

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 ヶ月間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (資料 No.T-15)

試験機関：チバガイギー社 (米国)

報告書作成年：1992 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：SD系 Cri：CD (SD) Brラット、開始時約6週齢、

開始時体重；雄146.1～257.2g、雌115.8～203.6g

1群雌雄各80 (10～10000ppm群) ～90匹 (対照群および20000ppm群)

投与後52週時に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。対照群および20000ppm群の雌雄各10匹は52週時に検体投与を中止し、4週間の回復試験に供した。

残りの各群雌雄各70匹のうち雌雄各20匹について慢性毒性を評価し、50匹について発がん性を評価した。

試験期間：104週間 (1988年10月28日～1990年11月16日)

中間屠殺日：1989年11月3～7日

回復試験：4週間 (1989年11月1日～1989年12月1日)

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、10、100、3000、10000および20000ppmの濃度で飼料に混入し、104週間にわたり随時摂食させた。検体を混入した飼料の調製頻度は安定性試験の結果に基づいて決定した。

試験項目および結果：

死亡率；毎日 (平日は午前および午後) 観察した。

表1に示すように、20000ppm 群雄で統計学的有意な生存率の増加がみられたが、試験期間中の体重増加抑制によるものと考えられた。

表 1. 生存率

投与量 (ppm)	雄		雌	
	生存数	生存率 (%)	生存数	生存率 (%)
0	28/70	40	18/70	26
10	19/70	27	30/70	43
100	20/70	29	24/70	34
3000	19/70	27	27/70	39
10000	26/70	37	30/70	43
20000	37/70	53*	23/70	32

Mantel の検定、* : P<0.05

動物数は中間屠殺および回復試験動物を除く

一般状態 ; 毎日観察した。

血膿様流涙、脱水症状、削瘦等の症状が対照群を含む全群にみられたが、散発的であり、かつその発現頻度および重度に用量相関性がみられないことから、投与に関連のないものと考えられた。

身体検査/聴覚検査 ; 投与開始前、投与後 13 週、26 週、39 週、51 週、56/57 週 (回復試験の動物)、65 週、77/78 週、91 週および 103 週時に、全動物を対象として行った。いずれの投与群においても、試験期間を通じて異常は認められなかった。

触診による腫瘍の検査 ; 投与開始後 9 ヶ月間は 4 週間に 1 回、その後は 2 週間に 1 回および最終屠殺前 (102 週時から) に、全生存動物を対象として検査した。投与に起因すると思われる腫瘍の発現頻度の増加は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与後 13 週間は毎週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、全生存動物を対象として体重を測定した。

表 2 に投与期間中の体重変化を示す。

20000ppm 群では、雌雄とも平均体重および体重増加量に投与に関連した減少が認められた。すなわち、雄では試験開始後 7 日目から 588 日目まで、雌では試験開始後 7 日目から 560 日目までの投与期間中の平均体重が対照群と比較して有意に低下した。雄ではその後も体重増加の抑制傾向がみられたが、雌の試験終了時の体重は対照群と同等であった。体重増加量も、雄では試験 7~21, 35~70, 84~196 および 252 日目で、雌では 7~560 日目で有意に低下し、その後も有意差はみられなかったものの依然として低かった。

回復試験群では、20000ppm 群雄の体重は 52 週投与後の回復期間中に対照群と同等まで回復したが、雌では 4 週間の回復期間終了時でも体重抑制が認められ、回復はみられなかった。

その他の投与群でも変動がみられたが、散発的であり、また用量相関性がなく、投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 2. 体重変化

投与量 (ppm)	投与期間中の体重変化					
	雄			雌		
	体重 (g)		増加量(g)	体重 (g)		増加量(g)
	投与前	105 週時	(%)	投与前	105 週時	(%)
0	206.9	796.0	589.1 (100.0)	160.7	523.5	362.8 (100.0)
10	207.3	811.2	603.9 (102.5)	159.1	561.1	402.0 (110.8)
100	204.1	776.8	572.7 (97.2)	158.4	520.1	361.7 (99.7)
3000	203.2	804.3	601.1 (102.0)	156.4	577.3	420.9 (116.0)
10000	204.7	760.8	556.1 (94.4)	156.3	533.4	377.1 (103.9)
20000	200.9	724.5	523.6 (88.9)	159.6	513.4	353.8 (97.5)

() 内の数値は対照群に対する変動率の比 (%)

飼料摂取量 ; 投与開始前、投与後 13 週間は毎週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、全生存動物を対象として摂餌量を測定した。

20000ppm 群では検体投与に関連した摂餌量の減少が認められた。雄では投与開始後 6 ヶ月間にわたってほぼ一貫して減少し、その後は散発的な減少が認められた。雌では投与開始後 7 日目から 476 日目にかけてある程度一貫して減少し、その後は回復がみられたものの、試験終了まで対照群と比較して低かった。雌雄とも回復試験中に対照群とほぼ同等の摂餌量が認められたので、投与期間中の摂餌量の減少は可逆的と思われる。

その他の投与群では平均飼料摂餌量に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は表 3 の通りであった。

表 3. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		10	300	3000	10000	20000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.38	3.87	115.64	392.65	805.66
	雌	0.49	4.88	147.40	494.04	1053.99

摂水量 ; 投与後 25 週、50/51 週、55 週 (回復試験の動物)、79 週および 101 週時に、各群雌雄各 10 匹の摂水量を測定した。

投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始前の予備群の動物雌雄各 10 匹および投与後 26 週、52 週、56 週 (回復試験の動物)、78 週および 104 週時に慢性毒性試験群の各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈叢より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、総白血球数、白血球百分比、血小板数、網赤血球数 (対照群および 20000ppm 群の血液学的検査対象動物の 50%の動物)、ハインツ小体 (網赤血球数の場合と同様に対照群および 20000ppm 群のみ)、プロトロンビン時間、赤血球形態
対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

有意差のみられた変化は一過性であり、系統的な変化が認められないこと、雌雄のいずれか一方でのみ認められること、ほとんどの値が背景データの範囲内にあること、また同一系統のラットを用いた 13 週間亜急性経口毒性試験 (資料 No-T-09) で同様な変化が認められなかったことから、投与に起因した変化ではないと考えられる。

表 4. 血液学的検査

検査 時期	性 別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	10	100	3000	10000	20000	10	100	3000	10000	20000
26 週	ヘモグロビン濃度				↑107	↑107					
	プロトロンビン時間							↑106		↑↑112	↑↑111
52 週	総白血球数	↑139				↑120					
	ヘマトクリット値				↑106						
	赤血球数					↑105			↓↓ 87		
	プロトロンビン時間					↑↑107					
	好中球比							↓ 63			
56 週	単球比	/	/	/	/	↑↑196	/	/	/	/	
回復試験	好酸球比	/	/	/	/		/	/	/	/	↑↑648
78 週	赤血球数									↓ 81	
	血小板数										↑119
	単球比							↓↓ 44		↓ 52	
	プロトロンビン時間									↑108	↑107

Dunnett の検定、↑↓ : 0.01 < P < 0.05、↑↑↓↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

血液生化学的検査 ; 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

SGOT、SGPT、総タンパク、アルブミン、A/G 比、総ビリルビン、BUN、グルコース、コレステロール、クレアチニン、γ-GT、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ (ALP)、LDH、クレアチニンホスフォキナーゼ (CPK)、カルシウム、塩素、無機リン、カリウム、ナトリウム

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。
有意差のみられた変化は明瞭な用量相関性がみられないこと、個体値のほとんどが対照群の変動の範囲内にあること、発現が散発的であること、雌雄のいずれか一方のみで認められたこと、または回復試験期間中でのみ認められた変化であることから、投与に起因するものとは考えなかった。

表 5. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		10	100	3000	10000	20000	10	100	3000	10000	20000
26 週	クレアチニン		↑ 168	↑↑197	↑ 164	↑↑ 165					
	CPK				↓ 63						
	γ-GT			↓ 43	↓↓ 26	↓ 41					
	コレステロール									↓ 71	
	塩素				↓ 97						
	無機リン			↓ 88				↓ 81			
	ナトリウム										↑↑ 102
52 週	γ-GT										↑↑ 2534
	無機リン			↓ 91							
	カリウム				↓↓ 93						
56 週 回復 試験	γ-GT	/	/	/	/	↑↑5500	/	/	/	/	
	BUN	/	/	/	/		/	/	/	/	↑ 118
	総ビリルビン	/	/	/	/		/	/	/	/	↓ 66
	塩素	/	/	/	/	↓ 98	/	/	/	/	
	ナトリウム	/	/	/	/	↓ 99	/	/	/	/	
	無機リン	/	/	/	/		/	/	/	/	↓ 88
78 週	BUN				↑ 157	↑ 123					
	塩素							↑ 105		↑↑ 106	
	ナトリウム							↑ 102			
104 週	トリグリセリド				↑ 190						
	γ-GT										↑ 600
	塩素				↓↓ 96						
	ナトリウム				↓↓ 97						
	カリウム							↓ 89			
	カルシウム										↑ 105

Dunnett の検定、↑↓ : $0.01 < P \leq 0.05$ 、↑↑↓↓ : $P \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

尿検査 ; 投与後 27 週、51 週、56 週 (回復試験の動物)、78 週および 104 週時に血液学的検査と同一動物群のうちから各群雌雄各 10 匹から採取した尿について、以下の項目を検査した。

外観、尿量*、比重、pH、蛋白、ビリルビン、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣

* : 尿量は摂水量検査と同時期に、同じ動物を用いて実施した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

試験期間を通じて、10000ppm 以上の投与群の動物で尿 pH の低下が認められた。この所見は 4 週間の混餌投与による用量設定試験および 13 週間の亜急性毒性試験 (資料 No.T-09) でも認められた。回復試験中には、20000ppm 群雌雄とも尿 pH の変化が認められなかったため、この変化は可逆的と考えられる。3000ppm 群雌で尿 pH の軽度低下がみられたが、変動幅も小さく、51 週の検査時のみに認められ、一過性の変化であった。また、これに関連した病理組織所見も認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられる。

その他にみられた変化は用量相関性がみられず、また散発的であることから投与に関連した変化ではないと考えられた。

表 6. 尿検査

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	10	100	3000	10000	20000	10	100	3000	10000	20000
27 週	pH				↓↓ 90	↓↓ 78				↓↓ 86	↓↓ 81
	尿量									↓ 56	
51 週	pH					↓↓ 80			↓ 89	↓↓ 84	↓↓ 82
	尿量						↑133			↓ 67	
	比重									↑↑103	
56 週 (回復試験)	尿量	/	/	/	/	↑128	/	/	/	/	
78 週	pH				↓↓ 89	↓↓ 86				↓↓ 86	↓↓ 78
104 週	比重							↑↑101		↑↑101	↑↑101
	pH				↓↓ 87	↓↓ 84				↓↓ 81	↓↓ 78

Dunnnett の検定、↑↓:0.01<P<0.05、↑↑↓↓: P<0.01 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

眼科学的検査 ; 投与開始前2週時、投与後51週時（中間屠殺動物）および102/103週時（対照群および20000ppm群）に検査した。
投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量 ; 52週時の中間屠殺、56週時の回復試験終了時および104週時の最終屠殺時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および脳重比を算出した。

体重（放血前）、副腎、脳（脳幹を含む）、心、腎、肝、肺、卵巣、脾、精巣、胸腺

統計学的有意差の認められた項目を表7に示す。

雄では、20000ppm群（104週時）で心の実重量および脳重比、並びに腎の脳重比に減少が認められた。

雌では、52週時の中間屠殺動物および56週時の回復試験動物の20000ppm群に統計学的有意な変化がみられた。52週時にみられた肝および肺の体重比の増加、並びに56週時にみられた脳、心、腎の体重比の増加は最終体重の減少がみられたこと、およびそれぞれの実重量に変動が認められなかったことから、体重減少に起因したものと考えられる。また、回復期間後の56週時にみられた脳、心、腎の体重比の増加は52週時に同様の変化が認められなかった。

56週時にみられた肝および肺の実重量と脳重比の減少はそれぞれの個別別値は対照群の値の範囲内にあった。

104週時に10ppm群の肝の実重量および脳重比の増加がみられたが、変動幅が小さく、個別別値のほとんどが対照群の値の範囲内にあり、用量相関性も認められなかったことから投与に関連したものとは考えられなかった。

1000ppm以下の用量では、雌雄とも投与に関連した変化は認められなかった。

表 7. 臓器重量

検査 時期	性別		雄					雌					
	投与量 (ppm)		10	100	3000	10000	20000	10	100	3000	10000	20000	
52 週	体重											(82) ^a	
	肝臓	体重比										↑↑119	
	肺	体重比										↑122	
56 週 (回復 試験)	体重		/	/	/	/	/	/	/	/	/	↓ 79	
	脳	体重比	/	/	/	/	/	/	/	/	/	↑124	
	心臓	体重比	/	/	/	/	/	/	/	/	/	↑119	
	腎臓	体重比	/	/	/	/	/	/	/	/	/	↑117	
	肝臓	実重量	/	/	/	/	/	/	/	/	/	↓ 83	
		脳重比	/	/	/	/	/	/	/	/	/	↓ 84	
	肺	実重量	/	/	/	/	/	/	/	/	/	↓ 90	
		脳重比	/	/	/	/	/	/	/	/	/	↓ 92	
104 週	心臓	実重量					↓ 90						
		脳重比					↓↓ 88						
	腎臓	脳重比					↓ 82						
	肝臓	実重量									↑117		
		脳重比									↑117		

Dunnett の検定、↑↓ : 0.01 < P < 0.05、↑↑↓↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

^a : 統計学的に有意ではないが、減少傾向がみられた

肉眼的病理検査 ; 途中死亡動物、切迫屠殺動物、中間屠殺および試験終了時の全動物について、剖検を実施した。
投与に関連した所見は認められなかった。

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

副腎、大動脈、脳（大脳皮質、小脳皮質、髄質/脳橋）、食道、眼および視神経、卵巣、卵管、子宮、膣、乳腺（雌）、乳腺部位（雄）、骨髄および関節を含む大腿骨、ハーダー氏腺、心、腎、外眼窩涙腺、大腸（盲腸、結腸、直腸）、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜、下顎）、精巣上部、前立腺、精のう、精巣、腓、坐骨神経、下垂体、唾液腺（下顎）、骨格筋（大腿）、皮膚（腹部乳腺部）、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄（頸部、腰部、胸部）、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃（胃、前胃）、胸腺部位、上皮小体を含む甲状腺、舌、気管、膀胱、全肉眼的病変部および組織腫瘍

<非腫瘍性病変>

認められた非腫瘍性病変を表 8 に示す。

52 週屠殺動物

20000ppm 群雄で尿細管上皮に硝子滴沈着の発現頻度の増加と病変の程度に増強が認められた。しかし、回復期間後には頻度も低く、消失し、可逆的変化であった（表 9）。

20000ppm 群雌雄および 10000ppm 群雌で、尿細管上皮に軽度な色素沈着（褐色）が認められたが、この変化は回復期間後の雄ではみられず、雌で 2/10 例（20000ppm）と頻度も低く、可逆性の変化と考えられた（表 9）。

また、104 週屠殺動物および途中死亡動物では、尿細管上皮の色素沈着は認められず、硝子滴沈着も散発的な発現であった。

表 8. 主な非腫瘍性病変

時期	性別	雄						雌					
		投与量 (ppm)						投与量 (ppm)					
		0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
	(検査動物数)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
52 週 時 中 間 屠 殺	胃：潰瘍	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝：空胞化	5	1	3	2	3	5	4	1	2	2	4	2
	変異細胞巣	0	1	2	1	0	2	1	2	2	4	1	1
	胆管増生	4	4	2	5	1	2	2	2	0	4	2	5
	小葉中間体の脂肪変性	0	1	2	0	2	0	1	1	2	0	1	1
	膵：腺房細胞の萎縮	2	5	2	0	4	2	0	1	0	1	0	0
	限局性の腺房細胞肥大	0	1	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0
	精巣：萎縮	0	2	1	2	0	1	-	-	-	-	-	-
	精巣上体：精子低形成	0	1	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
	前立腺：亜急性化膿性炎症	0	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
	子宮：嚢胞	-	-	-	-	-	-	2	1	0	0	1	4
	心：慢性心筋炎	6	5	5	7	6	6	1	0	3	1	1	4
	脳：水頭症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎：色素沈着	0	0	0	0	0	2 ⁺	0	0	0	0	1	7 ^{**++}
	硝子滴沈着	3	1	4	2	5	7 ⁺	1	1	0	1	2	0
	拡張	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
	腎症（加齢性）	7	8	9	8	9	6	4	6	4	6	7	6
	慢性腎炎	0	2	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	胸腺：上皮過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0
	下垂体：限局性過形成	1	1	3	3	0	2	3	0	3	2	2	0
	甲状腺：限局性C細胞過形成	0	0	1	0	0	0	1	0	0	3	0	0
	限局性ろ胞上皮過形成	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎：限局性の髓質過形成	2	0	0	0	3	1	1	1	0	0	0	0
	皮質肥大/嚢胞変性	0	0	0	0	0	1	3	3	7	5	6	2
	皮膚：慢性化膿性炎症	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺部：嚢胞状過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	5	3	4	2	
乳腺嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	0	1	
	(検査動物数)	(10)					(10)	(10)				(10)	
回 復 群	肝：変異細胞巣	1	-	-	-	-	1	2	-	-	-	-	0
	空胞化	4	-	-	-	-	4	1	-	-	-	-	1
	胆管増生	1	-	-	-	-	5	2	-	-	-	-	0
	小葉中間体の脂肪変性	0	-	-	-	-	0	3	-	-	-	-	0
	膵：腺房細胞萎縮	1	-	-	-	-	2	0	-	-	-	-	0
	限局性の島細胞過形成	1	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0
	限局性腺房細胞肥大	2	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0
	精巣：萎縮	0	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	限局性の間細胞過形成	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	精巣上体：精子肉芽腫	0	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
	急性化膿性炎症	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	上皮過形成	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	前立腺：亜急性リンパ球性炎症	0	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	子宮：拡張	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
	嚢胞	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	1
	心：慢性心筋炎	7	-	-	-	-	8	1	-	-	-	-	0
	脳：水頭症	1	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0
	視神経：神経膠症	0	-	-	-	-	0	1	-	-	-	-	0
	ワーラー変性	0	-	-	-	-	0	1	-	-	-	-	0
	腎：硝子滴沈着	1	-	-	-	-	2	0	-	-	-	-	2
	腎症（加齢性）	7	-	-	-	-	6	5	-	-	-	-	2
	色素沈着	0	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	2
	鉍質結石	2	-	-	-	-	0	2	-	-	-	-	0

