

(7) 慢性毒性および発がん性

- 1) ビーグル犬を用いた飼料混入投与による 12 か月慢性毒性試験 (資料 No.T-12)  
試験機関：ノバルティス クロップ プロテクション社 (スイス国)  
報告書作成年：1998 年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：ビーグル犬 (雄 33～43 週齢、雌 34～38 週齢)、1 群雌雄各 4 匹

開始時体重 雄；9.4～13.0kg、雌；7.5～11.1kg

試験期間：52 週間 (1996 年 8 月 19 日～1997 年 8 月 20 日)

投与方法：検体を 0、25、150、750 および 1500ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間投与した。  
飼料は、1 匹あたり 1 日 350g の定量を給餌した。飲水は水道水を自由に摂取させた。  
検体混入飼料は 4 週間毎に調製した。

[投与量の設定根拠]

試験項目および結果：

死亡率；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。

臨床症状；全動物の症状観察を毎日実施した。  
検体投与に関連した臨床症状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。  
1500ppm 群の雌で、投与開始初期に軽微な体重低下がみられた。  
[申請者注]：

飼料摂取量および飼料摂取率；飼料摂取量は毎日測定し、飼料摂取率を算出した。

750 および 1500ppm 群の雌で、投与開始初期に軽度な飼料摂取量の減少がみられた。雄の飼料摂取量はいずれの投与群においても対照群と同程度であった。

飼料摂取率の軽度減少が、750 および 1500ppm 群の雌で投与開始初期にみられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量(ppm)		25	150	750	1500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.70	4.05	21.0	42.0
	雌	0.79	4.49	24.6	45.1

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)、赤血球容積の分布幅 (RDW)、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) および網赤血球数

表 1 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

1500ppm 群雄では試験期間を通してプロトロンビン活性の低下 (時間表示では延長に相当する) が認められた。

同群の雌においても対照群と比較してプロトロンビン活性の軽度低下が認められた。しかし、雌におけるプロトロンビン活性は、投与開始前の値と比較してそれほど大きな差はなく同程度の値であることから、投与に関連した変化とは考えられなかった(表 2)。また、雄の 150 および 750ppm 群並びに雌の 750ppm 群で認められたプロトロンビン活性の軽微な低下も、同様に投与開始前の値と比較して同程度の値であることから、投与に関連した変化とは考えられなかった(表 2)。

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

表1 血液学的検査

検査時期	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	25	150	750	1500	25	150	750
13週時	MCV								96 ↓
	白血球数							71 ↓	
	LUC 数				63 ↓				
	PT (活性)		90 ↓	92 ↓	83 ↓ -			90 -	89 ↓ -
26週時	MCHC	99 ↓							
	白血球数							82 ↓	
	好塩基球数				58 ↓				
	好酸球比						232 ↑		
	好酸球数						235 ↑		
	単球数								62 ↓
	LUC 数				62 ↓				
PT (活性)				83 ↓ -				89 -	
52週時	RDW				106 ↑				
	MCHC					102 ↑			
	網赤血球数					67 ↓			
	好中球比		117 ↑		127 ↑ +				
	好塩基球数							37 ↓	
	リンパ球比				66 ↓ -	132 ↑			
	LUC 比						50 ↓	50 ↓	
	LUC 数					47 ↓	43 ↓	38 ↓ -	
PT (活性)				85 ↓ -				90 -	

Wilcoxon の検定、↑↓: p<0.04. Jonckheere の検定、+-: 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。

LUC : large unstained cells (分類不能な細胞)、PT : プロトロンビン時間

表2 プロトロンビン時間 (活性) の測定値と背景データ (相対値表示 ; rel. I)

性別	検査時期	0 ppm	25 ppm	150 ppm	750 ppm	1500 ppm	背景データ
雄	投与前	1.013 0.958~1.033	0.919 0.853~0.960	0.955 0.906~1.083	0.990 0.956~1.018	0.934 0.860~1.010	0.948 0.825~1.131
	13週	1.061 1.007~1.118	0.984 0.919~1.019	0.960 ↓ 0.917~0.992	0.976 ↓ 0.950~1.003	0.879 ↓- 0.791~0.937	0.919 0.841~1.030
	投与前	0.959 0.929~1.002	0.945 0.853~1.015	0.851 0.790~0.939	0.903 0.805~0.974	0.891 0.836~0.986	0.945 0.863~1.072
雌	13週	1.004 0.972~1.024	0.992 0.953~1.058	0.950 0.880~1.017	0.906 - 0.865~0.987	0.893 ↓- 0.820~0.957	0.937 0.804~1.062
	26週	0.986 0.925~1.049	0.999 0.893~1.121	0.944 0.862~0.981	0.890 0.843~0.968	0.882 - 0.811~0.976	0.944
	52週	0.982 0.934~1.029	0.978 0.891~1.019	0.926 0.875~0.960	0.917 0.866~0.980	0.880 - 0.809~0.941	0.865~0.992
	投与前	0.959 0.929~1.002	0.945 0.853~1.015	0.851 0.790~0.939	0.903 0.805~0.974	0.891 0.836~0.986	0.945 0.863~1.072

上段は平均値、下段は測定値の範囲、

Wilcoxon の検定、↓: p<0.04. Jonckheere の検定、-: p<0.01

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。

糖、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、トリグリセライド、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 (GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GT)、クレアチンキナーゼ

表 3 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

750 および 1500ppm 群雌雄で、クレアチニンの増加および尿素の増加傾向が認められた。また、750 および 1500ppm 群雄で試験期間を通して GPT の低下が、1500ppm 群雌で A/G 比の低下をとともなうアルブミン値の軽度低下が認められた。

その他に認められた統計学的に有意な差は、その変動の程度が軽微であり、用量あるいは投与期間との関連性もなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。

表 3 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
		25	150	750	1500	25	150	750	1500
13 週 時	尿素	121 ↑		133 ↑	179 ↑+			140+	133+
	クレアチニン			(111)	138 ↑			126 ↑	129 ↑+
	アルブミン								(88)
	A/G 比								78-
	カリウム							92 ↓	
	GPT			(68)	45 ↓-				
	GGT								76 ↓
	クレアチンキナーゼ		83 ↓						
26 週 時	糖								111 ↑
	尿素			130 ↑	(138)			138 ↑+	
	クレアチニン			117 ↑	135 ↑+			(120)	128 ↑+
	アルブミン								91 ↓-
	A/G 比	113 ↑							86 ↓
	ナトリウム	102 ↑	102 ↑	103 ↑+					
	クロール		104 ↑+						
	無機リン								66 ↓-
52 週 時	GPT			(66)	48 ↓-				
	クレアチンキナーゼ								130 ↑
	尿素			(127)	131 ↑				
	クレアチニン			117 ↑	129 ↑+			(120)	(120)
	アルブミン								(87)
	A/G 比								(86)
	タンパク						92 ↑		
	カリウム	107 ↑							
52 週 時	カルシウム						96 ↓	94 ↓-	
	GPT			(63)	56 ↓-				

Wilcoxon の検定、↑↓：p<0.04. Jonckheere の検定、+-：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。

尿検査 ; 投与開始前、投与第 13、26 および 52 週時に一晚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、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、赤血球および尿沈渣を検査した。

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

尿比重およびウロビリノーゲンに変動がみられたが、いずれも用量あるいは投与期間との関連性も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 4 尿検査

検査時期	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	25	150	750	1500	25	150	750
13週時	尿比重		101 ↑						
26週時	尿比重						99 ↓		
52週時	ウロビリノーゲン	14 ↓	14 ↓						

Wilcoxon の検定、↑↓ : p<0.04.

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

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、相対重量 (対体重比、対脳重比) 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。

1500ppm 群雄で精巣重量 (実重量および体重比) に軽度な低下が認められた。この変動は、2 例の精巣重量に軽度の低下がみられたことによるものであった。

脾重量 (雄) および胸腺重量 (雌) の低下がみられたが、用量相関性並びに関連した病理組織学的変化が認められなかったことから、投与によるものではないと考えられた。

表 5 臓器重量

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		25	150	750	1500	25	150	750	1500
精 巢	実重量				(84)				
	体重比				(87)				
脾	実重量			50-					
	体重比			52-					
胸 腺	実重量							59-	
	体重比							65↓	

Wilcoxon の検定、↓; p<0.04. Jonckheere の検定、- ; 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が、減少を認めた。

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、投与に起因するものではなかった。

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、脾、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、卵巣、陰、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 6 に認められた病理組織所見を示した。

750 および 1500ppm 群雄では精細管萎縮が各 2 例に観察された。精細管萎縮は対照群および低用量群でも各 1 例（片側）に観察され、少数の精細管の変化（グレード 1）であった。750 および 1500ppm 群では対照群よりもやや多くの精細管に変化（グレード 2）が観察され、1500ppm 群の 2 例と 750ppm 群の 1 例は両側にみられた。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関連するものではなかった。

〔申請者注〕：

以上の結果、本剤を 52 週間ビーグル犬に飼料混入投与した場合、750 および 1500ppm 群雌で投与開始初期に飼料摂取量の減少とそれに伴う体重低下(1500ppm 群)が認められた。雄の 1500ppm 群では試験期間を通して、750ppm では投与開始初期に体重増加抑制がみられた。

750 および 1500ppm 群でクレアチニンの増加と尿素の増加傾向(雌雄)、GPT の低下(雄)、1500ppm 群の雄でプロトロンビン活性の低下(時間表示の延長に相当する)、雌で A/G 比の低下を伴うアルブミンの軽度減少が認められた。

雄の 750 および 1500ppm 群で精巣重量の軽度低下が認められ、750 および 1500ppm 群では精細管萎縮が認められた。

これらのことより、無毒性量は雌雄とも 150ppm(雄：4.05mg/kg/day、雌：4.49mg/kg/day)と判断された。

[申請者注]：

表 6 主な病理組織学的所見

性 別	雄					雌					
	投 与 量 (ppm)	0	25	150	750	1500	0	25	150	750	1500
検 査 動 物 数	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	
腎：	尿細管好塩基性変化	0	1	1	1	1	3	2	1	1	2
	尿細管円柱出現	0	1	0	2	1	0	2	1	2	0
	尿細管脂肪化	0	0	0	0	0	2	1	1	0	3
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	鉍物沈着	2	3	1	0	1	0	0	0	1	0
	腎盂リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝：	色素沈着	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	胆管増生	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	炎症性細胞浸潤	3	3	3	4	2	3	4	4	4	3
肺：	線維化	1	0	1	0	1	3	2	1	1	2
	慢性炎症	3	2	2	3	4	4	4	4	4	2
脾：	髓外造血亢進	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維鉄血性結節	0	0	0	3	0	0	0	1	1	1
	ヘモジデリン沈着	2	2	2	2	2	2	2	1	1	2
大腸：	肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
小腸：	嚢胞	0	1	0	2	0	0	1	1	0	1
	リンパ球浸潤	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
精巣：	精細管萎縮	1	1	1	2	2	—	—	—	—	—
	精子細胞巨細胞化	2	1	1	0	1	—	—	—	—	—
	炎症性細胞浸潤	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
前立腺：	拡張	1	1	4	0	1	—	—	—	—	—
	リンパ球浸潤	2	1	0	0	1	—	—	—	—	—
卵巣：	セロイド沈着	—	—	—	—	—	0	2	0	0	1
	鉍物沈着	—	—	—	—	—	0	0	1	2	0
甲状腺：	濾胞拡張	3	3	2	3	4	2	1	1	2	3
	C-細胞過形成	0	0	2	0	1	0	0	0	1	0
胸腺：	萎縮	3	4	3	3	4	3	2	2	4	3

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

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。

2) ラットを用いた飼料混入投与による 24 か月慢性毒性/発癌性試験 (資料 No.T-13)

試験機関: ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年: 1998 年 [GLP 対応]

検体の純度: %

試験動物: Tif:RAIf(SPF) ラット (Sprague-Dawley 由来)、約 5 ~6 週齢、各群雌雄 80 匹

開始時体重: 雄 134.7~224.7g、雌 114.2~175.0g

各群の試験構成を下表に示した。

雄	投与量	0 ppm	10 ppm	30 ppm	500 ppm	1500ppm
	発癌性試験群(24 か月)	50	50	50	50	50
	中間屠殺群(12 か月)	10	10	10	10	10
	臨床検査用動物群	20	20	20	20	20
雌	投与量	0 ppm	10 ppm	30 ppm	1000ppm	3000ppm
	発癌性試験群(24 か月)	50	50	50	50	50
	中間屠殺群(12 か月)	10	10	10	10	10
	臨床検査用動物群	20	20	20	20	20

試験期間: 24 か月間 1995 年 8 月 7 日~1997 年 8 月 5-21 日

投与方法: 検体を飼料中に混和し、24 か月間にわたって随時摂食させた。雄には 0、10、30、500 および 1500ppm の濃度で、雌には 0、10、30、1000 および 3000ppm の濃度で投与した。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	30	500	1000	1500	3000
生存率	雄 (%)	32/50 (64)	37/50 (74)	24/50 (48)	32/50 (64)	— —	25/50 (50)	— —
	雌 (%)	29/50 (58)	35/50 (70)	31/50 (62)	— —	27/50 (54)	— —	34/50 (68)

Cox の回帰検定を実施したが有意差はみられなかった。

一般症状および身体検査；全動物について、一般症状を 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、投与に起因した一般症状は認められなかった。さらに、触知腫瘍の発現も投与群と対照群で同程度であった。

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。

雄では、体重増加に影響は認められなかった。

雌では、3000ppm 群で体重減少が認められ、体重増加量は試験終了時において対照群と比べて 13% の抑制であった(表 2)。

表 2. 累積体重増加量

性別	試験週	0 ppm		10 ppm		30 ppm		500 ppm		1000 ppm		1500 ppm		3000 ppm	
		g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
雄	12	263.1	-0.6	261.4	+1.2	266.2	+1.4	266.7	—	—	264.2	+0.4	—	—	
	54	430.3	+1.9	438.5	+3.0	443.2	+6.5	458.1	—	—	466.8	+8.5	—	—	
	103	479.8	+0.9	484.3	-1.4	473.2	-2.5	467.8	—	—	472.0	-1.6	—	—	
雌	12	131.0	+1.5	133.0	-0.8	129.9	—	—	130.9	-0.1	—	—	121.5	-7.3	
	54	226.3	+3.6	234.5	-1.1	223.7	—	—	232.4	+2.7	—	—	197.5	-12.7	
	103	284.7	+2.4	291.4	-1.1	281.5	—	—	299.5	+5.2	—	—	248.8	-12.6	

%：対照群に対する割合を示す。

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

飼料摂取量には雌雄とも投与の影響はみられなかった。また、飼料摂取率については、雌雄ともに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（検体含有量の分析をもとに補正した値）は、表 3 のとおりであった。

表 3. 検体摂取量

投与量(ppm)		10	30	500	1000	1500	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.41	1.29	21.0	—	63.0	—
	雌	0.48	1.56	—	50.3	—	155

摂水量 ; 1 か月毎に測定した。

雄では、1500ppm 群で試験期間を通して摂水量の増加がみられた。全試験期間の総摂水量は、対照群と比して 13% の高値であった。

雌では、投与の影響はみられなかった。

血液学的検査 ; 投与開始後 13、27、53、78 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 (105 週時の検査で、臨床検査用動物が不足した場合には、発癌性試験群の動物より補充し、1 群 20 匹とした) 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、血小板数およびプロトロンビン時間

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示した。

雄の 1500ppm 群において、1 例(no.375)に骨髄性白血病が観察された。また、同群の 53 週時に好中球数並びに白血球数の増加と LUC (分類不能な細胞) が認められた。この変化は、本系統のラットにおける自然発生的な変化であり、投与に関連したものとは考えられなかった。

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り、用量相関性もみられず、また変動の程度も小さいことから、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 4. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投 与 群 (ppm)	雄				雌			
		10	30	500	1500	10	30	1000	3000
13 週 時	赤血球数							104 ↑ +	103 +
	ヘマトクリット値								103 +
	好酸球比								110 ↑ +
	リンパ球比							91 -	93 -
	リンパ球数								78 -
	単球比							150 ↑ +	
	単球数		78 ↓ -						
	LUC 比		79 ↓ -						
	LUC 数		73 ↓ -	87 -					
27 週 時	MCHC	99 -							
	好中球比							150 +	129 +
	リンパ球比							91 -	
	血小板数			96 ↑					
	プロトロンビン時間						112 ↑		
53 週 時	ヘモグロビン濃度				104 +				
	ヘマトクリット値				105 +				
	好中球比			123 +	142 ↑ +	129 +		137 ↑ +	144 ↑ +
	リンパ球比			94 ↓ -	88 ↓ -	92 -		90 ↓ -	89 -
	リンパ球数								77 ↓ -
78 週 時	好中球比				132 +				
105 週 時	ヘモグロビン濃度		107 ↑ +	108 ↑ +		104 +			
	ヘマトクリット値					104 +			
	MCHC		102 +	103 +					
	MCH							100 ↑	
	白血球数	77 -	77 -			72 ↓ -	76 ↓ -		90 ↓
	好中球数		56 -			56 ↓ -	67 ↓ -		
	好塩基球数	62 -				64 ↓			

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。

( ) 内の数値は統計学的に有意差がみられないものの増加がみられた。

LUC : large unstained cells (分類不能な細胞)

血液生化学的検査 ; 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、以下の項目を測定した。

糖、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、トリグリセライド、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、無機リン、GOT、GPT、ALP および  $\gamma$ -GT、

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す。

認められた変動は用量相関性がなく、一過性に認められた変化であり、用量相関性がなく、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。

表 5 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投 与 群 (ppm)	雄				雌			
		10	30	500	1500	10	30	1000	3000
13 週 時	尿素		112 ↑		112 +				
	クレアチニン				113 +				
	A/G比								94 -
	ナトリウム			99 ↓ -	99 -				
	クロール				99 -				
	GOT				120 +				
	ALP				120 ↑ +				
27 週 時	A/G比								94 -
	ナトリウム			99 ↓ -	99 -				
	無機リン	83 ↓ -							
53 週	グロブリン		103 ↑						
	無機リン	88 -	87 -	83 -					
78 週 時	ナトリウム		100 ↑						
	クロール				103 +				
	無機リン		76 ↓ -		78 -				
105 週 時	クレアチニン								107 +
	アルブミン	109 +	110 +						
	トリグリセライド		155 +						
	ナトリウム								102 +

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。

( ) 内の数値は、統計学的に有意ではないが増加/減少がみられた。

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、赤血球、ウロビリノーゲン、ビリルビンおよび沈渣

雄では、尿量増加 (500 および 1500ppm 群、105 週時) および赤血球増加 (1500ppm 群、13 週時) が、雌では、尿比重低下 (30ppm 群、53 週時) と pH 値の低下 (3000ppm 群、105 週時) が観察されたが、いずれの変化も一過性であり、用量相関もみられず、その変動の程度も小さく、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。

眼科学的検査 ; 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。

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 (対体重比) を算出した。

脳、心、肝、腎、副腎、精巣、卵巣、脾および甲状腺 (上皮小体を含む)

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す。

試験 53 週時の中間屠殺

雌の 3000ppm 群で心重量の低下傾向がみられたが、個体別の値は対照群と同程度で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。

試験 105 週時の最終屠殺

最終体重の軽度な低下が雄の 1500ppm 群と雌の 3000ppm 群で認められた。

雄では、1500ppm 群で甲状腺体重比の低下傾向がみられたが、その値は背景データの範囲内にあり、関連した病理組織学的所見も観察さ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。

雌では、副腎重量および体重比に増加がみられた(表 6)が、副腎実重量および体重比には用量相関性がみられず、重量増加を裏付ける組織学的所見も観察されず、平均値および個体別値も背景データの範囲内(表 9)にあったことから、投与によるものとは考えられなかった。また、対照群 1 例に低値(肉眼的所見:小型、病理組織所見:萎縮)が、10 および 1000ppm 群の各 1 例ずつに高値(肉眼的所見:肥大、病理組織所見:類洞嚢胞状拡張)がみられ、これらが有意差をもたらしたものと推察される(表 7)。

雌の甲状腺重量および体重比に増加が認められた(表 6)。しかし、甲状腺重量に用量相関性がみられなかったこと、病理組織学的検査に関連する変化がみられなかったこと、測定値は背景データの範囲内(表 9)にあったから投与によるものとは考えられなかった。また、対照群 1 例、1000ppm 群 3 例、3000ppm 群 1 例に高値がみられ、これらが変動をもたらしたものと考えられ、かつ、この時の対照群の甲状腺重量平均値が背景データの下限域にあったことも統計学的有意差をもたらした一因と考えられる。

[申請者注]

表6 臓器重量

検査時期	性別		雄				雌				
	投与量(ppm)		10	30	500	1500	10	30	1000	3000	
53週	心重量									92 -	
105週時	体重					(96)				(92)	
	肝	体重比								108 +	
	副腎	重量							121 ↑ +		
		体重比						123 ↑ +		121 ↑ +	123 ↑
	卵巣	重量	-	-	-	-	85 -				
		体重比	-	-	-	-					
甲状腺	重量					109 +		133 ↑ +			
	体重比					60 -		109 +	135 ↑ +	120 ↑ +	

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。

( ) 内の数値は統計学的に有意ではないが、減少がみられた。

表7 雌の副腎重量(105週時)

副腎	投与量(ppm)	0	10	30	1000	3000
重量(mg)	全動物の平均値	87.25	107.0	95.78	105.6 ↑ +	88.54
	除外後の平均値	88.90	98.38	95.78	102.53	88.54
	除外動物番号	No.422	No.510、529	-	No.647	-
	除外した副腎重量	26.4	352.9、265.7	-	226.4	-
体重比	全動物の平均値	0.219	0.269 ↑ +	0.246	0.264 ↑ +	0.247 ↑
	除外後の平均値	0.222	0.240	0.246	0.257	0.247
	除外動物番号	No.422	No.510、529	-	No.647	-
	除外した体重比	0.082	1.053、0.862		0.546	

Lepage の検定、↑; p<0.01

Jonckheere の検定、+; p<0.01 (増加傾向を示す)

表8 雌の甲状腺重量(105週時)

甲状腺	投与量(ppm)	0	10	30	1000	3000
重量(mg)	全動物の平均値	45.59	49.5 +	48.67	60.80 ↑ +	49.82
	除外後の平均値	41.95	48.50	48.67	51.82	47.26
	除外動物番号	No.445	No.493	-	No.702、708、710	No.723
	除外した重量	180.2	97.7	-	333.7、105.7、75.1	178.1
体重比	全動物の平均値	0.113	0.124	0.123 +	0.153 ↑ +	0.136 ↑ +
	除外後の平均値	0.107	0.121	0.123 ↑ +	0.127 ↑ +	0.131 ↑ +
	除外動物番号	No.445	No.493	-	No.702、708、710	No.723
	除外した体重比	0.332	0.304		0.809、0.313、0.297	0.398

Lepage の検定、↑; p<0.01

Jonckheere の検定、+; p<0.01 (増加傾向を示す。)

表9 雌の副腎および甲状腺重量の背景データ(105週時)

臓器		副腎	甲状腺
重量(mg)	平均値	102.25	52.74
	範囲	82.95 ~ 126.0	45.59 ~ 57.0
体重比	平均値	0.25	0.14
	範囲	0.19 ~ 0.74	0.10 ~ 0.28

下段の範囲は各試験の平均値の最小値および最大値を示す。

肉眼的病理検査；中間屠殺群および発癌性試験群並びに臨床検査用動物の全動物を対象として実施した。

中間屠殺（試験 53 週時）

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

発癌性試験群と臨床検査用動物（試験 105 週時の最終屠殺および死亡動物）

表 10 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は観察されなかった。主な所見として、肝の嚢胞、肺の斑紋、脾の腫瘤および小結節、腹腔の腫瘤などが観察され、組織学的には胆管嚢胞、泡沫細胞集簇、腺房および島細胞の腺腫あるいは過形成、線維腫、肉腫、骨肉腫および平滑筋肉腫などであった。

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 10 主な肉眼的病理所見

性 別	雄					雌				
	0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
投与量(ppm)										
検査動物数	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)
肝の嚢胞	2	2	2	4	1	2	2	7	3	7
肺の斑紋	4	5	5	7	7	3	4	6	10 <sup>#</sup>	8
脾の腫瘤および小結節	4	11 <sup>#</sup>	6	11 <sup>#</sup>	6	2	1	3	0	3
腹腔の腫瘤	1	2	0	0	5	0	0	0	0	2

統計解析：Fisher's exact test、#;p<0.05. (申請者が実施した)

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、脾、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、陰、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、ハーダー氏腺、眼窩外涙腺、外耳道、鼻腔、舌および肉眼的病変部

中間屠殺（試験 53 週時）

中間屠殺時に認められた主な非腫瘍性病変を表 15 に示し、腫瘍性病変を表 16 に示した。

(非腫瘍性病変)

腎：雄では、500 および 1500ppm 群で近位尿細管に軽度な慢性病変（好塩基性の再生像および間質の線維化）の増加がみられ、また、この変化と同様な所見である好塩基性尿細管増生を合計した再生性変化の頻度においても中等度の増加が認められた(表 11)。さらに、軽度なリンパ球浸潤の増加もみられた。

1500ppm 群で腎盂にリンパ球浸潤の増加が認められた。

尿細管円柱の出現および尿細管萎縮が観察されたが、投与に関連した発現頻度およ

びその程度の増強は認められなかった。

雌では、投与に関連した腎の変化は認められなかった。

[申請者注] :

表 11 腎の所見

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
腎 慢性尿細管病変	2	2	2	4	6	1	1	1	2	0	
好塩基性尿細管増生	0	1	0	2	1	0	0	2	0	0	
尿細管再生性変化の合計	2	3	2	6	7	1	1	3	2	0	
リンパ球浸潤	1	1	0	2	3	0	2	0	0	0	
尿細管萎縮	0	0	1	1	0	2	1	1	0	1	
尿細管円柱出現	1	4	2	4	4	4	3	3	2	1	
腎盂 リンパ球浸潤	1	0	0	1	3	0	1	0	0	0	

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

脾 : 3000ppm 群の雌でヘモジデリン沈着の程度の増強が認められた (表 12)。その発生頻度は、対照群および投与群ともに高頻度でみられた。

表 12 脾のヘモジデリン沈着の頻度と程度

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
ヘモジデリン沈着	9	8	9	9	8	10	10	10	9	10	
程 度											
グレード 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
グレード 2	6	5	3	7	4	7	5	5	6	1	
グレード 3	3	3	6	2	4	2	5	5	3	8	
グレード 4	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
平均グレード	2.3	2.4	2.7	2.2	2.5	2.4	2.5	2.5	2.3	3.0	

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

肝 : 雄では、10、500 および 1500ppm 群で胆管線維化の頻度増加が、10、30 および 1500ppm 群で炎症性細胞浸潤の発現頻度の増加が認められた (表 13)。

しかし、用量相関性がみられなかったことから、投与に関連しない変化と考えられた。

表 13 肝の所見

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
検査動物数	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
炎症性細胞浸潤	1	4	3	1	5	0	1	0	1	0	
胆管線維化	2	5	2	6	4	3	2	3	3	2	

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



その他にも試験 53 週時の中間屠殺動物に非腫瘍性病変が認められたが、それらは Sprague-Dawley 系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。

〈腫瘍性病変〉

試験 53 週時の中間屠殺動物に投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。

発癌性試験群 (105 週最終屠殺および死亡動物)

〈非腫瘍性病変〉

表 17 に主な非腫瘍性病変を示した。

肝 : 雌の 3000ppm 群で軽度から中等度の変異細胞巢の発現頻度に増加がみられ、そのほとんどが明細胞性細胞巢であった(表 14)。また、肝細胞肥大の頻度に軽度増加がみられた(表 15)が、統計学的に有意な差が認められなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられる。

肉眼的病理検査で観察された肝の嚢胞は、組織学的には胆管嚢胞であり、雌雄の動物で散見されたが、この所見の発現分布には投与との関連性はなかった。

表 14 変異細胞巢

性 別	雄					雌				
	0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
投与量 (ppm)										
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)
変異細胞巢										
途中死亡	1	0	4	1	4	2	4	3	5	4
最終屠殺	19	21	11	20	16	8	17	9	10	22 <sup>#</sup>
全動物	20	21	15	21	20	10	21 <sup>#</sup>	12	15	26 <sup>#</sup>
細胞形態による分類										
両染色細胞巢	3	3	1	5	1	3	2	1	1	3
好塩基性細胞巢	1	2	0	2	0	4	6	5	5	6
明細胞性細胞巢	13	10	11	11	14	3	5	2	5	15
好酸性細胞巢	3	5	2	3	5	0	8	4	4	2
複合型細胞巢	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0

統計解析 : Cochran-Armitage の検定 \*;p<0.05、  
Fisher's exact test #;p<0.05. (申請者が実施)

表 15 肝の所見

性 別	雄					雌				
	0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
投与量 (ppm)										
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)
肝細胞肥大										
途中死亡	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1
最終屠殺	2	5	4	5	3	5	5	3	4	6
全動物	2	5	5	5	3	5	5	4	5	7

統計解析 : Cochran-Armitage の検定、有意差なし  
Fisher's exact test、有意差なし (申請者が実施した)

腎：雄の1500ppm群で慢性腎症の発生頻度の増加とその程度の増強が認められた(表16)。慢性腎症の程度は軽度から中等度であった。さらに、軽度なリンパ球浸潤の頻度増加も認められた。これらのことから、雄の1500ppm群でみられた腎の変化は、 $\alpha 2$  ミクログロブリンの蓄積が増加したことにより、炎症性変化を伴った腎症をより進行させたものと考えられる。

投与に関連した尿細管硝子滴沈着は観察されず、さらに、試験53週時の中間屠殺動物で観察された尿細管の再生性変化は、105週投与動物には認められなかった。これは、長期投与による腎の適応反応と考えられる。

