B)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫 NOS (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性基底細胞腫瘍 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	体腔 : 血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	全身性 : 骨髄性白血病 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	1	1	2	1	0	0	1	0	1	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	2	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
良 性 腫 瘍		54	62	43	51	60	74	64	64	62	83	76	
悪 性 腫 瘍		21	10	21	14	15	17	13	13	18	19	17	
腫 瘍 総 数		75	72	64	65	75	91	77	77	80	102	93	
担単発腫瘍動物数		18	18	17	18	15	14	17	21	14	13	16	
担多発腫瘍動物数		22	19	17	18	23	32	22	21	27	33	29	
総担腫瘍動物数		40	37	24	36	38	46	39	42	41	46	45	

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