Fisherの正確確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01

傾向検定 + : P<0.05, ** : P<0.01

時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
回復群	胸腺：上皮過形成	0	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	2
	下垂体：限局性過形成	2	-	-	-	-	1	4	-	-	-	-	2
	甲状腺：限局性C細胞過形成	1	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0
	副腎：限局性髓質過形成	1	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	0
	皮質肥大/嚢胞変性	0	-	-	-	-	0	7	-	-	-	-	5
	乳腺部：嚢胞状過形成	0	-	-	-	-	0	6	-	-	-	-	3
	乳腺嚢胞	0	-	-	-	-	0	1	-	-	-	-	3
	涙腺：化生	2	-	-	-	-	5	0	-	-	-	-	0
ハダ-氏腺：慢性化膿性炎症	1	-	-	-	-	0	3	-	-	-	-	2	
	(検査動物数)	(42)	(51)	(50)	(51)	(44)	(33)	(52)	(39)	(46)	(43)	(40)	(47)
死亡及び逼迫屠殺	食道：角化亢進	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	胃： 棘細胞増生	4	9	7	7	4	4	6	4	1	1	7	11 ⁺
	角化亢進	3	4	3	3	2	6	2	0	0	1	0	1
	浮腫	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	3	2
	潰瘍	11	15	15	12	14	10	11	10	9	5	10	8
	筋質沈着	6	6	8	5	1 [*]	0 [*]	1	1	0	2	1	0
	亜急性化膿性炎症	1	7	2	4	2	1	3	1	1	1	3	2
	上皮過形成	0	2	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0
	基底細胞過形成	1	2	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1
	肝： 毛細血管拡張	2	5	3	4	4	4	3	1	2	3	0	1
	変異細胞巢	4	6	7	3	4	5	9	9	12	9	7	10
	胆管増生	4	6	4	6	9	11 ⁺⁺	4	5	10 [*]	4	5	4
	嚢胞変性	9	18	11	6	6	1 [*]	0	1	1	0	2	1
	小葉中間体の脂肪変性	0	0	0	4 ⁺⁺	4 ⁺⁺	2 ⁺⁺	2	0	2	4	3	4
	髓外造血	2	0	5	1	2	0	3	4	2	2	2	0
	脂肪浸潤	10	6	9	6	10	6	10	7	12	12	15 [*]	9
	壊死	3	6	3	6	5	3	2	3	7	3	3	3
	脾： 結節性動脈周囲炎	1	1	6	2	0	0	2	2	2	0	2	0
	腺房細胞の萎縮	9	9	10	4	8	7	4	5	4	1	3	8
	限局性島細胞過形成	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
	限局性の腺房細胞肥大	1	2	1	0	2	0	0	1	4	1	2	1
	精巣： 結節性動脈周囲炎	11	10	12	5 [*]	5	0 ^{**}	-	-	-	-	-	-
	筋質沈着	1	4	5	0	2	1	-	-	-	-	-	-
	萎縮	19	12 [*]	23	22	13	11	-	-	-	-	-	-
	精子形成低下	0	1	0	2	1	3 ⁺	-	-	-	-	-	-
	限局性間細胞過形成	1	1	2	0	0	2	-	-	-	-	-	-
	精細管拡張	0	1	1	0	1	0	-	-	-	-	-	-
精巣上体：精子低形成	17	7 ^{**}	15	16	10	10	-	-	-	-	-	-	
精囊： 拡張	3	1	2	1	5	1	-	-	-	-	-	-	
亜急性化膿性炎症	2	2	4	4	1	0	-	-	-	-	-	-	
萎縮	15	9 [*]	13	12	9	12	-	-	-	-	-	-	
前立腺： 亜急性化膿性炎症	9	16	8	15	12	10	-	-	-	-	-	-	
慢性化膿性炎症	3	0	2	1	2	1	-	-	-	-	-	-	
慢性リンパ球性炎症	2	1	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-	
萎縮	8	1 ^{**}	11	7	4	8	-	-	-	-	-	-	
上皮過形成	0	2	2	2	0	1	-	-	-	-	-	-	
卵巣： 嚢胞	-	-	-	-	-	-	6	5	9	7	7	7	
間質過形成	-	-	-	-	-	-	2	0	1	1	1	3	
膈： 拡張	-	-	-	-	-	-	2	1	0	0	0	0	
亜急性化膿性炎症	-	-	-	-	-	-	2	1	2	3	2	1	
子宮頸部： 上皮過形成	-	-	-	-	-	-	0	0	2	1	0	2	
間質過形成	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1	1	0	

Fisherの正確確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01
 傾向検定 * : P<0.05, ** : P<0.01

時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
死 亡 及 び 切 迫 屠 殺	子宮：扁平上皮化生	-	-	-	-	-	-	4	5	5	6	4	2
	拡張	-	-	-	-	-	-	1	0	0	2	0	2
	腺拡張	-	-	-	-	-	-	9	11	6	9	8	11
	心：血栓	3	3	1	5	2	0	1	1	0	1	0	1
	鈣質沈着	3	4	5	3	2	3	0	0	0	0	1	0
	慢性心筋炎	35	41	40	41	33	24	26	19	21	18	22	25
	大動脈：鈣質沈着	4	6	9	5	0	1	1	0	0	1	2	0
	脳：出血	2	1	0	0	2	2	5	0	4	3	7	7 ⁺
	水頭症	6	9	12	15	15 [*]	2	21	21	28 [*]	25	20	16
	圧迫	7	12	12	12	15 [*]	4	19	22	23	22	15	24
	脊髄：ワーラー変性	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
	末梢神経：ワーラー変性	0	3	2	1	1	1	3	1	0	0	0	0
	脊髄神経：ワーラー変性	1	2	2	2	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺：肥大	1	3	2	5	4	1	0	0	0	1	1	0
	組織球症	3	3	4	2	2	3	2	2	2	1	1	1
	血管周囲の袖口様縁形成	7	6	4	7	6	3	9	3	2 [*]	4	2	4
	鈣質沈着	1	0	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0
	亜急性化膿性炎症	4	0 [*]	3	0 [*]	3	0	0	0	0	2	1	0
	細気管支/肺泡過形成	4	6	5	1	0	2	0	2	1	1	1	0
	腎：水腎症	1	2	1	1	2	0	5	5	4	3	6	1
	硝子滴沈着	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	嚢胞	3	2	2	2	1	3	1	1	1	1	0	0
	腎症（加齢性）	33	43	42	41	37	27	33	23	20 [*]	26	20	15 ^{**}
	腎盂腎炎	1	1	0	2	0	1	1	2	1	1	0	1
	鈣質沈着	0	0	0	1	0	0	4	4	3	0	0	1
	膀胱：拡張	0	1	1	1	1	2	2	0	1	0	1	0
	上皮過形成	1	4	0	2	0	2	1	1	0	1	0	0
	結石	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髄：顆粒球増生、好中球	7	5	4	2 [*]	7	8	11	6	6	6	10	5
	赤血球増生	7	3	10	2 [*]	3	2	4	5	6	4	2	8
	脾：造血	3	4	6	1	3	1	7	4	3	2	1	3
	赤血球増生	0	0	1	0	0	0	4	1	5	3	3	3
	色素沈着	0	0	0	0	0	0	2	3	2	0	0	3
	リンパ節：リンパ管拡張	2	3	5	2	3	1	1	0	0	0	0	2
	形質細胞浸潤	4	4	3	7	8	5	5	5	1	2	3	3
	赤血球貧食	3	4	2	1	0	2	0	1	4	2	2	3
	リンパ球増生	1	0	1	1	3	0	2	0	0	0	0	3
	胸腺：リンパ管拡張	0	0	0	0	0	0	2	3	0	2	2	5
	下垂体：嚢胞	0	4	4	1	2	2	1	1	0	2	1	0
	限局性過形成	7	7	6	7	5	4	1	0	2	2	0	2
	甲状腺：嚢胞状濾胞	3	0	2	2	1	4	1	0	2	0	0	0
	限局性C細胞過形成	1	7	2	1	6	2	7	7	6	2	2	2
	限局性ろ胞上皮過形成	2	1	1	4	0	0	0	0	0	0	1	0
	上皮小体：過形成	12	11	16	7	4 [*]	3 [*]	0	1	0	2	2	0
限局性過形成	3	1	2	4	1	2	1	1	3	1	0	2	
副腎：毛細血管拡張	0	0	0	2	2 ⁺	2 ⁺⁺	11	1 ^{**}	0 ^{**}	3 [*]	1 ^{**}	12	
限局性過形成	1	0	0	0	1	2	1	2	2	0	0	7 ⁺	
限局性髓質過形成	17	21	22	23	17	10	18	9	10	13	6 [*]	8 [*]	
限局性皮質過形成	1	4	7	5	3	0	2	4	3	2	2	3	
皮質肥大/嚢胞変性	9	8	9	15	6	3	32	30	34	29	35 ^{**}	24	
髓外造血	4	1	0 [*]	2	2	2	5	3	1	3	1	2	

Fisherの正確確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01
 傾向検定 + : P<0.05, ++ : P<0.01

時期	性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
		0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
死亡 及 び 切 迫 屠 殺	皮膚：膿瘍	1	2	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	封入体嚢胞	1	6	3	2	2	2	0	0	2	0	0	0
	亜急性化膿性炎症	0	1	2	3	1	1	1	0	0	1	1	1
	毛包無毛/萎縮	3	2	4	2	1	3	1	1	3	1	1	2
	足趾皮膚炎、増殖性/潰瘍性	2	3	3	12*	7	5	1	2	1	0	2	0
	乳腺部：嚢胞状過形成	9	8	4	6	7	7	14	9	4*	1**	4*	13
	乳腺嚢胞	0	2	0	0	2	1	4	2	4	5	6	10**
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0
	骨格筋：鈣質沈着	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	変性	3	5	4	4	3	6	2	1	0	0	1	1
	骨：線維性骨異栄養症	9	6	12	7	2*	2	0	1	0	2	3	0
	足趾皮膚炎、増殖性/潰瘍性	0	4	1	5*	2	3	3	1	1	0	1	1
	眼：角膜炎	8	4	7	5	5	5	1	0	1	2	2	1
白内障	5	3	6	5	5	2	2	1	4	2	0	0	
前眼房蓄膿	2	2	5	1	3	1	0	0	1	2	1	0	
ハグー氏腺：肥大	11	13	10	9	7	6	6	3	3	8	1	5	
	(検査動物数)	(28)	(19)	(20)	(19)	(26)	(37)	(18)	(30)	(24)	(27)	(30)	(23)
最 終 屠 殺	胃：棘細胞増生	0	1	1	0	3	1	1	2	0	0	1	2
	潰瘍	1	0	0	0	1	2	2	0	0	0	0	1
	鈣質沈着	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	亜急性化膿性炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	上皮過形成	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	基底細胞過形成	0	0	0	0	1	2*	1	1	0	1	3	0
	肝：毛細血管拡張	6	3	2	2	6	4	2	3	5	6	6	3
	変異細胞巣	15	7	10	7	10	13	7	12	10	9	12	9
	胆管増生	12	5	9	7	9	24*	7	4*	7	4	8	11
	嚢胞変性	8	11*	16**	11*	7	10	0	3	1	1	2	2
	小葉中間体の脂肪変性	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	1
	髓外造血	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	脂肪浸潤	0	2	1	1	1	0	1	3	0	0	3	4
	壊死	0	2	1	1	1	0	0	2	0	2	0	0
	脾：結節性動脈周囲炎	1	0	1	6	0	0	2	0	1	1	1	0
	腺房細胞の萎縮	9	2	4	5	8	7	3	5	2	3	3	3
	限局性島細胞過形成	1	2	0	0	0	1	0	1	1	1	1	0
	限局性の腺房細胞肥大	1	1	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0
	精巣：結節性動脈周囲炎	9	4	8	10	7	1**	-	-	-	-	-	-
	萎縮	6	8	8	7	6	8	-	-	-	-	-	-
	限局性間細胞過形成	0	1	0	1	2	2	-	-	-	-	-	-
	精巣上体：精子低形成	5	5	6	3	7	6	-	-	-	-	-	-
	精囊：拡張	1	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
	萎縮	3	1	0	1	5	3	-	-	-	-	-	-
	前立腺：亜急性化膿性炎症	7	4	4	4	4	8	-	-	-	-	-	-
	慢性化膿性炎症	0	1	0	1	2	1	-	-	-	-	-	-
	慢性リンパ球性炎症	0	0	1	0	0	3	-	-	-	-	-	-
	萎縮	1	1	0	1	3	2	-	-	-	-	-	-
	上皮過形成	1	1	2	2	3	2	-	-	-	-	-	-
	卵巣：嚢胞	-	-	-	-	-	-	3	3	3	3	4	3
	間質過形成	-	-	-	-	-	-	1	1	2	0	6	2
	膣：亜急性化膿性炎症	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1	0
	子宮頸部：上皮過形成	-	-	-	-	-	-	0	0	1	2	0	2
間質過形成	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1	1	

Fisherの正確確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01

傾向検定 * : P<0.05, ** : P<0.01

時期	性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
		0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
最 終 層 殺	子宮：扁平上皮化生	-	-	-	-	-	-	2	5	1	2	1	0
	拡張	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1	1
	萎縮	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1	0
	腺拡張	-	-	-	-	-	-	5	14	8	5	4	9
	心：慢性心筋炎	25	15	20	17	24	33	9	21	14	17	23	14
	脳：出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	水頭症	0	0	2	0	1	0	1	1	3	4	4	2
	圧迫	1	0	0	0	0	3	2	7	4	6	8	5
	脊髄：ワーラー変性	2	0	1	0	1	4	0	1	0	0	0	0
	神経膠症	1	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0
	末梢神経：ワーラー変性	9	1*	4	4	4	5	1	2	3	1	1	0
	脊髄神経：ワーラー変性	5	4	5	6	6	7	4	2	6	4	1	2
	肺：肥大	3	0	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1
	組織球症	1	0	2	1	0	3	1	1	1	4	3	0
	血管周囲の袖口様縁形成	5	2	5	4	9	9	1	2	2	5	1	4
	細気管支/肺泡過形成	2	1	2	2	1	2	0	0	0	0	0	0
	腎：水腎症	1	0	0	1	0	2	2	1	2	1	3	0
	硝子滴沈着	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	嚢胞	1	2	1	3	0	4	1	3	0	0	1	0
	腎症（加齢性）	25	19	17	18	25	34	9	19	13	15	17	10
	腎盂腎炎	0	0	1	1	0	0	2	1	0	0	0	0
	鉍質沈着	0	0	1	0	0	0	1	5	3	1	0	0
	膀胱：上皮過形成	0	0	0	2	0	0	1	1	0	0	0	0
	骨髓：顆粒球増生、好中球	3	2	4	3	6	4	2	4	1	2	3	0
	赤血球増生	0	0	1	0	1	0	0	2	0	1	0	0
	脾：髓外造血	1	1	0	0	1	0	0	1	0	2	0	0
	赤血球増生	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
	リンパ節：リンパ管拡張	1	1	3	2	6**	9**	0	2	0	1	0	2
	形質細胞浸潤	1	2	2	1	4	4	0	0	0	0	2	1*
	赤血球貧食	1	1	0	1	2	0	0	0	0	1	0	3*
	リンパ球増生	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸腺：リンパ管拡張	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	1
	上皮過形成	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2*
	下垂体：嚢胞	2	2	2	4	1	3	0	0	2	1	2	0
	限局性過形成	5	1	3	3	2	7	0	1	4	1	2	1
	甲状腺：嚢胞状濾胞	3	2	0	2	1	2	0	0	0	0	1	0
	限局性C細胞過形成	2	2	2	3	4	2	5	4	3	1*	5	2
	限局性ろ胞上皮過形成	0	1	2	2	1	3	0	1	0	1	0	0
	上皮小体：過形成	2	2	0	2	3	1	0	0	0	1	0	0
	限局性過形成	3	2	3	3	3	4	0	0	0	1	1	1
	副腎：毛細血管拡張	0	2	0	0	1	1	3	5	3	1	3	3
	明細胞巣/領域	1	1	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0
	限局性過形成	1	0	0	0	0	0	4	1	0*	1	1	1
	限局性髓質過形成	9	11	11	8	14	22**	8	9	7	4*	2**	5
	限局性皮質過形成	2	1	3	3	4	2	3	2	2	2	1	1
皮質肥大/嚢胞変性	10	5	7	4	8	11	14	22	24	26*	28*	19*	
皮膚：膿瘍	0	1	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	
封入体嚢胞	3	3	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
亜急性化膿性炎症	2	1	0	0	3	3	0	0	0	0	2	0	
毛包無毛/萎縮	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
足趾皮膚炎、増殖性/潰瘍性	1	2	4	3	5	6	0	0	0	0	1	0	

Fisherの正確確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01

傾向検定 * : P<0.05, ** : P<0.01

時期	性別	雄						雌					
		投与量 (ppm)						投与量 (ppm)					
		0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
最終 屠殺	乳腺部：嚢胞状過形成	6	4	3	2	5	9	2	1	0	2	1	2
	乳腺嚢胞	0	0	0	0	0	0	1	3	0	2	3	3
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	骨格筋：変性	4	4	0	0	3	3	1	1	3	0	0	1
	骨：足趾皮膚炎、増殖性/潰瘍性	0	0	0	2	1	2	0	0	0	0	1	0
	眼：角膜炎	0	0	3	0	3	1	0	0	1	0	1	0
	白内障	2	0	1	1	4	4	1	0	1	0	2	0
	ハガー氏腺：肥大	6	2	4	5	7	6	2	1	3	4	3	3
	(検査動物数)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)
# 全 動 物	食道：角化亢進	0	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	胃：棘細胞増生	4	10	8	7	7	5	7	6	1*	1*	8	13*
	角化亢進	3	4	3	3	2	6	2	0	0	1	0	1
	浮腫	1	1	1	1	1	0	1	0	2	0	3	2
	潰瘍	12	15	15	12	15	12	13	10	9	5*	10	9
	鈣質沈着	6	6	8	6	2	0*	1	1	0	2	1	0
	亜急性化膿性炎症	1	7*	2	4	2	1	3	1	1	1	5	2
	上皮過形成	0	3	0	0	1	3	0	0	0	0	1	0
	好酸球浸潤	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	基底細胞過形成	1	2	0	0	1	3	1	1	1	2	3	1
	肝：毛細血管拡張	8	8	5	6	10	8	5	4	7	9	6	4
	変異細胞巣	19	13	17	10*	14	18	16	21	22	18	19	19
	胆管増生	16	11	13	13	18	35***	11	9	17	8	13	15
	嚢胞変性	17	29*	27	17	13	11	0	4	2	1	4	3
	小葉中間体の脂肪変性	0	0	1	4*	5**	2*	3	0	3	5	5	5*
	髓外造血	2	1	5	1	3	0	3	4	2	2	3	0
	脂肪浸潤	10	8	10	7	11	6	11	10	12	12	18	13
	壊死	3	8	4	7	6	3	2	5	7	5	3	3
	脾：結節性動脈周囲炎	2	1	7	8*	0	0	4	2	3	1	3	0
	腺房細胞萎縮	18	11	14	9*	16	14	7	10	6	4	6	11
	限局性の島細胞過形成	2	3	0	0	0	2	1	2	1	1	1	0
	限局性の腺房細胞肥大	2	3	2	2	4	0	0	1	4	1	2	1
	精巣：結節性動脈周囲炎	20	14	20	15	12	1**	-	-	-	-	-	-
	鈣質沈着	2	4	5	0	2	1	-	-	-	-	-	-
	萎縮	25	20	31	29	19	19	-	-	-	-	-	-
	精子形成低下	1	1	0	2	1	3	-	-	-	-	-	-
	限局性の間細胞過形成	1	2	2	1	2	4	-	-	-	-	-	-
	精細管拡張	0	1	1	0	2	1	-	-	-	-	-	-
	精巣上部：精子低形成	22	12*	21	19	17	16	-	-	-	-	-	-
	精囊：拡張	4	2	2	1	5	2	-	-	-	-	-	-
	亜急性化膿性炎症	2	2	5	4	1	0	-	-	-	-	-	-
	萎縮	18	10	13	13	14	15	-	-	-	-	-	-
	前立腺：亜急性化膿性炎症	16	20	12	19	16	18	-	-	-	-	-	-
	慢性化膿性炎症	3	1	2	2	4	2	-	-	-	-	-	-
	慢性リンパ球性炎症	2	1	1	0	1	4	-	-	-	-	-	-
	萎縮	9	2*	11	8	7	10	-	-	-	-	-	-
	上皮過形成	1	3	4	4	3	3	-	-	-	-	-	-
	卵巣：嚢胞	-	-	-	-	-	-	9	8	12	10	11	10
	間質過形成	-	-	-	-	-	-	3	1	3	1	7	5*
	陰：拡張	-	-	-	-	-	-	2	1	0	0	0	0
亜急性化膿性炎症	-	-	-	-	-	-	2	1	3	3	3	1	
子宮頸部：上皮過形成	-	-	-	-	-	-	0	0	3	3	0	4	
間質過形成	-	-	-	-	-	-	1	1	0	1	2	1	

Fisherの正確確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01、傾向検定 + : P<0.05, ** : P<0.01