雌の3000ppm群で近位尿細管の慢性病変(好塩基性再生像)に頻度増加がみられた(表16)が、統計学的に有意差がみられず、また、この変化は加齢ラットで自然発生的変化として観察されることから、投与に関連したものではないと考えられる。

[申請者注]：

表16 腎の所見

性 別	雄					雌				
	0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
投与量(ppm)	0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)
リンパ球浸潤										
途中死亡	3	0	5	2	6	1	1	1	1	0
最終屠殺	7	10	2	12	11	1	2	3	1	2
全動物	10	10	7	14	17*	2	3	4	2	2
程度の平均	1.6	1.7	1.4	1.9	1.7	1.5	2.0	1.5	1.5	2.0
慢性腎症										
途中死亡	7	7	15	11	20	4	3	3	2	3
最終屠殺	23	28	17	26	22#	8	7	5	4	7
全動物	30	35	32	37	42**	12	10	8	6	10
程度の平均	2.4	2.6	2.4	2.5	2.7	2.8	2.9	2.0	2.2	2.5
慢性尿細管病変										
途中死亡	5	2	4	2	2	4	4	5	8	5
最終屠殺	5	8	5	4	2	10	12	8	10	16
全動物	10	10	9	6	4	14	16	13	18	21
尿細管硝子滴沈着										
途中死亡	0	0	1	0	2	1	1	0	0	0
最終屠殺	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
全動物	0	1	1	0	2	2	1	0	0	0

統計解析：Cochran-Armitage の検定 \*;p<0.05、

Fisher's exact test #;p<0.05. (申請者が実施した)

肺：雌の3000ppm群で軽度な気管支-肺胞過形成の頻度増加が認められた。しかし、この変化は泡沫細胞集簇に関連して観察され、軽微な炎症性変化を伴っていたことから、加齢ラットに認められる変化であり、また、その発現頻度も少数例であることから、投与に関連したものとは考えられなかった。

腋窩リンパ節：雄の 1500ppm 群で、慢性反応性過形成の頻度増加が認められたが、用量相関性がなく、また加齢ラットで自然発生的に観察される変化であることから、投与によるものではないと考えられる。

卵巣：雌の 1000 および 3000ppm 群で、嚢胞状/乳頭状過形成の軽度増加が認められたが、用量相関性がなく、加齢ラットでも自然発生的に観察される変化であることから、投与に関連したものではないと考えられる。

脳：雄の 1500ppm 群で水頭症が高頻度で観察された。この変化は下垂体腺腫をもつ動物に観察され、腺腫の圧迫による二次的変化と考えられる。なお、下垂体腺腫の発現には投与による影響は認められなかった。

雌の 3000ppm 群で、鉋物沈着に有意差が認められたが、この変化が観察されたのは少数例であり、また、加齢ラットで認められる変化でもあることから、投与によるものではないと考えられる。

その他に、雌の 3000ppm 群で大腸の拡張、膀胱の炎症性細胞浸潤、胸腺の慢性炎症および眼の線維化を伴う炎症に有意差が認められたが、これらの変化が観察された動物は少数例であること、また、加齢ラットで観察される所見であることから、投与とは関連しないものと考えられる。

さらに、観察されたその他の非腫瘍性病変は、Sprague-Dawley 系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 18 に認められた全ての腫瘍性病変を示した。

雄の 1500ppm 群に腎の癌が 1/50 例認められた。この腫瘍は背景データでは平均 0.29% (2/680 例、11 試験) に観察されており、発現範囲は 0/50(0%)~1/50(2%)であった。また、腎癌は Sprague-Dawley 系ラットに自然発生的に認められる腫瘍 (RENI、1997、腎癌の発現頻度；最高 2.1%) であることから、投与によるものではないと考えられた。

雄の 1500ppm 群で皮膚/皮下組織の脂肪腫に軽度増加 (3/50 例、6.0%) がみられたが、背景データの範囲内 (0~6.7%) にあった。また、脂肪腫は Sprague-Dawley 系ラットに自然発生的に認められる腫瘍 (RENI、1997、脂肪腫の発現頻度；最高 9.1%) である。

さらに、所見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。これらを考慮すると毒性学的影響はないものと考えられた。

雄の 1500ppm 群で脳に悪性の星状膠細胞腫 (2/50 例、4.0%) が認められたが、背景データの範囲内 (0~3.3%) に近い値であった。また、この腫瘍は Sprague-Dawley 系ラットに自然発生的に認められる腫瘍 (RENI、1997、星状膠細胞腫の発現頻度；最高 6.0%) である。さらに、所見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から、投与に関連したものではないと考えられた。  
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 Sprague-Dawley 系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 か月間飼料混入投与による慢性毒性/発癌性試験の影響として、雌の 3000ppm 群で体重増加抑制が、雄の 1500ppm 群で摂水量の軽度増加が認められた。

組織学的所見として、中間屠殺時に雄の 500 および 1500ppm 群で尿細管の慢性病変、好塩基性尿細管増生およびリンパ球浸潤、腎盂のリンパ球浸潤の頻度増加が認められ、雌の 3000ppm 群では脾のヘモジデリン沈着の程度に増強が認められた。24 か月時の所見として、雄の 1500ppm 群で慢性腎症の頻度増加とその程度の増強並びにリンパ球浸潤の頻度増加が、雌の 3000ppm 群で肝の変異細胞巣（主に明細胞性細胞巣）に頻度増加が認められた。

腎で認められた変化は、 $\alpha 2$  ミクログロブリンの蓄積に関連した変化と考えられる。 $\alpha 2$  ミクログロブリンは肝で合成および分泌され、雄ラットの尿細管上皮細胞内のファゴリソソームで好酸性顆粒として認められるが、本剤がこの蛋白と結合するか、あるいは構造を変化させることによって、尿細管上皮細胞内のリソソーム酵素による蛋白質複合体の分解がより困難になるために、蛋白質のリソソーム内への蓄積を引き起こしたものと考えられる。結果的に、3 か月投与動物では尿細管上皮への硝子滴沈着として、12 か月投与動物では尿細管の再生性病変および炎症性変化として、24 か月投与動物では慢性腎症の頻度増加とその程度の増強並びにリンパ球浸潤として示された。

これらのことから、無毒性量は雄で 500ppm (21.0mg/kg/day)、雌で 1000ppm (50.3mg/kg/day) であると判断された。また、発癌性は認められなかった。

#### <参考資料>

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 17 53 週時中間屠殺の主な非腫瘍性病変 (1)

検査 時期	性別	雄					雌						
		投与量(ppm)		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
		検査動物数		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
中 間 屠 殺 動 物	心	: 線維化	2	0	0	2	3	0	0	0	0	0	
		線維化を伴った炎症	0	3	1	1	0	0	0	1	1	1	
		炎症性細胞浸潤	4	3	1	1	0	0	0	0	0	0	
		脾	: 髓外造血亢進	2	2	1	3	1	2	3	3	3	3
			へモジデリン沈着	9	8	9	9	8	10	10	10	9	10
		胸腺	: 萎縮	3	3	1	3	4	4	5	4	5	5
		肝	: 脂肪化	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
			胆管線維化	2	5	2	6	4	3	2	3	3	2
			炎症性細胞浸潤	1	4	3	1	5	0	1	0	1	0
			組織球浸潤	2	2	3	2	4	2	2	0	1	1
			変異細胞巢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			壊死	2	1	1	2	1	0	0	1	1	0
			器質化壊死	3	1	1	0	1	0	0	0	0	0
			単細胞壊死	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
		脾	: 腺房細胞萎縮	4	3	2	2	2	2	4	0	3	3
			腺房細胞過形成	3	1	1	0	1	1	1	1	0	1
		気管	: リンパ球浸潤	0	2	0	2	1	0	0	0	0	0
		肺	: 泡沫細胞集簇	7	3	4	2	7	4	6	5	4	5
			出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
			細気管支・肺胞過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
			リンパ球浸潤	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
			骨化生	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎	: 尿細管萎縮	0	0	1	1	0	2	1	1	0	1
			好塩基性尿細管増生	0	1	0	2	1	0	0	2	0	0
			尿細管円柱出現	1	4	2	4	4	4	3	3	2	1
			リンパ球浸潤	1	1	0	2	3	0	2	0	0	0
			慢性尿細管病変	2	2	2	4	6	1	1	1	2	0
			皮髄境界部鉤物沈着	0	0	0	0	0	10	10	10	10	10
			腎症	5	4	4	3	4	1	0	0	1	1
			尿細管空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
			腎盂移行上皮過形成	2	1	2	1	2	1	3	1	1	1
			腎盂リンパ球浸潤	1	0	0	1	3	0	1	0	0	0
			腎盂化膿性炎症	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	: 精細管萎縮	3	3	2	0	3	—	—	—	—	—	
	前立腺	: 腺過形成	1	2	1	1	1	—	—	—	—	—	
		リンパ球浸潤	0	0	1	0	1	—	—	—	—	—	
		慢性化膿性炎症	1	0	0	0	1	—	—	—	—	—	
	精巣上体	: 細胞残屑	1	1	0	0	1	—	—	—	—	—	
		リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—	
	卵巣	: 萎縮	—	—	—	—	—	2	1	1	2	2	
		卵巣嚢拡張	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
		生殖索過形成	—	—	—	—	—	0	0	0	1	1	
	子宮	: 拡張	—	—	—	—	—	1	0	0	1	1	

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

表 17 53 週時中間屠殺の主な非腫瘍性病変 (2)

検査 時期	性別	雄					雌				
		投与量(ppm)					投与量(ppm)				
		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
中 間 屠 殺 動 物	下垂体：前葉の過形成	2	0	1	2	3	3	1	1	1	2
	発達性嚢胞	0	6 <sup>#</sup>	0	0	1	0	1	0	2	1
	甲状腺：c細胞過形成	2	0	0	1	1	0	1	0	1	0
	上皮小体：過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎：皮質脂肪化	6	4	3	4	6	1	0	0	1	0
	セロイド沈着	4	3	2	4	4	0	0	0	0	0
	類洞嚢胞状拡張	1	0	0	0	0	2	2	1	1	2
	皮質過形成	3	4	3	1	2	1	2	1	0	1
	皮膚/皮下：棘細胞増生	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	角化亢進	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0
	ハーダー氏腺：リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	

統計解析：Fisher's exact test、 #;p<0.05. (申請者が実施した)

表 18 53 週時中間屠殺の腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄					雌				
		投与量(ppm)					投与量(ppm)				
		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
		(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
中 間 屠 殺 動 物	脳：悪性乏突起膠細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺：線維腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節：血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	前立腺：腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体：前葉の腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、

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

表 19 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変 (1)

検査時期	性別	雄					雌				
		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
	投与量(ppm)	(18)	(13)	(26)	(18)	(25)	(21)	(15)	(19)	(23)	(16)
	検査動物数	(18)	(13)	(26)	(18)	(25)	(21)	(15)	(19)	(23)	(16)
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	骨格筋：変性	1	1	6	4	8 <sup>#</sup>	2	2	0	3	2
	心：心筋線維化	13	8	20	5 <sup>#</sup>	15	4	5	4	5	5
	腋窩リンパ節：慢性反応性過形成	7	4	11	9	13	13	6	9	12	10
	脾：白脾萎縮	4	5	9	3	6	2	1	2	3	2
	髓外造血亢進	13	7	13	11	14	14	10	12	20	12
	へモジデリン沈着	9	5	15	7	16	14	8	11	18	11
	胸腺：萎縮	14	11	25	14	19	17	11	16	20	12
	出血	4	5	6	2	3	2	0	4	0	0
	リンパ球増生	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	前胃：炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	1	0	1	0	0	1
	潰瘍	2	2	1	0	4	0	1	0	0	0
	腺胃：腺拡張	6	5	9	4	10	9	6	7	12	8
	大腸：拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	肝：脂肪化	6	6	7	6	9	5	5	4	8	4
	胆管線維化	13	9	16	11	19	15	12	13	13	12
	うっ血	7	5	14	9	10	7	2	8	4	3
	変異細胞巢	1	0	4	1	4	2	4	3	5	4
	肝細胞肥大	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1
	炎症性細胞浸潤	1	2	2	0	2	1	0	2	3	2
	壊死	3	2	5	2	5	6	4	4	4	3
	単細胞壊死	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
	肝海綿状変性	4	0	1	1	4	0	0	0	0	1
	胆管嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	3	2	1
	脾：腺房細胞萎縮	5	2	3	4	6	6	2	3	7	2
	腺房細胞過形成	8	2	3	5	3	2	2	1	2	1
	島細胞過形成	7	6	11	7	14	11	6	9	13	7
	肺：うっ血	6	6	15	8	11	6	4	7	5	4
	肺泡浮腫	3	5	11	5	8	5	2	2	4	4
	泡沫細胞集簇	6	8	15	7	13	8	7	9	13	6
	出血	0	0	1	1	2	3	0	0	0	0
	細気管支・肺泡過形成	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
	リンパ球浸潤	1	1	6	1	2	0	2	3	2	1
	腎：尿細管円柱出現	10	4	7	5	3	11	5	10	13	7
	尿細管硝子滴沈着	0	0	1	0	2	1	1	0	0	0
	リンパ球浸潤	3	0	5	2	6	1	1	1	1	0
	急性尿細管病変	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	慢性尿細管病変	5	2	4	2	2	4	4	5	8	5
	皮髄境界部鉍物沈着	0	0	0	0	0	18	7	12	19	12
慢性腎症	7	7	15	11	20	4	3	3	2	3	
腎盂拡張	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0	
腎盂移行上皮過形成	4	4	6	4	5	1	2	2	4	4	
膀胱：拡張	0	0	0	0	1	2	0	1	0	1	
移行上皮過形成	1	0	3	3	2	0	0	0	0	0	
炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	

統計解析：Fisher's exact test、 #;p<0.05. (申請者が実施した)



表 19 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変 (2)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
検査動物数		(18)	(13)	(26)	(18)	(25)	(21)	(15)	(19)	(23)	(16)
死 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	精巢 : 精細管萎縮	5	4	6	3	8	—	—	—	—	—
	間質浮腫	1	3	3	3	2	—	—	—	—	—
	ライディヒ細胞過形成	0	0	1	1	0	—	—	—	—	—
	動脈周囲炎	2	0	0	1	2	—	—	—	—	—
	精巢上部 : 細胞残屑	2	2	4	3	8	—	—	—	—	—
	前立腺 : 腺過形成	7	4	4	6	5	—	—	—	—	—
	慢性化膿性炎症	5	5	8	6	5	—	—	—	—	—
	精囊 : 上皮過形成	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	化膿性炎症	0	0	1	0	1	—	—	—	—	—
	卵巣 : 萎縮	—	—	—	—	—	4	4	3	4	5
	セロイド沈着	—	—	—	—	—	0	1	1	0	1
	生殖索過形成	—	—	—	—	—	2	4	4	8 <sup>#</sup>	3
	嚢胞状/乳頭状過形成	—	—	—	—	—	3	3	5	8	6
	子宮 : 嚢胞	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	拡張	—	—	—	—	—	0	4 <sup>#</sup>	1	1	1
	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	下垂体 : 類洞嚢胞状拡張	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	前葉の過形成	2	0	6	6	5	4	3	3	5	2
	甲状腺 : 濾胞嚢胞状拡張	1	2	0	1	1	1	0	0	1	0
	濾胞細胞過形成	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1
	c-細胞過形成	0	0	2	1	0	2	2	0	1	0
	上皮小体 : 過形成	1	2	1	2	0	0	1	0	0	0
	副腎 : 皮質脂肪化	11	6	13	10	13	1	4	2	1	3
	類洞嚢胞状拡張	1	0	4	0	1	13	12	10	17	13
	皮質過形成	10	7	10	8	12	6	3	3	5	2
	髓質過形成	0	2	1	0	1	0	0	0	0	1
	脳 : 圧迫による萎縮	2	3	4	1	7	3	2	5	4	3
	水頭症	3	2	3	2	7	4	2	4	5	3
	鉍物沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚/皮下 : 棘細胞増生	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
肉芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
角化亢進	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	
炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	
錯角化症	0	0	0	0	0	1	0	0	1	2	
潰瘍	0	1	2	2	1	1	1	0	1	1	
乳腺 : 導管拡張	2	1	4	3	6	4	2	4	5	3	
過形成	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	
眼 : 線維化を伴った炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
涙腺 : リンパ球浸潤	4	4	3	6	5	1	1	0	1	1	
ハーダー氏腺 : 萎縮	7	7	11	4	11	10	4	9	18 <sup>#</sup>	5	
リンパ球浸潤	5	6	10	3	8	6	7	5	8	4	
慢性炎症	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	

統計解析 : Fisher's exact test、 #:p<0.05. (申請者が実施した)

表 19 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変 (3)

検査 時期	性別	雄					雌				
		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
	投与量(ppm)										
	検査動物数	(32)	(37)	(24)	(32)	(25)	(29)	(35)	(31)	(27)	(34)
最 終 屠 殺 動 物	骨格筋：変性	17	16	6	13	11	11	10	10	6	8
	心：心筋線維化	27	28	17	23	19	4	15 <sup>#</sup>	6	6	3
	腋窩リンパ節：慢性反応性過形成	22	26	16	25	20	23	32	27	24	31
	脾：白脾髄萎縮	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
	脾：髓外造血亢進	25	29	19	27	18	25	30	28	22	26
	脾：へモジデリン沈着	19	21	15	18	16	28	30	29	25	33
	胸腺：萎縮	30	36	22	32	25	29	33	28	25	31
	胸腺：リンパ球増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腺：慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	前胃：炎症性細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃：潰瘍	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	腺胃：腺拡張	20	26	18	23	20	26	32	24	24	30
	大腸：拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝：脂肪化	8	6	3	9	9	4	6	4	4	6
	肝：胆管線維化	27	34	23	27	23	20	31	26	22	29
	肝：うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝：変異細胞巢	19	21	11	20	16	8	17	9	10	22 <sup>#</sup>
	肝：肝細胞肥大	2	5	4	5	3	5	5	3	4	6
	肝：炎症性細胞浸潤	7	8	2	3	5	1	4	1	4	2
	肝：壊死	4	8	4	3	4	2	3	2	2	3
	肝：単細胞壊死	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0
	肝：肝海綿状変性	8	10	5	8	7	0	0	1	0	0
	肝：胆管嚢胞	2	1	1	4	1	3	1	4	1	2
	脾：腺房細胞萎縮	17	14	13	15	11	13	15	8	12	15
	脾：腺房細胞過形成	14	13	7	6	14	4	1	4	3	7
	脾：島細胞過形成	22	15	13	17	9	14	23	16	20 <sup>#</sup>	21
	肺：うっ血	0	2	0	0	1	2	1	2	0	0
	肺：肺泡浮腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺：泡沫細胞集簇	15	26 <sup>#</sup>	18 <sup>#</sup>	18	14	21	29	19	18	20
	肺：出血	0	2	2	0	2	1	3	0	0	2
	肺：細気管支・肺泡過形成	0	1	0	0	1	0	0	1	1	3
	肺：炎症性細胞浸潤	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
	肺：リンパ球浸潤	10	6	5	8	3	6	4	10	5	10
	腎：尿細管円柱出現	9	9	6	6	3	19	24	22	20	24
	腎：尿細管硝子滴沈着	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎：リンパ球浸潤	7	10	2	12	11	1	2	3	1	2
	腎：急性尿細管病変	0	0	0	0	0	1	3	3	0	3
	腎：慢性尿細管病変	5	8	5	4	2	10	12	8	10	16
	腎：皮髄境界部鉍物沈着	0	0	0	0	0	23	24	20	18	31
	腎：慢性腎症	23	28	17	26	22 <sup>#</sup>	8	7	5	4	7
腎：腎盂拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	
腎：腎盂移行上皮過形成	10	9	5	12	10	9	17	9	9	11	
膀胱：拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
膀胱：移行上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱：炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	

統計解析：Fisher's exact test、 #;p<0.05、 ##;p<0.01. (申請者が実施した)

表 19 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変 (4)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
	検査動物数	(32)	(37)	(24)	(32)	(25)	(29)	(35)	(31)	(27)	(34)
最 終 屠 殺 動 物	精巣 : 精細管萎縮	15	13	8	14	9	—	—	—	—	—
	間質浮腫	8	8	7	10	6	—	—	—	—	—
	ライディヒ細胞過形成	3	2	2	3	2	—	—	—	—	—
	動脈周囲炎	1	2	1	3	2	—	—	—	—	—
	精巣上部 : 細胞残屑	10	7	4	5	4	—	—	—	—	—
	前立腺 : 嚢胞状拡張	0	0	1	1	0	—	—	—	—	—
	腺過形成	23	22	13	21	15	—	—	—	—	—
	慢性化膿性炎症	10	7	3	9	5	—	—	—	—	—
	精囊 : 拡張	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	卵巣 : 萎縮	—	—	—	—	—	3	4	2	2	3
	セロイド沈着	—	—	—	—	—	6	1	4	2	3
	生殖索過形成	—	—	—	—	—	16	17	19	14	16
	嚢胞状/乳頭状過形成	—	—	—	—	—	10	10	9	14	12
	子宮 : 嚢胞	—	—	—	—	—	2	0	0	2	2
	拡張	—	—	—	—	—	7	4	8	4	3
	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	1	4	1	1	1
	下垂体 : 類洞嚢胞状拡張	5	0	2	1	3	3	1	0	0	0
	前葉の過形成	8	14	4	11	6	5	9	5	8	9
	甲状腺 : 濾胞嚢胞状拡張	1	6	2	3	4	0	4	3	2	2
	濾胞細胞過形成	5	4	1	3	2	0	3	4	1	1
	c-細胞過形成	8	2	4	5	4	3	4	2	0	3
	上皮小体 : 過形成	0	3	0	2	0	0	0	1	0	1
	副腎 : 皮質脂肪化	13	30 <sup>#</sup>	12	17	15	6	7	4	3	8
	類洞嚢胞状拡張	1	0	0	2	1	23	28	25	21	26
	皮質過形成	25	25	16	18	18	14	15	12	11	13
	髓質過形成	1	3	2	1	3	0	0	1	1	0
	脳 : 圧迫による萎縮	1	2	1	1	2	0	3	1	1	5 <sup>#</sup>
	水頭症	1	1	1	0	3	0	0	1	2	2
	鉱物沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚/皮下 : 棘細胞増生	2	1	3	1	2	1	1	2	0	2
肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	
角化亢進	1	2	4	3	2	1	1	1	2	2	
炎症性細胞浸潤	2	2	1	2	1	1	0	1	2	3	
錯角化症	2	0	0	2	0	0	0	1	2	1	
潰瘍	1	2	3	3	4	3	2	1	0	0	
乳腺 : 導管拡張	6	8	5	8	6	10	9	9	8	10	
過形成	0	0	0	1	0	2	5	4	3	1	
眼 : 線維化を伴った炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	
涙腺 : リンパ球浸潤	9	17	5	17 <sup>#</sup>	7	1	0	2	0	1	
ハーダー氏腺 : 萎縮	16	22	18	19	14	23	24	20	17	27	
リンパ球浸潤	6	14	5	13 <sup>#</sup>	6	14	15	8	13	17	
慢性炎症	1	0	0	1	2	3	5	2	1	0	

統計解析 : Fisher's exact test、 #:p<0.05. (申請者が実施した)



表 19 発がん性試験群の主な非腫瘍性病変 (6)

検査時期	性別	雄					雌				
		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
	投与量(ppm)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)
全動物	精巣 : 精細管萎縮	20	17	14	17	17	—	—	—	—	—
	間質浮腫	9	11	10	13	8	—	—	—	—	—
	ライディヒ細胞過形成	3	2	3	4	2	—	—	—	—	—
	動脈周囲炎	3	2	1	4	4	—	—	—	—	—
	精巣上部 : 細胞残屑	12	9	8	8	12	—	—	—	—	—
	前立腺 : 嚢胞状拡張	0	0	1	1	0	—	—	—	—	—
	腺過形成	30	26	17	27	20	—	—	—	—	—
	慢性化膿性炎症	15	12	11	15	10	—	—	—	—	—
	精嚢 : 拡張	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	上皮過形成	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
	化膿性炎症	0	0	1	0	1	—	—	—	—	—
	卵巣 : 萎縮	—	—	—	—	—	7	8	5	6	7
	セロイド沈着	—	—	—	—	—	6	2	5	2	4
	生殖索過形成	—	—	—	—	—	18	21	23	22	19
	嚢胞状/乳頭状過形成	—	—	—	—	—	13	13	14	22 <sup>#</sup>	18
	子宮 : 嚢胞	—	—	—	—	—	2	0	0	3	2
	拡張	—	—	—	—	—	7	8	9	5	4
	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	1	4	2	1	1
	下垂体 : 類洞嚢胞状拡張	5	0	3	1	3	3	2	0	0	0
	前葉の過形成	10	14	10	17	11	9	12	8	13	11
甲状腺 : 濾胞嚢胞状拡張	2	8 <sup>#</sup>	2	4	5	1	4	3	3	2	
濾胞細胞過形成	5	5	1	3	2	1	3	5	2	2	
c-細胞過形成	8	2	6	6	4	5	6	2	1	3	
上皮小体 : 過形成	1	5	1	4	0	0	1	1	0	1	
副腎 : 皮質脂肪化	24	36 <sup>#</sup>	25	27	28	7	11	6	4	11	
類洞嚢胞状拡張	2	0	4	2	2	36	40	35	38	39	
皮質過形成	35	32	26	26	30	20	18	15	16	15	
髓質過形成	1	5	3	1	4	0	0	1	1	1	
脳 : 圧迫による萎縮	3	5	5	2	9	3	5	6	5	8	
水頭症	4	3	4	2	10	4	2	5	7	5	
鉍物沈着	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 <sup>*</sup>	
皮膚/皮下 : 棘細胞増生	2	1	4	2	2	2	1	2	0	2	
肉芽腫	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	
角化亢進	1	2	5	5	3	1	1	1	2	2	
炎症性細胞浸潤	2	2	1	3	1	2	1	2	2	4	
錯角化症	2	0	0	2	0	1	0	1	3	3	
潰瘍	1	3	5	5	5	4	3	1	1	1	
乳腺 : 導管拡張	8	9	9	11	12	14	11	13	13	13	
過形成	0	0	0	1	0	3	5	5	4	1	
眼 : 線維化を伴った炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2 <sup>*</sup>	
涙腺 : リンパ球浸潤	13	21	8	23 <sup>#</sup>	12	2	1	2	1	2	
ハーダー氏腺 : 萎縮	23	29	29	23	25	33	28	29	35	32	
リンパ球浸潤	11	20 <sup>#</sup>	15	16	14	20	22	13	21	21	
慢性炎症	1	0	0	1	3	3	6	2	1	0	

統計解析 : Cochran-Armitage の検定、\*: $p < 0.05$ 、  
Fisher's exact test、#: $p < 0.05$ . (申請者が実施した)

表 20 発がん試験群の腫瘍性病変 (1)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
検査動物数		(18)	(13)	(26)	(18)	(25)	(21)	(15)	(19)	(23)	(16)
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	骨 : 骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	軟骨 : 軟骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心 : 心内膜良性シュワン細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾 : 血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺 : 良性胸腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ節 : 血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腸間膜リンパ節 : 血管腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		食道 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	大腸 : 脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝 : 肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵 : 腺房細胞腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	3	1	2	0	3	0	0	0	0
	良性島細胞腫 (B)	2	0	3	1	3	0	0	1	0	0
		悪性島細胞腫瘍 (M)	1	1	0	2	0	0	0	1	0
	肺 : 細気管支・肺胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	膀胱 : 平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣 : 良性ライディット細胞腫 (B)	0	0	0	0	2	—	—	—	—	—
	卵巣 : 良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	1
	子宮 : 血管腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	下垂体 : 前葉腺腫 (B)	5	4	9	2	10	8	4	6	7	5
		後葉細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎 : 皮質腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	3	1	0	0	1	1
髓質脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	良性髓質腫 (B)	0	0	1	1	2	0	0	0	0	
悪性髓質腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	甲状腺 : 濾胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
良性c細胞腫 (B)	2	0	2	0	2	0	3	0	0	1	
	悪性c細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
脳 : 悪性星状膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
	良性顆粒細胞腫 (B)	2	1	0	0	2	0	0	1	0	1
乳腺 : 腺癌 (M)	0	0	0	0	0	5	3	0	1	4	
	線維腺腫 (B)	0	0	0	1	1	6	6	10	15 <sup>#</sup>	4

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、

統計解析 : Fisher's exact test、 #; p<0.05. (申請者が実施した)

表 20 発がん試験群の腫瘍性病変 (2)

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量(ppm)	0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
	検査動物数	(18)	(13)	(26)	(18)	(25)	(21)	(15)	(19)	(23)	(16)
死 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	皮膚/皮下：扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
	線維腫 (B)	4	1	4	1	4	0	1	1	2	2
	線維肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	良性線維性組織球腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	2	1	3	1	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫 NOS (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性分類不能な腫瘍 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腔：悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腹腔：悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肉腫 NOS(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	全身性：骨髄性白血病 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
悪性リンパ腫 (M)	1	2	1	0	0	1	0	1	0	0	
組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、

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

表 20 発がん試験群の腫瘍性病変 (3)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌					
		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000	
	検査動物数	(32)	(37)	(24)	(32)	(25)	(29)	(35)	(31)	(27)	(34)	
最 終 屠 殺 動 物	骨格筋：横紋筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	心：心内膜良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
	脾：血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		胸腺：良性胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
		腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
		唾液腺：悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		食道：扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		小腸：腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		肝：肝細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	1	2	0	1	2	1
		膵：腺房細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	4	7	3	8	6	1	1	1	1	0
		良性島細胞腫 (B)	7	5	5	3	3	4	0	2	1	2
		悪性島細胞腫瘍 (M)	0	3	1	1	1	1	1	1	0	0
		肺：細気管支・肺胞腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎：癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		精巣：良性ライディット細胞腫 (B)	3	1	2	1	0	—	—	—	—	—
		悪性ライディット細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		前立腺：腺腫 (B)	1	0	1	1	1	—	—	—	—	—
		包皮腺：腺腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
		卵巣：良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	2
		良性性索腫瘍 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1
		子宮：血管腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	1	1
		下垂体：前葉腺腫 (B)	9	10	8	13	9	8	14	14	9	15
		副腎：皮質腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	5	9	4	7	3	1	2	2	2	0
		良性髓質腫 (B)	1	3	1	0	2	0	1	0	0	0
		悪性髓質腫 (M)	0	4	1	1	1	0	0	0	0	0
		甲状腺：濾胞腺腫 (B)	1	0	1	1	0	0	1	0	2	0
		濾胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	良性c細胞腫 (B)	7	5	3	8	5	6	6	4	1	3	
	悪性c細胞腫 (M)	1	2	1	2	0	1	1	0	0	0	
	上皮小体：腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	脳：悪性星状膠細胞腫 (M)	0	0	0	1	2	0	0	1	0	0	
	良性顆粒細胞腫 (B)	0	1	0	1	1	1	1	1	0	1	
	眼：良性シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	外耳道皮脂腺：扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、

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



表 20 発がん試験群の腫瘍性病変 (4)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
		(32)	(37)	(24)	(32)	(25)	(29)	(35)	(31)	(27)	(34)
最 終 屠 殺 動 物	乳腺 : 腺癌 (M)	1	0	0	0	1	2	0	1	1	2
	線維腺腫 (B)	0	2	0	0	0	12	14	15	16	13
	線維腺腫を含む腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	皮膚/皮下 : 基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	線維腫 (B)	2	5	3	3	1	1	3	0	2	0
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	良性毛包腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉腫 NOS (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	良性シュワン細胞腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	鼻腔 : 腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	口腔 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腹腔 : 線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	全身性 : 悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、

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

表 20 発がん試験群の腫瘍性病変 (5)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	10	30	500	1500	0	10	30	1000	3000
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(49)	(50)	(50)
全 動 物	骨 : 骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	軟骨 : 軟骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨格筋 : 横紋筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	心 : 心内膜良性シュワン細胞腫 (B)	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	脾 : 血管腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	1	1	0	0	0	0
	胸腺 : 良性胸腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
		悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	リンパ節 : 血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節 : 血管腫 (B)	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	1	0	1	0	0	1	0
	唾液腺 : 悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	食道 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	小腸 : 腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	大腸 : 脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝 : 肝細胞癌 (M)	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	1	2	0	1	2
	膵 : 腺房細胞腺癌 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		腺房細胞腺腫 (B)	7	8	5	8	9	1	1	1	1
		良性島細胞腫 (B)	9	5	8	4	6	4	0	3	1
		悪性島細胞腫瘍 (M)	1	4	1	3	1	1	1	1	0
	肺 : 細気管支・肺胞腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		細気管支・肺胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎 : 癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膀胱 : 平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣 : 良性ライディット細胞腫 (B)	3	1	2	1	2	—	—	—	—	—
		悪性ライディット細胞腫 (M)	0	0	0	0	1	—	—	—	—
	前立腺 : 腺腫 (B)	1	0	1	1	1	—	—	—	—	—
	包皮腺 : 腺腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
卵巢 : 良性顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	2	0	0	0	2	
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
	良性性索腫瘍 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	1	
子宮 : 血管腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	0	1	1	
下垂体 : 前葉腺腫 (B)	14	14	17	15	19	16	18	20	16	20	
	後葉細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
副腎 : 皮質腺癌 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
	皮質腺腫 (B)	6	9	4	10	4	1	2	3	3	
	髓質脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	良性髓質腫 (B)	1	3	2	1	4	0	1	0	0	
	悪性髓質腫 (M)	0	5 <sup>#</sup>	1	1	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、

統計解析 : Peto の検定では有意差なし、

Fisher's exact test、 #;p<0.05. (申請者が実施した)



3) マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

(資料 No.T-14)

試験機関：ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：1998年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Tif:MAGf マウス(ICR)、約4~5週齢、1群雌雄各60匹

対照群および高用量群(2500ppm)は、試験9か月時(35週)に雌雄各10匹を中間屠殺した。

開始時体重 雄；27.53~42.00g、雌；20.90~32.33g

各群の試験構成を下表に示した。

投与量(ppm)		0	5	20	500	1250	2500
発癌性試験群 (18か月間)	雄	50	50	50	50	50	50
	雌	50	50	50	50	50	50
中間屠殺群 (9か月間)	雄	10	—	—	—	—	10
	雌	10	—	—	—	—	10
血液学的検査用	雄	10	10	10	10	10	10
	雌	10	10	10	10	10	10

試験期間：78週間 1995年9月25日~1997年3月24日-4月10日

投与方法：検体を0、5、20、500、1250及び2500ppmの濃度で飼料に混入し、試験終了時まで随時摂食させた。検体を混入した飼料は4週間毎に調製した。

[投与量の設定根拠]

試験項目及び結果：

死亡率；全ての動物について、生死を毎日（1日2回）観察した。

最終屠殺時の生存率を表1に示した。

雄の20及び1250ppm群、雌の500及び1250ppm群で死亡率がやや高い傾向を示したが、用量相関性がみられず、最高投与の2500ppm群雌雄の生存率に影響が認められていないことから、投与に関連したものとは考えられなかった。

表1 生存率

投与量(ppm)	0	5	20	500	1250	2500
雄	38/50	43/50	33/50	42/50	33/50	38/50
(%)	(76)	(86)	(66)	(84)	(66)	(76)
雌	40/50	43/50	38/50	34/50	35/50	41/50
(%)	(80)	(86)	(76)	(68)	(70)	(82)

Coxの回帰検定を実施したが有意差なし。

一般症状及び身体検査；全動物について、一般症状の観察を毎日（1日2回）実施し、触診を含む身体検査を週1回実施した。

2500ppm群雌で自発運動低下の軽度増加が観察されたが、これは途中死亡した動物の死亡前にみられた一般状態と関連していた。その他には雌雄とも投与に関連した一般症状は認められなかった。

触診において、1250群雌雄及び2500ppm群雄の途中死亡動物で、腹部膨満の発現頻度に軽度増加が認められた。これらの動物では剖検時に肝重量の高値がみられ、またその大部分の動物では病理組織学的検査で肝に腫瘍性病変が認められた。

体重変化；投与開始から13週間は週に1回、その後は4週毎に1回、すべての生存動物の体重を測定した。

2500ppm群雄では体重増加抑制がみられ、試験7週時及び11週以降に対照群と比較して有意であった。試験終了時の累積体重増加量は、対照群に比して18%の低下であった。

2500ppm群雌では試験35週以降平均体重の低下がみられ、試験終了時の累積体重増加量は対照群に比して14%の低下であった。

その他の投与群雌雄の体重増加には検体投与による影響はみられなかった。

飼料摂取量；投与開始から 13 週間は週に 1 回、その後は 4 週毎に 1 回飼料摂取量を測定した。  
飼料摂取量及び経時的に算出した累積飼料摂取量には、投与に関連した影響はみられなかった。

飼料摂取率；投与開始から 13 週間は週に 1 回、その後は 4 週毎に飼料摂取率を算出した。  
雌雄とも投与群と対照群との間の飼料摂取率に、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（検体含有量の分析をもとに、補正した値）は、表 2 のとおりであった。

表 2 検体摂取量

投与量(ppm)		5	20	500	1250	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.65	2.63	63.8	162	354
	雌	0.89	3.68	87.6	215	479

血液学的検査；投与開始後 53 週及び 78 週時に血液学的検査用動物の各群雌雄 10 匹を対象として（79 週時の検査で検査用動物が不足した場合には、発癌性試験群の動物より補充し、1 群 10 匹とした。）、血液を眼窩静脈叢から採取し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

表 3 に対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を示す。

2500ppm 群の雄では試験期間を通して、雌では 78 週時に MCH の増加が認められたが、変動幅が小さく、また赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値等の赤血球関連項目に変動が認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。その他にも統計学的有意差が散発的に認められたが、用量相関性がみられず、その変動幅も小さいことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。

リンパ球性白血病が、雄では 500ppm 群 1 例、雌では対照群 2 例、5ppm 群 1 例、500ppm 群 2 例、1250ppm 群 1 例に観察された。この所見の発現頻度は低く、用量相関性もみられず、また、この系統のマウスに自然発生的に観察される所見であることから投与に関連するものではなかった。

[申請者注]

表 3 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄					雌				
		5	20	500	1250	2500	5	20	500	1250	2500
53 週 時	RDW			100 ↑							
	MCH					106 ↑+					
	MCHC			104 ↑+	103 +						
	白血球数				(71)	62 -					
	リンパ球比	89 -									
	リンパ球数				(70)	57 -					
	単球数				59 -	60 -					
	血小板数	127 +									104 +
78 週 時	MCH					105 +					108 +
	MCHC				105 +						
	HDW			112 ↑							

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)

( ) 内の数値は、統計学的有意差はないが減少傾向がみられた。

臓器重量 ; 試験 35 週及び試験終了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 (対体重比) を算出した。

体重 (全採血後)、脳、肝、腎、副腎、精巣及び卵巣、脾

表 4 に対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を示す。

中間屠殺 (試験 35 週時)

2500ppm 群雄では、体重 (採血後) の軽度低下がみられ、これに関連して脳、肝、腎 (重量と体重比)、精巣及び脾重量の低下が認められた。これらの変化は成長期に体重増加抑制がみられたことに関連するものと考えられる。

雌の 2500ppm 群では、肝 (重量と体重比) 及び副腎重量の増加が認められた。

最終屠殺 (試験 79 週時)

2500ppm 群雌雄で最終体重 (採血後) の低下が、1250ppm 以上の投与群雄及び 500ppm 以上の投与群雌で肝の重量及び体重比に増加がみられた。

1250 及び 2500ppm 群雄で腎の重量及び体重比の低下が認められた。しかし、この変動を裏付ける病理組織学的変化は認められなかった。

2500ppm 群雄で精巣重量の低下が認められ、成長期に体重増加抑制がみられたことに関連したものと考えられた。しかし、これを裏付ける病理組織学的変化は認められなかった。また、同群雄で脳体重比の増加がみられたが、脳重量は対照群と同等であることから体重低下によるものと考えられ、投与に関連したものではなかった。20 及び 500ppm 群雄において副腎重量の低下がみられたが、これは個体別値の分散幅が小さかったことによるものであり、また用量相関性も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。

2500ppm 群雌で脾の重量及び体重比に低下がみられた。この変動は対照群の 1 例にみられた肥大 (3.495g、悪性リンパ腫) によるものであった。この値を除外して再計算し、Dunnnett の検定を用いて統計解析を行った結果、有意差はみられなかった (表 5)。

表4 臓器重量

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投与量(ppm)		5	20	500	1250	2500	5	20	500	1250	2500
35 週 時	体 重		nd	nd	nd	nd	(91)	nd	nd	nd	nd	
	脳	重 量	nd	nd	nd	nd	(95)	nd	nd	nd	nd	
		重 量	nd	nd	nd	nd	(89)	nd	nd	nd	nd	(123)
	肝	体 重 比	nd	nd	nd	nd		nd	nd	nd	nd	121 ↑
		重 量	nd	nd	nd	nd	(79)	nd	nd	nd	nd	
	腎	体 重 比	nd	nd	nd	nd	88 ↓	nd	nd	nd	nd	
		重 量	nd	nd	nd	nd		nd	nd	nd	nd	(126)
	副 腎	重 量	nd	nd	nd	nd		nd	nd	nd	nd	
	精 巢	重 量	nd	nd	nd	nd	(92)	nd	nd	nd	nd	—
	脾	重 量	nd	nd	nd	nd	(83)	nd	nd	nd	nd	
79 週 時	体 重						91 ↓ -					(93)
	脳	体 重 比					107 ↑ +					
		重 量					128 ↑ +	175 ↑ +		(110)	114 +	127 ↑ +
	肝	体 重 比					132 ↑ +	191 ↑ +		110 ↑ +	113 ↑ +	136 ↑ +
		重 量					90 ↓ -	84 ↓ -				
	腎	体 重 比					92 -	91 ↓ -				
		重 量		88 ↓	91 ↓							
	副 腎	重 量										
	精 巢	重 量					93 -	-	-	-	-	-
	脾	重 量										50 ↓ -
体 重 比											52 ↓ -	

Lepage の検定、↑↓ ; p<0.01

Janckheere 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。

( ) 内の数値は統計学的に有意ではないが増加傾向を示した。

a ; 再計算値の対照群に対する変動率 (%) 。

nd ; 実施せず。

表5 脾重量(79週時)

単位 ; g

性 別	雌	
投与量(ppm)	0	2500
全動物の平均値	0.380	0.190 ↓ -
除外後の平均値	0.312	0.190
除外動物番号	No.384	—
除外した脾重量	3.495	

Lepage の検定、↓ ; p<0.01、

Janckheere の検定、- ; p<0.01 (減少傾向を示す)

Dunnett の検定、有意差なし。



肉眼的病理検査；試験 35 週の間屠殺群及び発癌試験群の全動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

中間屠殺群（試験 35 週時）

投与に関連した肉眼的病理所見は認められなかった。

発癌試験群

表 6 に観察された主な肉眼的所見を示した。

500ppm 以上の投与群雌雄で肝に腫瘤及び小結節が高頻度に観察された。

また、2500ppm 群雄に胃の肥厚が観察された。1250 及び 2500ppm 群雄では精嚢肥大（病理組織学的に精嚢の拡張及び慢性炎症に関連した）の発現頻度減少が、2500ppm 群雌では脾の肥大（病理組織学的に白脾髄の過形成に関連した）に発現頻度の減少が認められた。

2500ppm 群雌で子宮に塊が対照群に比べ多く観察されたが、病理組織学的所見との関連性は認められなかった。

その他に観察された所見は、対照群と投与群との間でほぼ同頻度であり、本マウスの系統に自然発生的にみられる肉眼的病変の発生頻度とも類似しており、投与との関連はないものと考えられた。

[申請者注]

表 6 主な肉眼的病理所見

性 別	雄						雌					
	0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
投与量(ppm)												
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
肝の腫瘤	9	7	6	11	15	41 <sup>##</sup>	2	0	0	4	8 <sup>#</sup>	23 <sup>##</sup>
肝の小結節	1	0	2	3	1	3	1	0	0	0	1	7
胃の肥厚	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
脾の肥大	13	18	12	19	18	21	30	24	22	25	25	10 <sup>##</sup>
精嚢の肥大	24	26	23	28	21	16	—	—	—	—	—	—
子宮の塊	—	—	—	—	—	—	1	1	2	1	1	4

統計解析：Fisher's exact test、 #;p<0.05、 ##;p<0.01. (申請者が実施した)

病理組織学的検査；試験 35 週時の中間屠殺動物（対照群と 2500ppm 群雌雄各 10 匹）は肝について、発癌試験群の動物は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、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、胸骨及び骨髄、大腿骨及び関節、骨格筋、気管、肺、心、大動脈、顎下腺、肝、胆嚢、膵、食道、胃、小腸、大腸、腎、膀胱、精巢、前立腺、精嚢、精巢上体、卵巣、膾、子宮、下垂体、副腎、上皮小体を含む甲状腺、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼及び視神経、ハーダー氏腺、眼窩外涙腺、ジンバル腺、鼻腔部、舌及び肉眼的病変部位

中間屠殺（試験 35 週時）

表 7 に試験 35 週時中間屠殺動物に認められた肝所見を示した。

2500ppm 群雌雄で、肝に炎症性細胞浸潤、単細胞壊死、クッパー細胞色素沈着及び肝細胞肥大がみられ、これら変化の程度は軽微から中等度であった。肝細胞肥大は小葉中心性に認められ、程度の最も強い場合は肝の中間帯にも観察された。クッパー細胞に認められた色素は褐色を呈しており、特殊染色結果から主にリポフスチンであり、ときにヘモジデリンであった。

表 7 肝の病理組織学的所見（試験 35 週時中間屠殺動物）

性 別	雄						雌					
	0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
投与量(ppm)	0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
検査動物数	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)
肝												
炎症性細胞浸潤	1	-	-	-	-	8 <sup>##</sup>	3	-	-	-	-	8 <sup>#</sup>
単細胞壊死	0	-	-	-	-	10 <sup>##</sup>	0	-	-	-	-	9 <sup>##</sup>
クッパー細胞色素沈着	0	-	-	-	-	8 <sup>##</sup>	0	-	-	-	-	4 <sup>#</sup>
肝細胞肥大	0	-	-	-	-	9 <sup>##</sup>	0	-	-	-	-	10 <sup>##</sup>
リンパ球浸潤	4	-	-	-	-	3	3	-	-	-	-	3
脂肪化	4	-	-	-	-	4	4	-	-	-	-	1
変異細胞巣	0	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	1

統計解析：Fisher's exact test、#;p<0.05、##;p<0.01. (申請者が実施した)

-；検査せず。

発癌試験群（試験 79 週時の最終屠殺及び死亡動物）

（非腫瘍性病変）

表 14 に主な非腫瘍性病変を示した。

肝：肝細胞肥大、単細胞壊死（肝細胞）、炎症性細胞浸潤の増加が 500ppm 以上の投与群雌雄に、核分裂促進の増加が 500ppm 群雌と 1250 及び 2500ppm 群雌雄にみられ、クッパー細胞色素沈着（主にリポフスチン、ときにヘモジデリン）の増加が 500ppm 群雄と 1250 及び 2500ppm 群雌雄に、クッパー細胞過形成の増加が 2500ppm 群雄にみられた。これらの所見の程度は軽微から顕著であった。脂肪化が 500ppm 以上の投与群雄で増加がみられた(表 8)。

表 8 肝の所見

性 別	雄						雌					
	0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
投与量(ppm)												
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
核分裂促進												
途中死亡	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
最終屠殺	0	0	0	1	9 <sup>#</sup>	8 <sup>#</sup>	1	1	0	4	4	4
全動物	0	0	0	1	10 <sup>*#</sup>	8 <sup>*#</sup>	1	1	0	4	5 <sup>*</sup>	4 <sup>*</sup>
クッパー細胞過形成												
途中死亡	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
最終屠殺	0	0	1	0	0	9 <sup>#</sup>	1	1	0	0	0	1
全動物	0	0	1	0	0	10 <sup>*#</sup>	2	1	0	0	1	2
炎症性細胞浸潤												
途中死亡	1	0	1	1	9 <sup>#</sup>	8 <sup>#</sup>	1	1	0	3	5	6 <sup>#</sup>
最終屠殺	12	9	12	32 <sup>#</sup>	32 <sup>#</sup>	35 <sup>#</sup>	17	19	20	21	28 <sup>#</sup>	39 <sup>#</sup>
全動物	13	9	13	33 <sup>*#</sup>	41 <sup>*#</sup>	43 <sup>*#</sup>	18	20	20	24 <sup>*</sup>	33 <sup>*#</sup>	45 <sup>*#</sup>
単細胞壊死 (肝細胞)												
途中死亡	1	0	0	0	7	8 <sup>#</sup>	0	0	0	0	4	6 <sup>#</sup>
最終屠殺	4	3	5	40 <sup>#</sup>	33 <sup>#</sup>	38 <sup>#</sup>	3	2	5	18 <sup>#</sup>	32 <sup>#</sup>	40 <sup>#</sup>
全動物	5	3	5	40 <sup>*#</sup>	40 <sup>*#</sup>	46 <sup>*#</sup>	3	2	5	18 <sup>*</sup>	36 <sup>*</sup>	46 <sup>*</sup>
クッパー細胞色素沈着												
途中死亡	1	1	1	0	3	8 <sup>#</sup>	0	0	0	0	4	3
最終屠殺	1	1	2	13 <sup>#</sup>	30 <sup>#</sup>	36 <sup>#</sup>	5	5	3	5	10	27 <sup>#</sup>
全動物	2	2	3	13 <sup>*#</sup>	33 <sup>*#</sup>	44 <sup>*#</sup>	6	5	3	5	14 <sup>*#</sup>	30 <sup>*#</sup>
肝細胞肥大												
途中死亡	0	0	0	1	7 <sup>#</sup>	7 <sup>#</sup>	0	0	0	1	8 <sup>#</sup>	5 <sup>#</sup>
最終屠殺	8	11	6	40 <sup>#</sup>	33 <sup>#</sup>	38 <sup>#</sup>	3	2	3	18 <sup>#</sup>	31 <sup>#</sup>	40 <sup>#</sup>
全動物	8	11	6	41 <sup>*#</sup>	40 <sup>*#</sup>	45 <sup>*#</sup>	3	2	3	19 <sup>*#</sup>	39 <sup>*#</sup>	45 <sup>*#</sup>
脂肪化												
途中死亡	1	1	3	1	6	5	4	1	4	5	5	4
最終屠殺	23	18	20	34 <sup>#</sup>	26	22	24	30	22	21	25	19
全動物	24	19	23	35 <sup>*#</sup>	32 <sup>*</sup>	27 <sup>*</sup>	28	31	26	26	30	23

統計解析: Cochran-Armitage の検定、\*; $p < 0.05$ .

Fisher's exact test #; $p < 0.05$ . (申請者が実施した)

脾 : 髄外造血亢進の頻度増加が 2500ppm 群雌雄で認められた (表 9)。  
また、雄の 500 および 1250ppm 群で増加傾向がみられた。

腺胃: 粘膜上皮過形成の増加が 2500ppm 群雌雄で認められ、軽微で限局性から顕著で瀰漫性の過形成を呈しており、ときに軽度の炎症性細胞浸潤を伴ってみられた (表 9)。

表9 脾と腺胃の所見

性 別	雄						雌					
	0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
投与量(ppm)												
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
脾												
髄外造血亢進												
途中死亡	4	1	7	5	8	4	2	3	3	5	6	2
最終屠殺	14	16	16	22	15	32 <sup>#</sup>	24	25	22	19	21	32
全動物	18	17	23	27 <sup>*</sup>	23 <sup>*</sup>	36 <sup>**#</sup>	26	28	25	24	27	34
腺胃												
上皮過形成												
途中死亡	2	2	2	2	6	7 <sup>#</sup>	0	0	0	0	1	3
最終屠殺	8	12	16	12	7	17 <sup>#</sup>	7	8	5	7	5	17 <sup>#</sup>
全動物	10	14	8	14	13	24 <sup>**#</sup>	7	8	5	7	6	20 <sup>**#</sup>

統計解析：Cochran-Armitage の検定、\*；p<0.05.

Fisher's exact test #；p<0.05. (申請者が実施した)

さらに、多数の非腫瘍性病変が認められたが、本系統のマウスに通常認められている変化であり、それらの発生頻度、分布及び形態学的特徴から判断して、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 15 に認められた腫瘍性病変を示す。

肝細胞腫瘍と変異細胞巢の発生頻度を表 10～表 12 にまとめた。対照群に比して 500ppm 以上の投与群雌雄で肝細胞腺腫の増加と 2500ppm 群雄及び 1250ppm 以上の投与群雌で肝細胞癌の増加が認められた。これらの肝細胞腫瘍は背景データ(表 13)と比較しても高頻度であった。また、肝細胞腫瘍の発生時期をみるとその大部分が最終屠殺時に観察されており、腫瘍発生時期の早期化はみられなかった。さらに、1250 及び 2500ppm 群雌雄で変異細胞巢(主に好酸性細胞巢)が高頻度でみられた(表 10)。

統計学的有意差はみられないものの、雄の 2500ppm 群でハーダー腺腺腫の減少が、雌の 2500ppm 群で全身性病変である悪性リンパ腫の減少が認められた。

その他に認められた腫瘍性病変は本系統及び同週齢のマウスで一般的に認められる変化であり、また、それらの発生頻度、分布あるいはそれぞれの組織型も通常の本系統のマウスに認められるものであった。

表 10 肝細胞腫瘍

性 別	雄						雌					
	0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
投与量(ppm)												
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
肝細胞腺腫												
途中死亡	1	0	2	1	7	7 <sup>#</sup>	0	0	0	0	0	3
最終屠殺	8	5	6	16	14 <sup>#</sup>	32 <sup>#</sup>	0	0	0	5 <sup>#</sup>	8 <sup>#</sup>	25 <sup>#</sup>
全動物	9	5	8	17 <sup>*</sup>	21 <sup>**</sup>	39 <sup>**</sup>	0	0	0	5 <sup>**</sup>	8 <sup>**</sup>	28 <sup>**</sup>
肝細胞癌												
途中死亡	1	1	0	1	1	5	0	0	0	0	1	0
最終屠殺	2	2	2	3	3	11 <sup>#</sup>	0	0	0	0	1	3
全動物	3	3	2	4	4	16 <sup>**</sup>	0	0	0	0	2 <sup>*</sup>	3 <sup>*</sup>

統計解析：Peto の検定、\*; $p<0.05$ .

Fisher's exact test #; $p<0.05$ . (申請者が実施した)

表 11 肝腫瘍

性 別	雄						雌					
	0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
投与量(ppm)												
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
肝細胞腺腫												
1 個の腺腫を有する動物数	6	3	5	14 <sup>#</sup>	9	8	0	0	0	5 <sup>#</sup>	3	14 <sup>**</sup>
2 個の腺腫を有する動物数	3	1	3	3	6	17 <sup>**</sup>	0	0	0	0	3	7 <sup>**</sup>
3 個以上多数の腺腫を有する動物数	0	1	0	0	6 <sup>#</sup>	14 <sup>**</sup>	0	0	0	0	2	7 <sup>**</sup>
腺腫を有する動物数	9	5	8	17 <sup>*</sup>	21 <sup>***</sup>	39 <sup>**</sup>	0	0	0	5 <sup>**</sup>	8 <sup>**</sup>	28 <sup>**</sup>

統計解析：Peto の検定、\*; $p<0.05$ .

Fisher's exact test #; $p<0.05$ 、##; $p<0.01$ . (申請者が実施した)

表 12 肝の変異細胞巣

性 別	雄						雌					
	0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
投与量(ppm)												
検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
変異細胞巣												
途中死亡	1	1	1	2	5	5	0	1	0	0	2	5 <sup>#</sup>
最終屠殺	6	3	3	9	17 <sup>#</sup>	27 <sup>#</sup>	2	1	2	2	12 <sup>#</sup>	32 <sup>#</sup>
全動物	7	4	4	11	22 <sup>**</sup>	32 <sup>**</sup>	2	2	2	2	14 <sup>**</sup>	37 <sup>**</sup>

統計解析：Cochran-Armitage の検定、\*; $p<0.05$ .