: 中間屠殺及び回復群を除く

時期	性別	雄						雌					
		投与量 (ppm)						投与量 (ppm)					
		0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
# 全 動 物	子宮：扁平上皮化生	-	-	-	-	-	-	6	10	6	8	5	2
	拡張	-	-	-	-	-	-	1	0	0	3	1	3
	萎縮	-	-	-	-	-	-	0	0	0	2	1	0
	腺拡張	-	-	-	-	-	-	14	25*	14	14	12	20
	心：血栓	3	4	1	5	2	0	1	1	0	1	0	1
	鈣質沈着	3	4	5	3	2	3	0	0	0	0	1	0
	慢性心筋炎	60	56	60	58	57	57	35	40	35	35	45	39
	大動脈：鈣質沈着	4	6	9	5	0	1	1	0	0	1	2	0
	脳：出血	2	1	0	0	2	2	5	0*	5	3	7	7
	水頭症	6	9	14*	15*	16*	2	22	22	31	29	24	18
	圧迫	8	12	12	12	15	7	21	29	27	28	23	29
	脊髄：ワーラー変性	2	0	1	0	1	5	1	2	0	0	0	0
	神経膠症	1	0	1	0	0	4	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
	末梢神経：ワーラー変性	9	4	6	5	5	6	4	3	3	1	1	0
	脊髄神経：ワーラー変性	6	6	7	8	6	7	4	2	6	5	1	2
	肺：肥大	4	3	2	5	6	2	0	1	1	1	1	1
	組織球症	4	3	6	3	2	6	3	3	3	5	4	1
	血管周囲の袖口様縁形成	12	8	9	11	15	12	10	5	4	9	3*	8
	鈣質沈着	1	0	3	3	1	0	0	0	0	0	0	0
	亜急性化膿性炎症	4	1	3	0	3	0	0	0	0	2	1	0
	細気管支/肺胞過形成	6	7	7	3	1	4	0	2	1	1	1	0
	腎：水腎症	2	2	1	2	2	2	7	6	6	4	9	1*
	硝子滴沈着	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	嚢胞	4	4	3	5	1	7	2	4	1	1	1	0
	腎症（加齢性）	58	62	59	59	62	61	42	42	33	41	37	25**
	腎盂腎炎	1	1	1	3	0	1	3	3	1	1	0	1
	鈣質沈着	0	0	1	1	0	0	5	9	6	1	0*	1
	膀胱：拡張	1	1	1	1	1	2	2	0	1	0	1	0
	上皮過形成	1	4	0	4	0	2	2	2	0	1	0	0
	結石	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨髓：顆粒球増生、好中球	10	7	8	5	13	12	13	10	7	8	13	5*
	赤血球増生	7	3	11	2	4	2	4	7	6	5	2	8
	脾：髓外造血	4	5	6	1	4	1	7	5	3	4	1*	3
	赤血球増生	0	0	1	0	0	0	5	2	5	3	4	3
	色素沈着	0	0	0	0	0	0	2	3	2	1	0	3
	リンパ節：リンパ管拡張	3	4	8	4	9	10**	1	2	0	1	0	4
	形質細胞浸潤	5	6	5	8	12*	9*	5	5	1	2	5	4
	赤血球貧食	4	5	2	2	2	2	0	1	4	3	2	6**
	リンパ球増生	1	1	1	1	3	1	2	0	0	0	0	3
	胸腺：嚢胞	0	0	0	0	0	2*	1	0	0	0	0	0
	リンパ管拡張	0	0	0	0	1	0	3	3	1	3	2	6
	上皮過形成	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2*
	下垂体：嚢胞	2	6	6	5	3	5	1	1	2	3	3	0
	限局性過形成	12	8	9	10	7	11	1	1	6	3	2	3
甲状腺：嚢胞状濾胞	6	2	2	4	2	6	1	0	2	0	1	0	
限局性のC細胞過形成	3	9	4	4	10*	4	12	11	9	3*	7	4*	
限局性のろ胞上皮過形成	2	2	3	6	1	3	0	1	0	1	1	0	
上皮小体：過形成	14	13	16	9	7	4*	0	1	0	3	2	0	
限局性過形成	6	3	5	7	4	6	1	1	3	2	1	3	

Fisherの正確確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01、傾向検定 + : P<0.05, ** : P<0.01

: 中間屠殺及び回復群を除く

時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
動物	副腎：毛細血管拡張	0	2	0	2	3	3 ⁺	14	6 [*]	3 ^{**}	4 [*]	4 [*]	15
	明細胞巣/領域	1	1	0	0	0	3	0	1	0	0	0	0
	限局性過形成	2	0	0	0	1	2	5	3	2	1	1	8
	限局性髓質過形成	26	32	33	31	31	32	26	18	17	17	8 ^{**}	13 [*]
	限局性皮質過形成	3	5	10 [*]	8	7	2	5	6	5	4	3	4
	皮質肥大/嚢胞変性	19	13	16	19	14	14	46	52	54	55	63 ^{**}	43
	髓外造血	4	1	0	2	2	2	5	3	1	3	1	2
	# 皮膚：膿瘍	1	3	1	0	2	2	0	0	0	0	1	0
	全 封入体嚢胞	4	9	5	3	2	3	0	0	2	0	0	0
	動 亜急性化膿性炎症	2	2	2	3	4	4	1	0	0	1	3	1
	毛包無毛/萎縮	4	3	5	2	1	3	1	1	3	1	1	3
	足趾皮膚炎、増殖性/潰瘍性	3	5	7	15	12	11	1	2	1	0	3	0
	物 乳腺部：嚢胞状過形成	15	12	7 [*]	8	12	16	16	10	4 ^{**}	3 ^{**}	5 ^{**}	15
	乳腺嚢胞	0	2	0	0	2	1	5	5	4	7	9	13 ^{* **}
	限局性過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	0
	骨格筋：変性	7	9	4	4	6	9	3	2	3	0	1	2
	骨：線維性骨異栄養症	9	6	12	7	2 [*]	2 [*]	0	1	0	2	3	0
	足趾皮膚炎、増殖性/潰瘍性	0	4	1	7 ^{**}	3	5 [*]	3	1	1	0	2	1
	眼：角膜炎	8	4	10	5	8	6	1	0	2	2	3	1
	白内障	7	3	7	6	9	6	3	1	5	2	2	0
前眼房蓄膿	2	2	5	1	3	2	0	0	1	2	1	0	
ハダ-氏腺：肥大	17	15	14	14	14	12	8	4	6	12	4	8	

Fisherの正確確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01、傾向検定 + : P<0.05, ++ : P<0.01

: 中間屠殺及び回復群を除く

表 9. 尿細管上皮の硝子滴沈着および色素沈着

性 別	雄						雌					
	0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
投与量 (ppm)	0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
検査動物数												
52 週	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
56 週	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)	(10)	(-)	(-)	(-)	(-)	(10)
硝子滴沈着												
52 週時	3	1	4	2	5	7 ^{**+}	1	1	0	1	2	0
56 週時	1	-	-	-	-	2	0	-	-	-	-	2
色素沈着												
52 週時	0	0	0	0	0	2 ^{**+}	0	0	0	0	1	7 ^{**++}
56 週時	0	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	2

Fisher の直接確率検定法 : * : P<0.05, ** : P<0.01

傾向検定 : + : P<0.05, ++ : P<0.01

途中死亡および 104 週屠殺動物

肝の胆管増生の増加が 20000ppm 群雄で認められた (表 10)。

表 10. 肝の胆管増生 (雄)

投与量 (ppm)	0	10	100	3000	10000	20000
検査動物数	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)
途中死亡	4	6	4	6	9	11 ^{**+}
104 週時	12	5	9	7	9	24 ⁺
全動物	16	11	13	13	18	35 ^{**++}

Fisher の直接確率検定法 : * : P<0.05, ** : P<0.01

傾向検定 : + : P<0.05, ++ : P<0.01

肝の小葉中間体の脂肪変性が、雄では3000ppm以上の群および雌では20000ppm群で統計学的に有意であった。この変化は肝細胞の限局性空胞化巣として認められ、一般的に自然発生する変化である。また、発現頻度も低く、用量相関性もないことから、投与に関連したものではないと考えられる(表11)。

表 11. 肝の小葉中間体の脂肪変性

性 別	雄						雌					
	0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
投与量 (ppm)												
検査動物数	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)
途中死亡	0	0	0	4 ⁺⁺	4 ⁺⁺	2 ⁺⁺	2	0	2	4	3	4
104 週時	0	0	1	0	1	0	1	0	1	1	2	1
全動物	0	0	1	4 ⁺	5 ⁺⁺	2 ⁺	3	0	3	5	5	5 ⁺

Fisher の直接確率検定法 : * : P<0.05

傾向検定 : + : P<0.05, ++ : P<0.01

前胃に棘細胞増生の増加が20000ppm群雌でみられた。この病変が観察されたのはほとんどが途中死亡の雌動物であった(表12)。

表 12. 前胃の棘細胞増生 (雌)

投与量 (ppm)	0	10	100	3000	10000	20000
検査動物数	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)
途中死亡	6	4	1	1	7	11 ⁺
104 週時	1	2	0	0	1	2
全動物	7	6	1 [*]	1 [*]	8	13 ⁺

Fisher の直接確率検定法 : * : P<0.05

傾向検定 : + : P<0.05

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。

副腎に髄質過形成（限局性）が 20000ppm 群雄で、皮質の肥大/のう胞変性が 3000 ppm 以上の雌で 104 週時に軽度増加がみられた。また、皮質網状帯の限局性過形成の増加が途中死亡動物の 20000ppm 雌にみられた。しかし、これらの変化は全動物（途中死亡と最終屠殺動物をあわせた）では群間に発現頻度の差はみられなかったことから、投与に関連したものではないと考えられる（表 13）。

表 13. 副腎の髄質過形成、皮質過形成および皮質肥大/のう胞変性

性別	雄						雌					
	0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
投与量 (ppm)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)
検査動物数	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)
髄質過形成 (限局性)												
途中死亡	17	21	22	23	17	10	18	9	10	13	6*	8*
104 週時	9	11	11	8	14	22 ⁺	8	9	7	4*	2**	5
全動物	26	32	33	31	31	32	26	18	17	17	8**	13*
皮質過形成 (限局性)												
途中死亡	1	0	0	0	1	2	1	2	2	0	0	7 ⁺
104 週時	1	0	0	0	0	0	4	1	0*	1	1	1
全動物	2	0	0	0	1	2	5	3	2	1	1	8
皮質肥大/のう胞変性												
途中死亡	9	8	9	15	6	3	32	30	34	29	35**	24
104 週時	10	5	7	4	8	11	14	22	24	26 ⁺	28 ⁺	19 ⁺
全動物	19	13	16	19	14	14	46	52	54	55	63**	43

Fisher の直接確率検定法 : * : P<0.05, ** : P<0.01

傾向検定 : + : P<0.05

乳腺のう胞の増加が20000ppm 群雌の途中死亡動物に認められた。しかし、のう胞状過形成には対照群と比較して増加がみられなかった。一般的に、のう胞状過形成は乳腺のう胞を伴ってみられる。本試験でものう胞状過形成はのう胞と共に観察された。さらに、各群ののう胞状過形成および/または乳腺のう胞を有する動物数には有意差が認められなかった。したがって、投与に関連した変化とは考えられなかった(表14)。

表14. 乳腺のう胞およびのう胞状過形成(雌)

投与量 (ppm)	0	10	100	3000	10000	20000
検査動物数	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)
乳腺のう胞(MG)						
途中死亡	4	2	4	5	6	10 ^{***}
104 週時	1	3	0	2	3	3
全動物	5	5	4	7	9	13 ^{***}
のう胞状過形成(CGH)						
途中死亡	14	9	4 [*]	1 ^{**}	4 [*]	13
104 週時	2	1	0	2	1	2
全動物	16	10	4 ^{**}	3 ^{**}	5 ^{**}	15
MG+CGH ^a	19	15	8	10	13	25

^a : 乳腺のう胞またはのう胞状過形成を有する動物数

Fisher の直接確率検定法 : * : P<0.05, ** : P<0.01

傾向検定 : ** : P<0.01

その他、雄では、精巣の精子形成低下(20000ppm 群の途中死亡)、副腎の毛細血管拡張(10000ppm 群の途中死亡、20000ppm 群の途中死亡および全動物)、胸腺のう胞(20000ppm 群の全動物)、リンパ節の形質細胞浸潤(10000ppm 以上の全動物)およびリンパ管拡張(10000ppm 群の104 週時、20000ppm 群の104 週時および全動物)に軽度増加がみられた。

雌では、脳の出血(20000ppm 群の途中死亡)、卵巣の間質過形成(20000ppm 群の全動物)、リンパ節の形質細胞浸潤(20000ppm 群の104 週時)および赤血球性貧血(20000ppm 群の104 週時および全動物)に軽度増加がみられた。

しかし、これらの変化は病変の程度が軽度であり、頻度も低く、また自然発生的所見であり、毒性学的意義はないものと考えられた。

雄において、足蹠皮膚炎が高頻度にみられた。臨床症状として足皮の潰瘍が観察されたが、この所見と組織学的に認められた足蹠皮膚炎は一致していた。臨床症状として観察された足の潰瘍は対照群および投与群間で同程度にみられた。この所見は通常飼育に関連した炎症性病変であり、加齢ラットにしばしば認められる変化である。対照群では観察された所見の内、3/11例の組織学的検査が実施されたのみであった(7/11例は組織学的検査未実施)。このため、組織学的所見において、足蹠皮膚炎が投与群で増加したかのようにみられた。これらのことから足蹠皮膚炎は投与に起因した変化とは考えられなかった。

その他の統計学的有意差の認められた病変は、一般的に低頻度で認められる自然発生的病変であり、用量相関性が認められず、途中死亡動物または最終屠殺動物のいずれか一方のみに認められたため、検体投与に関連した変化ではないと考えられる。

<腫瘍性病変>

腫瘍性病変の発現頻度を表 15 に示す。

20000ppm 群雄で前胃の扁平上皮がんが 2 例 (いずれも死亡動物) 認められた。

また、雄の前胃の基底細胞過形成をみると、最終屠殺動物で有意差がみられたものの、発現頻度は低く、投与に関連した変化とは考えられなかった (表 16)。

表 16. 前胃の基底細胞過形成 (雄)

投与量 (ppm)	0	10	100	3000	10000	20000
検査動物数	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)
途中死亡	1	2	0	0	0	1
最終屠殺	0	0	0	0	1	2 ⁺
全動物	1	2	0	0	1	3

Fisher の直接確率検定法では有意差なし

傾向検定⁺ : P<0.05.

前胃の扁平上皮がんの発現率 (2/80=2.5%) は、当研究所における同系統のラットでの背景データ (0%) に比較してわずかに高かった。しかしながら、前胃の扁平上皮がんは自然発生的にまれに認められる腫瘍 (0~1.2%の発生頻度^{a)}) であり、さらに本試験の 20000ppm 群雄での発生頻度はきわめて低く、その他の雄の投与群および雌の全投与群には認められなかったこと、マウスの発がん性試験 (資料 No.T-16) において胃の腫瘍または基底細胞過形成が認められなかったこと、本剤に突然変異誘発性が認められていないこと、人間には前胃がないことから、毒性学的意義はないものと考えられる。

^{a)}: Crl:CD BR ラットにおけるチャールスリバー社の背景データ 24 ヶ月時の自然発生腫瘍

甲状腺濾胞腺がんは統計学的有意な増加が 20000ppm 群雄で認められた。甲状腺濾胞細胞の腺腫と腺がんの合計発現頻度には用量相関性のある増加は認められなかった。また、本試験における濾胞腺がんの発現頻度は、当研究所における同系統での背景データ (3/60=5%) に近く、投与に関連した変化ではないと考えられる (表 17)。

表 17. 甲状腺濾胞腺腫瘍 (雄)

投与量 (ppm)	0	10	100	3000	10000	20000
検査動物数	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)
濾胞腺腫	4	2	3	5	3	3
濾胞腺がん	1	0	0	1	1	4 ⁺
合計	5	2	3	6	4	7

Fisher の直接確率検定法では有意差なし 傾向検定 : ⁺ : P<0.05.

皮膚の扁平上皮がんの発現頻度に統計学的に有意な増加が、雌の 10000ppm (2/80) および 20000ppm 群 (1/80) に認められた。この変化は発現頻度が低く、用量に関連した発現頻度の増加が認められなかったため、投与に起因した変化ではないと考えられる。

膀胱乳頭腫の増加が 20000ppm 群雌に認められた。しかし、乳頭腫の発現頻度はきわめて低く、膀胱腫瘍の発生頻度に用量相関性は認められず、発生時期の早期化も認められなかった。さらに、膀胱腫瘍の前がん病変である移行上皮過形成は高用量群でも増加が認められなかった。一方、雄では膀胱の増殖性病変の発現頻度または発現時期に差は認められなかった。これらのことから投与に関連した変化ではないと考えられる (表 18)。

表 18. 膀胱の増殖性病変

性別	雄						雌					
	0	10	100	3000	10000	20000	0	10	100	3000	10000	20000
投与量 (ppm)												
検査動物数	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)	(80)
移行上皮過形成	1	4	0	4	0	2	2	2	0	1	1	0
乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2+
移行上皮がん	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	2	4	0	5	0	2	2	2	0	1	2	2

傾向検定：+ : P < 0.05. Fisher の正確確率検定法では有意差なし。

表 19. 膀胱の乳頭腫の背景データ

性別	試験 1	試験 2	試験 3	試験 4	試験 5	試験 6	合計
動物数	(70)	(59)	(70)	(70)	(60)	(60)	(389)
雄 乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0
雄 移行上皮がん	0	0	0	0	1	0	1
動物数	(70)	(60)	(70)	(69)	(60)	(60)	(389)
雌 乳頭腫	0	0	1	0	0	0	1
雌 移行上皮がん	0	0	1	0	0	0	1

以上の結果から、本剤のラットに対する 104 週間飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、20000ppm 群雌雄で体重および摂餌量の減少、臓器重量 (肝、肺、脳、腎、心) の変化が、10000ppm 以上の投与群雌雄で尿 pH の軽度低下が認められた。組織学的所見として、20000 ppm 群雄で尿細管に硝子滴沈着、10000ppm 群雌と 20000ppm 群雌雄で尿細管上皮に色素沈着がみられさらに、20000ppm 群雄では肝に胆管増生が認められた。20000ppm 群雄で前胃に扁平上皮がんの軽度増加がみられたが、発現頻度がきわめて低く、また前がん病変である基底細胞過形成にも用量に関連した増加はみられなかったこと、本剤は突然変異誘発性を有さないことから毒性学的意義はないものと考えられた。

したがって、無毒性量は雌雄とも 3000ppm (雄 ; 115.6mg/kg/day, 雌 ; 147.4mg/kg/day) であると判断された。また、発がん性はないものと考えられた。

3) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No.T-16)

試験機関：チバガイギー社

(米国)

報告書作成年：1991年

[GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：CrI：CD-1 (ICR) Brマウス、開始時約6週齢
雄 14.7~33.1g、雌 12.4~26.3g
1群雌雄各 70匹

試験期間：78週間 (1988年10月11日~1990年4月27日)

投与方法：検体をアセトンに溶解して、0、7、70、1000、3500および7000ppmの濃度で飼料に混入し、78週間にわたり随時摂食させた。検体を混入した飼料の調製頻度は安定試験の結果に基づいて設定した。

試験項目および結果：

死亡率：毎日 (平日は午前および午後) 観察した。

死亡率に、検体投与による影響は認められなかった。

表1に最終屠殺時の生存率を示す。

表1. 生存率

投与量 (ppm)	雄		雌	
	生存数	生存率 (%)	生存数	生存率 (%)
0	38/70	54.3	36/70	51.4
7	43/70	61.4	45/70	64.3
70	35/70	50.0	49/70	70.0
1000	39/70	55.7	43/70	61.4
3500	50/70	71.4	44/70	62.9
7000	42/70	60.0	40/70	57.1

Mantelの検定、有意差はみられなかった。

一般状態 ; 毎日観察した。

脱毛、擦過傷/痂皮、会陰部被毛の汚染、被毛の乱れ、膿瘍、血腫等の症状が対照群を含む全群にみられたが、発現頻度および重度に用量相関性がみられないことから、投与に関連のないものと考えられた。

身体/聴覚検査 ; 投与開始前、投与 13 週、26 週、39 週、52 週、65 週および 78 週時に、全動物を対象として行った。

いずれの投与群でも、試験期間を通じて異常は認められなかった。

触診による腫瘤の検査 ; 投与開始後 9 ヶ月間は 4 週間に 1 回、その後は 2 週間に 1 回、全生存動物を対象に検査した。

投与に起因すると思われる腫瘤の発現頻度の増加は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与後 13 週間は毎週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、全生存動物を対象として体重を測定した。

表 2 に投与期間中の体重変化を示す。

7000ppm 群雌では投与開始後 1 週時に有意な体重増加抑制および体重増加量の減少が認められた。その後は体重変化に有意な変動は認められなかった。この変化は検体混入飼料の嗜好性によるものと考えられる。

その他にも統計学的な有意差が散見されたが、散発的な変化であり、用量相関性も認められなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

表 2. 体重変化

投与量 (ppm)	投与期間中の体重変化					
	雄			雌		
	体重 (g)		増加量(g) (%)	体重 (g)		増加量(g) (%)
	投与前	78 週時		投与前	78 週時	
0	28.320	40.146	11.826 (100.0)	22.370	35.382	13.012 (100.0)
7	27.400	39.635	12.235 (103.5)	22.249	34.791	12.542 (96.4)
70	27.226	40.531	13.305 (112.5)	22.013	35.614	13.601 (104.5)
1000	27.232	38.783	11.551 (97.9)	22.351	35.391	13.04 (100.0)
3500	27.069	39.296	12.227 (103.4)	22.050	34.986	12.936 (99.4)
7000	27.136	38.379	11.243 (95.1)	22.014	34.395	12.381 (95.2)

() 内の数値は対照群の変化率に対する投与群の変化率の比 (%)

Dunnett の検定を実施したが有意差はみられなかった。

飼料摂取量；投与開始前、投与後 13 週間は毎週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、全生存動物を対象として試料摂取量を測定した。

統計学的有意な増加または減少が散発的にみられたが、いずれも一時的な変化であり、検体投与による影響ではないと考えられた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 3 の通りであった。

表 3. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		7	70	1000	3500	7000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.91	9.01	130.81	450.72	911.77
	雌	1.08	10.66	154.08	538.73	1073.42