Fisher's exact test #; $p<0.05$ . (申請者が実施した)

表 13 肝増殖性病変の背景データ

性別	増殖性病変	試験数	総動物数	合計発生頻度	範 囲
雄	肝細胞腫瘍	10	533	118 (22.14%)	5/50(10%)—17/50(34.0%)
	肝細胞癌	10	533	56 (10.51%)	0/50(0%)—8/50(16.0%)
	変異細胞巣	10	533	24 (4.50%)	0/70(0%)—7/50(14.0%)
雌	肝細胞腫瘍	10	531	17 (3.20%)	0/52(0%)—4/49(8.16%)
	肝細胞癌	10	531	2 (0.38%)	0/70(0%)—1/50(2.0%)
	変異細胞巣	10	531	15 (2.82%)	0/70(0%)—7/52(13.46%)

以上の結果から、本剤の18か月間飼料混入投与による発癌性試験における影響として、2500ppm群雌雄で体重増加抑制がみられ、1250ppm群雌雄及び2500ppm群雄で腹部膨満（触診）が観察された。臓器重量の変化として、35週の間屠殺時では2500ppm群雄の最終体重低下、脳、肝、腎、精巣及び脾重量低下が、2500ppm群雌の肝及び副腎重量増加がみられ、79週の間屠殺時では2500ppm群雌雄の最終体重低下、500ppm群雌及び1250ppm以上の群雌雄で肝重量と体重比の増加が、1250及び2500ppm群雄で腎重量と体重比の低下が、2500ppm群雄で精巣重量低下が認められた。病理組織学的所見として、肝では500ppm以上の投与群で肝細胞肥大、単細胞壊死、炎症性細胞浸潤、クッパー細胞色素沈着、脂肪化（雄）が、500ppm群雌および1250ppm以上の投与群雌雄で核分裂促進が、2500ppm群雄でクッパー細胞過形成がみられた。脾の髓外造血亢進が500ppm以上の投与群雄と2500ppm群雌に、腺胃の上皮過形成が2500ppm群雌雄に認められた。肝細胞腺腫（500ppm以上の投与群雌雄）、肝細胞癌（2500ppm群雄と1250ppm以上の投与群雌）及び変異細胞巣（1250ppm以上の投与群雌雄）の発現頻度の増加がみられたが、腫瘍発生の早期化はみられなかった。

これらのことより、無毒性量は20ppm（雄；2.63mg/kg/day、雌；3.68mg/kg/day）であると判断された。

表14 主な非腫瘍性病変 (1)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄						雌					
		0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
	検査動物数	(12)	(7)	(17)	(8)	(17)	(12)	(10)	(7)	(12)	(16)	(15)	(9)
途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	骨 : 骨髄線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0
	心 : 線維化を伴った炎症	3	0	3	3	1	1	0	0	2	0	0	0
	骨髄 : 細胞増生	1	0	1	0	3	0	1	2	2	0	1	0
	リンパ球増生	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	細胞低形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	脾 : 髓外造血亢進	4	1	7	5	8	4	2	3	3	5	6	2
	へモジデリン沈着	5	3	1	1	0	2	4	1	6	7	6	4
	白脾髄過形成	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	2
	胸腺 : 萎縮	5	4	5	5	8	6	6	7	8	9	9	5
	腸間膜リンパ節 : 慢性反応性過形成	0	0	1	0	0	0	2	3	0	0	2	1
	唾液腺 : リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	2
	大腸 : 上皮過形成	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	炎症性細胞浸潤	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
	胃 : 腺胃上皮過形成	2	2	2	2	6	7 <sup>#</sup>	0	0	0	0	1	3
	肝 : 脂肪化	1	1	3	1	6	5	4	1	4	5	5	4
	クッパー細胞色素沈着	1	1	1	0	3	8	1	0	0	0	4	3
	線維化	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	変異細胞巣	1	1	1	2	5	5	0	1	0	0	2	5 <sup>#</sup>
	クッパー細胞過形成	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
	肝細胞肥大	0	0	0	1	7	7	0	0	0	1	8 <sup>#</sup>	5 <sup>#</sup>
	核分裂促進	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	炎症性細胞浸潤	1	0	1	1	9 <sup>#</sup>	8 <sup>#</sup>	1	1	0	3	5	6 <sup>#</sup>
	リンパ球浸潤	0	1	4	1	2	4 <sup>#</sup>	4	1	2	1	3	3
	壊死	1	1	1	1	0	3	2	1	0	2	1	2
	単細胞壊死(肝細胞)	1	0	0	0	7	8 <sup>#</sup>	0	0	0	0	4	6 <sup>#</sup>
	脾 : 腺房細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	島細胞過形成	1	1	4	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺 : うっ血	0	1	1	3 <sup>#</sup>	1	0	4	0	1	2	3	0
肺胞上皮形成	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
泡沫細胞集簇	3	2	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	
リンパ球浸潤	1	0	0	1 <sup>#</sup>	0	2	1	0	2	0	1	2	
腎 : 尿細管円柱出現	2	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	
嚢胞	1	1	1	0	2	1	0	0	0	0	0	1	
水腎症	0	2	0	0	2	7	0	0	0	0	0	0	
リンパ球浸潤	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	2	0	
慢性腎症	6	4	10	4	5	1	4	2	5	7	8	3	
好塩基性尿細管増生	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	
膀胱 : 拡張	2	3	4	0	4	2	0	0	1	0	0	0	
リンパ球増生	0	0	0	3 <sup>#</sup>	0	2	2	0	1	1	2	4	
移行上皮過形成	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

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

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14 主な非腫瘍性病変 (2)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄					雌						
		0 (12)	5 (7)	20 (17)	500 (8)	1250 (17)	2500 (12)	0 (10)	5 (7)	20 (12)	500 (16)	1250 (15)	2500 (9)
途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	検査動物数	(12)	(7)	(17)	(8)	(17)	(12)	(10)	(7)	(12)	(16)	(15)	(9)
	精巣 : 精細管萎縮	4	2	7	1	2	2	—	—	—	—	—	—
	前立腺 : 腺過形成	1	0	1	1	4	1	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	1	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	化膿性炎症	2	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	精のう : 拡張	3	3	6	7 <sup>#</sup>	6	4	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	3	1	5	5	3	3	—	—	—	—	—	—
	精巣上部 : 萎縮	0	1	3	0	1	0	—	—	—	—	—	—
	精子細胞巨細胞化	1	1	0	0	0	1	—	—	—	—	—	—
	リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	卵巣 : 萎縮	—	—	—	—	—	—	5	5	5	1	8	1
	卵巣嚢拡張	—	—	—	—	—	—	0	1	0	1	0	2
	子宮 : 拡張	—	—	—	—	—	—	0	1	0	1	1	0
	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	—	2	0	3	3	3	2
	血栓	—	—	—	—	—	—	0	0	1	2	0	0
	膣 : 炎症性細胞浸潤	—	—	—	—	—	—	1	1	0	1	0	1
	甲状腺 : 濾胞のう胞状拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎 : 皮質萎縮	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
	セロイド沈着	0	0	0	1	0	1	8	6	11	13	14	7
	皮質被膜下細胞増生	0	0	1	0	0	0	1	0	1	2	0	3
	皮質の過形成	1	0	3	2	2	2	0	0	0	0	0	0
	皮膚 : 肉芽腫	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	慢性炎症	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	眼(水晶体) : 白内障	1	1	0	0	0	1	0	0	3	4	1	3
	ハーダー氏腺 : 腺過形成	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	涙腺 : リンパ球浸潤	1	1	0	2	2	2	1	2	0	3	2	2
ハーダー腺化生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	

統計解析 : Fisher's exact test、#;p<0.05. (申請者が実施した)



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14 主な非腫瘍性病変(3)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄						雌						
		0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500	
	検査動物数	(38)	(43)	(33)	(42)	(33)	(38)	(40)	(43)	(38)	(34)	(35)	(41)	
最	骨 : 骨髓線維症	0	0	0	0	0	0	13	7	7	8	6	10	
	心 : 線維化を伴った炎症	3	0	4	3	4	1	0	1	0	0	0	0	
	骨髓 : 細胞増生	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	
	リンパ球増生	3	10	2	3	1	1	7	6	4	2	2	2	
	細胞低形成	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	1	
	脾 : 髓外造血亢進	14	16	16	22	15	32 <sup>#</sup>	24	25	22	19	21	32	
	ヘモジリン沈着	4	4	6	1	3	9	11	11	6	16	5	8	
	白脾髄過形成	14	10	8	17	7	4	12	10	10	12	16	6	
	胸腺 : 萎縮	24	36 <sup>#</sup>	27	32	22	23	27	37 <sup>#</sup>	26	22	23	25	
	腸間膜リンパ節 : 慢性反応性過形成	0	3	5 <sup>#</sup>	1	0	1	2	5	3	3	3	5	
終	唾液腺 : リンパ球浸潤	4	5	4	3	3	2	12	11	13	5	5	3	
	胃 : 腺胃上皮過形成	8	12	6	12	7	17 <sup>#</sup>	7	8	5	7	5	17 <sup>#</sup>	
	大腸 : 上皮過形成	0	3	5 <sup>#</sup>	0	0	0	1	4	0	1	1	0	
屠	炎症性細胞浸潤	0	3	5 <sup>#</sup>	1	0	0	1	6	0	1	1	1	
	肝 : 脂肪化	23	18	20	34 <sup>#</sup>	26	22	24	30	22	21	25	19	
	クッパー細胞色素沈着	1	1	2	13 <sup>#</sup>	30 <sup>#</sup>	36 <sup>#</sup>	5	5	3	5	10	27 <sup>#</sup>	
	線維化	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	変異細胞巣	6	3	3	9	17 <sup>#</sup>	27 <sup>#</sup>	2	1	2	2	12 <sup>#</sup>	32 <sup>#</sup>	
	クッパー細胞過形成	0	0	1	0	0	9 <sup>#</sup>	1	1	0	0	1	1	
	結節性過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	肝細胞肥大	8	11	6	40 <sup>#</sup>	33 <sup>#</sup>	38 <sup>#</sup>	3	2	3	18 <sup>#</sup>	31 <sup>#</sup>	40 <sup>#</sup>	
	核分裂促進	0	0	0	1	9 <sup>#</sup>	8 <sup>#</sup>	1	1	0	4	4	4	
	炎症性細胞浸潤	12	9	12	32 <sup>#</sup>	32 <sup>#</sup>	35 <sup>#</sup>	17	19	20	21	28 <sup>#</sup>	39 <sup>#</sup>	
動	リンパ球浸潤	22	18	16	26	13	12	17	10	15	15	17	17	
	壊死	2	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	
	単細胞壊死(肝細胞)	4	3	5	40 <sup>#</sup>	33 <sup>#</sup>	38 <sup>#</sup>	3	2	5	18 <sup>#</sup>	32 <sup>#</sup>	40 <sup>#</sup>	
	脾 : 腺房細胞過形成	4	2	0	1	3	0	2	2	4	1	4	0	
	島細胞過形成	8	4	6	6	5	0	0	0	0	0	0	0	
	肺	うっ血	0	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		肺胞上皮形成	2	0	1	2	0	0	0	0	0	1	1	1
		泡沫細胞集簇	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		リンパ球浸潤	11	11	5	5	4	9	21	11	9	5	11	8
	腎	尿細管円柱出現	0	2	0	0	4 <sup>#</sup>	3	2	0	0	1	4	0
嚢胞		5	15 <sup>#</sup>	8	11	3	6	2	2	2	4	1	2	
水腎症		2	5	0	4	2	6	0	0	0	0	0	0	
リンパ球浸潤		14	8	9	7	10	8	12	19	14	14	8	7	
慢性腎症		20	30	20	22	14	10	9	7	8	9	6	13	
好塩基性尿細管増生		13	3	6	6	5	6	1	4	2	0	1	2	
膀胱	拡張	3	3	0	2	2	4	0	0	0	0	1	1	
	リンパ球増生	15	16	9	10	7	9	26	23	24	16	18	16	
	移行上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

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

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14 主な非腫瘍性病変(4)

検査時期	性別 投与量(ppm)	雄						雌					
		0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
	検査動物数	(38)	(43)	(33)	(42)	(33)	(38)	(40)	(43)	(38)	(34)	(35)	(41)
最 終 屠 殺 動 物	精巣 : 精細管萎縮	14	20	11	13	11	10	—	—	—	—	—	—
	前立腺 : 腺過形成	2	9 <sup>#</sup>	2	5	4	1	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	1	4	0	1	0	2	—	—	—	—	—	—
	化膿性炎症	2	0	0	1	0	1	—	—	—	—	—	—
	精のう : 拡張	26	31	18	24	16	15	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	18	27	18	19	13	11	—	—	—	—	—	—
	精巣上部 : 萎縮	2	7	2	2	2	0	—	—	—	—	—	—
	精子細胞巨細胞化	2	0	0	0	1	2	—	—	—	—	—	—
	リンパ球浸潤	4	9	3	7	1	4	—	—	—	—	—	—
	卵巣 : 萎縮	—	—	—	—	—	—	22	8	9	5	12	13
のう胞	—	—	—	—	—	—	1	5	1	1	2	2	
卵巣嚢拡張	—	—	—	—	—	—	7	10	10 <sup>#</sup>	14	12	6	
子宮 : 拡張	—	—	—	—	—	—	4	4	9	2	6	1	
嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	—	31	23	19	20	13	14	
血栓	—	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	2	
膣 : 炎症性細胞浸潤	—	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	0	
甲状腺 : 濾胞のう胞状拡張	2	2	1	3	2	2	1	0	0	2	0	2	
濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
慢性反応性過形成	0	0	0	1	0	0	0	1	2	3	4 <sup>#</sup>	0	
副腎 : 皮質萎縮	2	6	3	2	0	2	1	0	0	0	0	0	
セロイド沈着	13	8	8	3	2	7	36	39	38	31	30	35	
皮質被膜下細胞増生	5	3	4	6	2	1	4	6	4	3	3	4	
皮質の過形成	19	15	8	17	9	5	0	1	0	0	0	1	
乳腺 : 過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	
皮膚 : 肉芽腫	2	4	1	4	1	1	0	0	0	0	0	0	
慢性炎症	2	1	0	1	0	2	0	0	0	0	1	1	
潰瘍	0	2	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	
眼 : 白内障(水晶体)	8	8	0	3	0	3	9	9	12	4	4	3	
線維化を伴った炎症	0	0	0	0	0	0	5	8	12 <sup>#</sup>	4	1	2	
ハーダー氏腺 : 腺過形成	6	2	4	5	7	0	0	0	0	0	1	0	
壊死	7	5	3	6	3	5	15	15	13	10	9	14	
涙腺 : リンパ球浸潤	18	23	16	22	13	19	30	24	21	18	20	27	
ハーダー腺化生	2	1	6	2	2	1	10	4	3	5	5	4	

統計解析 : Fisher's exact test、#p<0.05。(申請者が実施した)

表14 主な非腫瘍性病変(5)

検査時期	性別 投与量(ppm)	雄						雌					
		0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全動物	骨 : 骨髄線維症	0	0	0	0	0	0	13	7	8	8	9	10
	心 : 線維化を伴った炎症	6	0	7	6	5	2	0	1	2	0	0	0
	骨髄 : 細胞増生	2	1	1	1	3	1	1	3	2	0	1	1
	リンパ球増生	3	10 <sup>#</sup>	2	3	1	2	7	6	4	2	2	3
	細胞低形成	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3	2
	脾 : 髓外造血亢進	18	17	23	27*	23*	36**	26	28	25	24	27	34
	ヘモジデリン沈着	9	7	7	2	3	11	15	12	12	23	11	12
	白脾髄過形成	14	10	8	17	7	5	14	10	10	12	16	8
	胸腺 : 萎縮	29	40 <sup>#</sup>	32	37	30	29	33	44 <sup>#</sup>	34	31	32	30
	腸間膜リンパ節 : 慢性反応性過形成	0	3	6 <sup>#</sup>	1	0	1	4	8	3	3	5	6
	唾液腺 : リンパ球浸潤	4	5	4	4	3	2	13	11	13	5	6	5
	胃 : 腺胃上皮過形成	10	14	8	14	13	24**	7	8	5	7	6	20**
	大腸 : 上皮過形成	0	3	6 <sup>#</sup>	0	0	0	2	4	0	1	1	0
	炎症細胞浸潤	0	3	6 <sup>#</sup>	2	0	0	2	7	0	1	1	1
	肝 : 脂肪化	24	19	23	35**	32*	27*	28	31	26	26	30	23
	クッパー細胞色素沈着	2	2	3	13**	33**	44**	6	5	3	5	14**	30**
	線維化	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	変異細胞巣	7	4	4	11	22**	32**	2	2	2	2	14**	37**
	クッパー細胞過形成	0	0	1	0	0	10**	2	1	0	0	1	2
	結節性過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞肥大	8	11	6	41**	40**	45**	3	2	3	19**	39**	45**
	核分裂促進	0	0	0	1	10*	8*	1	1	0	4	5*	4*
	炎症性細胞浸潤	13	9	13	33**	41**	43**	18	20	20	24*	33**	45**
	リンパ球浸潤	22	19	20	27	15	16	21	11	17	16	20	20
	壊死	3	1	1	1	0	3	3	2	0	2	2	3
	単細胞壊死(肝細胞)	5	3	5	40**	40**	46**	3	2	5	18**	36**	46**
	脾 : 腺房細胞過形成	4	2	0	1	3	0	2	2	4	1	4	1
島細胞過形成	9	5	10	8	6	0	0	0	0	0	0	0	
肺 : うっ血	0	1	3	3	1	2	4	0	1	2	3	0	
肺胞上皮形成	2	1	2	2	0	1	0	0	0	1	1	1	
泡沫細胞集簇	3	2	1	2	1	3	0	0	0	0	0	0	
リンパ球浸潤	12	11	5	6	4	11	22	11	11	5	12	10	
腎 : 尿細管円柱出現	2	3	0	0	5	3	2	1	0	1	4	0	
嚢胞	6	16 <sup>#</sup>	9	11	5	7	2	2	2	4	1	3	
水腎症	2	7	0	4	2	7	0	0	0	0	0	0	
リンパ球浸潤	14	8	10	8	10	8	12	20	14	15	10	7	
慢性腎症	26	34	30	26	19	11	13	9	13	16	14	16	
好塩基性尿細管増生	13	3	6	6	6	8	1	4	2	0	1	2	
膀胱 : 拡張	5	6	4	2	6	6	0	0	1	0	1	1	
リンパ球増生	15	16	9	13	7	11	28	23	25	17	20	20	
移行上皮過形成	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	

統計解析 : Cochran-Armitage の検定、\*: $p<0.05$ 、  
Fisher's exact test、#: $p<0.05$ . (申請者が実施した)

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14 主な非腫瘍性病変(6)

検査時期	性別 投与量(ppm)	雄						雌					
		0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全動物	精巣 : 精細管萎縮	18	22	18	14	13	12	—	—	—	—	—	—
	前立腺 : 腺過形成	3	9	3	6	4	1	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	2	5	0	1	0	2	—	—	—	—	—	—
	化膿性炎症	2	0	0	1	0	1	—	—	—	—	—	—
	精のう : 拡張	29	34	24	31	22	19	—	—	—	—	—	—
	慢性炎症	21	28	23	24	16	14	—	—	—	—	—	—
	精巣上部 : 萎縮	2	8 <sup>#</sup>	5	2	3	0	—	—	—	—	—	—
	精子細胞巨細胞化	3	1	0	0	1	3	—	—	—	—	—	—
	リンパ球浸潤	4	9	4	7	1	4	—	—	—	—	—	—
	卵巣 : 萎縮	—	—	—	—	—	—	27	13	14	6	20	14
	のう胞	—	—	—	—	—	—	1	5	1	1	2	2
	卵巣嚢拡張	—	—	—	—	—	—	7	11	10	15 <sup>#</sup>	12	8
	子宮 : 拡張	—	—	—	—	—	—	4	5	9	3	7	1
	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	—	33	23	22	23	16	26
	血栓	—	—	—	—	—	—	0	0	2	2	0	2
	膈 : 炎症性細胞浸潤	—	—	—	—	—	—	1	1	0	1	0	1
	甲状腺 : 濾胞のう胞状拡張	2	2	2	3	2	2	1	0	0	2	0	2
	濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	慢性反応性過形成	0	0	0	1	0	0	0	1	2	3	4	0
	副腎 : 皮質萎縮	2	6	3	4	0	3	1	0	0	0	0	0
セロイド沈着	13	8	8	4	2	8	44	45	49	44	44	42	
皮質被膜下細胞増生	5	3	5	6	2	1	5	6	5	5	3	7	
皮質の過形成	20	15	11	19	11	7	0	1	0	0	0	1	
乳腺 : 過形成	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	
皮膚 : 肉芽腫	3	4	2	4	1	1	0	0	0	0	0	0	
慢性炎症	2	1	1	1	1	3	0	0	0	0	1	1	
潰瘍	0	2	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	
眼 : 白内障(水晶体)	9	9	0	3	0	4	9	9	15	4	5	3	
線維化を伴った炎症	0	0	0	0	0	0	5	8	12	4	1	2	
ハーダー氏腺 : 腺過形成	7	2	5	5	7	0	0	0	0	0	1	0	
壊死	7	5	4	6	3	5	15	15	13	10	9	14	
涙腺 : リンパ球浸潤	19	24	16	24	15	21	31	26	21	21	22	29	
ハーダー腺化生	2	1	6	2	2	1	10	4	3	5	6	6	

統計解析 : Cochran-Armitage の検定、\*、p<0.05、  
Fisher's exact test、#、p<0.05。(申請者が実施した)

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 15 腫瘍性病変 (1)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄						雌					
		0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
	検査動物数	(12)	(7)	(17)	(8)	(17)	(12)	(10)	(7)	(12)	(16)	(15)	(9)
途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	骨格筋：横紋筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大腸：腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	肝：肝細胞癌(M)	1	1	0	1	1	5	0	0	0	0	1	0
	肝細胞腺腫(B)	1	0	2	1	7	7 <sup>#</sup>	0	0	0	0	0	3
	膵：腺房細胞腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	導管細胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	肺：細気管支・肺胞腺腫(B)	0	0	3	0	1	2	3	0	1	0	2	1
	細気管支・肺胞癌(M)	4	0	1	5	2	2	2	1	1	0	2	0
	子宮：腺癌(M)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0	1
	平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	0
	下垂体：前葉の腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	4	1	1	1	3
	前葉の腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎：皮質腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性髄質腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺：腺表皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	皮膚/皮下：扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	ハーダー氏腺：腺癌(M)	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫(B)	0	1	0	1	1	3	0	0	1	0	0	1
	腹腔：線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	全身性：悪性リンパ腫(M)	0	0	1	0	2	1	2	1	2	4	4	0
	骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、

統計解析：Fisher's exact test、#;p<0.05。(申請者が実施した)

表 15 腫瘍性病変 (2)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄						雌					
		0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
	検査動物数	(38)	(43)	(33)	(42)	(33)	(38)	(40)	(43)	(38)	(34)	(35)	(41)
最 終 屠 殺 動 物	前胃 : 扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	大腸 : 腺癌(M)	3	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
	肝 : 肝細胞癌(M)	2	2	2	3	3	11 <sup>#</sup>	0	0	0	0	1	3
	肝細胞腺腫(B)	8	5	6	16	14 <sup>#</sup>	32 <sup>#</sup>	0	0	0	5 <sup>#</sup>	8 <sup>#</sup>	25 <sup>#</sup>
	血管腫(B)	0	1	1	0	0	00	2	1	0	0	0	0
	血管肉腫(M)	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
	肝芽細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵 : 良性島細胞腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺 : 細気管支・肺腺腫(B)	5	7	6	6	7	7	2	5	3	1	1	4
	細気管支・肺胞癌(M)	1	2	2	1	1	2	1	1	2	2	0	1
	膀胱 : 血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前立腺 : 腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精囊 : 平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	卵巣 : 線維腫(B)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	1	1	0
	子宮 : 腺癌(M)	—	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	0
	血管腫(B)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	0
	平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	—	1	1	2	0	0	2
	平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	0
	膣 : 平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	—	1	0	1	0	0	1
	末梢神経 : 良性シュワン細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体 : 前葉の腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	6	4	6	5	8	4
上皮小体 : 腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
副腎 : 皮質腺腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
被膜下腺腫(B)	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
乳腺 : 腺表皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	
皮膚/皮下 : 線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
良性線維性組織球腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
良性シュワン細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
ハーダー氏腺 : 腺腫(B)	8	11	8	7	6	2	1	1	1	1	1	0	
腹腔 : 肉腫 NOS (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
全身性 : 悪性リンパ腫(M)	4	3	5	1	3	5	9	8	6	5	4	4	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、

統計解析 : Fisher's exact test、#:p<0.05. (申請者が実施した)

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 15 腫瘍性病変 (3)

検査 時期	性別 投与量(ppm)	雄						雌					
		0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
	検査動物数	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)	(50)
全 動 物	骨格筋：横紋筋肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃：扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	大腸：腺癌(M)	4	0	0	1	0	0	1	1	2	0	0	0
	肝：肝細胞癌(M)	3	3	2	4	4	16**	0	0	0	0	2*	3*
	肝：肝細胞腺腫(B)	9	5	8	17*	21**	39**	0	0	0	5**	8**	28**
	血管腫(B)	0	1	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0
	血管肉腫(M)	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0
	肝芽細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾：腺房細胞腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	導管細胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	良性島細胞腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺：細気管支・肺泡腺腫(B)	5	7	9	6	8	9	3	5	4	1	3	5
	細気管支・肺泡癌(M)	5	2	3	6	3	4	3	2	3	2	2	1
	膀胱：血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前立腺：腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精囊：平滑筋肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—	—
	卵巣：線維腫(B)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	1	1	0
	子宮：腺癌(M)	—	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	1
	血管腫(B)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	0
	平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	—	1	1	2	0	1	2
	平滑筋肉腫(M)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	0
	膈：平滑筋腫(B)	—	—	—	—	—	—	1	0	1	0	0	1
	末梢神経：良性シュワン細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	下垂体：前葉の腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	7	8	7	6	9	7
	前葉の腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	上皮小体：腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎：皮質腺腫(B)	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	被膜下腺腫(B)	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性髄質腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺：腺表皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1
	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	0
	皮膚/皮下：扁平上皮癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
	血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	良性線維性組織球腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性シュワン細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー氏腺：腺癌(M)	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫(B)	8	12	8	8	7	5	1	1	2	1	1	1
	腹腔：線維腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫 NOS (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身性：悪性リンパ腫(M)	4	3	6	1	5	6	11	9	8	9	8	4	
骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、

統計解析：Peto の検定、\*、p<0.05、

Fisher's exact test、#、p<0.05。(申請者が実施した)

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 15 腫瘍性病変 (4)

性別	雄						雌					
	0	5	20	500	1250	2500	0	5	20	500	1250	2500
投与量(ppm)												
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
良 性 腫 瘍	23	29	29	32	40	53	16	17	16	14	23	46
悪 性 腫 瘍	17	9	15	13	18	26	18	13	17	16	15	13
腫 瘍 総 数	40	38	44	45	58	79	34	30	33	30	38	49
担単発腫瘍動物数	26	14	25	20	24	23	17	25	16	22	27	25
担多発腫瘍動物数	7	11	8	12	14	22	8	2	7	4	5	14
総担腫瘍動物数	33	25	33	32	38	45	25	27	23	26	32	39



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。

## マウスに認められた肝細胞腫瘍についての総合考察

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

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

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

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

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

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

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



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

(8) 繁殖性および催奇形性

1) ラットを用いた2世代繁殖試験

(資料 No.T-15-a)

試験機関：ノバルティス 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：Sprague-Dawley ラット、1群雌雄各30匹、試験開始時6~7週齢

投与期間：1995年11月6日~1996年10月6日

F0(P)世代；投与開始からF1b児離乳時までの29週間

F1世代；離乳時からF2児離乳時までの29週間

投与方法：検体を0、10、30、1000および2500ppmの濃度で混入し、2世代にわたり自由に摂取させた。

[用量設定根拠]

方法および試験項目：概要を表1にまとめた。

一般状態および死亡率；全検査期間に、全動物について一般状態および生死を毎日観察した。

体重；雄については投与開始前、投与期間中は毎週測定した。

雌については投与開始前、交配前および交配期間中は毎週、妊娠期間中は妊娠0、7、14および21日、哺育期間中は産後0、7、14および21日に測定した。

飼料摂取量；雄については屠殺時まで毎週測定した。

雌については交配開始まで毎週、妊娠期間中は妊娠0、7、14および21日、哺育期間中は産後0、7、14および21日に測定した。

検体摂取量；体重、飼料摂取量および飼料中の検体濃度から、1日当たりの平均検体摂取量を算出した。

交配および妊娠の確認；交配は同一群の雌雄を 1:1 で同居させて行った。翌日膈垢中の精子の有無により交尾を確認した。精子の確認された日を妊娠 0 日とした。

繁殖性に関する指標；分娩日に、各腹の児動物について出産児数、生存児数、死産児数および性別を調査し、外表および行動の異常を検査し、体重を測定した。

児動物の生存児数および一般状態の観察を毎日実施し、児動物の体重測定を、産後 4、7、14 および 21 日にも行った。

交配、妊娠、出産および哺育期間中の観察に基づき、以下の指標を算出した。

- ・雌の交尾率 (%) = (交尾雌動物数/同居雌動物数) × 100
- ・雄の交尾率 (%) = (交尾雄動物数/同居雄動物数) × 100
- ・雌の受胎率 (%) = (妊娠動物数/交尾雌動物数) × 100
- ・雄の受精率 (%) = (妊娠させた雄動物数/交尾雄動物数) × 100
- ・妊娠率 (%) = (分娩の確認された雌動物数/妊娠動物数) × 100
- ・出産率 (%) = (生存児を出産した雌動物数/妊娠動物数) × 100
- ・性比 (%) = (出産時生存雄数/出産時生存児数) × 100
- ・出産時生存率 (%) = (出産時生存児数/総出産児数) × 100
- ・生後 4 日哺育児生存率 (%)  
= [生後 4 日目の生存児数(間引き前)/出産時生存児数] × 100
- ・生後 21 日哺育率 (%)  
= [生後 21 日目の生存児数/生後 4 日目の生存児数 (間引き後)] × 100

反射機能および発育の指標；

- ・立ち直り反射：背臥位にした場合、30 秒以内に四肢で正常の立位に戻る児動物数/腹
- ・眼瞼開裂：両眼瞼が開裂した児動物数/腹

精子検査；F0(P)および F1 世代の各群雄 15 匹について、精子数、精子の運動性および形態を検査した。

臓器重量；F0(P)および F1 世代における全親動物の精巣、卵巣、肝、腎、脾、副腎、胸腺、心および脳の重量を測定し、体重比を算出した。精子検査を実施した動物については片側のみの精巣重量を測定した。

肉眼的病理検査；途中死亡動物を含む F0(P)および F1 世代の全ての親動物について、着床痕の検査を含む肉眼的病理検査を実施した。F1 児動物のうち生後 4 日に間引いた哺育児、F2 離乳児、F1 および F2 世代の途中死亡児動物についても検査した。

病理組織学的検査；F0(P)および F1 世代の対照群および 2500ppm 群の親動物を対象とし、卵巣、膈、子宮、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、下垂体および肉眼的異常部位について病理標本作製し、鏡検した。なお、精巣は F0(P)および F1 世代のその他の投与群についても病理組織学的検査を実施した。

さらに、他の投与群において交尾は確認されたが妊娠しなかった雌の卵巣、交尾しなかった雄の精巣、精巣上体、精囊および前立腺、F0(P)および F1 世代の全親

動物の腎、F1世代の全雌動物の胸腺について病理組織学的検査を実施した。

結 果：

親動物；結果の概要を表2に示す。

一般状態および死亡率；F0(P)およびF1世代のいずれにも、投与に関連した一般状態の変化および死亡は認められなかった。

体重変化；F0(P)世代の雄では、2500ppm群で試験5～9週時に体重の減少(7%)が認められ、投与期間を通して体重増加抑制が認められた。雌では投与の影響は観察されなかった。

F1世代では、2500ppm群雌雄でF1aの体重低下を反映して、F1世代を通して対照群に比して低体重であった。体重増加量は対照群と同等であった。

飼料摂取量；F0(P)世代の雄では、2500ppm群で試験5および6週時に飼料摂取量の軽度減少(7.5%)が認められた。雌では投与の影響は認められなかった。

F1世代の雄では、2500ppm群で生育期間および交配後の飼料摂取量に軽度増加が認められた。雌でも2500ppm群の生育期間、2500ppm群の妊娠期間中の飼料摂取量に軽度増加が認められた。1000ppm群では生育期間に飼料摂取量の一次的な軽度増加が認められた。

検体摂取量；体重、飼料摂取量および飼料中の検体濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量(mg/kg/day)を次表に示した。

表A 平均検体摂取量(mg/kg/day)

投与量 (ppm)	F0世代				F1世代			
	雄	雌			雄	雌		
		交配前	妊娠期	授乳期		交配前	妊娠期	授乳期
10	0.61	0.8	0.68	1.5	0.69	0.88	0.67	1.5
30	1.84	2.37	2.03	4.57	2.07	2.63	1.98	4.6
1000	63.3	76.2	69.0	159.5	68.9	88.2	67.5	153.7
2500	158.3	202.1	171.5	378.0	180.8	235.7	179.5	389.7