血液学的検査；投与後 52/53 週時に全生存動物の尾静脈から、また試験終了時（79/81 週時）に全生存動物の眼窩静脈叢より血液を採取し、塗抹標本を作製した。対照群および高用量群の標本について、白血球百分比および赤血球形態を検査した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

52 週時の検査で、7000ppm 群雄で桿状核好中球比の増加、雌で減少、79 週時の検査で、7000ppm 群雄で単球比の減少および雌で増加が認められた。これらの変化は、7000ppm 群の桿状核好中球比および単球比の個体別値がそれぞれの対照群値の範囲内にあり、一過性の変動であった。また、その他の白血球百分比に変動がみられなかったことから、投与に起因した変化ではないと考えられた。

表 4. 血液学的検査

検査 時期	性別	雄	雌
	投与量 (ppm)	7000	7000
52 週	桿状核好中球比	↑↑650	↓↓ 11
79 週	単球比	↓↓ 34	↑183

Student の t 検定、↑↓：0.01 < P ≤ 0.05、↑↑↓↓：P ≤ 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

表 5. 桿状核好中球比と単球比の測定値

検査 時期	性別	雄		雌	
	投与量 (ppm)	0	7000	0	7000
52 週	桿状核好中球比	0.062	0.403	0.422	0.045
		0~2.0	0~3.0	0~6.0	0~1.0
79 週	単球比	3.278	1.125	1.471	2.692
		0~10.0	0~5.0	0~6.0	0~11.0

眼科学的検査；投与開始前 2 週時および試験終了時（77/78 週時）に全生存動物を対象として検査した。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および脳重比を算出した。

副腎、脳（脳幹を含む）、心、腎、肝、脾、精巣

投与に関連した臓器重量の変動は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 途中死亡動物、切迫屠殺動物、中間屠殺および試験終了時の全動物について、剖検を実施した。

投与に関連した所見は認められなかった。

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

副腎、大動脈、脳（大脳皮質、小脳皮質、髄質/脳橋）、食道、眼および視神経、卵巣、子宮、膣、乳腺（雌）、骨髄および関節を含む大腿骨、胆のう、ハーダー腺、心、腎、外眼窩涙腺、大腸（盲腸、結腸、直腸）、肝、肺、リンパ節（腸間膜、下顎）、精巣上体、前立腺、精のう、精巣、睪、坐骨神経、下垂体、唾液腺（下顎）、骨格筋（大腿）、皮膚、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄（頸部、腰部、胸部）、脾、骨髄を含む胸骨、胃（腺胃、非腺胃）、胸腺部位、上皮小体を含む甲状腺、舌、気管、膀胱、全肉眼的病変部および組織腫瘍

<非腫瘍性病変>

認められた主要な非腫瘍性病変を表7に示す。

肝、副腎、睪、腎、上皮小体および脾におけるアミロイド沈着の発現頻度に統計学的有意な増加が3500ppm群または7000ppm群雌の途中死亡または切迫屠殺動物で認められた。

本試験の雌動物におけるいずれかの臓器にアミロイド沈着を有する動物数は、表6に示すように、投与群と対照群との間に差は認められなかった。

本試験でみられたアミロイド沈着は全身諸臓器に発現しており、このような全身性のアミロイド沈着は、本系統マウスに高頻度に認められる変化である。したがって、加齢にともなうものであり、検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

表6. アミロイド沈着の発現動物数（雌）

投与群 (ppm)	0	7	70	1000	3500	7000
全動物	52/70	49/70	52/70	46/70	52/70	52/70
死亡・切迫殺	26/34	20/25	17/21	20/27	22/26	24/30
最終屠殺	26/36	29/45	35/49	26/43	30/44	28/40

Fisherの正確直接検定を実施、有意差なし（申請者が実施）。

膿瘍が7000ppm群で精巣上体および脳（雄）ならびに肝（雌）において有意差が認められたが、いずれも発現頻度が低く（2例）、膿瘍は本系統マウスに通常認められる自然発生的病変であることから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

その他にも多数の非腫瘍性病変が認められたが、いずれの所見も本系統のマウスに通常認められるものであり、それらの発生頻度分布および形態学的立場から判断して、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>

認められた腫瘍性病変を表 8 に示す。

各投与群とも、認められた腫瘍性病変は本系統のマウスに通常認められる変化であり、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マウスに認められるものであった。投与に関連した腫瘍性病変の増加ならびに腫瘍保有動物数の増加は認められなかった。

以上のように、本剤を 78 週間飼料混入投与した結果、最高投与量の 7000ppm で雌動物の体重および体重増加量に減少が認められた。したがって無毒性量は雄で 7000ppm 以上 (911.77 mg/kg/ day 以上)、雌で 3500ppm (538.73 mg/kg/day) であると判断された。また、発がん性はないものと考えられた。

表7. 主な非腫瘍性病変

時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	7	70	1000	3500	7000	0	7	70	1000	3500	7000
	(検査動物数)	(32)	(27)	(35)	(31)	(20)	(28)	(34)	(24)	(21)	(26)	(25)	(29)
	舌: アミロイド	21	11*	13*	18	12	13	13	15	10	15	13	19*
	唾液腺: アミロイド	16	11	12	14	12	8	15	11	13	16	9	20
	胃: 結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	アミロイド	14	15	10	15	12	11	9	11	6	12	11	14
	びらん	1	0	0	1	0	1	0	3	0	2	0	0
	小腸: 結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	アミロイド	25	20	23	23	17	13*	24	19	15	20	20	23
	リンパ球増生	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大腸: 浮腫	1	0	2	1	0	1	2	0	1	0	0	0
	結節性動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
	アミロイド	2	1	1	1	1	1	0	3	0	1	0	3
	肝: 膿瘍	2	0	4	1	0	2	1	0	2	0	1	0
	アミロイド	21	16	14*	15	14	9**	14	14	9	14	15	21**+
	壊死	2	2	3	2	0	3	3	1	0	0	1	1
	亜急性化膿性炎症	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
	急性化膿性炎症	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	胆管の嚢胞状拡張	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	髓外造血	2	4	4	5	1	4	10	3	6	2*	5	2*
	胆嚢: アミロイド	1	0	3	0	0	2	0	1	0	1	0	1
	拡張	0	0	1	1	2	0	7	1	2	1	2	2
	脾: アミロイド	1	2	1	0	0	1	1	0	2	6*	1	4*
	精巣: 結節性動脈周囲炎	11	4	5	4*	6	5	-	-	-	-	-	-
	アミロイド	17	15	12	12	13	13	-	-	-	-	-	-
	鈣質沈着	0	0	2	1	1	2	-	-	-	-	-	-
	萎縮	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	変性	13	12	13	11	12	11	-	-	-	-	-	-
	精巣上部: 膿瘍	0	0	0	1	0	1	-	-	-	-	-	-
	アミロイド	3	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
	空洞	12	8	9	5	10	7	-	-	-	-	-	-
	精嚢: 拡張	1	2	2	4	0	0	-	-	-	-	-	-
	前立腺: アミロイド	0	1	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	上皮過形成	12	8	7	5	6	5	-	-	-	-	-	-
	卵巣: 出血	-	-	-	-	-	-	6	4	3	4	2	1
	アミロイド	-	-	-	-	-	-	19	15	11	16	15	21
	嚢胞	-	-	-	-	-	-	17	11	13	19	15	17
	子宮頸部: 扁平上皮化生	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	2	0
	子宮: 毛細血管拡張	-	-	-	-	-	-	1	1	1	2	1	1
	嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	-	18	12	6	15	13	15
	扁平上皮化生	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	1
	血栓	-	-	-	-	-	-	3	1	1	0	3	1
	結節性動脈周囲炎	-	-	-	-	-	-	11	6	7	8	1**	6
	アミロイド	-	-	-	-	-	-	5	2	2	3	1	3
	拡張	-	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0	1
	心: 血栓	4	5	3	2	2	0	0	3	0	0	0	0
	結節性動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	アミロイド	20	17	16	15	16	11	14	13	11	16	14	17
	慢性心筋炎	1	3	3	2	2	4	0	1	0	0	0	0
	大動脈: 結節性動脈周囲炎	8	5	6	6	4	5	5	2	6	5	1	2
	膿瘍	0	0	0	0	0	2+	0	1	0	0	0	0
	鈣質沈着	7	5	7	6	5	3	8	4	2	8	4	8
	肺: アミロイド	2	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0
	泡沫細胞/マクロファージ集簇	0	4*	2	3	2	0	1	1	2	1	0	0
	慢性リンパ球性炎症	1	2	1	0	2	0	2	1	0	1	1	0
	細気管支/肺胞過形成	1	1	3	2	2	1	1	0	1	0	0	2
	線維化	0	3	2	0	3	0	0	0	0	0	1	0

注) Fisherの正確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01
傾向検定 + : P<0.05, ++ : P<0.01

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

時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	7	70	1000	3500	7000	0	7	70	1000	3500	7000
途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	腎：水腎症	7	6	4	1*	3	3	0	1	0	2	0	0
	アミロイド	25	20	19*	20	17	14*	17	18	15	19	19*	22*+
	壊死	6	3	1*	2	3	2	6	1	0*	2	7	7
	嚢胞	4	2	4	5	7	4	4	0	1	2	1	4
	慢性腎症	21	15	15	14	10	13	13	11	12	13	14	13
	膀胱：拡張	3	2	8	1	3	6	0	0	0	1	0	1
	骨髓：顆粒球増生	12	15	18	10	4	10	12	10	6	7	8	7
	脾：アミロイド	15	11	14	7*	10	9	7	9	3	11	12*	14**
	髓外造血	12	14	18	15	7	11	19	16	19**	13	15	16
	リンパ節：毛細血管拡張	2	1	8	9*	4	3	2	2	5	7*	3	3
	鬱血	4	5	5	3	3	3	2	3	0	6	4	3
	アミロイド	9	9	9	9	7	11	13	15	6	11	11	15
	リンパ球増生	6	2	5	3	4	5	6	1	3	3	5	5
	リンパ球枯渇	3	1	0	1	0	0	2	3	2	1	1	1
	髓外造血	4	10*	10	11*	3	9	14	6	10	8	10	8
	胸腺：アミロイド	2	0	0	1	0	0	0	1	0	1	2	0
	リンパ球増生	1	1	0	0	0	0	2	3	3	5	2	3
	甲状腺：アミロイド	20	18	17	14	15	12	18	17	13	19	14	22
	嚢胞	3	7	7	7	1	6	3	3	1	3	3	3
	上皮小体：アミロイド	13	8	6*	8	6	7	12	12	10	13*	9	17*+
	副腎：アミロイド	23	20	21	17	17	14	17	14	14	17	16	22*+
	萎縮	2	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	皮質萎縮	4	3	6	6	8*	3	1	2	2	3	1	1
	皮質過形成	2	1	1	3	3	3	1	0	0	0	0	0
	紡錘細胞増生	13	11	21	16	8	11	30	21	15	24	20	25
	内因性色素沈着	4	0	0*	1	1	1	3	2	1	0	2	1
	皮膚：浮腫	10	3	7	8	1*	4	2	7*	3	4	3	1
	膿瘍	2	2	5	3	0	3	1	0	2	0	0	0
	アミロイド	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	慢性化膿性炎症	2	4	5	2	0	3	1	1	1	0	1	0
	涙腺：アミロイド	15	8	10	10	8	7	6	6	5	11*	9	9
	ハーダー腺：上皮過形成	1	0	1	2	1	0	2	2	1	3	1	3
		(検査動物数)	(38)	(43)	(35)	(39)	(50)	(42)	(36)	(45)	(49)	(43)	(44)
最 終 屠 殺 動 物	舌：アミロイド	15	15	8	14	13	14	20	20	29	23	23	24
	唾液腺：アミロイド	11	12	6	12	13	13	15	9*	17	17	19	11
	胃：アミロイド	10	16	7	6	11	9	12	2**	10	13	13	9
	結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	小腸：アミロイド	19	22	15	17	19	23	23	19*	26	22	26	15*
	大腸：結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	アミロイド	1	0	0	0	1	1	3	0	0	5	5	2
	肝：膿瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2*
	アミロイド	12	14	6	13	16	16	18	16	21	19	16	14
	壊死	4	1	4	3	5	3	0	2	1	0	0	1
	亜急性化膿性炎症	1	0	0	2	2	1	11	4*	8	7	6	9
	慢性化膿性炎症	6	3	0*	1	1*	0**	1	0	0	0	1	0
	急性化膿性炎症	1	2	1	1	1	0	2	0	0	0	1	0
	胆管の嚢胞状拡張	0	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	髓外造血	1	0	2	0	1	0	1	7	2	2	3	6
	胆嚢：アミロイド	2	1	1	1	2	0	2	1	1	0	1	3
	拡張	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	脾：アミロイド	1	2	0	1	0	2	2	3	3	4	2	2
	精巣：結節性動脈周囲炎	12	4*	0**	6	6*	14	-	-	-	-	-	-
	アミロイド	12	15	5	14	13	18	-	-	-	-	-	-
	鈣質沈着	1	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
	萎縮	2	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-
	変性	9	14	3	16	10	17	-	-	-	-	-	-
精巣上体：アミロイド	1	1	0	2	1	1	-	-	-	-	-	-	
膿瘍	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-	
精嚢：拡張	3	6	8	4	9	5	-	-	-	-	-	-	
前立腺：上皮過形成	21	22	23	20	25	23	-	-	-	-	-	-	

注) Fisherの正確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01
傾向検定 + : P<0.05, ++ : P<0.01

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

時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	7	70	1000	3500	7000	0	7	70	1000	3500	7000
最 終 屠 殺 動 物	卵巣：出血	-	-	-	-	-	-	0	2	2	2	1	1
	アミロイド	-	-	-	-	-	-	15	15	12	16	18	12
	嚢胞	-	-	-	-	-	-	28	30	42	29	34	30
	子宮頸部：扁平上皮化生	-	-	-	-	-	-	1	2	1	2	3	3
	子宮：毛細血管拡張	-	-	-	-	-	-	3	1	1	5	2	3
	嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	-	29	33	41	32	34	35
	扁平上皮化生	-	-	-	-	-	-	2	6	4	1	2	4
	血栓	-	-	-	-	-	-	1	0	1	2	0	1
	結節性動脈周囲炎	-	-	-	-	-	-	2	1	1	1	2	1
	アミロイド	-	-	-	-	-	-	0	3	0	2	0	1
	拡張	-	-	-	-	-	-	2	1	0	1	0	0
	心：血栓	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	0
	結節性動脈周囲炎	1	0	2	1	5	0	1	1	0	0	1	0
	アミロイド	14	18	6	12	14	17	17	15	21	19	20	15
	慢性心筋炎	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	2	2
	大動脈：結節性動脈周囲炎	8	6	6	7	10	5	5	5	11	10	7	5
	脳： 鈣質沈着	8	12	8	16*	14	9	13	19	15	19	17	19
	肺： アミロイド	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
	泡沫細胞/マクロファージ集簇	2	1	1	1	0	0	1	0	1	0	3	0
	慢性リンパ球性炎症	0	1	0	0	1	1	1	1	2	1	1	1
	細気管支/肺胞過形成	3	4	2	0	2	1	1	3	2	3	4	1
	線維化	1	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0
	腎： 水腎症	4	3	2	3	2	4	0	0	1	2	0	1
	アミロイド	14	19	9	16	16	18	21	19	22	22	22	19
	壊死	1	2	0	0	1	0	3	2	1	2	1	0
	嚢胞	8	6	4	7	6	10	4	1	1	0*	2	4
	慢性腎症	13	16	10	8	21	14	13	10	12	14	16	11
	膀胱：拡張	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄：顆粒球増生	14	8	7	10	12	8	8	13	13	11	9	13
	脾： アミロイド	6	10	3	5	6	9	11	10	9	14	6	10
	髓外造血	14	10	7	10	16	6*	23	27	25	29	26	27
	リンパ節：毛細血管拡張	4	10	2	6	4	2	3	7	8	4	7	5
	鬱血	12	5*	7	7	8	6	4	5	7	3	5	4
	アミロイド	5	9	5	8	5	8	9	8	15	11	8	3*
	壊死	3	3	0	1	0	0	4	1	2	1	0*	1
	リンパ球増生	17	7**	15	16	19	19	9	9	8	9	9	9
	リンパ球枯渇	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	0	0
	髓外造血	11	16	15	13	20	13	19	23	25	17	16	16
	胸腺：リンパ球増生	5	5	4	7	7	8	16	12*	13	15	11*	11
	甲状腺：アミロイド	14	18	6	10	9*	17	19	14*	19	20	19	15
	嚢胞	9	9	8	9	7	4	0	5*	4	4	4	5*
	限局性C-細胞過形成	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1
	上皮小体：アミロイド	7	8	3	5	5	9	16	8*	12	12	13	11
	副腎：アミロイド	15	16	9	13	16	18	16	17	19	20	17	14
	萎縮	3	2	0	6	0	0	2	3	6	3	0	2
	皮質萎縮	23	21	18	20	29	22	3	6	6	2	3	1
	皮質過形成	8	12	11	9	8	10	0	0	2	0	1	0
	紡錘細胞増生	14	21	17	20	25	22	31	43	47	39	42	37
	内因性色素沈着	7	2*	3	4	8	9	1	3	3	3	3	4
	皮膚：膿瘍	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	慢性化膿性炎症	1	1	1	4	2	1	0	0	0	0	0	0
	涙腺：アミロイド	6	8	3	4	8	8	5	2	4	6	5	4
	ハーダー腺：上皮過形成	5	4	1	4	3	4	4	2	9	3	4	6

注) Fisherの正確確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01
傾向検定 + : P<0.05, ++ : P<0.01

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

時期	性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
		0	7	70	1000	3500	7000	0	7	70	1000	3500	7000
	(検査動物数)	(69) ^a	(68) ^a	(69) ^a	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(69) ^a	(68) ^a	(70)
全動物	舌: アミロイド	36	26	21**	32	25*	27	33	35	39	38	36	43
	唾液腺: アミロイド	27	23	18	26	25	21	30	20	30	33	28	31
	胃: 結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
	アミロイド	24	31	17	21	23	20	21	13	16	25	24	23
	小腸: アミロイド	44	42	38	40	36	36	47	38	41	42	46	38
	大腸: 結節性動脈周囲炎	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	1	1
	アミロイド	3	1	1	1	2	2	3	3	0	6	5	5
	肝: 膿瘍	2	1	4	1	0	2	1	0	2	0	1	2
	アミロイド	33	30	20*	28	30	25	32	30	30	33	31	35
	壊死	6	3	7	5	5	6	3	3	1	0	1	2
	亜急性化膿性炎症	2	0	1	3	3	1	11	4*	8	7	6	10
	慢性化膿性炎症	6	4	0*	1	1	0*	1	0	0	0	1	1
	急性化膿性炎症	3	2	2	2	1	0	2	0	0	0	1	2
	胆管の嚢胞状拡張	0	1	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0
	髓外造血	3	4	6	5	2	4	11	10	8	4*	8	8
	胆嚢: アミロイド	3	1	4	1	2	2	2	2	1	1	1	4
	拡張	0	0	1	1	2	0	8	2	2*	1*	2	2
	脾: アミロイド	2	4	1	1	0	3	3	3	5	10*	3	6
	精巣: 結節性動脈周囲炎	23	8**	5**	10**	12*	19	-	-	-	-	-	-
	アミロイド	29	30	17*	26	26	31	-	-	-	-	-	-
	鈣質沈着	1	0	2	2	1	2	-	-	-	-	-	-
	萎縮	3	1	0	0	1	1	-	-	-	-	-	-
	変性	22	26	16	27	22	28	-	-	-	-	-	-
	精巣上体: 膿瘍	0	0	0	1	0	2 ⁺	-	-	-	-	-	-
	アミロイド	4	1	0	3	1	1	-	-	-	-	-	-
	精嚢: 拡張	4	8	10	8	9	5	-	-	-	-	-	-
	前立腺: アミロイド	0	2	1	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	上皮過形成	33	30	30	25	31	28	-	-	-	-	-	-
	卵巣: 出血	-	-	-	-	-	-	6	6	5	6	3	2
	アミロイド	-	-	-	-	-	-	34	30	23*	32	33	33
	嚢胞	-	-	-	-	-	-	45	41	55*	48	49	47
	子宮頸部: 扁平上皮化生	-	-	-	-	-	-	1	2	1	3	5	3
	子宮: 毛細血管拡張	-	-	-	-	-	-	4	2	2	7	3	4
	嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	-	47	45	47	47	47	50
	扁平上皮化生	-	-	-	-	-	-	2	7	4	1	2	5
	血栓	-	-	-	-	-	-	4	1	2	2	3	2
	結節性動脈周囲炎	-	-	-	-	-	-	13	7	8	9	3**	7
	アミロイド	-	-	-	-	-	-	5	5	2	5	1	4
	拡張	-	-	-	-	-	-	3	1	1	1	0	1
	心: 血栓	5	6	3	3	3	1	1	3	0	1	1	0
	結節性動脈周囲炎	1	1	2	1	5	0	1	1	0	0	3	0
	アミロイド	34	35	22*	27	30	28	31	28	32	35	34	32
	慢性心筋炎	6	5	6	3	7	5	3	1	1	0	2	2
	大動脈: 結節性動脈周囲炎	16	11	12	13	14	10	10	7	17	15	8	7
	脳: 膿瘍	0	0	0	0	0	2 ⁺	0	1	0	0	0	0
鈣質沈着	15	17	15	22	19	12	21	23	17	27	21	27	
肺: アミロイド	3	1	1	2	0	1	0	0	1	0	1	1	
泡沫細胞/マクロファージ集簇	2	5	3	4	2	0	2	1	3	1	3	0	
慢性リンパ球性炎症	1	3	1	0	3	1	3	2	2	2	2	1	
細気管支/肺胞過形成	4	5	5	2	4	2	2	3	3	3	4	3	
線維化	1	3	2	1	4	1	0	1	0	0	1	0	
腎: 水腎症	11	9	6	4*	5	7	0	1	1	4	0	1	
アミロイド	39	39	28*	36	33	32	38	37	37	41	41	41	
壊死	7	5	1*	2	4	2	9	3	1**	4	8	7	
嚢胞	12	8	8	12	13	14	8	1*	2*	2*	3	8	
慢性腎症	34	31	25	22*	31	27	26	21	24	27	30	24	
膀胱: 拡張	3	2	9	2	3	6	0	0	0	1	0	1	

注) Fisherの正確確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01

傾向検定 + : P<0.05, ++ : P<0.01

a : 事故死例を除く

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。

時期	性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
		0	7	70	1000	3500	7000	0	7	70	1000	3500	7000
全 動 物	骨髓：顆粒球増生	26	23	25	20	16*	18	20	23	19	18	17	20
	脾：アミロイド	21	21	17	12	16	18	18	19	12	25	18	24
	髓外造血	26	24	25	25	23	17	42	43	44	42	41	43
	リンパ節：毛細血管拡張	6	11	10	15*	8	5	5	9	13	11	10	8
	鬱血	16	10	12	10	11	9	6	8	7	9	9	7
	アミロイド	14	18	14	17	12	19	22	23	21	22	19	18
	壊死	5	3	2	2	0*	2	5	1	2	1	0	3
	リンパ球増生	23	9**	20	19	23	24	15	10	11	12	14	14
	リンパ球枯渇	3	1	0	1	0	1	4	3	2	2	1	1
	髓外造血	15	26*	25*	24	23	22	33	29	35	25	26	24
	胸腺：アミロイド	2	0	0	1	0	0	0	1	0	1	2	1
	リンパ球増生	6	6	4	7	7	8	18	15	16	20	13	14
	甲状腺：アミロイド	34	36	23*	24	24	29	37	31	32	39	33	37
	嚢胞	12	16	15	16	8	10	3	8	5	7	7	8
	限局性C-細胞過形成	0	1	0	0	1	1	0	2	1	0	1	1
	上皮小体：アミロイド	20	16	9*	13	11	16	28	20	22	25	22	28
	副腎：アミロイド	38	36	30	30	33	32	33	31	33	37	33	36
	萎縮	5	2	1	6	0*	0*	3	4	6	3	0	2
	皮質萎縮	27	24	24	26	37	25	4	8	8	5	4	2
	皮質過形成	10	13	12	12	11	13	1	0	2	0	1	0
	紡錘細胞増生	27	32	38	36	33	33	61	64	62	63	62	62
	内因性色素沈着	11	2**	3*	5	9	10	4	5	4	3	5	5
	皮膚：浮腫	10	3*	7	9	1**	4	2	7	3	4	3	1
	膿瘍	4	2	5	4	1	3	1	0	2	0	0	0
	アミロイド	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	慢性化膿性炎症	3	5	6	6	2	4	1	1	1	0	1	0
	涙腺：アミロイド	21	16	13	14	16	15	11	8	9	17	14	13
	ハーダー氏腺：上皮過形成	6	4	2	6	4	4	6	4	10	6	5	9

注) Fisherの正確確率検定法 * : P<0.05, ** : P<0.01

傾向検定 + : P<0.05, ++ : P<0.01

a : 事故死例を除く

表8. 腫瘍性病変

時期	性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
		0 (31) ^a	7 (25) ^a	70 (34) ^a	1000 (31)	3500 (20)	7000 (28)	0 (34)	7 (25)	70 (21)	1000 (26) ^a	3500 (24) ^a	7000 (30)
	(検査動物数)												
	小腸：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝： 肝細胞癌 (M)	5	2	2	3	1	0*	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0	2	0	1	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	0	1	1	4	1	0	0	1	1	2	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜：組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	卵巣：血管肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	1
	血管腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
	腫：扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0
途	子宮頸部：平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0
	子宮内膜間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0
中	子宮：血管肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0
死	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
	ポリープ (B)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	2	2	3
亡	子宮内膜間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1
	肺： 腺癌 (M)	0	0	1	1	2	0	1	0	2	0	0	0
	腺腫 (B)	2	4	0	1	0	2	3	1	2	1	1	2
	脾： 血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
切	リンパ節：血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
迫	下垂体：癌、原発 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	0	1
屠	頭蓋咽頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺：濾胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
殺	C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	濾胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動	上皮小体：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	副腎：褐色細胞腫、良性 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
物	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚：血管肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
	皮膚、乳腺部：腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨格筋：血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨： 骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダー氏腺 (結膜)：腺腫 (B)	1	1	1	3	1	0	1	0	0	1	0	0
	全身性：悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	2	0	2	4	2	1	6	4	3
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	4*	0	1	0	1
	顆粒球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

注) (B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの正確確率検定法 *：P<0.05, **：P<0.01

傾向検定 +：P<0.05, ++：P<0.01

a：事故死例を除く

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。

時期	性別	雄						雌					
		投与量 (ppm)						投与量 (ppm)					
	(検査動物数)	0	7	70	1000	3500	7000	0	7	70	1000	3500	7000
		(38)	(43)	(35)	(39)	(50)	(42)	(36)	(45)	(49)	(43)	(44)	(40)
	胃：悪性腫瘍、分類不能 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝：肝細胞癌 (M)	5	4	3	7	5	3	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	1	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	2	5	4	1	0	3	0	0	0	0	1	0
	唾液腺：骨髄上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣：間細胞腫、良性 (B)	0	1	1	0	1	0	-	-	-	-	-	-
	精囊：癌、原発 (M)	0	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-
	肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	卵巣：腺癌 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	2	0	0
	腫：平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
	子宮頸部：平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	1	1	0	0	2
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	2	0	2	0	1
	組織球性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	1
	子宮内膜間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
	顆粒性細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
	子宮：血管肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	2	0	0	1	0
	肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
最	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	2	1	0
終	ポリープ (B)	-	-	-	-	-	-	6	0**	3	5	5	3
	組織球性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	1
	子宮内膜間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	2	0	0	0	0
屠	肺：腺癌 (M)	1	3	1	2	3	2	1	2	3	2	2	1
	腺腫 (B)	3	2	4	4	3	3	2	2	1	3	0	2
殺	腎：腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄：血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
動	脾：血管肉腫 (M)	1	0	0	1	2	1	0	1	0	0	1	2
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
物	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ節：血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	形質細胞腫、悪性 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺：悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体：腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫、中間部 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺：C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	濾胞腺癌 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	副腎：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫、良性 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	濾胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	紡錘細胞腫、悪性 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	紡錘細胞腫、良性 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1
	皮膚：血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	神経鞘腫、良性 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚、乳房部：腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	骨格筋：肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨：骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	ハーダー氏腺 (結膜)：腺腫 (B)	3	1	1	3	3	1	0	3	0	0	0	1
	全身性：悪性リンパ腫 (M)	1	1	0	2	1	1	4	5	3	3	3	3
	組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	顆粒球性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

注) (B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの正確確率検定法 *：P<0.05, **：P<0.01

傾向検定 +：P<0.05, ++：P<0.01

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

時期	性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
		0	7	70	1000	3500	7000	0	7	70	1000	3500	7000
	(検査動物数)	(69) ^a	(68) ^a	(69) ^a	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(69) ^a	(68) ^a	(70)
全 動 物	唾液腺：骨髄上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃：悪性腫瘍、分類不能 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	小腸：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝：肝細胞癌 (M)	10	6	5	10	6	3*	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	1	4	0	1	0	0	0	2	1	1	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0
	肝細胞腺腫 (B)	2	6	5	5	1	3	0	1	1	2	1	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜：組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣：間細胞腫、良性 (B)	0	1	1	0	1	0	-	-	-	-	-	-
	精囊：癌、原発 (M)	0	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-
	肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	卵巣：腺癌 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0
	血管肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	1
	悪性リンパ腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
	腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	2	0	0
	血管腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
	腫：扁平上皮癌 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
	子宮頸部：平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	1	1	0	0	2
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	2	0	3	0	1
	組織球性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	1
	子宮内膜間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1	0
	顆粒性細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
	子宮：血管肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	2	0	0	1	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	2	1	0	1	0
	肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	1	0	2	1	0
	ポリープ (B)	-	-	-	-	-	-	7	0**	3	7	7	6
	組織球性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	1
	子宮内膜間質性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	2	0	0	0	1
	肺：腺癌 (M)	1	3	2	3	5	2	2	2	5	2	2	1
	腺腫 (B)	5	6	4	5	3	5	5	3	3	4	1	4
	腎：腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨髄：血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾：血管肉腫 (M)	1	0	0	1	2	1	0	1	0	0	1	2
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	リンパ節：血管肉腫 (M)	0	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	形質細胞腫、悪性 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	胸腺：悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体：癌、原発 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0
腺腫 (B)	0	0	1	0	0	2	1	2	0	0	0	1	
頭蓋咽頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
腺腫、中間部 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

注) (B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

Fisherの正確確率検定法 *：P<0.05, **：P<0.01

傾向検定 +：P<0.05, ++：P<0.01

a：事故死例を除く

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。

時期	性別	雄						雌						
	投与量 (ppm)	0	7	70	1000	3500	7000	0	7	70	1000	3500	7000	
全動物	(検査動物数)	(69) ^a	(68) ^a	(69) ^a	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(69) ^a	(68) ^a	(70)	
	甲状腺：濾胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2
	濾胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	上皮小体：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	副腎：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫、良性 (B)	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	濾胞腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	紡錘細胞腫、悪性 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	紡錘細胞腫、良性 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
	皮膚：血管肉腫 (M)	2	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	神経鞘腫、良性 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚、乳腺部：腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	1	1
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨格筋：血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨：骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	ハーダー氏腺 (結膜)：腺腫 (B)	4	2	2	6	4	1	1	3	0	1	0	0	1
	全身性：悪性リンパ腫 (M)	1	2	0	4	1	3	8	7	4	9	7	6	6
	組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	4	0	1	1	2	2
顆粒球性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
検査動物数		69 ^a	68 ^a	69 ^a	70	70	70	70	70	70	69 ^a	68 ^a	70	
良性腫瘍数		12	17	15	17	9	13	26	17	12	25	12	17	
悪性腫瘍数		17	16	12	20	16	12	23	29	17	21	19	21	
総腫瘍数		29	33	27	37	25	25	49	46	29	46	31	38	
担単発腫瘍動物数		19	24	17	29	19	15	19	22	20	22	22	24	
担多発腫瘍動物数		5	4	5	4	3	5	14	10	4	10	4	7	
担腫瘍動物数		24	28	22	33	22	20	33	32	24	32	26	31	

注) (B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍
 Fisherの正確確率検定法 *：P<0.05, **：P<0.01
 傾向検定 +：P<0.05, ++：P<0.01
 a：事故死例を除く

(8). 繁殖性に及ぼす影響および催奇形性

1) ラットを用いた 2 世代繁殖試験

(資料 No.T-17)

試験機関：チバガイギー社 (米国)

報告書作成年：1991 年 [GLP 対応]

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley 系ラット、1 群雌雄各 30 匹、試験開始時約 7 週齢

投与期間：1989 年 1 月 9 日～1989 年 12 月 15 日

P (F0) 世代 ; 投与開始から F1 児離乳時までの 22 週間

F1 世代 ; 離乳時から F2 児離乳時までの 22 週間

投与方法：検体を 0, 10, 1000, 10000 および 20000ppm の濃度で飼料に添加し、2 世代にわたり自由に摂取させた。

F0 世代交配前の 21～28 日目の間、20000ppm 及び 1000ppm 群雌雄で飼料の取り違えが生じた。この飼料の取り違えのため、交配前期間を 9 週間と設定していたがさらに 3 週間 (1 精子形成周期) 延長した。

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 20 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；雄については交配開始まで毎週測定した。

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 20 日に測定した。

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

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。

性別、生存児数および児動物の一般状態の観察および児動物体重の測定は、産後4,7および14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 / 同居雌動物数) × 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日哺育児生存率 (%)
= [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

臓器重量；F0(P)およびF1世代における全親動物の精巣および卵巣重量を測定し、体重比を算出した。

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 世代の全ての親対照群および 20000ppm 群の親動物を対象とし、卵巣、膈、子宮および頸管、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、下垂体、凝固腺（雄）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。
その他の投与群の全親動物および F2 児動物のうち無作為に選抜した各群雌雄各 5 匹についても、肉眼的異常部位の病理標本作製し、鏡検した。

結 果：

親 動 物；概要を表 2 に示す。

一般状態および死亡率；F0 (P) 世代の対照群の雌雄 1 例ずつがそれぞれ試験 154 日目および 112 日目（妊娠 19 日目）に死亡した。また、20000ppm 群の雌 1 例を試験 117 日目（妊娠 25 日目）に難産のため屠殺したが、投与に関連したものではなかった。その他、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、10000 および 20000ppm 群で体重低下および体重増加量の減少が交配前、交配中及び交配後を通して認められた。1000ppm 群では交配前及び交配期間中に体重低下が観察されたが対照群と比較して軽度であり、散発的であった。

F0 (P) 世代の雌では、20000ppm 群で体重低下および体重増加量の減少が交配前、妊娠及び哺育期間中を通して認められた。

F1 世代の雄では、10000 および 20000ppm 群で体重低下および体重増加量の減少が交配前、交配中及び交配後を通して認められた。1000ppm 群でも交配前の後半から交配中及び交配後に体重低下および体重増加量の減少がみられたが散発的な変化であった。

F1 世代の雌では、20000ppm 群で体重低下および体重増加量の減少が交配前、妊娠及び哺育期間中を通して認められた。

飼料摂取量；F0 (P) 世代の雄では、10000 および 20000ppm 群で飼料摂取量の減少が認められた。1000ppm 群は交配前の 0～7 日目、21～63 日目、70～77 日目に飼料摂取量の減少がみられたが散発的であった。

10ppm 群でも散発的に飼料摂取量の減少がみられたが、その減少の程度はわずかであったことから投与に関連のないものと考えられた。

F0 (P) 世代の雌では、20000ppm 群で飼料摂取量の減少が認められた。1000 および 10000ppm 群でも飼料摂取量の減少が認められたが散発的であり、用量相関性が認められなかったことから投与に関連のないものと考えられた。

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

F0 (P) 世代の雌雄とも、交配前 21~28 日目の飼料摂取量に 20000ppm 群では減少がみられず、1000ppm 群で有意な減少がみられた。この変動は両群での飼料取り違えの結果であると考えられる。

F1 世代の雄では、10000 および 20000ppm 群で飼料摂取量の減少が認められた。1000ppm 群でも減少が認められたが、その程度は軽度で散発的であった。

F1 世代の雌では、20000ppm 群で飼料摂取量の減少が認められた。

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) を下表に示す。

投与量 (ppm)	F0 世代			F1 世代		
	雄	雌		雄	雌	
		交配前	妊娠期		交配前	妊娠期
10	0.59	0.75	0.64	0.59	0.77	0.62
1000	60.0	74.8	64.7	59.1	77.2	61.8
10000	595	737	659	592	765	651
20000	1169	1410	1377	1255	1560	1319

繁殖性に関する指標；いずれの世代においても、交尾及び受胎能には影響が認められなかった。

臓器重量； 20000ppm 群において、F0 (P) および F1 世代で卵巣体重比の増加が、F1 世代の精巣体重比の増加が認められた。これらの変化は屠殺時体重の低下を反映したものであった。F1 世代の 1000ppm 群雄と 1000 及び 10000ppm 群雌でも屠殺時体重の低下がみられた。その他の投与群には影響が認められなかった。

肉眼的病理検査；いずれの世代においても、検体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；いずれの世代においても、投与に関連した変化は認められなかった。

児動物； 概要を表 3 に示す。

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

一般状態および死亡率；F1世代の20000ppm群において、21日間引き後の生存率低下が認められた。

その他のF1世代およびF2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；20000ppm群のF1およびF2世代の雌雄で平均体重の低下が認められた。

その他のF1世代およびF2世代のいずれにも、変化はみられなかった。

肉眼的病理検査；いずれの世代においても、検体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；いずれの世代においても、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世代にわたって摂食させた影響として、親動物ではF0(P)世代の10000および20000ppm群雌で体重の低下、体重増加量の減少および摂餌量の減少、20000ppm群雌で体重低下、体重増加量の減少及び摂餌量の減少、卵巣体重比の増加がみられた。また、F1世代では10000および20000ppm群雌で体重の低下、体重増加量の減少および摂餌量の減少、20000ppm群雌で体重低下と体重増加量の減少がみられた。さらに、20000ppm群で精巣および卵巣体重比の増加がみられた。

1000ppm群のF0(P)及びF1世代の雄でも体重の低下および摂餌量の減少がみられたが、散発的であった。

児動物では、F1世代の20000ppm群で体重の低下および生存率の低下、F2世代の20000ppm群で体重の低下がみられた。

したがって、親動物に対する無毒性量は少なくとも10ppm(雄；0.59 mg/kg/day、雌；0.75 mg/kg/day)であり、1000ppm(雄：60.0 mg/kg/day、雌：74.8 mg/kg/day)である可能性が高く、児動物に対する無毒性量は10000ppm(雄：592 mg/kg/day、雌：765 mg/kg/day)であると考えられた。また、最高投与量である20000ppm(雄：1169 mg/kg/day、雌：1410 mg/kg/day)でも繁殖能力に影響は認められなかった。

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

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 (13 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 体重および摂餌量を毎週測定
	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)		体重を妊娠 0, 7, 14 および 20 日、摂餌量を妊娠 0-7, 7-14, 14-20 日に測定
	出 産	F1	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
F1	哺 育 (3 週)	哺育 4 日に各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整 (不可能な場合は計 8 匹)	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 摂餌量を出産 0-7, 7-14, 14-20 日に測定 選抜されなかった児動物の肉眼的病理検査
	離 乳	離乳後 1 週間に各腹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 F0 親動物の肉眼的および病理組織学的検査、精巣および卵巣重量の測定
	育 成 (13 週)	(F0 (P) 世代に準じる)	(F0 (P) 世代に準じる)
	交 配 (3 週)	(F0 (P) 世代に準じる)	(F0 (P) 世代に準じる)
	妊 娠 (3 週)		(F0 (P) 世代に準じる)
	出 産	F2	(F0 (P) および F1 世代に準じる)
	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		(F0 (P) および F1 世代に準じる)
			F1 親動物および F2 児動物各群雌雄各 5 匹について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				
投与量 (ppm)		0	10	1000	10000	20000	0	10	1000	10000	20000
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	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
体重変化	雄			抑制	抑制	抑制			抑制	抑制	抑制
	雌					抑制					抑制
摂餌量	雄			抑制	抑制	抑制			抑制	抑制	抑制
	雌					抑制					抑制
交尾率 (%)	雄	100	90.0	100	96.7	96.7	93.3	90.0	93.3	96.7	100
	雌	100	90.0	100	96.7	96.7	93.3	90.0	93.3	96.7	100
受胎率 (%)		80.0	85.2	76.7	86.2	93.1	53.6	55.6	78.6	79.3	93.3
受精率 (%)		80.0	85.2	76.7	86.2	93.1	53.6	55.6	78.6	79.3	93.3
妊娠率 (%)		80.0	76.7	76.7	83.3	90.0	50.0	50.0	73.3	76.7	93.3
出産率 (%)		95.8	100	100	100	92.6	100	100	100	100	100
着床数/腹		15.04	14.39	14.87	14.76	14.73	12.80	14.33	15.18	14.61	14.32
着床後死亡数/腹		1.57	1.70	2.22	1.88	1.73	1.40	1.67	1.55	1.91	1.50
屠殺時体重 ^{a)}	雄					↓94			↓92		↓82
	雌					↓84			↓90	↓92	↓79
精巣 重量 ^{a)} 体重比 ^{a)}											↑118
卵巣 重量 ^{a)} 体重比 ^{a)}						↑123					↑132
病理学的所見											