繁殖に関する指標；F0(P)およびF1世代とも、交尾および受胎率、妊娠および出産率、妊娠期間に投与による影響は認められなかった。

精子検査；F0(P)およびF1世代とも精子数並びに精子の形態に、投与の影響は認められなかった。精子の運動性については、F0(P)およびF1世代ともいずれの投与群においても対照群に比して減少が認められた。しかしながら、運動活性を示す精子数の標準偏差が大きいことから明らかなように、いずれの群においても個体別の変動が大きく、また、精子数に減少はみられず、精子の形態にも異常はみられなかった。さらに、精巣および精巣上体の病理組織学的検査において投与に関連した変化も認められず、F0(P)およびF1世代の交尾率および受精率にも低下は認められ

なかった。一方、運動精子率は F1 世代の対照群でも 65%であった。これらのことから、投与群で認められた精子運動性の減少に毒性学的意義はないものと考えられた。

**臓器重量** ; F0(P)世代の 2500ppm 群雄で脾、心および肝に体重比の増加が、F1 世代の 2500ppm 群雄で脾および肝に体重比の増加が認められた。これらの変化は、F0(P)および F1 世代雄における屠殺時体重の減少によるものと考えられた。

F1 世代の 2500ppm 群雄の精巣重量に減少が認められた。しかし、F0(P)世代の精巣重量および体重比には差が認められなかった。

F0(P)世代の 30ppm 群雄で副腎の重量および体重比の増加、10ppm 雌で心の重量および体重比の減少と肝体重比の減少が、F1 世代の 10ppm 雌で卵巣重量の減少が認められたが、用量相関性がみられないことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

F1 世代の雌で、30ppm 以上の投与群に胸腺重量の減少、1000 および 2500ppm 群に胸腺体重比の減少が認められた。この変動は対照群に高い値を示す動物が数例みられたことによるものであった。病理組織学的検査における胸腺萎縮の発現頻度は対照群を含む各群間で同程度であった(表 2 親動物の試験結果参照)。また、対照群を含む全群の雌の胸腺重量および体重比の個体別値は背景データの範囲内であった(表 B-1)。これらのことから投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 B-1 F1 世代雌の胸腺重量

胸 腺	0 ppm	10 ppm	30 ppm	1000ppm	2500ppm	背景データ <sup>a</sup>
重 量	0.321	0.294	0.275 ↓	0.266 ↓↓	0.258 ↓↓	0.202~0.264
(g)	0.186~0.510	0.171~0.469	0.140~0.405	0.167~0.347	0.160~0.387	0.103~0.470
体重比	0.0919	0.0877	0.0808	0.0780 ↓	0.0765 ↓↓	0.0675~0.0754
	0.055~0.166	0.055~0.134	0.048~0.115	0.047~0.118	0.047~0.112	0.0339~0.1353

上段は群の平均値、下段は測定値の範囲を示す。

Dunnnett の多重比較検定、↓:p<0.05、↓↓:p<0.01。

a : n=416(14 試験)。

背景データの上段は各試験の対照群の平均値の最小および最大値、下段は個体別の最小および最大値を示す。

[申請者注]

これらのことを考慮すると、本試験で観察された F1 世代雌動物の胸腺重量の変化は、投与に関連したものではないと判断できる。

表 B-2 F1 世代雌の胸腺皮質の割合

投与量	0 ppm	10 ppm	30 ppm	1000ppm	2500ppm
検査動物数	30	29	30	30	29
胸腺皮質の割合	66.16±5.36	65.57±5.79	63.58±6.16	67.28±6.37	64.53±6.09

肉眼的病理検査；F0(P)および F1 世代とも投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査； F0(P)および F1 世代の 1000 および 2500ppm 群雄で尿細管上皮に軽微から顕著な硝子滴沈着の頻度増加が、2500ppm 群雄で尿細管上皮円柱出現の頻度増加が認められた。F1 世代の 2500ppm 群雌 1/30 例に尿細管上皮の硝子滴沈着が認められた。

雌の生殖器系には F0(P)および F1 世代とも投与に関連した変化は認められなかった。

雄の精巣所見において表 C の如く精細管萎縮がみられた。この所見には精細管の限局的な変化からび慢性の精細管萎縮までが含まれていたため、毒性所見であるび慢性の精細管萎縮と毒性所見ではない限局性の精細管変化とを分けて再評価した。表 D の如く、び慢性の精細管萎縮は、F0(P)世代では対照群と投与群との間で差はみられず、F1 世代では 1000ppm 群で軽度な増加がみられた。しかしながら、1000ppm 群におけるび慢性の精細管萎縮の軽度な増加は、用量相関性がみられないこと、精巣重量に影響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。

なお、限局性の精細管萎縮については F0 および F1 世代ともにその発生頻度に対照群と投与群との間で差はなかった。

[申請者注]

表 C 精細管萎縮の発現頻度 (オリジナル)

投与量(ppm)	0	10	30	1000	2500
動物数	30	30	30	30	30
F0 世代	8/30	2/2	1/2	5/8	9/30
F1 世代	6/30	8/30	15/30	24/30	14/30

(注) 精細管の限局的な変化からび慢性の精細管萎縮までを含めた評価。

F0 世代の 10~1000ppm 群は、いずれかの交配 (交配 2 回) で交尾しなかった動物について検査した。

表 D 精巢の病理組織学的再評価結果 (び慢性の精細管萎縮のみ)

投与量(ppm)	0	10	30	1000	2500
動物数	30	30	30	30	30
F0世代	1/30	1/30	2/30	3/30	2/30
F1世代	0/30	1/30	1/30	7 <sup>##</sup> /30	3/30

統計解析: Fisher's exact test, ##:p<0.01.

F0世代の10~1000ppm群についても全動物を検査した。

児動物; 概要を表3に示す。

一般状態および死亡率; F1世代では、2500ppm群(F1a)で出産時および生後4日目(間引き前)の同腹児数に軽度低下が認められた。

F2世代では、出産時および生後の死亡率に投与に関連した変動は認められなかった。F1世代の1000ppm群(F1b)並びにF2世代の10ppm群(F2b)で死産児数の増加がみられたが、これはそれぞれ一腹ずつの死産児(それぞれ9匹)によるものであった。

その他、F1およびF2世代とも投与に関連した一般状態の変化は観察されなかった。

体重変化; F1世代では、2500ppm群(F1a、F1b)の雌雄で体重増加抑制が認められた。

F2世代では、2500ppm群(F2a、F2b)の雌雄で体重増加抑制が認められた。

1000ppm(F2a、F2b)の雌でも体重増加抑制が認められたが、ごく軽度であった。

反射機能および発育の指標; F2世代の2500ppm群(F1b)で立ち直り反射のわずかな遅延が観察されたが、この群の低体重によるものと考えられる。その他、F1およびF2世代の眼瞼開裂、F1世代の立ち直り反射は対照群と同等であった。

肉眼的病理検査; F1およびF2世代とも投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果、本剤をラットに2世代にわたって混餌投与した影響として、親動物ではF0(P)世代の2500ppm群雄で飼料摂取量の減少および体重増加抑制、脾、心および肝体重比の増加が認められた。F1世代の2500ppm群雌雄で飼料摂取量の軽度増加と肝の体重比増加、雄で脾の体重比増加が認められた。病理組織学的所見として、F0(P)およびF1世代の1000および2500ppm群雄で尿細管上皮硝子滴沈着、2500ppm群雄で尿細管上皮円柱出現の頻度増加が認められた。

児動物では、F1およびF2世代の2500ppm群雌雄で体重増加抑制が認められた。

したがって、親動物および児動物に対する無毒性量は雄; 30ppm (F0(P)世代: 1.84mg/kg/day、F1世代: 2.07mg/kg/day)、雌; 1000ppm (F0(P)世代: 76.2mg/kg/day、F1世代: 88.2mg/kg/day)と考えられた。また、最高投与量である2500ppmでも繁殖に影響は認められなかった。

雄では精子運動性の減少が観察されたが、精子数の減少および精子の形態に異常は認められな

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。

った。また、各群内において運動活性を示す精子数の個体別変動が大きく、病理組織学的にも生殖器系に影響がみられず、さらに、交尾率および受精率にも低下が認められなかったことから、投与群で認められた精子運動性の減少に毒性学的意義はないものと考えられる。しかし、雄の生殖腺機能および精子特性に明確な結論が得られなかったことから、再度精子検査を実施した(資料 No.T-15-b)。

[申請者注]：

この試験から得られた結果については、新たに実施したラットを用いた繁殖毒性試験（投与濃度 0、20、50、1000 および 2500ppm、資料 No.T-32、2004 年）からの結果をも考慮して総合的に考察した（総合考察参照）。



表 1. 試験方法および試験項目の要約

世代	期 間	作 業 手 順	試 験 項 目
F0(P)	育 成 (10 週)	1 群雌雄各 30 匹	一般状態および死亡の有無を毎日観察 体重および飼料摂取量を毎週測定
	交 配 (3 週)	雌雄 1 対 1 で交配、膣垢中の精子の有無により交尾を確認	交配状況の観察
	妊 娠 (3 週)		体重および飼料摂取量を毎週測定
	出 産	Fla	出産児数、生存児数、死産児数、肉眼的異常、性別および体重を測定。親動物の体重を測定。
	哺 育 (3 週)	哺育 4 日目に各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整	哺育児の観察、生存児数、体重、性別、親動物の体重を出産後 4、7、14 および 21 日に測定 飼料摂取量を出産 0-7、7-14、14-20 日に測定 児動物の立ち直り反射、眼瞼開裂を検査 選抜されなかった児動物の肉眼的病理検査
	離 乳	各腹の離乳児から少なくとも雌雄各 1 匹 (各群雌雄各 30 匹) を無作為に選抜し、次世代用とする。	選抜されなかった児動物の肉眼的病理検査
	育 成 (10 週) 交 配 (3 週) 妊 娠 (3 週)	(F0(P)世代に準じる) (F0(P)世代に準じる) (F0(P)世代に準じる)	(F0(P)世代に準じる) (F0(P)世代に準じる) (F0(P)世代に準じる)
F1	出 産	F1b	(F0(P)および F1a 世代に準じる)
	哺 育 (3 週)	(F1a 世代に準じる)	(F0(P)および F1a 世代に準じる)
	離 乳	全ての F1b を屠殺	児動物の肉眼的病理検査 F0(P)親動物の臓器重量測定、肉眼的および病理組織学的検査
	出 産	F2	(F0(P)および F1 世代に準じる)
F2	哺 育 (3 週)	(F1 世代に準じる)	(F0(P)および F1 世代に準じる)
	離 乳		児動物の肉眼的病理検査 F0(P)親動物の臓器重量測定、肉眼的および病理組織学的検査

表 2. 親動物の試験結果

世 代		F0 (P) 親動物					F1 親動物 (F1a)					
投与量 (ppm)		0	10	30	1000	2500	0	10	30	1000	2500	
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
一般状態												
死亡数	雄	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	
体重変化 <sup>d)</sup>	雄					減少					低体重	
	雌										低体重	
飼料摂取量 <sup>d)</sup>	雄					軽度減少					軽度増加	
	雌										軽度増加	
交配日数 <sup>d)</sup>	1回目	5.3	4.9	4.0	3.7	4.4	4.2	3.9	4.7	5.4	5.1	
	2回目	3.3	3.0	4.3	4.1	3.2	4.0	4.2	3.4	2.8	3.2	
妊娠動物数	1回目	25	28	28	23	27	28	27	25	26	27	
	2回目	24	26	27	22	27	28	25	21	28	26	
全胚吸収動物数	1回目	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	2回目	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
生存胎児出産動物数	1回目	25	28	27	23	27	28	27	25	26	27	
	2回目	24	26	27	22	27	28	25	21	28	25	
死産 <sup>d)</sup>	1回目	1	4	2	1	3	1	5	6	5	0	
	2回目	1	5	3	4	3	1	4	3	2	2	
交尾率(%) <sup>d)</sup>	雄	1回目	93.3	96.7	96.7	86.7	96.7	100	93.3	93.3	100	100
		2回目	93.3	96.7	100	83.3	96.7	96.7	93.3	76.7	96.7	93.3
	雌	1回目	93.3	96.7	96.7	86.7	96.7	100	93.3	93.3	100	100
		2回目	93.3	96.7	100	83.3	96.7	96.7	93.3	76.7	96.7	93.3
受胎率 (%) <sup>d)</sup>	1回目	89.3	96.6	96.6	88.5	93.1	93.3	96.4	89.3	86.7	90.0	
	2回目	85.7	89.7	93.1	88.0	93.1	96.6	89.3	91.3	96.6	92.9	
受精率 (%) <sup>d)</sup>	1回目	89.3	96.6	96.6	88.5	93.1	93.3	96.4	89.3	86.7	90.0	
	2回目	85.7	89.7	93.1	88.0	93.1	96.6	89.3	91.3	96.6	92.9	
妊娠率 (%) <sup>d)</sup>	1回目	100	100	96.4	100	100	100	100	100	100	100	
	2回目	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96.2	
出産率 (%) <sup>d)</sup>	1回目	100	100	96.4	100	100	100	100	100	100	100	
	2回目	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96.2	
妊娠期間 (日) <sup>d)</sup>	1回目	22.1	21.8	22.2	22.0	22.0	22.1	22.2	22.0	22.0	22.0	
	2回目	22.2	22.0	22.1	21.9	22.2	22.2	22.1	22.1	22.1	22.1	

統計解析 : d) : Dunnett の多重比較検定、 f) :  $\chi^2$ +Fisher の検定。  
空欄は異常のないことを示す。

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。

世 代		F0 (P) 親動物					F1 親動物 (F1a)					
投与量 (ppm)		0	10	30	1000	2500	0	10	30	1000	2500	
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	
精 子 検 査	精子の運動性											
	運動活性を示す精子 <sup>d)</sup>	平均	146	109*	103**	112*	109*	131	106*	112	120	107*
		S.D.	43	29	41	31	29	29	24	24	23	22
	運動精子率(%) <sup>d)</sup>		73	55*	51**	56*	55*	65	53*	55	60	53*
精巣1g当りの精子数 <sup>d)</sup>		67.6	70.4	64.6	77.2	73.8	63.9	60.3	68.8	60.1	77.2	
精子の形態												
正常精子率(%) <sup>d)</sup>		78.0	83.4	85.9	81.0	84.0	82.6	85.0	89.8	81.7	83.4	
屠殺時体重 <sup>a, d)</sup>												
		雄					95				98	
		雌										
臓 器 重 量	雄	脾 体重比 <sup>d)</sup>					↑↑116				↑↑111	
		心 体重比 <sup>d)</sup>					↑↑108					
		肝 体重比 <sup>d)</sup>					↑↑111				↑↑109	
		副腎 重量 <sup>d)</sup>			↑ 123							
		副腎 体重比 <sup>d)</sup>			↑↑126							
	雌	精巣 重量 <sup>d)</sup>										↓ 91
		心 重量 <sup>d)</sup>		↓ 93								
		心 体重比 <sup>d)</sup>		↓↓91								
		肝 体重比 <sup>d)</sup>		↓↓93								
		卵巣 重量 <sup>d)</sup>							↓↓88			
胸腺 重量 <sup>d)</sup>									↓ 86	↓↓83	↓↓80	
胸腺 体重比 <sup>d)</sup>									↓ 85	↓↓83	↓↓83	
肉眼的病理検査												
病理組織学的検査	尿細管硝子滴沈着	雄	1	2	3	16 <sup>##</sup>	25 <sup>##</sup>	3	5	3	24 <sup>##</sup>	28 <sup>##</sup>
		雌	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1
学的検査	尿細管円柱出現	雄	22	20	19	23	28 <sup>#</sup>	21	20	21	27	29 <sup>##</sup>
		雌						8	9	11	10	13

a) : 対照群に対する変動率を示す。

d) : Dunnettの多重比較検定、↑↓ : p<0.05、↑↑↓↓ : p<0.01、\* : p<0.05.

Fisher's exact test、# : p<0.05、## : p<0.01、Cochran-Armitage trend test、++ : p<0.01.

空欄は異常のないことを示す。

精子数は精巣1gあたりを示す。

表 3. 児動物の試験結果

世 代		F1 動物(F1a、F1b)					F2 動物(F2a、F2b)						
投与量 (ppm)		0	10	30	1000	2500	0	10	30	1000	2500		
腹数 <sup>f)</sup>	a	25	28	27	23	27	28	27	25	26	27		
	b	24	26	27	22	27	28	25	21	28	25		
一般状態	a												
	b												
出産児数/腹 <sup>d)</sup>	a	13.6	13.1	13.2	13.0	11.6	13.8	13.5	13.9	13.8	13.0		
	b	13.9	13.8	13.3	13.9	12.2	14.1	14.4	14.3	13.8	14.1		
死産児数/群 <sup>f)</sup>	a	1	5	3	1	5	1	5	6	5	0		
	b	1	5	4	12**	3	1	14**	5	2	5		
生後 4 日目の生存児 数/腹 d) (間引き前)	a	13.0	12.5	12.9	12.9	11.3	13.4	13.3	13.2	13.5	12.7		
	b	13.0	13.3	12.9	13.7	11.6	13.7	13.7	13.9	13.3	13.2		
出産時生存率(%)	a	99.4	98.6	99.2	99.7	98.4	99.7	98.4	98.0	98.6	100		
	b	99.7	98.6	98.9	96.1	99.1	99.7	96.1	98.3	99.5	98.6		
4 日生存率(%) <sup>f)</sup>	a	96.2	96.1	98.3	99.0	98.4	97.4	96.6	96.8	99.2	97.7		
	b	94.3	97.7	97.8	98.3	95.7	97.0	94.8	98.6	93.5	95.1		
哺育率(%) <sup>f)</sup>	a	98.0	99.5	99.5	100	99.5	99.5	99.5	100	100	100		
	b	97.8	100	99.5	99.4	98.5	99.5	100	100	99.0	98.4		
性 比	出生時(雄%)	a	48.4	49.6	46.3	50.2	52.4	47.4	49.4	45.5	52.0	46.2	
		b	51.3	48.9	49.8	49.5	50.7	49.8	49.3	48.7	51.4	49.5	
	21 日(雄%)	a	50.0	52.1	48.6	45.1	53.5	50.4	51.2	47.0	44.7	52.3	
		b	51.1	50.5	50.7	49.4	51.0	50.0	50.8	50.9	46.9	49.5	
体 <sup>d)</sup>  重	0 日目	雄	6.4	6.1	6.3	6.3	6.3	6.5	6.4	6.2	6.3	6.4	
		雌	5.9	5.7	6.0	5.9	5.9	6.1	5.9	5.8	5.9	5.9	
	4 日目 間引き前	雄	9.3	9.1	9.5	9.3	9.4	9.4	9.3	9.0	9.1	9.1	
		雌	8.8	8.7	9.5	8.9	9.1	9.2	9.1	8.7	8.8	8.6	
	7 日目	雄	15.1	14.7	15.3	15.1	14.8	15.6	15.1	14.6	15.0	14.7	
		雌	14.3	14.5	15.0	14.5	14.4	15.4	14.8	14.4	14.3*	14.0**	
	14 日目	雄	31.2	30.0	30.9	30.3	29.1*	31.7	30.7	30.4	30.4	29.5	
		雌	29.9	29.5	30.6	29.3	28.7	31.3	30.0	29.9	29.4*	28.4**	
	21 日目	雄	54.5	51.7	53.5	52.6	49.1**	55.4	52.9	52.9	52.4	49.9**	
		雌	51.9	50.2	51.6	50.3	47.9**	53.4	51.0	51.0	50.0*	47.6**	
	(g)	0 日目	雄	6.3	6.2	6.4	6.1	6.2	6.4	6.2	6.3	6.3	6.4
			雌	5.9	5.8	6.0	5.7	5.9	6.1	5.9	5.9	5.8	6.0
4 日目 間引き前		雄	9.2	9.2	9.2	9.3	8.8	9.4	9.3	9.4	9.3	8.6	
		雌	8.8	8.6	8.8	8.8	8.6	8.9	9.0	9.0	8.6	8.6	
7 日目		雄	14.9	15.5	15.1	15.4	13.9	15.5	15.2	15.6	15.0	14.2	
		雌	14.4	14.7	14.5	14.9	13.4	15.0	14.9	15.0	14.1	14.0	
14 日目		雄	31.2	31.4	30.7	31.2	29.1*	32.5	31.8	31.8	31.1	30.7	
		雌	29.9	29.9	29.9	30.6	27.7*	31.6	31.3	31.2	29.3	30.0	
21 日目		雄	53.6	53.8	52.9	54.0	48.9**	57.8	55.9	55.5	54.6	52.7**	
		雌	51.7	50.2	50.7	51.7	46.1**	55.1	54.1	54.1	50.9*	51.3	
眼瞼開裂(日) <sup>d)</sup>	a	15.5	15.5	15.3	15.5	15.3	15.5	15.5	15.5	15.6	15.4		
	b	15.6	15.5	15.5	15.5	15.5	15.4	15.5	15.5	15.5	15.5		
立ち直り反射(日) <sup>d)</sup>	a	2.2	2.3	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.3	2.2	2.3		
	b	2.3	2.3	2.2	2.2	2.3	2.1	2.2	2.1	2.2	2.3*		
病理学的所見													

統計解析：d):Dunnett の多重比較検定、f): $\chi^2$ +Fisher 検定、\* : p<0.05、\*\* : p<0.01  
空欄は異常のないことを示す。

2) ラットの精子に対する検討

(資料 No.T-15-b)

試験機関：ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国)

報告書作成年：1998年

[GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Sprague-Dawley ラット、1 群雄 30 匹、試験開始時 7~8 週齢

投与期間：1998年3月16日~1998年5月27日

試験目的：ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、投与群において精子の運動性に減少がみられた。しかし、精子数、精子形態、精巣および精巣上体の病理組織学的検査に投与の影響は認められず、2 世代を通して交尾率および受精率にも投与の影響は認められなかった。さらに、運動精子率は F1 世代の対照群でも 65%であり、各群内において運動活性を示す精子の個体別変動が大きかった。これらのことから、精巣および精巣上体の精子数、精子の運動性および形態に対する影響を再評価するために実施した。

投与方法：検体を 0、10、30、1000 および 2500ppm の濃度で混入し、10 週間投与した。

投与期間は、精子が形成される時間（精祖細胞から成熟した精子細胞の形成まで約 4.5 サイクル、ラットでは 1 サイクル約 311 時間）<sup>1)</sup> よりも長い 10 週間とした。

[用量設定根拠]

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について一般状態および生死を毎日観察した。

試験期間中、投与に関連した一般状態の変化は観察されず、死亡例も認められなかった。

体重；全動物の体重を毎週測定した。

2500ppm 群では、試験 1~3 週時にかけて体重増加抑制(23%)がみられ、投与期間を通しては対照群に比し 14%の体重増加抑制であった。

その他の投与群には投与に関連した影響はみられなかった。

飼料摂取量；毎週測定した。

2500ppm 群では、投与開始後 6 週間にわたり飼料摂取量の軽度減少が認められた。

その他の投与群には投与に関連した影響はみられなかった。

検体摂取量；体重、飼料摂取量および飼料中の検体濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量 (mg/kg/day) は表 1 の通りであった。

表 1 平均検体摂取量

投与量(ppm)	10	30	1000	2500
検体摂取量 (mg/kg/day)	0.64	1.97	65.3	165.1

<sup>1)</sup> 高橋道人編 (1994)、精巣毒性評価のための精細管アトラスーラット・マウス・イヌー、ソフトサイエンス社

**臓器重量** ; 精巣 (左右別)、精巣上体 (右、総重量と精巣上体尾部重量)、前立腺、凝固腺を含む精嚢および精液について重量を測定した。  
対照群と比較して有意差の認められた項目を表 2 に示した。

2500ppm 群で精巣の体重比および精巣上体尾部の体重比に増加がみられたが、この変化は 2500ppm 群でみられた最終体重低下によるものであった。  
1000ppm 群で精巣重量の軽度減少がみられたが、変動幅が小さ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 2 臓器重量

投与量(ppm)		10	30	1000	2500
最終体重					(93)
精巣(左)	重量			↓ 95	
	体重比				↑↑ 110
精巣(右)	重量			↓ 94	
	体重比				↑ 108
精巣上体尾部(右)	体重比				↑ 113

統計解析 : 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 (%)。

( ) : 有意差はみられないが減少傾向を示す。

**肉眼的病理検査** ; 全動物を対象に、特に生殖器系臓器について肉眼的病理検査を実施した。  
いずれの投与群にも投与に関連した変化は認められなかった。

**精子検査** ; 全動物を対象として、精巣の精子数、精巣上体尾部精液中の精子数、精子の運動性 (精巣上体精液中) および形態 (精巣上体) を検査した。  
検査結果を表 3 に示した。

#### 精子の運動性

精巣上体精液中の運動精子率は対照群を含め 73%~76%の範囲内にあり、変動幅も小さかった。得られた運動精子率は、公表されているラットにおける正常値の範囲内(>70%)にあった (Winer, B.J., 1971)。

#### 精子の形態 (精巣上体)

形態に異常がみられた精子の割合は対照群を含めいずれの群においても同程度であり、投与による影響は認められなかった。

#### 精子数 (精巣および精巣上体尾部)

精巣 1g あたりの精子数および精巣上体尾部精液 1ml 中の精子数は、対照群を含めいずれの群においても同程度であり、投与による影響は認められなかった。

表 3. 精子検査

投 与 量 (ppm)	0	10	30	1000	2500
精子の運動性					
運動活性を示す精子	147	151	146	147	149
運動精子率 (%)	73	76	73	74	74
精子の形態					
正常精子	176	177	177	176	178
損傷精子	13	14	13	13	14
尾消失精子	12	9	10	12	8
正常精子率 (%)	87.8	88.3	88.4	87.8	89.0
異常精子率 (%)	12.2	11.7	11.6	12.2	11.0
精巣 1g あたりの精子数 <sup>#</sup>					
	59.6	58.2	55.0	57.5	55.8
精液 1ml 中の精子数 <sup>#</sup> (精巣上体)					
	2.368	2.666	2.313	2.426	2.386

# : = x 1,000,000

統計解析 : Dunnett の検定、有意差なし。

以上の結果から、本剤をラットに投与した影響として、2500ppm 群で飼料摂取量の軽度減少および体重増加抑制が認められた。

精子の運動性は正常であり、精子数および精子形態にも投与による影響は認められなかった。

したがって、2500ppm の濃度でラットに投与しても精子特性に影響は認められないと判断される。

3) ラットを用いた2世代繁殖試験におけるF1世代雌のリンパ節および脾臓の  
病理組織学的検査 (資料 No.T-15-c)

試験機関: ハルティス クロップ プロテクション社 (スイス国)

補足報告書作成年: 2000年 [GLP 対応]

試験目的 : ラットを用いた2世代繁殖試験 (資料 No.T-15-a) において、F1世代の雌の30 ppm以上の投与群で胸腺重量の減少、1000および2500 ppm群に胸腺体重比の減少がみられたが、胸腺に検体投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。関連する器官であるリンパ節および脾臓の病理組織学的検査を目的とした。

検査材料 : F1世代雌ラットから得られた腋窩リンパ節、腸間膜リンパ節、膝窩リンパ節および脾臓の病理組織学的標本

本検査に使用した投与量および検査動物数を下表に示す。

投与量 (ppm)	0	10	30	1000	2500
F1世代雌	30	30	30	30	30

病理組織学的検査: 腋窩リンパ節、腸間膜リンパ節、膝窩リンパ節および脾臓について病理組織標本を作製し、鏡検した。

検査したリンパ節および脾臓に認められた病理組織学的所見を下表に示す。

腋窩・腸間膜・膝窩リンパ節および脾臓に検体投与に関連した組織学的変化は認められなかった。特にT-細胞領域 (リンパ節の傍皮質、動脈周囲リンパ鞘および脾臓の辺縁帯)<sup>1</sup>を詳細に検査したが、対照群および投与群とも同様の形態であった。

表. F1世代雌の腋窩・腸間膜・膝窩リンパ節および脾臓にみられた病理組織学的所見

投与量 (ppm)		0	10	30	1000	2500
臓器	所見 / 検査動物数	30	30	30	30	30
腋窩リンパ節	萎縮	0	0	0	0	1 (2.0)
	傍皮質 細胞増生	3 (1.3)	3 (1.0)	5 (1.0)	3 (1.0)	2 (1.0)
	慢性反応性過形成	9 (2.1)	20 (1.8)	16 (1.8)	18 (1.9)	16 (2.2)
腸間膜リンパ節	肉芽腫	0	1 (2.0)	0	0	0
	組織球性細網症	0	0	0	0	1 (2.0)
	傍皮質 細胞増生	5 (1.0)	5 (1.2)	3 (1.3)	6 (1.2)	7 (1.1)
	慢性反応性過形成	1 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	3 (1.0)	0
	食細胞	0	2 (1.0)	0	2 (2.0)	0
膝窩リンパ節	萎縮	0	0	0	0	1 (3.0)
	慢性反応性過形成	6 (1.2)	10 (1.8)	9 (1.3)	10 (1.4)	6 (1.7)
脾臓	白脾髄の萎縮	0	2 (2.0)	0	0	2 (2.5)
	ヘモジデリン沈着	20 (2.0)	24 (2.1)	24 (1.8)	22 (1.8)	24 (1.9)
	リンパ濾胞過形成	1 (1.0)	0	0	0	0
	動脈周囲リンパ鞘 細胞減少	0	0	0	0	1 (2.0)
	髄外造血	0	3 (1.0)	5 (1.4)	4 (1.3)	2 (1.0)

統計解析: Fisher Exact test, \*, p<0.05.

( )内は病変の程度の平均値

病変の程度分類: Grade 1: minimal/ very few/ very small,

Grade 3: moderate/ moderate number/ moderate size,

Grade 2: Slight/ few/ small

Grade 4: marked/ many/ large

<sup>1</sup>Barclay A.N. The localization of populations of lymphocytes defined by monoclonal antibodies in rat lymphoid tissues. Immunology, 1981, 42, 593-600.