統計学的方法：Dunnett の多重比較、↑↓：P<0.05, ↑↑：P<0.01

a)：対照群に対する変動率

空欄は異常のないことを示す

表 3. 児動物の試験結果

世 代		F1 動物					F2 動物					
投与量 (ppm)		0	10	1000	10000	20000	0	10	1000	10000	20000	
腹数		23	23	23	25	25	15	15	22	23	28	
一般状態												
死産児数/腹		0.30	0.65	0.17	0.28	0.42	0.00	0.40	0.32	0.30	0.46	
生存産児数/腹		13.43	12.70	12.65	12.88	13.00	11.40	12.67	13.64	12.70	12.82	
生 存 率 (%)	4 日目 間引き前	96.9	96.3	93.4	98.5	90.1	96.9	96.5	96.9	97.5	93.6	
	21 日目 間引き後	97.8	100	98.3	98.0	92.4*	98.3	99.2	99.4	99.5	97.7	
性比 (雄%)		55.99	52.05	47.42	51.86	48.52	54.97	53.16	50.33	48.29	51.53	
体 重 (g)	0 日目	雄	6.36	6.44	6.52	6.50	5.99	6.36	6.73	6.45	6.55	6.05
		雌	5.97	5.99	6.12	6.09	5.66	6.08	6.29	5.99	6.00	5.70*
	4 日目 間引き前	雄	9.46	9.79	9.52	9.46	7.17**	9.60	10.38	9.87	9.91	7.95**
		雌	8.73	8.98	9.18	8.85	6.75**	9.50	9.57	9.29	9.21	7.66**
	4 日目 間引き後	雄	9.36	9.73	9.65	9.41	7.21**	9.72	10.35	9.84	9.88	7.91**
		雌	8.73	9.00	9.21	8.81	6.79**	9.55	9.67	9.33	9.31	7.68**
	7 日目	雄	14.67	15.06	15.29	14.71	11.11**	15.69	15.91	15.73	15.50	12.42**
		雌	13.74	14.17	14.69	14.01	10.55**	15.11	15.05	15.15	14.73	11.90**
	14 日目	雄	29.67	30.07	30.51	29.86	24.49**	31.29	31.53	31.58	30.07	25.12**
		雌	27.93	29.02	29.16	28.57	22.89**	30.66	30.43	30.33	28.89	24.30**
	21 日目	雄	47.35	49.63	50.13	48.24	38.41**	50.94	51.77	50.68	48.73	38.94**
		雌	45.42	47.44	47.84	46.31	36.21**	49.94	49.18	48.86	46.69	37.89**
病理学的所見												

統計学的方法 : Dunnett の多重比較検定 (児動物の体重は対合 t-検定) 、 * : P<0.05, ** : P<0.01
空欄は異常のないことを示す

2) ラットを用いた催奇形性試験

(資料No.T-18)

試験機関 : チバガイギー社(スイス国)

報告書作成年 : 1988年 [GLP対応]

検体の純度 :

試験動物 : Tif : RAIf、妊娠ラット (SPF)、(約2ヵ月齢)、1群24匹
開始時体重 : 196~200g

試験期間 : 1987年10月27日~1988年6月21日
投与期間10日間 (妊娠6日~15日、1987年11月2日~1987年11月12日)

投与方法 : 雌動物を同系の雄動物と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。

検体を落花生油に懸濁し、0, 20, 200および1000mg/kg/day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。対照群には、落花生油 (5ml/kg) を同様に投与した。

試験項目 :

親動物 ; 投与期間中毎日、一般状態、生死および流産について観察し、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、生存および死亡胎仔数を調べた。

生存胎仔 ; 体重を測定し、性別を確認した。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 : 結果の概要を表に示す。

親動物 ; 最高投与量の1000mg/kgでも検査したいずれの項目にも検体投与による影響は認められなかった。1000mg/kg群で、黄体数の有意な減少が認められたが、妊娠動物に投与を開始した試験であることから、排卵数に起因する黄体数の減少は投与による影響ではなく、偶発的な変化であると考えられた。

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

仔動物 ; いずれの検査項目にも影響が認められなかった。骨格検査で、骨格の未骨化または骨化遅延の発現頻度に統計学的有意差が散見されたが、いずれも用量に依存した変化がみられず、対照群における発現頻度の変動による偶発的な変化であった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与した場合の親動物および胎仔における無毒性量は1000mg/kg/day以上であると考えられた。

また、最高投与量の1000mg/kg/dayでも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

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

投与量 (mg/kg/day)		0	20	200	1000	
1群当たりの動物数		24	24	24	24	
親動物	一般状態					
	体重および体重増加量					
	飼料摂取量					
	妊娠数 (率)	22 (91.7)	24 (100)	24 (100)	24 (100)	
	流産数	0	0	0	0	
	全胚吸収母動物数	0	0	0	0	
	生存胎仔を持つ母動物数	22	24	24	24	
	着床当所見	平均黄体数	19.1	18.7	18.7	17.0**
		平均着床数	16.6	15.9	16.1	15.7
		初期吸収胚数	0.6	0.4	0.8	0.7
後期吸収胚数		0	0	0	0	
生存胎仔数		16.0	15.5	15.3	15.0	
	死亡胎仔数	0	0	0	0	
性比 (雄%)		49.0	47.7	48.5	46.9	
体重 (g)						
		雄	5.7	5.6	5.7	5.7
		雌	5.3	5.4	5.3	5.4
外表検査	検査例数	351	372	367	359	
	奇形	下顎欠損	1	0	0	0
		全身性浮腫	0	4	0	0
右前肢と尾の癒着・左前肢位置異常		0	0	0	1	
内臓検査	検査例数	117	124	122	120	
	奇形	皮下浮腫	0	2	0	0
		異常	左精巣小型	0	0	0
仔動物	検査例数	234	248	245	239	
	奇形	下顎骨欠損/後頭骨分離	1	0	0	0
		坐骨低形成	0	1	0	0
		胸部骨の複合奇形	0	1	0	0
	異常	胸骨分節癒合	4	6	6	1
		胸骨分節非対称形	2	4	5	8
		胸椎体二分	1	1	0	0
		胸骨分節二分	0	0	2	0
		胸骨分節断片化	0	0	0	1
		大泉門拡張	0	0	1	0
		変異	第1胸椎体未骨化	191	200	158 ⁺⁺⁺
	第2胸椎体未骨化	214	239 ⁺	228	229	
	第3胸椎体未骨化	83	123 ⁺⁺	90	113 ⁺⁺	
	第4胸椎体未骨化	53	76 ⁺	68	87 ⁺⁺	
	第5胸椎体未骨化	37	63 ⁺⁺	51	70 ⁺⁺	
	第6胸椎体未骨化	31	46	37	53	
	第7胸椎体未骨化	2	9 ⁺	3	7	
前肢第2基節骨未骨化	2	7	9 ⁺	3		
前肢第5基節骨未骨化	6	8	14	5		
踵骨未骨化	218	239	241 ⁺⁺	227		
第1中足骨未骨化	9	27 ⁺⁺	19	6		
後肢第2基節骨未骨化	42	55	43	46		
後肢第3基節骨未骨化	28	40	28	23		
後肢第4基節骨未骨化	28	42	27	20		
後肢第5基節骨未骨化	73	114 ⁺	70	87		
第1胸骨分節骨化遅延	2	13 ⁺	1	3		
後肢第4基節骨骨化遅延	0	5 ⁺	1	2		
後肢第5基節骨骨化遅延	11	17	7	16		
第13肋骨短小	15	2 ⁺⁺⁺	14	11		
頸椎体二分	13	15	34 ⁺⁺	25		

空欄は異常のないことを示す。

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 (Studentのt検定) ; + : P < 0.05, ++ : P < 0.01, +++ : P < 0.001 (χ²検定)

3) ウサギを用いた催奇形性試験

(資料No.T-19)

試験機関 : Huntingdon Research Center (英国)

報告書作成年 : 1990年

[GLP対応]

検体の純度 :

試験動物 : ニュージーランド白色妊娠ウサギ (16~24週齢) 、1群16~17匹

試験期間 : 1989年7月18日~1990年8月6日

投与期間13日間 (妊娠7日~19日)

投与方法 : 雌動物を雄動物と1対1で交配し、交尾の認められた雌を購入した。交尾の認められた日を妊娠0日とした。検体を2%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0,10,60および360mg/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。対照群には、2%メチルセルロース水溶液 (5ml/kg) を同様に投与した。

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、妊娠1, 5, 7, 9, 11, 15, 20, 24および29日に体重を測定した。飼料摂取量は妊娠4, 6, 8, 10, 14, 19, 23および28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、早期・後期吸収胚数、流産数、生存および死亡胎仔数を調べた。

生存胎仔 ; 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；各群とも一般状態に変化は認められなかった。

360mg/kg群で2例の死亡がみられた。1例は試験13日目に死亡し、死亡前に痙攣が観察された。別の1例は、顕著な体重減少が持続したため24日目に屠殺し、剖検した結果、胃出血性陥凹が観察された。また、360mg/kg群では投与開始後2日間、飼料摂取量の軽度減少がみられ、体重の減少もみられた。その後も妊娠15日まで体重増加量の抑制が認められた。60mg/kg群では検体投与開始後2日目の妊娠9日に体重の軽度の低下が認められた。

着床所見として、360mg/kg群では着床後死亡率の増加がみられた。また、生存胎仔数の減少がみられたが、これは着床前死亡率及び着床後死亡率の軽度増加によるものであった。

仔 動 物；試験した用量範囲でいずれの検査項目にも影響が認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与した場合の親動物における無毒性量は10mg/kg/day、胎仔における無毒性量は360mg/kg/dayであると考えられた。

また、最高投与量の360mg/kg/dayでも胎仔に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

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

投与量 (mg/kg/day)		0	10	60	360			
1群当たりの動物数		16	16	17	17			
親動物	一般状態							
	体重および体重増加量			軽度抑制	抑制↓			
	飼料摂取量 ^{b)}				軽度減少			
	妊娠数 (率) ^{c)}	14 (87.5)	16 (100)	16 (94.2)	16 (94.2)			
	流産数	1	0	1	1			
	全胚吸収母動物数	1	0	0	0			
	死亡・屠殺動物数	0	0	1 ^{a)}	2			
	生存胎仔を持つ母動物数	12	16	14	14			
	着床所見 (腹あた)	黄体数	10.5	10.9	10.9	10.2		
		着床数	8.8	9.2	9.1	7.6		
初期吸収胚数		0.6	0.2	1.4	1.0			
後期吸収胚数		0.6	0.6	0.7	0.9			
生存胎仔数		7.7	8.4	7.0	5.7*			
着床前死亡率 (%)		14.3	16.5	16.2	24.3*			
着床後死亡率 (%)		13.2	8.1	21.4	24.8*			
胎仔動物	性 比 (雄%) ^{e)}		40.9	56.9	53.5	56.7		
	体 重 (g)		44.4	43.8	47.0	45.2		
	外表検査	検査例数		92	134	98	80	
		頸部脊柱側弯		0	1	0	0	
		胸部脊柱側弯		1	1	2	0	
		二分脊椎		0	0	1	0	
		潜在性二分脊椎		0	1	0	0	
		前肢弯曲/後肢異常回転		1	0	0	1	
		短指		0	0	1	0	
	内臓検査	奇形	検査例数		92	134	98	80
			水頭症		1	0	1	0
			網膜形成異常/出血		0	1	0	0
			頸胸部動脈の奇形		1	1	1	1
			大動脈/肺動脈奇形		0	1	2	0
			心室中隔欠損		0	2	2	0
			左心室拡張/右心室萎縮		0	1	0	0
		横隔膜ヘルニア		0	1	0	0	
異常		検査例数		88	131	91	78	
		虹彩出血		1	1	1	0	
	動脈弓分岐動脈の起始異常		4	0	3	2		
肺動脈幹軽度拡張		1	0	1	0			
上行大動脈軽度収縮		1	0	0	0			
肝小葉形成異常		0	3	0	3			
肝小葉被膜下小嚢胞		0	1	0	0			
胆嚢-欠失/二葉/分岐		0	2	0	2			

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	10	60	360		
1群当たりの動物数		16	16	17	17		
胎仔動物 (続き)	◦ 骨格 検査	奇形	検査例数	92	134	98	80
		前頭骨/上顎骨癒合	1	0	0	0	
		上門歯癒合	1	0	0	0	
		後頭髁欠失	0	1	0	0	
		頭蓋平坦/後頭骨突出	0	0	1	0	
		多発性脊椎不整	0	1	1	0	
	異常	検査例数	88	131	91	78	
		頬骨・下顎癒着	2	5	10	4	
		頭頂骨/頭頂間骨骨化不全	2	0	1	2	
		前頭骨骨化不全	0	0	0	1	
		頭蓋縫合骨	1	1	1	0	
		胸椎弓骨化不全	5	9	1	4	
		頸肋	2	1	1	2	
		歯状突起未骨化	0	0	1	1	
		胸椎化骨核骨化不全	1	1	4	0	
		胸椎化骨核・脊椎弓癒合	0	1	1	0	
		胸骨椎体半椎体	0	1	0	0	
		肋骨短小・欠失/異所性肋骨	1	3	2	2	
		半椎/過剰肋骨	0	0	1	0	
		胸骨癒合・結合・過剰	3	0	0	1	
胸椎体癒合・二分・欠損	0	1	1	1			
胸椎化骨不全/半椎体	0	0	1	1			
肋軟骨結合/非対称	1	0	1	1			
胸椎脊柱弯曲	0	0	3	1			

空欄は異常のないことを示す。

↓ : $p < 0.05$ (t-test, Welch's method)

° : 投与時の挿管ミスによる死亡

^b : Bartlett法、^c : χ^2 検定、^d : Jockheere J検定法

* : $p < 0.05$ 、° : Fisherの直接確率検定

(9) 変異原性

1) 遺伝子突然変異

①細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料No. T-20)

試験機関 : (財)残留農薬研究所

報告書作成年 : 1994年 [GLP対応]

検体の純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA98, TA1537) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (W P2 uvrA) を用い、ラット肝から調製した代謝活性化系 (S9 mix) の存在下および非存在下において突然変異誘発性を試験した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、

代謝活性化系の有無に関係なく 313, 625, 1250, 2500 および 5000 μg /プレートの5用量とした。

試験結果 : 結果を次頁の表に示す。

検体は代謝活性化系の有無に関係なく、いずれの菌株においても溶媒対照に対して2倍以上の復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方陽性対照では復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化系存在下および非存在下において、細菌に対して突然変異誘発性を有さないものと判断された。

S9 mixの 有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2	TA98	TA1537	
-	溶媒対照 (DMSO)	-	134 125 (130)	5 4 (5)	22 15 (19)	21 18 (20)	6 4 (5)	
	検体	313	128 153 (141)	7 9 (8)	25 20 (23)	22 34 (28)	7 6 (7)	
			625	148 121 (135)	3 7 (5)	25 15 (20)	16 22 (19)	4 5 (5)
		1250		138 130 (134)	5 7 (6)	18 14 (16)	18 17 (18)	7 2 (5)
			2500	131 169 (150)	4 3 (4)	20 19 (20)	16 19 (18)	2 2 (2)
		5000		98 119 (109)	2 4 (3)	14 20 (17)	29 23 (26)	2 5 (4)
			陽性対照	名称 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	AF-2 0.01	NaN ₃ 0.5	AF-2 0.01	AF-2 0.1
	コロニー数 /プレート	623 656 (640)		415 355 (385)	340 393 (367)	637 519 (578)	874 928 (901)	
	+	溶媒対照 (DMSO)	-	102 132 (117)	6 6 (6)	25 24 (25)	20 28 (24)	10 7 (9)
		検体	313	84 135 (110)	9 6 (8)	19 27 (23)	24 32 (28)	17 9 (13)
				625	134 117 (126)	6 9 (8)	22 24 (23)	19 32 (26)
1250			111 124 (118)		6 11 (9)	27 18 (23)	29 26 (28)	8 6 (7)
			2500	133 143 (138)	10 3 (7)	18 21 (20)	18 24 (21)	14 4 (9)
5000				115 118 (117)	12 7 (10)	28 25 (27)	16 25 (21)	6 7 (7)
			陽性対照	名称 $\mu\text{g}/\text{プレート}$	2-AA 1	2-AA 2	2-AA 10	2-AA 0.5
コロニー数 /プレート		975 1107 (1041)		257 256 (257)	647 615 (631)	402 406 (404)	124 114 (119)	

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド
 2-AA : 2-アミノアントラセン、NaN₃ : アジ化ナトリウム
 9-AA : 9-アミノアクリジン
 () 内は平均値

②チャイニーズハムスターV79細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験 (資料No.T-21)

試験機関 : チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年 : 1988年 [GLP対応]

検体の純度 :

試験方法 : チャイニーズハムスターの継代培養V79細胞を用い、代謝活性化系および非活性化系における6-チオグアニン (6-TG) 耐性株への突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、

代謝活性化系の有無に関係なく、70, 140, 280, 560, 840, 1120 および1400 μ g/mlの7用量とした。なお、陽性対照として、代謝活性化系非存在下ではエチルメタンサルホネート (EMS)、存在下ではN-ニトロソ-ジメチルアミン (DMN) 処理群を、陰性対照としてDMSO処理群を設けた。

試験結果 : 結果を次頁の表に示す。

検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの濃度でも陰性対照に比較して3倍以上の突然変異株の増加は認められなかった。一方、陽性対照では突然変異株の顕著な増加が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化系存在下および非存在下において、チャイニーズハムスターV79細胞に対して突然変異誘発性を有さないものと判断された。

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

	S9 mixの有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	生存率 (クローン/dish)	突然変異 発現頻度 ($\times 10^{-6}$)	対陰性 対照比
1 回 目	-	陰性対照 (DMSO)	-	51.42	6.3	-
		検 体	70	52.83	<4.0	1.0
			140	51.83	5.4	1.0
			280	66.00	5.1	1.0
			560	42.00	13.2	2.1
			840	37.33	<4.0	1.0
			1120	58.67	<4.0	1.0
			1400	64.00	5.2	1.0
	+	陰性対照 (DMSO)	-	65.25	5.0	-
		検 体	70	57.50	4.8	1.0
			140	61.67	<4.0	1.0
			280	69.67	<4.0	1.0
			560	76.67	<4.0	1.0
			840	70.33	<4.0	1.0
1120			58.50	<4.0	1.0	
1400			44.50	<4.0	1.0	
-	陽性対照 (EMS)	300nl/ml	27.17	1860.9	295.8	
+	陽性対照 (DMN)	1 $\mu\text{l/ml}$	50.17	45.4	9.1	
2 回 目	-	陰性対照 (DMSO)	-	57.08	<4.0	-
		検 体	70	58.17	<4.0	1.0
			140	63.17	<4.0	1.0
			280	33.17	<4.0	1.0
			560	52.17	<4.0	1.0
			840	51.33	<4.0	1.0
			1120	61.50	<4.0	1.0
			1400	50.17	<4.0	1.0
	+	陰性対照 (DMSO)	-	35.92	11.0	-
		検 体	70	28.33	<4.0	1.0
			140	27.33	6.1	1.0
			280	41.50	<4.0	1.0
			560	40.50	5.5	1.0
			840	34.33	4.9	1.0
1120			50.17	<4.0	1.0	
1400			59.17	5.6	1.0	
-	陽性対照 (EMS)	300nl/ml	18.33	900.0	225.0	
+	陽性対照 (DMN)	1 $\mu\text{l/ml}$	13.00	256.4	23.4	

DMSO : ジメチルスルホキド

EMS : エチルメタンサルフォネート

DMN : N-ニトロソ-ジメチルアミン

③マウスのリンホーマ細胞を用いた *in vitro* 突然変異試験 (資料No.T-22)

試験機関 : チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年 : 1993年 [GLP対応]

検体の純度 :

試験方法 : マウスの継代培養L5178 TK+/-リンホーマ細胞を用い、代謝活性化系および非活性化系における5-トリフルオロチミジン (5-TFT) 耐性株への突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

7.54, 30.16, 120.62, 482.5および1930 μ g/mlの5用量とした。

上記濃度の検体に4時間暴露し、発現したTK-細胞を計数した。なお、陽性対照として代謝活性化系非存在下ではエチルメタンサルホネート (EMS)、存在下ではN-ニトロソ-ジメチルアミン (DMN) 処理群を、陰性対照としてDMSO処理群を設けた。

試験結果 : 結果を次頁の表に示す。

検体は代謝活性化系の有無に関係なく、いずれの濃度でも陰性対照と比較し突然変異株の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では突然変異株の顕著な増加が認められた。