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、ラットを用いた2世代繁殖試験におけるF1世代雌の腋窩・腸間膜・膝窩リンパ節および脾臓に、検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

4) ラットを用いた2世代繁殖試験

(資料No.T-32)

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:2004年(CTL/RR0941) [GLP対応]

試験の目的:米国EPAの試験ガイドラインOPPTS870.3800に従い、また、精巣に関して病理組織学的検査および精子検査でより詳細に検討することを目的として本試験を実施した。

検体の純度: %

供試動物:SDラット(Tif:RAIf)

・繁殖試験(主群);1群雄26匹、雌26匹、投与開始時5週齢以上、群平均体重:雄162.3~169.2g、雌135.2~137.0g

・精巣の病理組織学的検査(衛星群);F1世代の各群雄14匹、生後22日に次世代用選抜後の各腹から雄1匹ずつを選抜して衛星群を設けた。

投与期間:F0(P)世代;雄動物には交配前10週間から交配期間を経て屠殺まで27週間、雌動物には交配前10週間から交配、妊娠、哺育期間終了まで22週間  
F1世代;雄動物(衛星群を含む)には離乳時から交配期間を経て屠殺まで29週間、雌動物には離乳時から交配、妊娠、哺育期間終了まで22週間  
(2002年7月30日~2004年2月17日)

投与方法:検体を0、20、50、1000および2500 ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。

[用量設定根拠];

交配・調整・選抜および観察・検査項目:概要を表1にまとめた。

一般状態および死亡率;全動物の全検査期間に一般状態および生死を毎日観察し、体重測定時に詳細な観察を行った。

体重;雄は検体投与開始から屠殺時まで毎週、雌は交配前期間中については毎週、妊娠1、8、15および22日、哺育1、5、8、15および22日、並びに屠殺前に体重を測定した。

摂餌量および食餌効率;雄は屠殺時まで毎週(同居期間は除く)、雌は交配前期間および妊娠・哺育期間中に毎週、摂餌量を測定した。食餌効率は、交配前期間について体重および摂餌量から算出した。

検体摂取量;体重、摂餌量および飼料中の検体濃度から、1日当たりの平均検体摂取量を算出した。

交配および妊娠の確認;交配前25日間、雌動物の膈垢を毎日検査して発情周期を検査した。同一投与群の雌雄を1対1で同居させ、翌日膈垢中の精子の有無により

交尾を確認し、交尾が確認された日を妊娠 1 日とした。雌雄の同居期間は最長 14 日間とし、同居期間が過ぎても交尾の徴候が認められない雌については、同じ群の別の雄と交配した。生児を少なくとも 1 例出産したことにより交配成功とみなした。

繁殖に関する指標；分娩日に各腹の児動物について出産児数、生存児数、死産児数および性別を調査した。また生存児の外表検査および体重を測定した。

児動物の生存児数および一般状態の観察を毎日実施し、児動物の体重測定を生後 1、5、8、15 および 22 に測定した。

交配、妊娠、出産および哺育期間中の観察に基づき、以下の指標を算出した。

- ・ 交尾成立までに要した日数（日）
- ・ 発情周期間隔（日数）
- ・ 交尾成立までの発情期回数
- ・ 妊娠期間（日）
- ・ 着床数
- ・ 胎児性比
- ・ 哺育期間産児生存数、
- ・ 交配成功率（%） =  $(\text{生児出産雌動物数} / \text{交配動物数}) \times 100$
- ・ 生存率（%） =  $[\text{生存児数} / (\text{生存児数} + \text{死亡児数})] \times 100$
- ・ 生後 22 日生存率（%）  
=  $(\text{生後 22 日の生存児数} / \text{出産時生存児数}) \times 100$

児動物の性成熟；F1世代の動物について雄動物は包皮分離の有無を、雌動物は膣開口の有無をそれぞれ観察し、包皮分離あるいは膣開口がみられた日に体重を測定した。

精子検査；F0（P）世代およびF1世代（衛星群は除く）の雄親動物を対象として検査した。

- ① 精子総数、運動性および速度：屠殺時に右精巣上体尾部を摘出し、重量を測定した。精巣上体尾部から貯留精子を採取した。精子運動自動解析装置（CASA、Hamilton-Thorne）を用いて精子総数、不動精子数、直線速度、曲線速度および平均経路速度を計測し、運動精子率および運動精子数を算出した。
- ② 精巣上体尾部の精子数：精巣上体尾部をホモジナイズしたものをDNA選択的色素で染色し、CASA蛍光像で精子数を計測した。
- ③ 精子の形態観察：ホモジナイズした精巣上体尾部の精子数測定用サンプルを用いて、トリパンブルー・ナフトール-イエロー・エオジンY染色塗抹標本作製し、精子の形態を観察し、形態異常精子の出現率を求めた。
- ④ 精巣の精子頭数：屠殺時に全ての雄動物を対象として右精巣を摘出し、ホモジナイズした試料をCASAで精子頭数を計数した。

臓器重量；親動物：F0（P）およびF1世代（衛星群は除く）の動物については、脳、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、下垂体、精巣（左右別）、精巣上体（左右別、尾部を含む）、右精巣上体尾部、前立腺、精囊（凝固腺および液体を含む）、子宮（卵管および子宮頸部を含む）および卵巣の重量を測定した。体重比および最終体重

を共変量として補正した重量を算出した。

児動物：生後 22 日に F1 および F2 世代児動物は、各腹の雌雄各 1 匹（肉眼的病理検査に用いた各腹雌雄各 3 匹から選抜した）を対象に、脳、脾臓および胸腺の重量を測定した。体重比および最終体重を共変量として補正した重量を算出した。

肉眼的病理検査；親動物：F0 (P) および F1 世代（衛星群は除く）の全動物について、肉眼的検査を実施し、さらに、雌親動物については着床痕の有無および着床数を調べた。

児動物；途中死亡児および生後 18 日齢を超えた児動物について肉眼的病理検査を実施した。さらに、生後 22 日に F1 および F2 世代児動物は、各腹雌雄各 3 匹を対象に肉眼的病理検査を実施した。

病理組織学的検査；親動物：F0 (P) および F1 世代（衛星群は除く）の全動物では、腎臓、左精巣および左精巣上体について、対照群および 2500 ppm 群では、副腎、下垂体、前立腺、乳腺(雌)、子宮(卵管付き)、子宮頸部、卵巣、膈および肉眼的病変部について、病理組織学的検査を実施した。

さらに、対照群および全投与群の交尾また妊娠が確認できなかった雌雄についても生殖器官の病理組織学的に検査した。

卵巣における原始卵母数は、F1 世代雌の対照群および 2500 ppm 群の各 10 匹について、左卵巣を用いて定量的に検査した。

衛星群(F1 世代雄、各群 14 匹)の全動物については、精巣（左右）および精巣上体（左右）を病理組織学的に検査した。

児動物；F1 および F2 世代児動物については病理組織学的検査を実施しなかった。

精巣の組織学的検査；本試験群および衛星群の全ての雄動物を対象に、各精巣について横断 4 切片の標本作製して検査した。切片ごとに胚細胞の消失がみられた精細管断面の数を観察し、胚細胞の消失がみられた精細管断面について変化の程度（完全あるいは部分的）、分布（限局性あるいは多病巣性／びまん性）についても観察した。

表 1. 交配・調整・選抜及び観察・検査項目

世代	期間 (週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育(10週)	投与開始(5週齢) 1群雄26匹、雌26匹	一般状態、生死、毒性徴候を観察 体重、摂餌量を週1回測定
	(25日間)	膣垢検査	発情周期を観察
	交配 (2週)	雌雄1対1で交配 交尾は膣垢中の精子で確認	
	妊娠 (3週)		妊娠1、8、15、22日に体重および摂餌量を測定
	F1出産	.....	出産状況を観察
	哺育 (3週)		新生児数、性別、外表検査および同腹生存児体重測定 哺育1、5、8、15、22日に体重および摂餌量を測定 生後1、5、8、15、22日に生存児数および児動物体重を測定、一般状態を毎日観察 雄親動物を屠殺、病理検査
.....	離乳.....	継代用の児動物として各腹から雌雄各1匹ずつ、各群26匹を選抜 衛星群として各群雄14匹を選抜	親動物の臓器重量測定、病理検査 (肉眼的および組織学的検査) および精子検査 継代用以外の本試験群児動物について臓器重量測定
F1	生育(10週)		(P世代に準ずる)
	(25日間)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	交配 (2週)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠 (3週)		(P世代に準ずる)
	F2出産		(F1世代に準ずる)
	哺育 (3週)	(F1世代に準ずる)	(F1世代に準ずる)
.....	離乳.....		生後22日目に屠殺、臓器重量測定 親動物の臓器重量測定、病理検査 (肉眼的、組織学的検査) および精子検査 本試験群親動物および衛星群雄動物屠殺、病理検査、卵母細胞数測定
F2			

結果：親動物の結果概要を表6に、児動物の結果概要を表7に示す。

親動物；結果の概要を表6-1～6-4に示す。

一般状態および死亡率；一般状態および死亡に検体投与に関連した変化はみられなかった。

F0 (P) 世代では、雄には死亡例はなく、雌では全同腹児が死亡した母動物および難産で切迫屠殺した動物を含めた死亡数は検体2500、1000、50、20 ppm群および対照群で、それぞれ1、4、0、2および2匹であった。

F1世代では、雄の検体投与各群に死亡例はなかったが、雄の対照群1例は、後肢の機能が低下しており、後肢の引きずりが認められたので18週に屠殺した。この動物の体重は1週間に34g低下した。

雌では、死亡/切迫屠殺数は2500、1000、50および20 ppm群でそれぞれ4、5、6、7および3匹であった。

これら死亡/切迫殺動物の死後検査において特記すべき異常は観察されなかった。

体重変化；F0 (P) 世代では、雄の2500ppm群の体重は全期間を通して有意な低値を示し、11週時（交配前期間終了時）で対照群に対して約6%、28週時で約7%の減少がみられた。この変化は検体投与に関連した影響と考えられた。

雄の1000ppm群の体重は、軽度な低値を示したがその差は3%を超えず、対照群との比較で有意であったのは4週時のみであったこと、摂餌量にも影響はなかったことから、投与に関連しない変化と考えられた。

雄の20および50ppm群ならびに雌の全投与群の体重には検体投与の影響はみられなかった。

F1世代では、雄（主群および衛星群）および雌ともに体重に検体投与の影響はみられなかった。

また、雌の妊娠期間および哺育期間の体重は、F0 (P) およびF1世代とも検体投与の影響はみられなかった。

摂餌量および食餌効率；F0 (P) 世代では、雄の2500ppm群の摂餌量は全期間を通して低値であり、検体投与の影響と考えられた。また、食餌効率も1-4週および1-10週で有意な低値であった。

雄の1000ppm以下および雌の全投与群では摂餌量および食餌効率に影響はみられなかった。

〔申請者注〕：

妊娠期間の摂餌量には投与の影響はなかった。哺育期間の摂餌量は2500ppm群の3週時に有意な低値であった。しかし、F1産児の体重に影響はなかった。

F1世代では、雄（主群および衛星群）および雌ともに摂餌量に検体投与の影響はみられなかった。

雄主群の2500ppm群では、24、25および26週時の摂餌量が有意な高値を示したが、一時的な変化であることから、投与に関連しない偶発的な変化と考えら

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。

れた。衛星群でも投与群の摂餌量に有意な高値がみられたが、用量に依存しない変化であったことから偶発的なものと考えられた。

妊娠期間および哺育期間の摂餌量に検体投与の影響はみられなかった。

検体摂取量；体重、摂餌量および飼料中の検体濃度から、1日当たりの平均検体摂取量は下表のとおりであった。

表 検体摂取量 (mg/kg/日)

性別	世代	F0 (P)				F1			
		投与量 (ppm)	20	50	1000	2500	20	50	1000
雄	本試験	1.2	3.0	61.7	155.6	1.5	3.7	74.8	191.5
	衛星群	—	—	—	—	1.4	3.5	71.9	181.1
	交配前	1.7	4.3	84.4	208.8	2.1	5.6	110.1	276.6
雌	妊娠期間	1.2	3.1	62.2	158.9	1.4	3.6	71.0	181.8
	哺育期間	3.2	8.3	172.2	415.3	3.7	9.9	194.2	484.9

—：該当せず

繁殖への影響；検体を投与した各世代母動物の発情周期、交尾日数、交配成功率、妊娠日数、着床痕数および着床後死亡は、対照群と比較して顕著な差はなく、投与の影響はみられなかった。

精子検査；表 2-1 に結果の要約を示す。

肉眼的に検体投与に関連しない偶発的な異常がみられた精巣あるいは精巣上体尾部、ならびに精子試料が乏しい動物の測定結果は、検査結果の評価から除いた。結果の評価から除いた動物数は、F0 世代では対照群 1 例、20ppm 群 2 例、50ppm 群 0 例、1000ppm 群 2 例および 2500ppm 群 3 例であり、F1 世代では 2500ppm 群で 1 例であった。

精子数、運動性および速度：

F0 世代では精子数、運動性精子率、直線および曲線速度、平均経路速度に投与の影響はなかった。

F1 世代では、2500ppm 群の右精巣上体尾部の精子数が対照群と比較して有意な高値を示した。同系統のラットの参照対照データとの比較でも 2500ppm 群の平均値は、参照対照データの平均値範囲をやや上回り (表 2-2)、投与に関連した可能性が考えられた。しかし、精巣上体の病理組織学的検査に関連する影響はなく、精子の形態にも影響がなかったことから、毒性学的意義は低く、悪影響とは考えられなかった。

精巣の精子数が 50ppm 以上の投与群で対照群と比較して有意な低値を示したが、用量に依存した変動はなかった。また、参照対照データとの比較では、1000ppm 群の平均値は参照対照データの平均値をやや下回るものの、50ppm および 2500ppm 群の平均値は参照対照データの範囲内であった (表 2-3)。

このことから、50ppm と 2500ppm 群との間に投与用量に 50 倍の差があるものの、用量依存性がないこと、参照対照データと同等であったことから、50ppm

以上の投与群にみられた精子数の低値は、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

[申請者註]:

速度に関しては 2500ppm 群で直線速度、曲線速度および平均経路速度が有意な低値を示したが、対照群に対する差の程度は約 5%以下と小さく、直線性には影響がみられず、同系統のラットの参照対照データと比較してもその範囲内にあった(表 2-4)。従って、F1 世代の 2500ppm 群でみられた精子速度に検体投与の影響はないものと考えられた。

精子の形態:

F0 および F1 世代とも精子の形態に影響はみられなかった。

表2-1. 精子検査結果

世 代		F0 (P)					F1				
投与量(ppm)		0	20	50	1000	2500	0	20	50	1000	2500
検査動物総数		26	26	26	26	26	25	26	26	26	26
検討対象動物数		25	24	26	24	23	25	26	26	26	25
数的 観 察 項 目	直線速度 (μm/s)	76.7	76.9	76.6	75.3	77.2	71.6	71.8	72.3	71.3	68.1*
	曲線速度 (μm/s)	316.1	314.1	312.5	313.9	314.8	305.0	297.2	302.4	297.7	291.9**
	平均経路速度(μm/s)	130.7	129.9	128.0	128.3	128.5	123.9	122.1	123.1	120.4	117.2**
	直線性 (%)	59.1	59.5	60.2	58.5	60.6	58.4	59.2	59.2	59.6	58.4
	運動精子率 (%)	82.3	81.7	83.0	81.6	82.8	80.9	79.4	80.9	80.3	79.3
	右精巣上体尾部の重量 (g)	0.312	0.306	0.302	0.313	0.309	0.302	0.294	0.306	0.312	0.312
	右尾部の精子総数 (×10 <sup>6</sup> )	148	147	147	150	156	153	153	163	168	192**
	右尾部重量(g)当りの精子数 (×10 <sup>6</sup> )	472	489	494	484	510	505	523	532	546	620**
	右精巣の精子総数 (×10 <sup>6</sup> )	98	96	97	87*	97	87	93	70**	63**	74*
右精巣重量(g)当りの精子数 (×10 <sup>6</sup> )	55	54	53	50	53	52	52	42**	36**	43**	
精子の 形 態 検 査	正常形態精子 (%)	93.2	93.5	93.2	93.4	93.6	95.7	95.5	94.9	95.3	95.5
	異常形態精子 (%)	6.0	6.5	6.8	6.6	6.4	4.3	4.5	5.1	4.7	4.5
	精子頭部異常 (%)	2.9	3.0	3.8	3.7	3.8	2.7	2.6	3.1	2.9	2.9
	精子尾部異常 (%)	3.8	3.2	2.8	2.8	2.6	1.5	1.8	1.8	1.7	1.3
	複合異常 (%)	0.10	0.23	0.24	0.06	0.09	0.12	0.09	0.11	0.15	0.20
	頭部分離 (%)	1.66	1.64	1.76	2.00	2.08	1.49	1.26	1.91	1.62	1.86
	頭部形状異常 (%)	1.28	1.49	2.07**	1.73	1.70	1.18	1.37	1.23	1.27	1.08
	コイル状、彎曲尾部(%)	3.51	2.94	2.36*	2.56	2.30	1.29	1.66	1.59	1.58	1.10
大きさの異常 (%)	0.26	0.31	0.40	0.29	0.26	0.23	0.13	0.23	0.09	0.24	

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



表 2-2. F1 世代 2500ppm 群の右精巣上部尾部の精子数と参照対照データ

投与量/世代		F0 世代			F1 世代			参照対照データ 1		参照対照データ 2		対照データ範囲#
		0 ppm	0 ppm	2500ppm	F0	F1	F0	F1	F0	F1	F0+F1	
精子総数 ( $\times 10^6$ )	平均値	148	153	192**	146	137	154	170	平均値 : 137~170 個体値 : 93.8~259.1			
	S.D.	$\pm 39$	$\pm 38$	$\pm 37$	$\pm 38$	$\pm 51$	$\pm 45$	$\pm 61$				
	個体値 範囲	73.8~ 254.7	93.8~ 259.1	130.6~ 259.8	67.1~ 225.9	70.4~ 259.6	91.8~ 241.2	71.2~ 294.0				
重量(g)当りの 精子数( $\times 10^6$ )	平均値	472	505	620**	502	458	479	545	平均値 : 458~545 個体値 : 204.6~10218			
	S.D.	$\pm 112$	$\pm 94$	$\pm 122$	$\pm 159$	$\pm 172$	$\pm 135$	$\pm 170$				
	個体値 範囲	251.0~ 771.8	376.9~ 723.7	422.6~ 960.1	332.2~ 798.2	233.1~ 1018	255.0~ 739.9	204.6~ 860.0				

統計解析 : Student's t-test, \*\*:p<0.01.

参照対照データ 1 : 動物数 (F0 : 26, F1 : 25) , 2002 年 7 月

参照対照データ 2 : 動物数 (F0 : 26, F1 : 25) , 2002 年 8 月

# : 本試験の対照群値を含む対照データの平均値の最小~最大ならびに個体値範囲

表 2-3. F1 世代雄の右精巣の精子数と参照対照データ

投与量		F1 世代					F0 世代
		0 ppm	20 ppm	50 ppm	1000ppm	2500ppm	0 ppm
精子総数 ( $\times 10^6$ )	平均値	87	93	70**	63**	74*	98
	S.D.	$\pm 22$	$\pm 23$	$\pm 19$	$\pm 16$	$\pm 18$	$\pm 20$
	個体値範囲	48.9~137.2	43.9~131.7	24.8~107.6	31.2~94.0	46.8~116.8	58.3~137.0
重量(g)当りの 精子数( $\times 10^6$ )	平均値	52	52	42**	36**	43**	55
	S.D.	$\pm 14$	$\pm 12$	$\pm 10$	$\pm 9$	$\pm 10$	$\pm 11$
	個体値範囲	30.3~79.0	23.5~71.5	13.0~52.6	18.6~53.9	27.1~63.1	29.2~71.7
		参照対照データ 1		参照対照データ 2		対照データ範囲#	
		F0 世代	F1 世代	F0 世代	F1 世代	F0+F1	
精子総数 ( $\times 10^6$ )	平均値	93	85	103	69	平均値 : 69~103	
	S.D.	$\pm 13$	$\pm 16$	$\pm 15$	$\pm 18$	個体値 : 22.2~137.2	
	個体値範囲	71.9~121.7	56.4~112.2	74.6~130.4	22.2~116.5		
重量(g)当りの 精子数( $\times 10^6$ )	平均値	52	48	56	42	平均値 : 42~56	
	S.D.	$\pm 5$	$\pm 8$	$\pm 7$	$\pm 10$	個体値 : 12.9~79.0	
	個体値範囲	43.7~62.5	32.1~62.2	45.2~76.5	12.9~63.6		

統計解析 : Student's t-test, \*:p<0.05, \*\*:p<0.01.

参照対照データ 1 : 動物数 (F0 : 26, F1 : 25) , 2002 年 7 月

参照対照データ 2 : 動物数 (F0 : 26, F1 : 25) , 2002 年 8 月

# : 本試験の対照群値を含む対照データの平均値の最小~最大ならびに個体値範囲

表 2-4. F1 世代 2500ppm 群の精子速度と参照対照データ

投与量/世代		F0 世代			F1 世代			参照対照データ 1		参照対照データ 2		対照データ範囲#
		0 ppm	0 ppm	2500ppm	F0	F1	F0	F1	F0	F1	F0+F1	
直線速度 ( $\mu\text{m/s}$ )	平均値	76.7	71.6	68.1*	75.2	64.9	72.7	73.7	平均値 : 64.9~76.7 個体値 : 48.2~86.3			
	S.D.	$\pm 5.5$	$\pm 5.6$	$\pm 5.4$	$\pm 4.9$	$\pm 7.0$	$\pm 6.7$	$\pm 6.7$				
	個体値 範囲	62.9~ 86.3	60.1~ 80.0	59.1~ 75.4	63.2~ 85.0	48.2~ 77.4	63.3~ 84.7	58.5~ 86.0				
曲線速度 ( $\mu\text{m/s}$ )	平均値	316.1	305.0	291.9**	279.7	277.9	301.7	306.2	平均値 : 277.9~316.1 個体値 : 234.4~343.3			
	S.D.	$\pm 18.6$	$\pm 16.7$	$\pm 14.7$	$\pm 14.2$	$\pm 20.1$	$\pm 23.6$	$\pm 17.1$				
	個体値 範囲	273.4~ 340.8	271.6~ 343.3	260.0~ 313.2	251.9~ 302.1	234.4~ 312.0	260.4~ 335.5	264.5~ 325.1				
平均経路速度 ( $\mu\text{m/s}$ )	平均値	130.7	123.9	117.2**	118.9	112.6	124.6	124.0	平均値 : 112.6~130.7 個体値 : 95.6~143.4			
	S.D.	$\pm 7.2$	$\pm 7.5$	$\pm 6.1$	$\pm 6.6$	$\pm 8.6$	$\pm 7.9$	$\pm 8.0$				
	個体値 範囲	116.1~ 143.4	104.6~ 136.1	101.0~ 126.7	107.2~ 129.4	95.6~ 128.5	112.2~ 139.0	104.8~ 133.0				

統計解析 : Student's t-test, \*:p<0.05, \*\*:p<0.01.

参照対照データ 1 : 動物数 (F0 : 26, F1 : 25) , 2002 年 7 月

参照対照データ 2 : 動物数 (F0 : 26, F1 : 25) , 2002 年 8 月

# : 本試験の対照群値を含む対照データの平均値の最小~最大ならびに個体値範囲

臓器重量；腎臓の補正重量の高値が F0 世代雄の 2500ppm 群でみられ、統計学的に有意であった。実重量には影響がなかった。

精巣上体の重量（実重量および補正重量）に有意な高値が F1 世代の 1000 および 2500ppm 群でみられた。F0 世代では精巣上体の重量に影響はなかった。F1 世代の精巣上体の実重量を同系統ラットの参照対照データと比較すると、対照群を含めいずれの投与群もその範囲内にあった（表 3-1）。また、病理組織学的検査においても、精巣上体の重量増加に関連すると考えられる組織所見は認められなかった。このことから、F1 世代でみられた精巣上体の重量の高値は、毒性学的意義が低く、悪影響とは考えられなかった。

精巣重量（実重量および補正重量）に有意な高値が、F1 世代の 20、1000 および 2500ppm 群でみられた。50ppm 群では有意な差はみられなかった。

F0 世代では精巣重量に影響はなかった。

F1 世代の精巣の実重量は用量に依存した変動がみられず、同系統ラットの参照対照データと比較するとその範囲内にあった（表 3-2）。また、病理組織学的検査では、精巣重量増加に関連すると考えられる組織所見は認められなかった。このことから、F1 世代でみられた精巣重量の高値は、検体投与に関連しない変化と考えられた。

副腎の補正重量が F0 世代雄の 2500ppm 群で高値であったが、実重量に影響がなく、F1 世代で同様の影響がみられないこと、病理組織学的検査において検体投与に関連した所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低く、偶発的変化と考えられた。

下垂体の実重量と補正重量の低値が F0 世代雌の 1000 および 2500ppm 群でみられたが、F1 世代では同様の影響がみられないこと、検体投与に関連した病理組織学的所見がみられていないことから、毒性学的意義は低く、投与に関連しない変化と判断した。

その他、F1 世代雄の脳および肝臓、F1 世代の雄の前立腺ならびに雌の子宮において対照群と比較して有意差がみられたが、これらはいずれも用量に依存しない変化であったことから、検体投与に関連しない変化と考えられた。

[申請者注]：

表 3-1. F1 世代の精巢上体重量と参照対照データ (左右合算値、単位 : g)

投与量		F1 世代					F0 世代
		0 ppm	20 ppm	50 ppm	1000ppm	2500ppm	0 ppm
精巢上体 実重量	平均値	1.580	1.627	1.616	1.656	1.659 ↑	1.661
	S.D.	±0.124	±0.125	±0.137	±0.137	±0.176	0.169
	個体値 範囲	1.323~ 1.789	1.391~ 1.872	1.368~ 1.937	1.441~ 1.865	1.332~ 1.880	1.217~ 1.938
		参照対照データ 1		参照対照データ 2		対照データ範囲#	
		F0 世代	F1 世代	F0 世代	F1 世代	F0+F1	
	平均値	1.549	1.627	1.755	1.668	平均値 : 1.549~1.755 個体値 : 1.084~2.084	
	S.D.	±0.179	±0.131	±0.141	±0.198		
	個体値 範囲	1.084~ 1.947	1.355~ 1.905	1.512~ 2.084	1.366~ 2.064		

統計解析 ; Student's t-test、↑:p<0.05.