以上の結果から、検体は代謝活性化系存在下および非存在下において、マウスのリンホーマ細胞のTK遺伝子座に対して突然変異誘発性を有しないと判断された。

	S9 mixの有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	生存率 (クローン/dish)	突然変異 発現頻度 ($\times 10^{-6}$)	対陰性 対照比
1回目	-	陰性対照 (DMSO)	—	100.00	100.00	71.21
		検体	7.54	110.49	115.97	63.46
			30.16	113.84	91.71	87.89
			120.62	111.48	98.50	81.03
			482.50	109.51	101.33	64.88
			1930.00	81.90	72.06	74.80
	+	陰性対照 (DMSO)	—	100.00	100.00	88.55
		検体	7.54	89.45	121.22	96.95
			30.16	83.80	99.01	149.87
			120.62	94.93	85.21	107.59
482.50			122.83	83.26	69.62	
1930.00			100.98	75.25	102.63	
-	陽性対照 (EMS)	1 $\mu\text{l/ml}$	8.50	11.76	965.91	
+	陽性対照 (DMN)	2 $\mu\text{l/ml}$	68.17	22.84	1084.93	
2回目	-	陰性対照 (DMSO)	—	100.00	100.00	82.17
		検体	7.54	67.90	97.32	93.15
			30.16	76.67	91.05	89.73
			120.62	74.33	104.31	80.89
			482.50	70.37	81.52	74.51
			1930.00	64.36	93.09	72.56
	+	陰性対照 (DMSO)	—	100.00	100.00	60.76
		検体	7.54	72.07	56.33	99.85
			30.16	78.40	84.24	99.33
			120.62	85.66	87.59	94.70
482.50			70.26	84.87	78.81	
1930.00			66.76	68.03	90.79	
-	陽性対照 (EMS)	1 $\mu\text{l/ml}$	13.84	8.67	2617.76	
+	陽性対照 (DMN)	2 $\mu\text{l/ml}$	62.67	37.28	517.77	

DMSO : ジメチルスルホキシド

EMS : エチルメタンサルフォネート

DMN : N-ニトロソ-ジメチルアミン

2)ヒトのリンパ球細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料No.T-23)

試験機関 : チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年 : 1989年 [GLP対応]

検体の純度 :

試験方法 : ヒトの初代培養リンパ球細胞を用い、代謝活性化系および非活性化系における染色体異常誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

62.5, 125.0, 250.0, 500.0および1000.0 μ g/mlの5用量を設けた。

培養時間は代謝活性化系の有無に関係なく43.5時間とした。

なお、陽性対照として代謝活性化系非存在下ではマイトマイシン-C (MC)、存在下ではシクロホスファミド (CPA) 処理群を、陰性対照としてDMSO処理群を設けた。

観 察 : 検体処理群、陰性対照群および陽性対照群について各100個の分裂中期像を観察した。染色体異常を次頁の表に示す各種類に分類した。

結 果 : 結果を次頁の表に示した。

検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、いずれの濃度においても特異的染色体異常を有する細胞数の増加を認めなかった。

一方、陽性対照のシクロホスファミド (代謝活性化系存在下) およびマイトマイシン-C (代謝活性化系非存在下) では、特異的染色体異常を有する細胞数の有意な増加が認められた。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で染色体異常誘発性を有しないものと判断された。

S9 mixの 有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	染色体異常を有する細胞数									
			特定型						非特定型			倍数体
			ctb	csb	cte	poly	frg	mut	dmt	ctg	pcc	
-	陰性対照 (DMSO)	—									1	
	検体	62.5					2					2
		125.0										
		250.0										1
		500.0 1000.0								1		
陽性対照 (MC)	0.8	8	3		8		2	3	5	1		
+	陰性対照 (DMSO)	—										
	検体	62.5						1				
		125.0										
		250.0							1			
		500.0 1000.0		1				1				
陽性対照 (CPA)	0.8	5		3	1		3		1			

DMSO : ジメチルスルホキシド

MC : マイトマイシン-C

CPA : シクロホスファミド

ctb : 染色分体切断

csb : 染色体切断

cte : 染色分体交換

poly : 多動原体

frg : フラグメント (染色体)

mut : 断片 (染色分体および染色体)

dmt : 二重断片 (染色分体および染色体)

ctg : 染色分体ギャップ

ppc : 成熟前染色体凝縮

3)マウスを用いた *in vivo* 小核試験-①

(資料No.T-24)

試験機関 : チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年 : 1989年 [GLP対応]

検体の純度 :

試験動物 : Tif : MAGF系マウス、1群雌雄各8匹、体重 : 雄23~40g、雌21~35g

試験方法 :

[試験1]

検体を落花生油に懸濁させ、3000mg/kgの単一用量で経口投与した。投与後 16, 24および48時間にそれぞれ雌雄8匹を屠殺し、大腿骨より骨髓を採取し、塗抹標本を作製した。

[試験2]

検体を落花生油に懸濁させ、750, 1500および3000mg/kgの用量で雌雄各8匹に経口投与し、投与後48時間に屠殺し、同様に骨髓塗抹標本を作製した。

なお、試験1,2においては、陽性対照としてシクロホスファミド(CPA) 64 mg/kgを、陰性対照として落花生油をそれぞれ経口投与した。

試験項目 : 成熟赤血球と多染性赤血球が最も明瞭に識別出来る各群雌雄各5匹の標本を選び、各動物1000個の多染性赤血球について小核の発現頻度を検査した。また、各動物について1000個の赤血球を数え、多染性赤血球と正染性赤血球の比を算出した。

結果 : 結果の概要を表1に示す。

第1回目の試験で、検体を3000mg/kg投与後16および24時間で採取した骨髓標本では陰性対照群と比較して小核を有する多染性赤血球数には有意な増加が認められなかった。しかし、3000mg/kg投与後48時間で採取した骨髓標本では軽度ではあるものの統計学的に有意な増加が認められた。これは対応する陰性対照群の小核を有する多染性赤血球数が、その他の時間で採取した陰性対照群と比較して特に低かったことによるものと考えられた。また、3000mg/kg投与後48時間における小核を有する多染性赤血球の値は雌雄とも背景データの範囲内にあった(表2)。

さらに、この結果を確認するために第2回目の試験を行った。

第2回目の試験では、750および3000mg/kg投与群では小核を有する多染性赤血球数に増加は認められなかった。1500mg/kg投与群雄で小核を有する多染性赤血球数に増加が認められたが、増加の割合は小さく、生物学的意義はないと考えられた。

一方、陽性対照群では1回目、2回目の試験とも小核を有する多染性赤血球数の有意な増加が認められた。また、これらの陽性対照値は陽性対照の背景データの範囲内にあった(表2)。

以上の結果から、検体は本試験条件下で突然変異誘発性を有しないと判断された。

表1. 試験結果

試験 No.	処理 時間	薬 物	投与量 (mg/kg)	性 別	多染性 赤血球数	正染性 赤血球数	p/n比	小核を有する多染性赤血球率 (%)
1	16	陰性対照 (落花生油)	—	雄	474	526	0.9	0.02
				雌	465	535	0.9	0.08
		検 体	3000	雄	458	542	0.8	0.04
				雌	515	485	1.1	0.04
	24	陰性対照 (落花生油)	—	雄	450	550	0.8	0.04
				雌	527	473	1.1	0.04
		検 体	3000	雄	476	524	1	0.06
				雌	469	531	1	0.14
	陽性対照 (CPA)	64	雄	410	590	0.7	1.74*	
			雌	417	583	0.7	1.3*	
	48	陰性対照 (落花生油)	—	雄	479	521	0.9	0.02
				雌	509	491	1	0.02
検 体		3000	雄	480	520	0.9	0.12*	
			雌	516	484	1.1	0.1*	
2	48	陰性対照 (落花生油)	—	雄	447	553	0.8	0
				雌	359	641	0.6	0
		検 体	750	雄	349	651	0.5	0.02
				雌	368	632	0.6	0
			1500	雄	411	589	0.7	0.1*
				雌	314	686	0.5	0.02
			3000	雄	408	592	0.7	0.02
				雌	365	635	0.6	0.02
	24	陽性対照 (CPA)	64	雄	452	548	0.8	0.9*
				雌	409	591	0.7	0.44*

CPA : シクロホスファミド

χ^2 検定 * : P < 0.05

表2. 背景データ (小核を有する多染性赤血球率)

性 別	雄	雌
陰性対照	0.00—0.14%	0.00—0.10%
陽性対照	0.64—2.48%	0.22—3.50%

1989年から1991年に実施したもの

マウスを用いた小核試験②

(資料No.T-25)

試験機関 : チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年 : 1992年 [GLP対応]

試験目的 : 1) 先に実施した小核試験 (資料No.T-24) において、第2回目試験の雄動物に用いた検体懸濁液の濃度が設定濃度の約64%と低かったことから、確認のために本試験を実施し、あわせて検体懸濁液の濃度確認も行った。
2) 一方、先の小核試験 (資料No.T-24) において、第1回目試験の3000mg/kg投与後48時間の骨髓標本に小核を有する多染性赤血球数の軽度増加がみられたが、これはこのときの陰性対照群の小核を有する多染性赤血球数が背景データと比較して低かったことによるものであったこと、第2回目試験の1500mg/kg (中用量) 雄で小核を有する多染性赤血球数に軽微な増加がみられたが、その増加の程度は小さく、3000mg/kg投与でも増加がみられなかったことから、投与の影響ではないと判断したが、さらに、これら認められた小核を有する多染性赤血球数の増加が検体に起因するものか否かを確認するために本試験を実施した。

検体の純度 :

試験動物 : Tif : MAGF系マウス、1群雌雄各5匹、体重 : 雄25~38g、雌25~34g

試験方法 :

[小核試験]

検体を落花生油に懸濁させ、1000, 2000および4000mg/kgの用量で雌雄各5匹に経口投与し、投与後16, 24および48時間に屠殺し、大腿骨より骨髓を採取し、塗抹標本を作製した。

なお、陽性対照としてシクロホスファミド (CPA) 64mg/kgを、陰性対照として落花生油をそれぞれ経口投与した。

[検体懸濁液の分析]

1000および4000mg/kgの投与液を用いて、検体の濃度を測定した。

試験項目 : 成熟赤血球と多染性赤血球が、最も明瞭に識別できる各群雌雄5匹の標本を選び、各動物1000個の多染性赤血球について小核の発現頻度を検査した。また、各動物について1000個の赤血球を数え、多染性赤血球と正染性赤血球の比を算出した。

結果 : 結果の概要を次表に示す。

いずれの用量群においても、溶媒対照群と比較して小核を有する多染性赤血球数の有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照群では小核を有する多染性赤血球数の有意な増加がみられた。

また、検体懸濁液の濃度は4000mg/kgおよび1000mg/kg投与液でそれぞれ設定濃度の約86%および約99%であった。

以上の結果から、検体は本試験条件下で突然変異誘発性を有しないと判断され、先に実施した小核試験（資料No.T-24）においてみられた統計学的に有意な小核を有する多染性赤血球の増加は検体に起因するものではないことが確認された。

処理時間	薬物	投与量 (mg/kg)	性別	多染性赤血球数	p/n比	小核を有する多染性赤血球率 (%)
16	検体	1000	雄	303	0.4	0.04
			雌	487	0.9	0.04
		2000	雄	384	0.6	0.04
			雌	427	0.7	0.04
		4000	雄	348	0.5	0.04
			雌	442	0.8	0.06
24	陰性対照 (落花生油)	—	雄	422	0.7	0.06
			雌	459	0.8	0.18
	検体	1000	雄	388	0.6	0.10
			雌	451	0.8	0.10
		2000	雄	396	0.7	0.06
			雌	475	0.9	0.10
		4000	雄	321	0.5	0.06
			雌	464	0.9	0.10
	陽性対照 (CPA)	—	雄	318	0.5	1.78
			雌	483	0.9	1.16
48	検体	1000	雄	392	0.6	0.06
			雌	462	0.9	0.12
		2000	雄	410	0.7	0.06
			雌	537	1.2	0.00
		4000	雄	375	0.6	0.02
			雌	490	1.0	0.08

χ^2 検定を実施し有意差はみられなかった。

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

4)ヒトの線維芽細胞を用いた*in vitro* DNA修復試験①

(資料No.T-26)

試験機関 :チバガイギー社(スイス国)

報告書作成年 :1988年 [GLP対応]

検体の純度 :

試験方法 : ヒト線維芽細胞 (CRL 1521) を用い、オートラジオグラフ法により試験を実施した。

4000 μ g/mLを最高濃度とし、37.04
~4000 μ g/mLの範囲の6用量とした。

1夜培養した細胞に検体および³H-チミジンを添加し、さらに5時間培養した。1群3枚のスライドから合計150個の細胞を調べ、DNA損傷による不定期DNA合成 (³H-チミジンの取り込み) の誘導を、核当たりの銀粒子数で評価した。核当たりの平均銀粒子が陰性対称の2倍以上であれば陽性と判定した。陽性対照として、4-ニトロキノリン-N-オキシド (4NQO) 5 μ M処理群を設けた。なお試験は2回行った。

結果 : 結果の概要を次表に示す。

薬物	濃度 (μ g/mL)	銀粒子数/核	
		試験1	試験2
陰性対称 (培地)	—	0.80	0.24
検体	37.04	0.38	0.19
	111.11	0.72	0.24
	333.33	0.37	0.25
	1000	0.65	0.21
	2000	0.39	0.32
	4000	0.76	0.25
陽性対照 (4NQO)	5 μ M	20.12	13.70

検体は陰性対照と比較し、いずれの濃度でも核当たりの銀粒子数及びその分布率に差が認められなかった。

一方、陽性対照の4-ニトロキノリン-N-オキシドでは核当たりの銀粒子数の顕著な増加が認められ、その分布率も高値側にシフトした。

以上の結果から、検体は本試験条件下でDNA損傷誘発性を有さないものと判断された。

ラットの肝細胞を用いた *in vitro* DNA修復試験②

(資料No.T-27)

試験機関 : チバガイギー社 (スイス国)

報告書作成年 : 1988年 [GLP対応]

検体の純度 :

試験方法 : Tif : RAIf雄ラットから分離した肝細胞を用い、オートラジオグラフ法により試験を実施した。

1

回目の試験は400 μ g/mLを最高濃度として0.8~400 μ g/mLの範囲の6用量で、2回目の試験は500 μ g/mLを最高濃度として4~500 μ g/mlの範囲の8用量で行なった。

1夜培養した細胞に検体および³H-チミジンを添加し、さらに16~18時間培養した。1群3枚のスライドから合計150個の細胞を調べ、DNA損傷による不定期DNA合成(³H-チミジンの取り込み)の誘導を核当たりの銀粒子数で評価した。核当たりの平均銀粒子数が陰性対照の2倍以上であれば陽性と判定した。陽性対照として、4-アミノビフェニル(4-ABP) 25および50 μ M処理群を設けた。

結果 : 結果の概要を次表に示す。

薬物	濃度 (μ g/mL)	銀粒子数/核	
		試験1	試験2
陰性対照 (培地)	—	2.58	1.38
検体	0.8	3.10	—
	4	3.00	1.67
	20	3.23	1.46
	100	3.29	1.41
	150	—	2.11
	200	3.89	1.82
	300	—	1.37
	400	3.31	1.65
	500	—	1.66
陽性対照 (4ABP)	25 μ M	20.33	11.79
	50 μ M	18.37	12.72

検体は、陰性対照と比較し、いずれの濃度でも核当たりの銀粒子数およびその分布率に差が認められなかった。

一方、陽性対照の4-アミノビフェニルでは核当たりの銀粒子数の顕著な増加が認められ、その分布率も高値側にシフトした。

以上の結果から、検体は本試験条件下でDNA損傷誘発性を有さないものと判断された。

(10). 生体機能への影響に関する試験

一般薬理試験

(資料No.T-28)

試験機関 : (株)三菱化学安全科学研究所
報告書作成年 : 1994年

検体の純度 :

1) 中枢神経系に対する作用

①マウスにおける一般状態

供試動物 : ICR系マウス、雄、5週齢、体重 : 25.3~30.5g、1群3匹

方法 : 検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0, 500, 1500および5000mg/kgを経口投与した。1, 2, 4, 6, 8および24時間後にIrwinの多次元観察法に準じて一般症状を観察した。
なお、投与後4日までは毒性症状および死亡の有無を観察した。

結果 : 1500mg/kg以下では一般症状に特に変化が認められなかった。
5000mg/kgでは投与後1時間よりグルーミングおよび自発運動能の低下に加えて、散瞳あるいは眼裂の縮小が認められた。これらの症状変化は投与後1時間に最も顕著であったが、その後時間の経過とともに軽減し、投与後4時間にはほぼ消失した。また、投与後4日まで毒性症状および死亡例は観察されなかった。

②マウスにおける睡眠延長作用

供試動物 : ICR系マウス、雄、5週齢、体重 : 25.2~33.9g、1群8匹

方法 : 検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0, 500, 1500および5000mg/kgを経口投与し、その1時間後にヘキソバルビタール80mg/kgを腹腔内投与し、正向反射消失から回復までの時間を測定した。

結果 : ヘキソバルビタール睡眠に対していずれの用量においても影響は認められなかった。

③マウスにおける痙攣誘発作用

供試動物 : ICR系マウス、雄、5週齢、体重：26.7～36.3g、1群10匹

方法 : 検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0, 500, 1500および5000mg/kgを経口投与し、その1時間後に角膜に痙攣誘発閾値よりやや低い電気刺激を与え、強直性屈曲、強直性伸展および間代性の各痙攣および昏睡の発現の有無を観察した。陽性対照群には電気刺激を与える15分前にペンチレンテトラゾール40mg/kgを皮下投与した。

結果 : いずれの投与群においても電気刺激による痙攣誘発作用は観察されなかった。
一方、陽性対照薬ペンチレンテトラゾール40mg/kgでは7/10例に強直性屈曲(TF)、強直性伸展および間代性の各痙攣および昏睡が発現した。

④ラットの正常体温に対する作用

供試動物 : Wistar系ラット、雄、5週齢、体重：145～172g、1群6匹

方法 : 検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0, 500, 1500および5000mg/kgを経口投与した。
検体投与前および投与後1, 2, 4, 6および24時間に直腸温を測定した。

結果 : いずれの測定用量においても影響は認められなかった。

2) 麻酔ウサギの呼吸、血圧、心拍数および心電図に対する作用

供試動物 : 日本白色ウサギ、雄、14週齢、体重：2.8～3.1kg、1群4匹

方法 : 検体を生理食塩液に1N-NaOHを加えて溶解後、1N-HClでpHを中性に調整した。
生理食塩液、3, 10, 30mg/kgおよび高張食塩水(900 Osmol/kg)を1.5ml/kgの一定液量にて静脈内に投与し、呼吸流速、呼吸数、血圧、心拍数および心電図を測定した。

結果 :

投与量 (mg/kg)	呼吸流速 および呼吸	血 圧	心拍数	心電図
生理的食塩水	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
高張食塩水	作用なし	投与後1~5分有意*に上昇	作用なし	作用なし
3mg/kg	作用なし	作用なし	作用なし	作用なし
10mg/kg	作用なし	投与後1分ピークとする上昇傾向	作用なし	作用なし
30mg/kg	作用なし	投与後0.5~5分有意*に上昇 (高張食塩水と同程度)	作用なし	作用なし

統計解析法 : Dunnettの多重比較検定 (* $p < 0.05$)

血圧に対し、生理食塩水投与との比較では10mg/kg投与により上昇傾向、30mg/kg投与により有意な上昇がみられたが、高張食塩水投与との比較では、高張食塩水投与後の血圧の推移は30mg/kg投与と同様であり、有意差はなかった。

3) モルモットの自律神経系 (摘出回腸標本) に対する作用

供試動物 : Hartley系モルモット、雄、7週齢、体重 : 378~524g、1群4例

方法 : モルモットの回腸を摘出し、栄養液中に0.5gの負荷をかけて懸垂し、等張性に記録した。収縮薬としてアセチルコリン、ヒスタミンおよび塩化バリウムの収縮反応を得た後、検体をDMSOに溶解し適用後、各収縮薬の反応を検討した。

結果 : アセチルコリン、ヒスタミンおよび塩化バリウムによる各収縮反応に対して、最高濃度の 10^{-4} g/mlでも影響は認められなかった。

4) マウスの消化器系に及ぼす影響

供試動物 : ICR系マウス、雄、5週齢、体重 : 22.1~26.4g、1群8匹

方法 : 一晩絶食したマウスに検体経口投与後1時間に5%アラビヤゴム液に懸濁した5%炭末液を経口投与した。その30分後に頸椎脱臼によりマウスを致死させ、全胃腸管を摘出した。腸管輸送能は十二指腸起始部からの小腸全長と、炭末到達先端までの長さを測定し、小腸全長に対する炭末最先進部の移行率を算出することにより求めた。検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、溶媒、500, 1500および5000mg/kgを投与した。