参照対照データ 1 : 動物数 (F0 : 26、F1 : 25)、2002 年 7 月

参照対照データ 2 : 動物数 (F0 : 26、F1 : 25)、2002 年 8 月

参照対照データの上段は各試験の対照群の平均値、下段は標準偏差

# : 本試験の対照群値を含む対照データの平均値の最小~最大ならびに個体値範囲

表 3-2. F1 世代の精巢重量と参照対照データ (左右合算値、単位 : g)

投与量		F1 世代					F0 世代
		0 ppm	20 ppm	50 ppm	1000ppm	2500ppm	0 ppm
精巢 実重量	平均値	3.89	4.15↑	4.02	4.13↑	4.10↑↑	4.18
	S.D.	±0.29	±0.32	±0.39	±0.33	±0.46	±0.34
	個体値 範囲	3.265~ 4.257	3.587~ 4.930	3.301~ 4.964	3.430~ 4.724	2.963~ 4.956	3.259~ 4.749
		参照対照データ 1		参照対照データ 2		対照データ範囲#	
		F0 世代	F1 世代	F0 世代	F1 世代	F0+F1	
	平均値	4.11	4.01	4.33	4.01	平均値 : 3.89~4.33 個体値 : 3.205~5.170	
	S.D.	±0.34	±0.82	±0.41	±0.42		
	個体値 範囲	3.336~ 4.569	3.489~ 5.089	3.655~ 5.170	3.205~ 5.014		

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

参照対照データ 1 : 動物数 (F0 : 26、F1 : 25)、2002 年 7 月

参照対照データ 2 : 動物数 (F0 : 26、F1 : 25)、2002 年 8 月

参照対照データの上段は各試験の対照群の平均値、下段は標準偏差

# : 本試験の対照群値を含む対照データの平均値の最小~最大ならびに個体値範囲

肉眼的病理学的検査 ; F0 世代および F1 世代のいずれの投与群でも検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査 ;

表 4 に腎臓にみられた病理組織学的所見を示す。

F0 および F1 世代の 2500 ppm 群と F1 世代の 1000 ppm 群の雄で、尿細管上皮に硝子滴沈着増加の発生頻度が増加した。さらに、両世代の 2500 ppm 群の雄で好酸性硝子円柱、好酸性顆粒状円柱を伴う尿細管拡張 (皮髄境界部)、尿細管の好塩基性化ならびに F1 世代の 2500 ppm 群雄で間質の単核細胞浸潤が高頻度でみられ、F1 世代の 1000 ppm 群でも好酸性硝子円柱および尿細管の好塩基性化の発生頻度が増加した。

[申請者注 :

]

その他に検査した組織には検体投与の影響はなかった。

表 4. 腎臓にみられた病理組織学的所見

世 代		F0					F1				
投与量(ppm)		0	20	50	1000	2500	0	20	50	1000	2500
雄	検査動物数	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
	尿細管上皮硝子滴沈着増加	0	0	0	3	24**	0	0	0	17**	24**
	好酸性硝子円柱	7	5	6	3	18**	6	7	7	14*	19**
	皮髄境界部に好酸性顆粒状円柱を伴う尿細管拡張	0	0	0	0	11**	0	0	0	0	16**
	尿細管好塩基性化	4	2	3	4	11	0	2	0	7**	17**
	間質の単核細胞浸潤	3	1	0	1	5	4	0	2	2	12*
	移行上皮過形成	4	4	0	1	3	0	3	0	1	3
	腎盂尿路結石	2	7	1	4	3	0	1	1	1	3
	尿細管内微石沈着	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	慢性腎症	0	2	0	4	0	0	0	0	0	0
	尿細管拡張	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	尿細管萎縮	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	腎盂炎	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
	糸球体硬化	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
雌	検査動物数	24	24	26	22	25	23	19	20	21	22
	好酸性硝子円柱	2	3	3	4	3	1	2	0	1	0
	尿細管好塩基性化	0	1	0	2	1	0	0	2	0	1
	間質への単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	移行上皮過形	2	1	3	0	0	0	2	0	3	0
	腎盂尿路結石	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0
	尿細管内微石沈着	22	24	23	19	19	23	19	20	20	21
	水腎症 (片側)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	尿細管拡張	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
	尿細管萎縮	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	髄質の尿細管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

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

精巣の組織学的検査；

精細管の詳細な検査（胚細胞の消失/崩壊およびセルトリ細胞の空胞化）の結果を表5に示した。

F0世代では、精細管に検体投与の影響はなかった。

F1世代の主群（左精巣のみ検査）では、2500ppm群の精巣に軽微な胚細胞消失/崩壊あるいはセルトリ細胞空胞化の発生頻度が増加した（申請者注：）。この変化はごく軽度な変化であり散在した小数の精細管に認められ、その病変の程度は、切片当たり精細管10個以下（各動物の4切片の平均）の軽微な変化であった。

F1世代の衛星群（両側を検査）では、2500ppm群に胚細胞消失/崩壊あるいはセルトリ細胞空胞化の発生頻度が軽度増加（両側性）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。

また、所見の発生が片側と両側を区別せずに、主群と衛星群における胚細胞消失/崩壊あるいはセルトリ細胞空胞化の発生頻度を合計すると、2500ppm 群では発生頻度が増加し、1000ppm 群との間で明らかな差がみられた（申請者注： ）。

この F1 世代でみられた精細管の変化は検体投与の影響と考えられた。  
なお、繁殖および精子形成への影響はなかった。

表 5. 精細管の所見の発生頻度

世代	投与量 (ppm)		0	20	50	1000	2500	
F0	検査動物数		26	26	26	26	26	
	精巣に異常所見がない動物数 <sup>a</sup>		22	21	20	23	21	
	胚細胞の消失/崩壊あるいはセルトリ細胞の空胞化	軽微	1	2	4	0	1	
		軽度	2	0	0	0	0	
		重度	0	2	0	0	3	
合計		3	4	4	0	4		
F1 <sup>b</sup> 主群	検査動物数		25	26	26	26	26	
	精巣に異常所見がない動物数		20	22	22	22	9	
	胚細胞の消失/崩壊あるいはセルトリ細胞の空胞化	軽微	2	0	1	3	14	
		軽度	1	1	0	0	0	
		中等度	0	0	0	0	1	
合計		3	1	1	3	15**		
F1 <sup>c</sup> 衛星群	検査動物数		14	14	14	14	14	
	精巣に異常所見がない動物数		10	9	12	10	8	
	胚細胞の消失/崩壊あるいはセルトリ細胞の空胞化	片側性	軽微	1	3	2	3	0
			軽度	0	1	0	0	0
			合計	1	4	2	3	0
		両側性	軽微	0	0	0	1	4
			軽度	1	0	0	0	1
合計			1	0	0	1	5	
F1 合計	総検査動物数（主群+衛星群）		40	40	40	40	40	
	胚細胞の消失/崩壊あるいはセルトリ細胞の空胞化		5	5	3	7	20**	

統計解析：Fisher Exact test, \*\*:p<0.01. (申請者が実施)

a: 胚細胞の消失/崩壊あるいはセルトリ細胞の空胞化以外の所見もみられなかった動物数

b: F1 世代主群は左精巣のみを検査

c: F1 世代衛星群は両側精巣を検査

所見の程度分類：Grade 1: 軽微, Grade 2: 軽度, Grade 3: 中等度, Grade 4: 重度, Grade 5: 強度

児動物：結果概要を表 7 に示す。

一般状態および生存率；一般状態に検体投与の影響はなかった。

F0 および F1 世代の各群で最大 5 例 (F0 世代の 20 ppm 群) の親動物に全同腹児死亡が認められたが、全同腹児死亡親動物数に用量依存性はなく、偶発的変化と考えられた。F1 世代および F2 世代の生存産児数、生存産児率、同腹児数および生存率に影響はなかった。

[申請者注]：

性 比 ; 児動物の性比に影響はなかった。

体 重 ; F1 および F2 世代児動物雌雄の体重には検体投与の影響はみられなかった。  
F1 世代児動物 2500ppm 群の生後 15 および 22 日の総同腹児体重は、対照群と比較して有意な低値を示したが、F2 世代の総同腹児体重には影響がなかった。  
[申請者注]:

性 成 熟; F1 および F2 世代児動物の包皮分離日齢および膻開口日齢に検体投与の影響はみられなかった。

臓器重量 ; F1 および F2 世代児動物の脳、脾臓および胸腺重量に検体投与の影響はみられなかった。  
[申請者注]:

肉眼的病理検査; F1 および F2 世代児動物の肉眼的病理所見に検体投与の影響はみられなかった。

以上の結果より、検体を2世代にわたって混餌投与した場合、投与の影響と考えられる変化は、F0世代雄の2500ppm群で摂餌量低下を伴う体重増加抑制、F1世代の2500ppm群雄で精巢に胚細胞の消失/崩壊あるいはセルトリ細胞の空胞化の発生頻度増加、F0およびF1世代の2500ppm群とF1世代の1000ppm群雄で腎臓に尿細管上皮硝子滴沈着増加、好酸性硝子円柱および尿細管の好塩基性化の発生頻度増加であった。F0世代の2500ppm群雄で腎臓補正重量が高値、F1世代の2500ppm群雄雌雄で肝臓補正重量および同群雄で脾臓補正重量が高値であった。

繁殖に及ぼす影響はなく、児動物の生存および発育にも影響がなかった。

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。

したがって、親動物に対する無毒性量は50ppm（F0世代の雄3.0mg/kg/日、雌4.3mg/kg/日、F1世代の雄3.7mg/kg/日、雌5.6mg/kg/日）であり、児動物に対する無毒性量は2500ppm（F0世代の雄155.6mg/kg/日、雌208.8mg/kg/日、F1世代の雄191.5mg/kg/日、雌276.6mg/kg/日）であった。

繁殖については最高2500ppmまで影響がなかった。

〔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 6-1. 結果の概要(親動物)

世代		親 : F0 (P)					児 : F1		親 : F1			児 : F2		
投与量(ppm)		0	20	50	1000	2500	0	20	50	1000	2500			
動物数	主群	雄	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26		
		雌	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26		
	衛星群	雄	—	—	—	—	—	14	14	14	14	14		
一般状態		検体投与に関連した異常所見なし					検体投与に関連した異常所見なし							
死亡動物数 (切迫屠殺を含む)		雄 <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
		雌	2	2	0	4	1	3	7	6	5	4		
親動物	体重変化	雄	主群	1週	100	96	100	97	97	100	105	102	99	97
				2週	100	101	101	99	↓98	100	101	99	101	100
				4週	100	102	101	↓98	↓↓95	100	100	97	101	99
				6週	100	101	101	97	↓↓93	100	101	99	102	100
				8週	100	102	101	97	↓↓94	100	100	99	100	99
				11週	100	102	102	98	↓↓94	100	100	99	100	98
				14週	100	101	101	98	↓↓94	100	100	100	101	99
				18週	100	102	101	98	↓↓94	100	101	101	102	100
				22週	100	102	102	98	↓↓93	100	100	100	101	100
				28週	100	102	101	98	↓↓93	100	100	100	101	100
		衛星群	1週						100	106	101	100	98	
			8週						100	100	102	100	97	
			14週	—	—	—	—	—	100	101	102	101	99	
			28週						100	103	103	103	100	
			32週						100	104	104	103	99	
	雌	交配前	1週	100	101	101	101	100	100	105	104	100	101	
			4週	100	100	102	99	99	100	100	98	100	99	
			6週	100	101	↑103	101	99	100	100	100	99	99	
			8週	100	101	↑103	100	99	100	101	98	98	97	
			11週	100	101	↑103	100	99	100	101	98	98	98	
		妊娠期間	1日	100	102	104	101	100	100	102	100	99	97	
			8日	100	99	99	100	99	100	100	101	100	100	
			15日	100	99	99	↓99	99	100	99	100	99	100	
			22日	100	98	101	100	100	100	99	102	101	101	
		哺育期間	1日	100	102	105	103	101	100	101	102	102	101	
			5日	100	102	102	101	101	100	101	99	99	100	
			8日	100	101	102	101	101	100	100	99	97	98	
			15日	100	100	100	101	99	100	101	99	97	97	
			22日	100	99	99	99	99	100	102	99	98	99	

体重変化の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

a : 衛星群動物を含む

- : 該当せず

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



表6-2. 結果の概要(親動物)

世代			親 : F0 (P)					児 : F1													
投与量(ppm)			0	20	50	1000	2500	0	20	50	1000	2500									
動物数	主群	雄	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26									
		雌	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26									
	衛星群	雄	-	-	-	-	-	14	14	14	14	14									
親動物	摂餌量	雄	主群	-	有意差なし	有意差なし	↓:16週(95)	↓:27週(95)	↓:1週(92)	↓:2週(93)	↓:3週(93)	↓:4週(91)	↓:5週(92)	↓:6週(94)	↓:7週(95)	↓:14週(95)	↓:16週(93)	↓:17週(94)	↑:24週(106)	↑↑:25週(115)	↑↑:26週(117)
		衛星群	-	-	-	-	-	-	↑:20週(107)	↑:21週(108)	↑:22週(107)	↑:27週(106)	↑↑:28週(109)	↑:16週(109)	↑:18週(110)	↑:19週(110)	↑:20週(107)	↑:21週(108)	↑:22週(107)	↑:25週(107)	↑:26週(107)
	雌	交配前	-	有意差なし	↑3週(105)	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし
		妊娠期間	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	-	有意差なし	有意差なし	↑:1週(106)	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし
		哺育期間	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	↓:3週(92)	-	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし	有意差なし
	食餌効率	雄	主群	1-4週	100	103	101	96	↓:94	100	98	100	100	101							
				5-8週	100	104	102	102	96	100	100	99	96	97							
				9-10週	100	97	92	86	100	100	96	100	96	94							
				1-10週	100	102	100	97	↓:95	100	99	98	99	98							
		衛星群	-					検体投与に関連する変化なし													
雌		交配前	1-4週	100	98	102	99	99	100	101	↓:96	99	99								
			5-8週	100	105	98	107	101	100	98	96	94	95								
			9-10週	100	116	120	87	96	100	118	109	109	118								
	1-10週		100	101	103	99	99	100	102	97	99	99									

摂餌量、食餌効率の数值は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの

- : 該当せず

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

表 6-3. 結果の概要(親動物)

世代			親：F0 (P)			児：F1		親：F1			児：F2	
投与量(ppm)			0	20	50	1000	2500	0	20	50	1000	2500
動物数	主群	雄	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
		雌	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
	衛星群	雄	-	-	-	-	-	14	14	14	14	14
親動物	臓器重量	最終体重	100	98	101	95	91	100	103	101	101	99
		副腎 実重量	100	102	102	102	106	100	94	94	94	98
		補正重量 <sup>b</sup>	100	100	100	104	110↑	100	92	94	94	98
		体重比	100	100	100	110	120	100	91	91	100	100
		脳 実重量	100	99	99	97↓	98	100	101	100	100	100
		補正重量	100	99	99	97↓	100	100	100	100	100	100
		体重比	100	100	98	102	107	100	98	100	100	102
		腎臓 実重量	100	100	101	95	98	100	104	102	100	100
		補正重量	100	101	100	98	104↑	100	102	101	99	101
		体重比	100	102	100	100	107	100	102	100	98	100
		肝臓 実重量	100	94	98	91↓↓	94	100	105	102	102	104
		補正重量	100	96	97	94↓	102	100	102	101	102	106↑↑
		体重比	100	97	97	95	103	100	100	100	100	106
		脾臓 実重量	100	96	100	96	117	100	104	99	105	107
		補正重量	100	97	100	98	121	100	102	98	105	107↑
		体重比	100	98	99	102	131	100	101	97	104	107
		精巣上体 実重量	100	94	99	94	98	100	103	102	105	105↑
		補正重量	100	94	99	97	102	100	102	102	105↑	105↑
		体重比	100	95	98	99	108	100	99	101	103	106
		右精巣上体 実重量	100	94	100	95	99	100	104	103	106↑	106↑
		補正重量	100	95	100	97	103	100	103	103	105↑	107↑↑
		体重比	100	95	99	99	109	100	101	102	104	108
		前立腺 実重量	100	92	102	95	98	100	104	114↑	106	105
		補正重量	100	93	101	98	103	100	102	113↑	105	106
		体重比	100	94	101	99	107	100	102	113	106	108
		精囊 実重量	100	104	103	97	105	100	100	111↑	107	101
		補正重量	100	104	103	98	107	100	100	111	107	102
		体重比	100	106	100	103	114	100	98	109	104	102
		精巣 実重量	100	97	103	96	98	100	107↑	103	106↑	108↑↑
		補正重量	100	98	103	98	101	100	106↑	103	106↑	108↑↑
体重比	100	99	103	101	108	100	102	102	105	108		
左精巣 実重量	100	96	103	98	95	100	107↑	104	106↑	107↑↑		
補正重量	100	97	102	100	99	100	106↑	104	106↑	108↑↑		
体重比	100	100	103	105	105	100	102	102	105	107		
右精巣 実重量	100	98	104	94	100	100	107↑	103	106↑	108↑↑		
補正重量	100	99	104	97	104	100	106↑	102	106↑	108↑↑		
体重比	100	100	102	97	110	100	102	100	105	107		
最終体重		100	99	103	102	99	100	103	100	99	99	
下垂体 実重量		100	100	92	85↓	85↓↓	100	100	100	91	91	
補正重量		100	100	92	85↓	85↓	100	100	110	100	100	
体重比		100	100	100	100	100	100	100	100	100	75	
肝臓 実重量		100	92	105	105	97	100	103	102	101	107	
補正重量		100	95	100	99	99	100	101	102	101	109↑	
体重比		100	94	102	102	98	100	100	102	102	108	
卵巣 実重量		100	105	96	94	102	100	103	93	90↓	99	
補正重量		100	104	100	98	102	100	102	92	90↓	101	
体重比		100	106	91	91	103	100	100	90	90	100	
肉眼的病理検査			検体投与関連の所見なし					検体投与関連の所見なし				
病理組織学的検査			結果の項に記載					結果の項に記載				

最終体重、臓器重量の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものと

b: 補正重量；最終体重を共変量とした調整平均値

-: 該当なし、統計解析：Student's t-test、↑↓：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。

表 6-4. 結果の概要(親動物)

世 代			親 : F0 (P)					児 : F1				
投与量(ppm)			0	20	50	1000	2500	0	20	50	1000	2500
動物数	主 群	雄	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
		雌	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
	衛星群	雄	-	-	-	-	-	14	14	14	14	14
発情 周期	周期の長さ(日) <sup>f</sup>		4.46	4.62	5.17	5.08	5.02	4.88	4.86	4.32	4.51	4.42
	25日間中の回数		4.27	4.42	3.88	4.08	4.04	4.12	4.19	4.54	4.38	4.50
交尾に要した日数			3.32	2.67	3.75	3.00	3.56	2.88	2.76	2.27	2.81	2.48
妊娠期間(日) <sup>f</sup>			21.8	21.9	21.8	21.9	21.9	21.8	22.0	21.7	21.9	22.0
交配成功率(%) <sup>f</sup>			80.8	69.2	92.3	76.9	69.2	88.5	88.5	92.3	80.8	100.0
妊娠動物数			23	21	24	25	20	23	21	24	24	23
全同腹児死亡腹数			4/22	5/20	1/24	4/24	1/19	0/23	4/23	4/24	3/24	4/26
全例生存出産腹数			13/18	10/16	16/23	17/20	15/18	20/23	13/19	17/20	13/21	19/22
着床数/腹数			15.3	14.5	14.5	14.0	14.2	13.2	14.1	13.5	13.1	12.8
着床後胚損失率(%) <sup>f</sup>			13.4	12.5	9.4	10.9	11.4	7.9	14.0	7.4	14.5	6.1
卵母細胞数(左卵巢)			-	-	-	-	-	60.4	-	-	-	60.0

- : 該当なし

統計解析 : f ; Fisher's exact testで有意差なし

表7. 結果の概要(児動物)

世代		親：F0 (P)					児：F1					
投与量 (ppm)		0	20	50	1000	2500	0	20	50	1000	2500	
腹数		18	16	23	20	18	23	19	20	21	22	
生存産児数/総産児数		263/ 300	215/ 266*	296/ 317*	249/ 296	219/ 236	273/ 278	251/ 278*	285/ 299	231/ 268**	308/ 313	
生産児率(%)		88.9	79.7	94.6	81.5	93.5	98.2	89.7	96.0	84.5**	96.7	
同腹児数	生後1日	12.9	12.3	12.3	12.5	12.2	11.9	11.6	12.0	11.0	11.9	
	生後5日	12.7	11.1	11.9	12.4	12.0	11.4	10.2	11.8	10.9	11.0	
	生後8日	12.7	11.1	11.9	12.4	11.8	11.3	10.2	11.8	10.9	11.0	
	生後15日	12.7	11.1	11.9	12.4	11.4	11.3	10.2	11.8	10.9	11.0	
	生後22日	12.7	11.1	11.9	12.4	11.3	11.3	10.2	11.7	10.9	11.0	
生存児数	生後5日	228/ 232	167/ 184**	273/ 283	247/ 249	216/ 219	262/ 273	193/ 220**	235/ 239	229/ 231*	242/ 262	
	生後8日	228/ 232	167/ 184**	273/ 283	247/ 249	212/ 219	262/ 273	193/ 220**	235/ 239	229/ 231*	242/ 262	
	生後15日	228/ 232	167/ 184**	273/ 283	247/ 249	205/ 219*	262/ 273	193/ 220**	235/ 239	229/ 231*	242/ 262	
	生後22日	228/ 232	167/ 184**	273/ 283	247/ 249	204/ 219**	261/ 273	193/ 220**	234/ 239	229/ 231*	242/ 262	
生存率	生後5日	98.6	91.9*	96.0	99.1	98.8	96.2	86.5*	98.1	99.3	93.4	
	生後8日	98.6	91.9*	96.0	99.1	97.5	96.2	86.5*	98.1	99.3	93.4	
	生後15日	98.6	91.9*	96.0	99.1	95.2	95.8	86.5*	98.1	99.3	93.4	
	生後22日	98.6	91.9*	96.0	99.1	94.6	95.8	86.5*	97.7	99.3	93.4	
性比 <sup>a</sup> (%)	生後1日	53.0	51.6	52.9	49.3	49.9	49.7	51.1	46.2	48.5	48.9	
	生後22日	51.7	52.6	53.3	49.3	51.3	51.0	53.5	45.0	48.8	48.7	
一般状態		検体投与に関連する所見なし					検体投与に関連する所見なし					
体重 (g)	雄	生後1日	5.4	5.5	5.6	5.9*	5.7	5.4	5.6	5.5	6.0*	5.6
		生後5日	8.4	8.5	8.7	8.9	8.6	9.0	8.9	9.0	9.6	9.0
		生後8日	11.9	12.1	12.1	12.2	11.9	12.5	12.6	12.4	13.1	12.4
		生後15日	22.8	23.7	23.6	22.8	22.0	24.9	25.3	23.9	24.8	23.7
		生後22日	36.8	38.7	38.5	36.9	35.8	40.6	42.2	39.2	40.9	38.7
	雌	生後1日	5.0	5.2	5.3	5.5*	5.3	5.0	5.2	5.2	5.6*	5.3
		生後5日	8.1	8.2	8.3	8.4	8.2	8.6	8.3	8.6	9.0	8.6
		生後8日	11.5	11.7	11.8	11.7	11.3	12.0	11.8	11.9	12.5	11.9
		生後15日	22.0	23.0	23.0	22.1	21.3	23.6	24.3	23.2	24.1	23.1
		生後22日	35.3	37.5	36.8	35.7	35.5	38.2	40.2	37.6	39.5	37.7
	総同腹児	生後1日	65.4	63.3	65.5	69.7	66.2	60.0	59.2	63.2	61.7	62.0
		生後5日	103.9	91.8	97.2	104.4	99.6	97.0	87.6	101.8	98.6	94.6
		生後8日	147.4	130.8	135.2	144.6	134.5	134.5	123.0	139.5	135.6	129.9
		生後15日	281.2	257.0	261.1	271.8	244.9**	266.2	248.2	271.0	260.3	247.0
		生後22日	450.7	418.0	422.9	437.2	397.4*	431.5	409.9	438.7	426.6	400.6
包皮分離	分離日 <sup>f</sup>	-	-	-	-	-	47.7	47.3	47.2	46.7	48.7	
	体重(g)	-	-	-	-	-	173.7	175.8	169.3	170.9	177.7	
膈開口	開口日 <sup>f</sup>	-	-	-	-	-	38.6	37.3	37.2	37.4	38.9	
	体重(g)	-	-	-	-	-	106.5	104.7	102.6	101.9	107.6	
臓器重量	雄	影響なし					影響なし					
		最終体重	100	110	101	103	102	100	103	100	103	98
	雌	胸腺実重量	100	126*	111	109	108	100	106	100	98	91
		補正重量 体重比	100	109	109	104	103	100	101	100	94	93
肉眼的病理検査		検体投与に関連する所見なし					検体投与に関連する所見なし					

a : 性比=[雄/(雄+雌)]、 - : 該当せず  
 臓器重量の数値は変動の目安として対照群を100とした値で示したもの  
 統計解析 ; Student's t-test、\*p<0.05、\*\*p<0.01  
 f ; Fisher's exact test で有意差なし

## ラットを用いた2世代繁殖試験の総合考察

チアメトキサムのラットに対する繁殖毒性と児動物の発育に及ぼす影響を検討するための試験として以下に示す2試験の成績がある。申請者は両試験成績からチアメトキサムの繁殖試験の無毒性量を以下のように考察する。

ラットを用いた繁殖試験に用いた投与濃度を下表に示した。

試験 (報告年)	動物種	投与量と投与期間	資料 No.
試験 1 (1998 年)	SD ラット	投与量 : 0、10、30、1000、2500 ppm	資料 No.T-15-a
		投与期間: F0 世代は生育開始から F1b 児の離乳時までの 29 週間、F1 世代は F1 親動物として選抜されてから F2b 児の離乳時まで 29 週間	
試験 2 (2004 年)	SD ラット	投与量 : 0、20、50、1000、2500 ppm	資料 No.T-32
		投与期間: F0 世代雄は生育開始から交配期間を経て 27 週間、F0 世代雌は生育開始から F1a 児の離乳時までの 22 週間、F1 世代雄は F1 親動物として選抜されてから交配期間を経て 29 週間、F1 世代雌は F1 親動物として選抜されてから F2a 児の離乳時まで 22 週間	

### 1) 親動物に対する一般毒性影響

#### <体重変化について>

##### 試験 1:

F0 世代では 2500ppm 群雄で体重増加抑制がみられた。雌では体重増加への影響はなかった。F1 世代では選抜児の体重が低かったことを反映して、2500ppm 群雌雄では体重が低値であった。体重増加量については対照群と同等であった。

##### 試験 2:

F0 世代では 2500ppm 群雄で体重増加抑制がみられた。雌では体重増加への影響はなかった。F1 世代では雌雄とも体重への影響はなかった。

以上、2 試験から、2500ppm の投与で F0 世代雄に体重増加抑制がみられ、F1 世代では選抜児の体重が低かったことを反映して、雌雄で体重の低値が認められた。

#### <摂餌量について>

##### 試験 1:

F0 世代の 2500ppm 群雄で摂餌量の低下がみられた。F0 世代雌では摂餌量への影響はなかった。F1 世代では 2500ppm 群雌雄で摂餌量の軽度増加がみられた。

##### 試験 2:

F0 世代では 2500ppm 群雄で摂餌量の低下がみられた。雌では摂餌量への影響はなかった。F1 世代では雌雄とも摂餌量への影響はなかった。

以上、2 試験から、2500ppm の投与で F0 世代雄に摂餌量の低下がみられ、F1 世代雌雄に摂餌量の軽度増加が認められた。

### <臓器重量について>

#### 試験 1 :

F0 世代の 2500ppm 群雄で脾臓、心臓および肝臓重量の体重比増加、F1 世代の 2500ppm 群雌雄で肝臓重量の体重比増加、および同群雄で脾臓重量の体重比増加が認められた。これらの変化については 2500ppm 群で体重が低かったことによる変動と考えられた。

F1 世代では、2500ppm 群で精巣重量の減少がみられた。この変化については 2500ppm 群で体重が低かったことによる変動と考えられた。また、病理組織検査で投与に関連する影響はなかった。

F1 世代の雌では、30ppm 以上の投与群で胸腺重量の減少、1000 および 2500ppm 群で胸腺重量体重比の減少がみられた。この変動は対照群の胸腺重量に高い値を示す動物が数例みられたことによるものであり、対照群を含む全群の雌の胸腺重量および体重比の個体値は背景データの範囲内であった。病理組織学的検査では、胸腺萎縮の発現頻度は対照群を含め各群間で同等であった。さらに、F1 世代雌の胸腺 HE 染色標本を用いて胸腺皮質の割合を測定したが、対照群と投与群との間に差はなかった。

一方、ラットに 1 世代にわたり検体を投与し、F1 世代雌児動物の胸腺（生後 4 週齢時および生後 8 週齢時について）に及ぼす影響を検討した試験（資料 No.T-29 参照）、ラットの催奇形性試験の内臓検査に供した胎児の胸腺（固定保存試料）重量の測定（資料 No.T-16 参照）、試験 1（資料 No.T-15-a）の F1 世代雌のリンパ節（腋窩、腸間膜および膝窩）および脾臓における病理組織学的検査（資料 No.T-15-c）からも胸腺への影響はなかった。

これらのことを考慮すると、F1 世代雌動物にみられた胸腺重量の変化については、毒性学的意義がなく、検体投与に関連しない変化と判断できる。

#### 試験 2 :

F0 世代の 2500ppm 群雄で腎臓補正重量が高値であった。この変化は、病理組織学的検査で認められた尿細管への影響（尿細管上皮硝子滴沈着、尿細管上皮好酸性硝子円柱および尿細管好塩基性化の発生頻度増加）に関連した変化と考えられた。

F1 世代では 2500ppm 群雌雄で肝臓補正重量および同群雄で脾臓補正重量が高値であった。

F1 世代では、1000 および 2500ppm 群で精巣上体の重量（実重量および補正重量）が高値であった。F0 世代では精巣上体の重量に影響はなかった。

この F1 世代の精巣上体の重量は、対照群を含めいずれの投与群の重量も同系統ラットの参照対照データの範囲内にあり、また、病理組織学的検査においても、精巣上体の重量増加に関連すると考えられる組織所見は認められなかった。このことから、F1 世代でみられた精巣上体の重量の高値は、毒性学的意義が低く、悪影響とは考えられなかった。

F1 世代の 20、1000 および 2500ppm 群で精巣重量（実重量および補正重量）が高値であった。

F1 世代の 50ppm 群および F0 世代では精巣重量に影響はなかった。

この F1 世代の精巣の重量には用量に依存した変動がみられず、同系統ラットの参照対照データと比較するとその範囲内にあり、また病理組織学的検査では、精巣重量増加に関連すると考えられる組織所見は認められなかった。このことから、F1 世代でみられた精巣重量の高値

は、検体投与に関連しない変化と考えられた。

副腎の補正重量が F0 世代雄の 2500ppm 群で高値であったが、実重量に影響がなく、F1 世代で同様の影響がみられていないこと、病理組織学的検査において検体投与に関連した所見も認められなかったことから、毒性学的意義は低く、偶発的変化と考えられた。

下垂体の実重量と補正重量の低値が F0 世代雌の 1000 および 2500ppm 群でみられたが、F1 世代では同様の影響がみられないこと、検体投与に関連した病理組織学的所見がみられていないことから、毒性学的意義は低く、投与に関連しない変化と判断した。

以上、2試験から、2500ppmの投与でF0世代雄に腎臓補正重量の高値、F1世代雌雄に肝臓補正重量および雄で脾臓補正重量の高値が認められた。

#### <病理組織学的所見について>

##### 試験 1 :

腎臓への影響として、F0 および F1 世代の 1000 および 2500ppm 群雄で尿細管上皮硝子滴沈着、2500ppm 群雄で尿細管上皮円柱出現の発現頻度が増加した。

雄では精巣に精細管萎縮 (F0 世代では各群 30 例中 : 対照群 8 例、2500ppm 群 9 例、F1 世代では各群 30 例中 : 対照群 6 例、10ppm 群 8 例、30ppm 群 15 例、1000ppm 群 24 例、2500ppm 群 14 例) がみられた。この所見には精細管の限局的な変化からび慢性の精細管萎縮までが含まれていたため、毒性所見であるび慢性の精細管萎縮と毒性所見ではない限局性の精細管変化とを分けて再評価した。なお、F0 および F1 世代の雄全例について検査した。その結果、び慢性の精細管萎縮の発現頻度については、F0 世代では対照群と投与群との間で差はみられなかったが、F1 世代では 1000ppm 群で発現頻度が軽度増加した。しかし、び慢性の精細管萎縮の発現頻度に用量相関性がみられないこと、1000ppm 群の精巣重量に影響がみられなかったことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

なお、限局性の精細管萎縮については F0 および F1 世代ともに対照群と投与群との間で発現頻度に差はなかった。

さらに、他の生殖器系にも検体投与の影響はなく、F0 および F1 世代の交尾や受精能に異常は認められなかった。また、精細管萎縮が観察された動物では、F0 世代の 1000ppm 群と F1 世代の 2500ppm 群の各 1 例を除いて受精がみられた。

##### 試験 2 :

腎臓の尿細管への影響として、F0 および F1 世代の 1000 および 2500ppm 群雄で尿細管上皮硝子滴沈着、尿細管上皮好酸性硝子円柱および尿細管好塩基性化の発現頻度が増加した。

精巣の精細管への影響として、F1 世代の 2500ppm 群雄で軽微な胚細胞の消失/崩壊およびセルトリ細胞の空胞化の発現頻度が増加した。F0 世代では精巣への影響はなかった。

以上、2試験から、1000ppm以上の投与でF0およびF1世代雄に腎臓の尿細管への影響（尿細管上皮硝子滴沈着、尿細管上皮好酸性硝子円柱および尿細管好塩基性化の発現頻度増加）がみられ、2500ppmの投与でF1世代雄に精巣の精細管への影響（軽微な胚細胞の消失/崩壊および

セルトリ細胞の空胞化の発現頻度増加) が認められた。

## 2) 繁殖に関する指標について

### 試験 1 および試験 2 :

両試験とも生殖能、母動物の妊娠維持および分娩等の各指標は対照群と比較して顕著な差はなく、検体投与の影響は認められなかった。

## 3) 精子検査について

### 試験 1 :

F0 および F1 世代ともに精巣の精子数および精子の形態に影響はなかった。

精子の運動性については、投与群で対照群に比べて減少がみられたが、精子数、精子の形態、精巣および精巣上体の病理組織学的検査において投与に関連した影響が認められず、2 世代を通して交尾率および受精率にも影響は認められなかった。さらに、運動精子率は F1 世代の対照群でも 65% であり、運動活性を示す精子の個体別値は各群内において変動が大きかった。これらのことから、投与群で認められた精子運動性の変化には毒性学的意義がないものと考えられる。

なお、雄ラットに投与量 0、10、30、1000 および 2500 ppm で 10 週間投与し、精子への影響を検討したところ、2500ppm を投与しても精子の運動性は正常であり、精子数および精子の検体にも異常はなかった (資料 No.T-15-b 参照)。

### 試験 2 :

F0 世代では、精子数 (精巣および精巣上体)、精子の運動性、速度および形態に影響はなかった。

F1 世代では、精子の運動性および形態に影響はなかった。

精巣の精子数が 50ppm 以上の投与群で対照群と比較して低値であったが、用量に依存した変動はみられず、同系統のラットの参照対照データと同等であったことから、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

また、速度に関しては 2500ppm 群で直線速度、曲線速度および平均経路速度が対照群との比較で低値であったが、対照群に対する差の程度は約 5% 以下と小さく、直線性には影響がみられず、同系統のラットの参照対照データの範囲内にあったことから、精子速度に検体投与の影響はないものと考えられた。

一方、精巣上体の精子数が 2500ppm 群で対照群と比較して高値であった。同系統のラットの参照対照データとの比較でも 2500ppm 群の平均値は、参照対照データの平均値範囲をやや上回り、投与に関連した可能性が考えられた。しかし、精巣上体の病理組織学的検査に関連する影響はなく、精子の形態にも影響がなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

以上、2 試験から、2500ppm の投与でも精子数、精子の運動性、速度および形態に検体投与の影響はないものと考えられた。



#### 4) 児動物に対する影響

<生存率について>

試験1および試験2:

両試験とも児の生存に影響はなかった。

<体重変化について>

試験1:

F1およびF2世代児動物の2500ppm群雌雄で体重増加抑制が認められた。1000ppm群ではF2世代の雌で軽度の体重増加抑制がみられた。

試験2:

F1およびF2世代児動物の体重増加への影響はなかった。

以上、2試験から、2500ppmの投与でF1およびF2世代児動物の雌雄に体重増加抑制が認められた。

なお、試験1において1000ppmの投与でF2世代児動物の雌に軽度な体重増加抑制がみられたが、試験2では2500ppmの投与でも児動物の体重増加に影響がなかったことから、このF2世代児動物の1000ppm投与雌の体重増加抑制については毒性学的意義が低く、偶発的変化と判断した。

<発育の指標および性成熟について>

試験1:

F2世代2500ppm群児動物に立ち直り反射の軽度遅延がみられたが、この変化は同群児動物における体重増加量低下によるものであった。F1世代児動物の立ち直り反射、F1およびF2世代児動物の眼瞼開裂に投与の影響はなかった。

試験2:

F1およびF2世代児動物の包皮分離および陰開口日齢に検体投与の影響はなかった。

#### 5) 無毒性量について

チアメトキサムのラットを用いた繁殖毒性試験2報(資料No.T-15-aおよび資料No.T-32)の結果から、親動物では、2500ppmの投与においてF0世代雄に体重増加抑制および摂餌量低下、F1世代雌雄に摂餌量の軽度増加が認められた。F1世代雌雄では選抜児の体重が低かったことを反映して体重が低値であった。また、F0世代雄に腎臓補正重量の高値、F1世代雌雄に肝臓補正重量の高値およびF1世代雄に脾臓補正重量の高値が認められた。病理組織学的所見として、1000ppm以上の投与でF0およびF1世代雄に腎臓の尿細管への影響(尿細管上皮硝子滴沈着、尿細管上皮好酸性硝子円柱および尿細管好塩基性化の発現頻度増加)がみられ、2500ppmの投与でF1世代雄に精巢の精細管への影響(軽微な胚細胞の消失/崩壊およびセルトリ細胞の空胞化の発現頻度増加)が認められた。

児動物では、2500ppmの投与でF1およびF2世代児動物の雌雄に体重増加抑制が認められた。このことから、親動物に対する無毒性量は50ppmであり、児動物に対する無毒性量は1000ppmと考えられる。

また、チアメトキサムを2500ppmの濃度でラットに投与しても、生殖機能に影響を及ぼさないと判断される。

5) ラットを用いた催奇形性試験(経口投与)

(資料 No.T-16)

試験機関：チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

胎児胸腺重量測定補足報告書作成年：

2000年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Tif:RAIf 妊娠ラット (Spragu-Dawley)

試験開始時約 8 週齢、1 群 24 匹

試験期間：1995 年 7 月 4 日～1995 年 10 月 24 日

投与期間 10 日間 (妊娠 6 日～15 日、1995 年 7 月 10 日～)

投与方法：雌動物を妊性の確認されている同系の雄動物と 3 対 1 で一夜同居させて交配し、翌日膣栓または膣垢を検査した。膣栓あるいは膣垢中に精子の認められた日を妊娠 0 日とした。検体をカルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液(0.5%、w/w)に懸濁させ、0、5、30、200 および 750mg/kg の用量で、妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した (10ml/kg)。

[投与量の設定]

試験項目：

親動物；一般状態、生死および流産について毎日観察し、体重を毎日測定した。飼料摂取量は妊娠 6、11、16 および 21 日に測定した。妊娠 21 日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、妊娠子宮重量、着床数、早期・後期吸収胚数、流産数、生存および死亡胎児数を調べた。

生存胎児；体重を測定し、性を判定した。外表、内臓および骨格検査を実施し、奇形、異常および変異を調べた。

結果：概要を表 1 に示す。

[母動物]

最高用量群である 750mg/kg 群の母動物 1 匹に毒性症状 (吐出、活動性低下および立毛) と体重低下がみられたので交尾 9 日後に屠殺した。他の母動物は全て計画屠殺まで生存した。

投与の影響として、750mg/kg 群で一過性の活動性低下、吐出および立毛、また飼料摂取

量、体重、体重増加量、カーカス重量の低下がみられた。200mg/kg 群では飼料摂取量および体重増加量の低下がみられた。

投与に関連した剖検所見は、いずれの群でも認められなかった。生存胎児を有する母動物数は、0、5、30、200 および 750mg/kg 群で、それぞれ 22、23、23、22、22 匹であった。着床所見、妊娠子宮重量には群間で差がみられなかった。死亡または流産した胎児はなかった。

#### [胎児動物]

750mg/kg 群の胎児（雌雄）で、母動物毒性に起因したと考えられる平均体重の低下がみられた。

外表奇形として 30mg/kg 群で矮小児（2 例、無顎症ならびに下顎骨および恥骨の未化骨を伴う）、対照群の矮小児（1 例、全身性の浮腫を伴う）が、内臓奇形として 750mg/kg 群で横隔膜ヘルニア（1 例）がみられたが、散発的な発現であることから投与の影響とは考えられなかった。内臓変異として胸腺頸部残留が投与群でみられ、5mg/kg 群(胎児発生率 4.8%)で有意であったが、背景データの範囲内(胎児発生率 0~6.0%)にあることから投与の影響とは考えられなかった。

骨格異常または変異として、750mg/kg 群で胸骨の非対称、頭蓋骨・胸骨・中足骨および指骨の化骨の不整・不全あるいは未化骨、肋骨短小の増加がみられた。これらの所見は、本群の母動物毒性に随伴する投与の影響であると考えられた。

5mg/kg 群で第 1 中足骨未骨化の増加(胎児発生率 20.7%)がみられたが、背景データの範囲内(胎児発生率 0.6~25.9%)にあることから投与の影響とは考えられなかった。

#### [胎児の胸腺重量測定]：補足試験

ラットを用いた 2 世代繁殖試験（資料 No.T-15-a）において、F1 世代雌の 30 ppm 以上の投与群で胸腺重量の減少、1000 および 2500 ppm 群に胸腺体重比の減少がみられた。病理組織学的検査では検体投与に関連した所見は認められなかった。

出生前の胸腺の発育に関する情報を得るために、本試験の内臓検査に供した胎児の胸腺の重量を測定した。

胸腺重量の測定；胎児の胸腺（固定保存試料）は、固定液を吸収紙で除去したのち、重量を測定し、体重比を求めた。

測定した胸腺重量および体重比について対照群に対する割合を次表に示した。

胎児の雌雄の胸腺重量に影響はなかった。

体重比については、750 mg/kg 群雌雄で有意な高値を示したが、これは 750mg/kg 群の胎児体重が低値であったことによるものであった。

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。

表. 胎児の胸腺重量 (対照群に対する割合で示した)

項目/投与量(mg/kg)	雄					雌				
	0	5	30	200	750	0	5	30	200	750
検査胎児数	64	58	69	69	50	66	73	70	61	68
最終体重 <sup>ad</sup>	100	100	100	100	91**	100	102	100	100	92**
胸腺実重量 <sup>k</sup>	100	103	100	103	99	100	103	100	104	99
体重比 <sup>kd</sup>	100	103	100	103	108↑	100	101	99	103	107↑

統計解析 : ad ; ANOVA +Dunnet, \*\*: p<0.01.

k ; Kruskal-Wallis、有意差なし、 kd ; Kruskal-Wallis+Dunn、 ↑: p<0.05.

以上の結果より、催奇形性試験に関しては、母動物では 750mg/kg 群で一過性の活動性低下、吐  
出および立毛、また飼料摂取量、体重、体重増加量、カーカス重量の低下がみられた。200mg/kg  
群で飼料摂取量および体重増加量の低下がみられたことから、母動物の無毒性量は 30mg/kg であ  
った。また、胎児動物では 750mg/kg 群で母動物毒性に随伴した体重低下と化骨遅延がみられた  
ことから、無毒性量は 200mg/kg であると考えられた。

最高投与量である 750mg/kg でも胎児に対して催奇形性は認められなかった。

また、胎児の胸腺重量に影響がなく、出生前の胸腺の発育に影響はみられなかった。

表 1. 親動物と胎児動物の観察結果

投与量(mg/kg/day)		0	5	30	200	750		
1群当たりの動物数		24	24	24	24	24		
親動物	死亡数	0	0	0	0	1 <sup>b</sup>		
	一般症状	活動性低下	0	0	0	0	17	
		立毛	0	0	0	0	2	
		吐出	0	0	0	0	2	
	体重 <sup>a,d</sup>					↓↓		
	体重増加量 <sup>a,d</sup>				↓↓	↓↓		
	飼料摂取量 <sup>a,d</sup>				↓↓ (一過性)	↓↓		
	妊娠率(%)	22/24(92)	23/24(96)	23/24(96)	22/24(92)	22/23(96)		
	全胚吸収母動物数 <sup>f</sup>	0	0	0	0	0		
	生存胎児を持つ母動物数 <sup>f</sup>	22	23	23	22	22		
動物	着床所見 (/腹)	黄体数 <sup>d</sup>	15.5	14.7	15.0	16.0	15.4	
		着床数 <sup>d</sup>	14.5	13.5	14.4	14.9	14.3	
		着床前損失(%) <sup>k</sup>	7.1	8.3	3.5	6.7	9.3	
		着床後損失(%) <sup>k</sup>	3.3	3.1	2.9	2.2	2.8	
		早期吸収胚数 <sup>k</sup>	11	9	10	6	9	
		後期吸収胚数 <sup>k</sup>	0	0	0	1	0	
		生存胎児数 <sup>k</sup>	309	302	322	321	305	
	死亡胎児数	0	0	0	0	0		
	妊娠子宮重量(g) <sup>d</sup>	99.0	93.7	98.3	102.6	90.2		
	カーカス重量(g) <sup>d</sup>	261.1	265.2	260.2	252.2	245.1↓↓		
胎児動物	性比(雄%) <sup>f</sup>	雄 <sup>d</sup>	51.1	43.0	48.1	53.6	47.2	
		雌 <sup>d</sup>	5.4	5.4	5.3	5.3	4.9↓↓	
	外表検査	奇形胎児発生率(%)	1/309(0.3)	0/302(0)	2/322(0.6)	0/321(0)	0/305(0)	
		腹発生率(%)	1/22(4.5)	0/23(0)	2/23(8.7)	0/22(0)	0/22(0)	
	内臓検査	矮小児	1	0	2	0	0	
		無顎症	0	0	1	0	0	
	動物	胎児発生率(%) <sup>c</sup>	胎児発生率(%) <sup>c</sup>	4/148(2.7)	10/146(6.8)	9/156(5.8)	6/155(3.9)	10/148(6.8)
			腹発生率(%) <sup>c</sup>	4/22(18.2)	8/23(34.8)	7/23(30.4)	5/22(22.7)	9/21(42.9)
		臓器	奇形:横隔膜ヘルニア	0	0	0	0	1
			異常:胸腔内血液貯留	0	0	1	0	0
腹腔内血性液貯留			1	0	0	0	1	
腎盂拡張			2	0	0	0	2	
腎出血			0	0	1	0	0	
変異:胸腺頸部残留	0	7*	6	4	5			
肝副葉	1	3	1	2	3			

a:未妊娠動物および全胚吸収動物を除く

b:毒性症状がみられたため交尾後9日目に屠殺

c:奇形、異常、変異の合計

f:Fisher's exact test (\*;p<0.05)

d:Dunnett test (↑↓:p<0.05、↑↑↓↓:p<0.01)

k:Dunn test

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。

投与量(mg/kg/day)		0	5	30	200	750
胎	奇形胎児発生率(%)	0/154(0)	0/150(0)	1/158(0.6)	0/166(0)	0/150(0)
	腹発生率(%)	0/21(0)	0/22(0)	1/22(4.5)	0/22(0)	0/21(0)
骨 <sup>f</sup>	下顎骨未化骨	0	0	1	0	0
	恥骨未化骨	0	0	1	0	0
児	異常胎児発生率(%)	23/154(14.9)	14/150(9.3)	16/158(10.1)	12/166(7.2)	40/150(26.7)
	腹発生率(%)	9/21(42.9)	10/22(45.5)	9/22(40.9)	9/22(40.9)	17/21(81.0)
骨 <sup>f</sup>	第1胸骨二分	0	0	1	0	0
	第3~6胸骨未化骨	0	0	1	0	0
格	第1胸骨非対称	3	0	3	1	3
	第1,2胸骨癒合	3	2	2	0	3
動	第2胸骨二分	1	0	1	1	1
	第2胸骨非対称	2	0	1	1	3
物	第3胸骨二分	1	0	1	0	0
	第3胸骨非対称	3	1	1	1	1
格	第4胸骨二分	1	0	1	0	0
	第4胸骨非対称	3	2	3	2	3
動	第4,5胸骨癒合	0	0	0	0	2
	第5胸骨二分	0	0	1	0	1
物	第5胸骨非対称	10	8	6	4	11
	第6胸骨非対称	4	3	2	3	11
格	第6胸骨二分	1	0	0	0	0
	後頭骨化骨不整	3	0	2	2	12*
動	後頭骨未化骨	0	0	1	0	0
	後頭骨泉門拡張	1	1	0	0	1
物	第1中手骨未化骨	0	0	1	0	0
	第5中手骨未化骨	2	0	1	1	3
格	第5中手骨化骨不全	0	0	0	1	2
	第4中足骨未化骨	0	0	1	0	0
動	第5中足骨未化骨	0	0	1	0	0
	第5中足骨化骨不全	1	0	0	0	0
物	胸椎椎体二分	3	1	0	1	1
	胸椎椎体化骨不整	1	0	0	0	0
査	変異胎児発生率(%)	154/154(100)	150/150(100)	158/158(100)	166/166(100)	40/150(26.7)
	腹発生率(%)	21/21(100)	22/22(100)	22/22(100)	22/22(100)	21/21(100)
査	第1胸骨欠損	3	1	1	1	2
	第2胸骨化骨不全	1	0	0	0	1
査	第5胸骨化骨不全	0	0	1	0	10**
	第5胸骨未化骨	1	0	0	0	1
査	第6胸骨化骨不全	1	0	0	1	0
	第6胸骨未化骨	1	0	0	0	0
査	後肢踵骨未化骨	146	139	145	157	149
	後肢踵骨化骨不全	1	2	1	1	0
査	第1中足骨未化骨	15	31*	24	16	51**
	第1中足骨化骨不全	6	6	6	5	2

f: Fisher's exact test \*;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。

投与量(mg/kg/day)		0	5	30	200	750	
胎	骨 <sup>f</sup>	頸椎椎体未化骨	152	148	157	164	150
		頸椎椎体化骨不全	47	39	35	39	35
		頸椎椎体 2 分	9	10	13	9	3
		亜鈴型頸椎椎体	2	0	2	7	0
		胸椎椎体未化骨	0	0	1	0	0
		亜鈴型胸椎椎体	6	1	5	1	6
		第 13 肋骨短小	13	5	4*	21	27**
		第 13 肋骨未化骨	2	0	1	2	4
		前第 1 指末節骨未化骨	1	1	1	0	2
		前第 2 指基節骨未化骨	8	12	7	6	27**
児	格	前第 2 指基節骨化骨不全	1	4	5	8	8
		前第 2 指末節骨未化骨	0	1	1	0	1
		前第 2 指末節骨化骨不全	1	0	0	0	0
		前第 3 指基節骨未化骨	2	0	1	1	1
		前第 3 指末節骨未化骨	0	0	1	0	0
		前第 3 指末節骨化骨不全	1	0	0	0	0
		前第 3 指基節骨化骨不全	0	0	0	0	1
		前第 4 指基節骨未化骨	2	0	1	2	5
		前第 4 指末節骨未化骨	0	0	1	0	0
		前第 4 指末節骨化骨不全	1	0	0	0	0
動	検	前第 4 指基節骨化骨不全	0	0	0	0	2
		前第 5 指基節骨未化骨	15	19	11	15	41**
		前第 5 指基節骨化骨不全	7	3	8	12	12
		前第 5 指末節骨未化骨	2	2	1	0	1
		後第 1 指末節骨化骨不全	2	1	4	2	9*
		後第 2 指基節骨未化骨	0	0	1	0	0
		後第 1 指末節骨未化骨	2	0	0	0	1
		後第 2 指基節骨未化骨	61	66	65	69	118**
		後第 2 指末節骨化骨不全	2	1	4	3	9*
		後第 2 指末節骨未化骨	1	0	1	0	0
物	査	後第 2 指基節骨化骨不全	17	11	11	14	17
		後第 3 指基節骨未化骨	46	56	48	57	96**
		後第 3 指末節骨化骨不全	2	1	4	2	10**
		後第 3 指末節骨未化骨	1	0	1	0	0
		後第 3 指基節骨化骨不全	19	7	12	15	13
		後第 4 指基節骨未化骨	46	53	52	66	97**
		後第 4 指末節骨化骨不全	2	1	4	2	10*
		後第 4 指末節骨未化骨	1	0	1	0	0
		後第 4 指基節骨化骨不全	11	6	14	14	13
		後第 5 指基節骨未化骨	92	85	100	94	138**
後第 5 指末節骨化骨不全	2	1	4	2	8		
後第 5 指末節骨未化骨	1	0	1	0	1		
後第 5 指基節骨化骨不全	13	10	12	17	4		

f: Fisher's exact test \*;p<0.05 \*\*;p<0.01

6) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No.T-17)

試験機関：チバガイギー社(スイス国)

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度： %

試験動物：Russian (Chbb:HM)種妊娠ウサギ (試験開始時3か月齢) 1群 19匹

試験期間：1995年8月7日～1995年11月14日

投与期間 13日間 (妊娠7日～19日)

投与方法：同系の雄動物から採取した精液を用いて、人工授精を行った。人工授精をした日を妊娠0日とした。検体を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に混ぜ、0、5、15、50および150mg/kgの用量で、妊娠7日目から19日目までの13日間、毎日1回強制経口投与した(4ml/kg)。

[投与量の設定]

試験項目：

親動物；一般状態および生死について毎日観察し、体重を毎日測定した。飼料摂取量は妊娠4、7、12、16、20、24および29日に測定した。妊娠29日に帝王切開を行い、肉眼的病理検査を実施し、黄体数、着床数、妊娠子宮重量、早期・後期吸収胚数、流産数、生存および死亡胎児数を調べた。

生存胎児；体重を測定し、性を判定した。外表、内臓および骨格検査を実施し、奇形、異常および変異を調べた。

結果：概要を表に示す。

[親動物]

150mg/kg 群で会陰部又は膣からの血液様分泌物がみられ(15例)、そのうち顕著な体重減少がみられた1例が死亡し、さらに膣から血液様分泌物がみられた1例を瀕死期屠殺し、会陰部に血液様分泌物が観察され、体重減少がみられた1例を屠殺した。

体重変化は、150mg/kg 群において投与期間中(7～19日)ならびにその後29日まで平均体重の低下がみられ、その結果、7～29日までの体重増加量が減少した。50mg/kg 群では、投与期間中(7～19日)の体重増加量に減少がみられた。

飼料摂取量は、150mg/kg 群で7～20日に、50mg/kg 群で7～16日に減少がみられた。

150mg/kg 群で早期吸収胚数が増加し、着床後胚損失率の増加がみられた。これは、母動物3匹の全胚吸収に起因するものであり、投与に関連したものと考えられた。

剖検において、子宮内出血性内容物が死亡又は計画屠殺前に屠殺した母動物3匹(150mg/kg 群)に認められた。



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。

[胎児動物]

死亡又は流産した胎児はなかった。150mg/kg 群の胎児体重は雌雄ともに対照群と比較して減少しており、投与に起因した母動物毒性によるものであった。外表および内臓所見には投与の影響は認められなかった。骨格異常として 150mg/kg 群で第 3 および 4 胸骨癒合に増加が、変異として 150mg/kg 群で第 5 指中節骨未化骨に増加がみられ、投与による母動物毒性に関連した化骨遅延と考えられた。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与した場合の影響として親動物の 150mg/kg 群で死亡、体重、飼料摂取量、体重増加量の減少、また、早期吸収胚数および着床後胚損失率の増加がみられた。50mg/kg 群で飼料摂取量と体重増加量の減少がみられた。胎児動物では、150mg/kg 群で母動物毒性に随伴する胎児体重の減少および軽微な骨格異常と変異が認められた。

従って、無毒性量は親動物で 15mg/kg、胎児で 50mg/kg であった。

最高投与量である 150mg/kg でも胎児に対して催奇形性は認められなかった。

表 1. 親動物と胎児動物の観察結果

投与量(mg/kg/day)		0	5	15	50	150		
1群当たりの動物数		19	19	19	19	19		
親	死亡数	0	0	0	0	3 <sup>a</sup>		
	一般状態					膈血様液 <sup>b</sup> 会陰部出血 <sup>c</sup>		
	体重 <sup>d</sup>					減少 <sup>e</sup>		
	体重増加量 <sup>d</sup>				減少 <sup>e</sup>	減少 <sup>e</sup>		
	摂餌量				減少↓↓	減少↓↓		
	妊娠動物数 <sup>f</sup> (%)	15/19(79)	19/19(100)	19/19(100)	19/19(100)	18/19(95)		
	全胚吸収母動物数 <sup>f</sup>	0	0	0	1	3		
	生存胎児を持つ母動物数 <sup>f</sup>	15	19	19	18	12		
	動物見	着床	黄体数 <sup>d</sup>	4.7	5.4	5.9	5.4	5.4
			着床数 <sup>d</sup>	6.5	5.9	6.4	6.5	5.8
所		着床前胚損失(%) <sup>k</sup>	32.6	23.1	17.5	23.7	25.1	
		着床後胚損失(%) <sup>k</sup>	21.0	6.3	9.9	16.3	45.6 <sup>e</sup>	
		早期吸収胚数 <sup>k</sup>	1.0	0.3	0.5	0.6	2.4 <sup>e</sup>	
		後期吸収胚数 <sup>k</sup>	0.0	0.0	0.1	0.2	0.0	
(/腹)		生存胎児数 <sup>k</sup>	3.7	5.1	5.4	4.6	3.0	
		死亡胎児数	0	0	0	0	0	
妊娠子宮重量(g) <sup>d</sup>		226	303	316	294	210		
カーカス重量(g) <sup>d</sup>		2614	2695	2685	2659	2568		
剖検 <sup>f</sup>	子宮内出血性内容物	0	0	0	0	3		
	卵巣膿胞	0	0	0	0	1		
	膈出血	0	0	0	0	1		
胎児動物	性比(雄%) <sup>f</sup>		56.4	49.5	45.1	53.5	48.9	
	体重(g)	雄 <sup>d</sup>	44.4	41.7	43.0	42.2	38.8↓↓	
		雌 <sup>d</sup>	41.8	40.9	40.8	41.1	36.6↓	
	外表検査 <sup>f</sup>	胎児発生数(%)	0/55(0)	1/97(1.0)	2/102(2.0)	0/88(0)	1/45(2.2)	
		腹発生数(%)	0/15(0)	1/19(5.3)	2/19(10.5)	0/18(0)	1/12(8.3)	
		異常：前肢位置異常	0	1	2	0	1	
	内臓検査 <sup>f</sup>	胎児発生数(%)	1/55(1.8)	7/97(7.2)	1/102(1.0)	2/88(2.3)	3/45(6.7)	
		腹発生数(%)	1/15(6.7)	4/19(21.1)	1/19(5.3)	2/18(11.1)	3/12(25.0)	
		奇形：横隔膜ヘルニア	0	0	0	1	0	
		胆嚢無形成	0	1	0	0	0	
腎臓無形成		1	0	0	0	0		
尿管無形成		1	0	0	0	0		
異常：小胆嚢		0	6	1	0	3		
精巣発育不全	0	0	0	1	0			

a:途中死亡1例、屠殺2例、b:2例(途中死亡動物1例、屠殺1例)、c:13例

e:統計学的有意差はないが投与の影響と判断された

f: Fisher's exact test

d: Dunnett test (↑↓:p<0.05、↑↑↓↓:p<0.01)

k: Dunn test

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。

投与量(mg/kg/day)		0	5	15	50	150	
1群当たりの動物数		15	19	19	18	12	
胎 児 動 物	骨 <sup>f</sup>	異常胎児発生数(%)	8/55(14.5)	9/97(9.3)	7/102(6.9)	5/88(5.7)	11/45(24.4)
		腹発生数(%)	4/15(26.7)	7/19(36.8)	6/19(31.6)	5/18(27.8)	6/12(50.0)
	骨 格	第1胸骨断片化	0	3	0	0	0
		第1胸骨非対称	0	0	1	0	0
		第2,3胸骨癒合	0	0	1	0	3
		第3,4胸骨癒合	0	0	2	1	5*
		第4,5胸骨癒合	1	0	3	1	2
		第4胸骨非対称	0	0	2	0	2
		第5胸骨非対称	0	0	1	1	2
		第5胸骨二分	1	0	0	0	0
		第6胸骨断片化	0	0	0	0	1
		第6胸骨非対称	0	0	1	0	0
		肩帯肩甲骨化骨不整	4	0*	0*	0*	1
		肩帯鎖骨肥厚	0	1	0	0	0
		胸椎椎体変位	0	1	0	0	0
		尾椎椎体癒合	0	3	0	0	2
	動 物	尾椎椎体変位	1	1	3	2	2
		尾椎椎体非対称	1	0	0	0	0
		尾椎椎体断片化	0	1	0	0	0
		変異胎児発生数(%)	39/55(70.9)	76/97(78.4)	81/102(79.4)	70/88(79.5)	34/45(75.6)
検 査	腹発生数(%)	15/15(100)	19/19(100)	19/19(100)	18/18(100)	11/12(91.7)	
	第1胸骨化骨不全	0	1	0	0	0	
	第5胸骨化骨不全	25	40	50	41	12	
	第5胸骨未化骨	4	15	9	8	10	
	頭蓋骨縫合	0	1	0	0	0	
	頭頂骨細穴	2	0	3	2	0	
	前頂骨細穴	0	1	0	0	0	
	頭頂骨穴	0	1	1	0	0	
	頸椎椎弓未化骨	0	1	0	0	0	
	尾椎椎体過剰	10	16	16	14	7	
	尾椎椎体未化骨	3	20	30	17	9	
	尾椎椎体化骨不全	8	8	14	8	4	
	第13肋骨過剰	2	1	3	3	3	
	肋骨短小	1	1	0	0	0	
	肋骨二分	0	0	1	0	0	
	前第5指中節骨化骨不全	2	5	0	1	5	
前第5指中節骨未化骨	0	1	0	0	4*		

f: Fisher's exact test ;p<0.05