結果 : マウスの腸管輸送能に対して、いずれの用量においても影響は認められなかった。

5) ラットの骨格筋に及ぼす作用

供試動物：Wistar系ラット、雄、9週齢、体重：194～243g、1群4例

方法：ラットの横隔膜神経筋標本を作製し、神経と筋肉への電気刺激を交互に与えることにより筋収縮を惹起した。検体をDMSOに溶解し 10^{-7} ～ 10^{-4} mg/kgを適用した。

結果：神経刺激および筋刺激によるラット横隔膜神経筋標本の収縮反応に対して、最高濃度でも作用を示さなかった。一方、神経筋接合部遮断薬であるd-ツボクラリンは神経刺激による収縮のみを完全に遮断した。

6) 血液に及ぼす影響

①血液凝固に及ぼす影響

供試動物：Wistar系ラット、雄、5週齢、体重：149～171g、1群6匹

方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0, 500, 1500および5000mg/kgを経口投与した。
1時間後にペントバルビタール麻酔下に後大静脈から採血し、その血液から血漿を得、プロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

結果：いずれの用量においても血液凝固能に影響は認められなかった。

②溶血作用

供試動物：Wistar系ラット、雄、5週齢、体重：149～171g、1群6匹

方法：検体を0.5%トラガント水溶液に懸濁して、0, 500, 1500および5000mg/kgを経口投与した。
1時間後にペントバルビタール麻酔下に後大静脈から採血し、その血液から血漿を得、波長540nmにおける吸光度を測定した。

結果：いずれの用量においても血漿吸光度に影響は認められなかった。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要	
中枢神経系	一般症状 Irwin (マウス)	経口 (トラカント)	0, 500 1500, 5000	♂3	1500	5000	グルーミングおよび自発運動低下、散瞳、眼裂の縮小が投与1時間後をピークに発現
	睡眠延長作用 (マウス)	経口 (トラカント)	0, 500 1500, 5000	♂8	5000	—	作用なし
	痙攣誘発作用 電撃 (マウス)	経口 (トラカント)	0, 500 1500, 5000	♂10	5000	—	作用なし
	正常体温 (ラット)	経口 (トラカント)	0, 500 1500, 5000	♂6	5000	—	作用なし
呼吸・循環器系 (ウサギ)	静脈(累積) (生理食塩水)	0, 3, 10, 30 高張食塩液	♂4	30	—	平均血圧の軽度な上昇がみられた。その他の作用なし。	
自律神経系 摘出回腸標本 (モルモット)	<i>in vitro</i> (DMSO)	$10^{-7}, 10^{-6}$ $10^{-5}, 10^{-4}$ (g/ml)	♂4	10^{-4} (g/ml)	—	アセチルコリン、ヒスタミンおよび塩化バリウムによる収縮に影響なし	
消化器系 腸管輸送能 (マウス)	経口 (トラカント)	0, 500 1500, 5000	♂8	5000	—	作用なし	
骨格筋摘出 横隔膜標本 (ラット)	<i>in vitro</i> (DMSO)	$10^{-7}, 10^{-6}$ $10^{-5}, 10^{-4}$ (g/ml)	♂4	10^{-4} (g/ml)	—	神経および筋直接刺激による収縮に影響なし	
血液	血液凝固 (ラット)	経口 (トラカント)	0, 500 1500, 5000	♂6	5000	—	作用なし
	溶血性 (ラット)	経口 (トラカント)	0, 500 1500, 5000	♂6	5000	—	影響なし

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

2. 代謝物の毒性

代謝物を用いた試験成績

代謝物 について、ラットにおける急性経口毒性試験および復帰変異原性試験を行った。

記号	一般 又は略称	化学名	構造式	由来

(1) 急性経口毒性

ラットを用いた急性経口毒性試験
(資料 No.T-29)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）
報告書作成年：1994年 [GLP 対応]

検 体：

検体の純度：

試験動物：Tif:RAIf系ラット(SPF)、1群雌雄各5匹
体重：191g~243g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を0.1%ポリソルベート80溶液を含む0.5%CMC液に懸濁させ、経口投与した。投与前一晚絶食させた。

観察項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重を試験開始前、投与後7日および14日目に測定し、試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：

投与方法	経口	
性別	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2000	
LD50 (mg/kg)	>2000	>2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし	
症状発現および消失時間	投与後1時間目から発現、4日目に終了	
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000	2000

中毒症状として、立毛、円背位および呼吸困難が認められたが、これらの症状は投与後4日目には消失した。

死亡例はみられず、体重変化および剖検所見にも異常は認められなかった。

(2) 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 No.T-30)

試験機関：チバガイギー社（スイス国）

報告書作成年：1994年

[GLP 対応]

検体：

検体の純度：

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 uvrA) を用い、ラット肝から調製した代謝活性化系 (S9mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて突然変異誘発性を検定した。

検体はジメチルスルホキシドに溶解し、代謝活性化系の存在下および非存在下で TA100 および WP2 uvrA 株を用いて 20.6~5000 μg /プレートの6濃度で予備試験を実施した結果、1回目の試験では代謝活性化系の有無に関係なく 5000 μg /プレートを最高濃度とし、公比2で希釈した5濃度について、2回目の確認試験でも代謝活性化系の有無に関係なく 5000 μg /プレートを最高濃度とし、公比2で希釈した5濃度について実施した。

試験結果：結果を表1~表4に示す。

検体処理群では代謝活性化系の存在下および非存在下で、いずれの菌株においても、いずれの濃度においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果より、本代謝物は代謝活性化系の存在下および非存在下で、突然変異誘発性を有さないものと判断された。

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

表 1. 第 1 回試験 -1

S9mi x の有無	薬物	濃度 (μg /プレ- ト)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)												
			塩基対置換型				フレームシフト型								
			TA100		TA1535		WP2 uvrA		TA102		TA98		TA1537		
-	溶媒対照	-	127 123 [132.33] 147	14 12 [13.67] 15	19 32 [22.00] 15	338 343 [340.33] 340	31 17 [26.00] 30	8 9 [10.00] 13							
	検体	312.5	141 129 [134.00] 132	19 24 [19.67] 16	28 20 [23.00] 21	285 364 [339.33] 369	31 31 [27.00] 19	6 14 [11.00] 13							
		625	157 144 [148.67] 145	24 21 [23.33] 25	28 25 [28.67] 33	365 362 [367.00] 374	30 33 [31.33] 31	14 18 [15.67] 15							
		1250	125 144 [134.33] 134	21 18 [21.33] 25	25 28 [24.67] 21	329 332 [351.33] 393	37 30 [33.33] 33	13 7 [10.67] 12							
		2500	145 126 [133.33] 129	21 27 [23.00] 21	26 26 [25.67] 25	308 307 [300.00] 285	21 27 [29.33] 40	6 8 [7.00] 7							
		5000	108 117 [116.00] 123	15 18 [20.33] 28	18 27 [20.33] 16	241 306 [276.67] 283	31 26 [29.00] 30	8 5 [7.33] 9							
		陽性対照	NaN ₃	5.0	1406 1336 [1367.00] 1359	1075 1047 [1060.00] 1058									
		4-NQO	2.0			680 [588.67] 505 581									
		MMC-C	2.0				1761 1872 [1795.00] 1752								
		2-NF	20.0					1900 1866 [1859.67] 1813							
		9-AA	150									2321 2480 [2396.33] 2388			

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

表 2. 第 1 回試験 -2

S9mix の 有無	薬物 (μ g プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)														
		塩基対置換型						フレームシフト型								
		TA100		TA1535		WP2 uvrA		TA102		TA98		TA1537				
+	溶媒 対照	-	136 117 [126.33] 126	27 16 [21.00] 20	19 27 [21.33] 18	365 317 [340.00] 338	49 54 [50.67] 49	9 12 [9.33] 7	検 体	312.5	146 145 [139.67] 128	16 29 [23.00] 24	30 17 [25.00] 28	276 312 [277.33] 244	48 42 [44.33] 43	6 8 [10.67] 18
	625	126 128 [137.00] 157	27 19 [24.67] 28	29 33 [29.33] 26	271 307 [301.67] 327	54 37 [43.67] 40	12 6 [11.00] 15									
	1250	122 115 [121.00] 126	25 29 [27.67] 29	27 28 [29.00] 32	213 233 [242.67] 282	50 44 [49.33] 54	15 12 [13.00] 12									
	2500	150 157 [145.00] 128	21 37 [27.33] 24	39 31 [32.67] 28	304 307 [306.67] 309	45 40 [38.33] 30	8 16 [12.67] 14									
	5000	152 144 [139.33] 122	29 31 [28.67] 26	26 26 [23.67] 19	195 212 [225.67] 270	28 39 [33.33] 33	9 14 [8.67] 3									
	陽性 対照	2-AA	2.5	520 774 [674.33] 729				884 1134 [1021.00] 1045		87 110 [108.33] 128						
	20				852 1145 [1059.33] 1181											
	50			809 1099 [968.00] 996												
	CPA	400		329 384 [364.67] 381												

[]内は 3 連の平均 空欄は試験実施せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム、4-NQO : 4-ニトロキノリンオキサイド、MMC-C : ミトマイシン-C
2-NF : 2-ニトロフルオレン、9-AA : 9-アミノアクリジン

[]内は 3 連の平均

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

空欄は試験実施せず

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

表 3. 確認試験 -1

S9mix の有無	薬物	濃度 (μg /プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)											
			塩基対置換型						フレームシフト型					
			TA100		TA1535		WP2 uvrA		TA102		TA98		TA1537	
-	溶媒対照	-	109 101 [108.67] 116	12 12 [11.00] 9	17 31 [25.33] 28	300 320 [316.00] 328	20 17 [21.00] 26	7 5 [6.67] 8						
	検体	312.5	112 97 [109.67] 120	9 9 [9.00] 9	18 20 [20.67] 24	270 277 [280.00] 293	19 17 [22.00] 30	5 7 [6.67] 8						
		625	136 113 [115.67] 98	17 9 [14.67] 18	26 30 [27.67] 27	297 266 [282.00] 283	16 29 [22.00] 21	5 5 [6.67] 10						
		1250	127 117 [114.33] 99	18 15 [16.33] 16	25 24 [26.33] 30	267 254 [254.00] 241	24 21 [21.33] 19	9 4 [6.00] 5						
		2500	140 96 [116.00] 112	9 18 [14.33] 16	27 26 [24.00] 19	233 267 [250.67] 252	14 15 [14.33] 14	12 8 [8.33] 5						
		5000	101 76 [91.00] 96	16 16 [15.67] 15	24 15 [21.67] 26	245 189 [207.33] 188	21 19 [20.33] 21	8 4 [6.00] 6						
		陽性 対照	NaN ₃	5.0	1088 1016 [1044.33] 1029	888 831 [880.33] 922								
	4-NQO		2.0			604 576 [597.33] 612								
	MMC-C		2.0				1491 1532 [1489.33] 1445							
	2-NF		20.0					1790 1467 [1599.33] 1541						
	9-AA		150									2094 2023 [1999.33] 1881		

[]内は3連の平均 空欄は試験実施せず

NaN₃ : アジ化ナトリウム、4-NQO : 4-ニトロキノリンオキシライド、MMC-C : ミトマイシン-C

2-NF : 2-ニトロフルオレン、9-AA : 9-アミノアクリジン

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

表 4. 確認試験 -2

S9mix の有無	薬物	濃度 (μg /プレート)	復帰変異コロニー数 (コロニー数/プレート)												
			塩基対置換型						フレームシフト型						
			TA100		TA1535		WP2 uvrA		TA102		TA98		TA1537		
+	溶媒対照	-	124	17	26	294	51	8	137 [124.00]	16 [16.00]	26 [29.33]	255 [268.00]	44 [43.67]	6 [7.33]	
			111	15	36	255	36	8							
			122	14	39	255	43	9							
	検体	312.5	103 [107.67] 98	11	18 [17.00]	24 [31.00]	246 [256.00]	33 [39.67]	13 [9.00]	140	19	30	267	43	5
				133	11	29	228	32	7						
				112 [128.33]	18 [14.33]	27 [27.00]	201 [223.00]	44 [42.33]	4 [6.33]						
		1250	135 [122.33] 122	110	19	29	177	38	8	146	15	29	188	31	10
				135 [122.33]	12 [12.67]	24 [22.67]	217 [196.33]	38 [35.33]	8 [7.67]						
				128	7	15	195	30	7						
		2500	124 [132.67] 128	146	15	29	178 [201.00]	42 [35.00]	10	124 [132.67]	18 [13.33]	17 [25.33]	237	32	9 [10.33]
				128	7	30	237	32	12						
				150	13	25	171	27	8						
		5000	138 [140.00] 132	138 [140.00]	15 [12.33]	19 [19.00]	173 [184.67]	37 [35.00]	8 [9.33]	132	9	13	210	41	12
				132	9	13	210	41	12						
				1310											
陽性対照	2-AA	2.5	1371 [1326.33]						1144				126		
			1298						1088 [1181.00]				132 [125.67]		
									1311				119		
	50				643										
				632 [657.67]											
CPA	400		421												
			288 [362.33]												
			378												

[]内は3連の平均

2-AA : 2-アミノアントラセン

CPA : シクロホスファミド

空欄は試験実施せず

3.製剤

1) ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-01)

試験機関：Still Meadow (米国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検体の純度：10.4%液剤

[組成] トリネキサパックエチル： 10.4%
有機溶剤、界面活性剤等： 89.6%

試験動物：Sprague-Dawley系ラット、1群雌雄各5匹、

試験開始時体重；雄 229~246g、雌 167~180g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を未希釈のまま、絶食させた動物に1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

体重は投与時、投与後7及び14日目に測定し、死亡動物及び試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5050	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 5050	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡開始：1日後 死亡終了：2日後
症状発現及び 消失時期	症状発現：1時間後 症状消失：3日後	症状発現：1時間後 症状消失：2日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	5050	—

中毒症状として、すべての動物に活動の低下、立毛、および接触過敏が、雄1例に眼の分泌物および多尿、眼瞼下垂が認められた。すべての雄は3日後までに、生存したすべての雌は2日後までに回復した。

体重変化に異常は認められなかった。

剖検では、死亡動物に胃および小腸の内容物の変色が認められた。

2) マウスを用いた急性経口毒性試験

(資料 No.FT-02)

試験機関：Novartis Crop Protection (スイス国)

報告書作成年：1999年

[GLP 対応]

検体の純度：10.4%液剤

[組成] トリネキサパックエチル： 10.4%

有機溶剤、界面活性剤等： 89.6%

試験動物：Crl:CD1系マウス、約8週齢、1群雌雄各5匹（対照群は各4匹）、

試験開始時体重；雄 24.4～32.4g、雌 23.4～29.4g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を蒸留水に懸濁し、1夜絶食させた動物に1回強制経口投与した。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。

体重は投与時、投与後7及び14日目に測定し、死亡動物及び試験終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	0, 3000, 3500, 3800, 4000, 5000	0, 3000, 3200, 3500, 4000, 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	3899	3133
死亡開始時間 及び終了時間	死亡開始：8時間後 死亡終了：3日後	死亡開始：8時間後 死亡終了：5日後
症状発現及び 消失時期	症状発現：1時間後 症状消失：3日後	症状発現：1時間後 症状消失：3日後
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	3500	—

中毒症状として、活動低下、腹側横臥、円背位、運動失調、立毛が認められた。生存した全ての動物は3日以内に完全に回復した。

3800mg/kg群の雄1例、3000mg/kg群の雌雄各1例、対照群の雌1例で軽度の体重減少が見られた。

剖検では、小腸の赤色化、胃に暗褐色巣（変色した内容物を伴う）が観察された。

3) ウサギを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No.FT-03)

試験機関：Still Meadow (米国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検体の純度：10.4%液剤

[組成] トリネキサパックエチル： 10.4%
有機溶剤、界面活性剤等： 89.6%

試験動物：ニュージーランド白色ウサギ、雌雄各 5 匹、

試験開始時体重；雄 2675～3350g、雌 2650～3600g

試験期間：14 日間観察

試験方法：投与の前日に刈毛した背部の皮膚に未希釈の検体を 24 時間貼付した。貼付除去後、皮膚を水道水で洗浄した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与時、投与後 7 および 14 日に測定した。皮膚刺激性の有無の観察は、投与後 1、4、7、11 および 14 日に実施した。終了時に全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮	
	雄	雌
投与量 (mg/kg)	2020	
LD ₅₀ (mg/kg)	> 2020	
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	
症状発現及び 消失時期	症状発現：2 時間後 症状消失：2 日後	症状発現なし
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2020	

雄 1 例で軟便が認められたが、2 日後までに回復した。

皮膚反応として、全ての動物において投与 1 日後にのみ紅斑が認められた。

7～14 日目に体重増加を示さなかった雌 1 例を除き、体重変化に投与の影響は認められなかった。

剖検所見に異常は認められなかった。

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

4) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.FT-04)

試験機関：Still Meadow (米国)

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検体の純度：10.4%液剤

[組成] トリネキサパックエチル原体： 10.4%

有機溶剤、界面活性剤等： 89.6%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、雌雄各3匹

試験開始時体重； 雄 2000～2350g、雌 2000～2100g

試験期間：72時間観察

試験方法：未希釈の検体 0.5mL を投与前日に刈毛した動物の背部に貼付し、処理部をガーゼパッチで覆った。暴露時間 4 時間後、パッチを除去し、適用部位を水道水で洗浄した。

観察項目：検体除去 1、24、48 及び 72 時間後に適用部位の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。

結果：観察した刺激性の採点は以下のとおりである。

項目	最高値	パッチ除去後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅 斑	4	0.17	0	0	0
浮 腫	4	0	0	0	0
合 計	8	0.17	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値

パッチ除去 1 時間後に 1 例に紅斑が認められたが、この変化は 24 時間以内に消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、刺激性なしと判断された。

5) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-05)

試験機関：Still Meadow (米国)
 報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検体の純度：10.4%液剤

[組成] トリネキサパックエチル： 10.4%
 有機溶剤、界面活性剤等： 89.6%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、非洗眼群；雌雄各3匹、洗眼群；雄3匹
 試験開始時体重；雄 2.050~2.450kg、雌 2.175~2.350kg

試験期間：10日間観察

試験方法：未希釈の検体 0.1mL を右眼に点眼し、投与後検体のこぼれを防ぐため約1秒間閉眼させた。

洗眼群は、投与30秒後に脱イオン水で1分間洗眼した。

なお、左眼は無処置対照とした。

観察項目：投与1, 24, 48, 72時間および4, 7, 10日後に、眼の損傷および刺激性を観察し、Draize法に従い採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

処置	項目	最高 採点	投与後時間および採点							
			1時間	24時間	48時間	72時間	4日	7日	10日	
非洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁程度	4	0	0.17	1.00	1.00	1.00	0	0	
	角膜 混濁範囲	4	2.67	2.83	1.83	1.83	1.83	0.67	0	
	虹彩	2	0.33	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2.00	2.17	2.17	1.67	1.33	0.67	0
		浮腫	4	2.00	1.33	0.67	0.67	0.67	0	0
		分泌物	3	2.33	1.67	0.50	0.33	0.33	0	0
	総合採点*	110	14.3	11.2	18.3	17.0	16.3	1.33	0	
洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁程度	4	0.67	0.67	2.00	2.00	2.00	0	0	
	角膜 混濁範囲	4	3.00	2.00	1.00	1.00	1.00	2.67	0	
	虹彩	2	0	0.33	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	2.00	2.00	3.00	2.00	1.67	0.67	0
		浮腫	4	2.00	3.00	1.00	1.00	0.67	0	0
		分泌物	3	2.00	1.67	1.00	1.00	0.67	0	0
	総合採点*	110	15.3	21.7	20.0	18.0	16.0	1.33	0	

* : [(混濁程度×混濁範囲)×5] + [虹彩採点×5] + [(発赤+浮腫+分泌物)×2]

洗眼群、非洗眼群ともに角膜、虹彩、結膜に対する刺激性が認められたが、これらの変化は10日後には消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して軽度な刺激性が認められ、Kay と Calaudra による分類法修正版に基づき、中等度の刺激性物質であると分類された。

6) モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 No.FT-06)

試験機関: Still Meadow (米国)

報告書作成年: 1998年 [GLP 対応]

検体の純度: 10.4%液剤

[組成] トリネキサパックエチル: 10.4%
有機溶剤、界面活性剤等: 89.6%

試験動物: Hartley 系モルモット、1群雌雄各5匹

試験開始時体重: 雄 366~425g、雌 346~392kg

観察期間: 48時間観察

試験方法: Buehler 法を用いた。

感作; 未希釈の検体を1週間毎に3回、刈毛した左側腹部に6時間閉塞貼付した。溶媒対照群は試験期間中未処置のままとした。

惹起; 最終感作誘導の14日後に、未希釈の検体を刈毛した右側腹部に6時間閉塞貼付した。

観察; 各処置の24時間後および1回目の感作および惹起の48時間後に、皮膚反応を観察した。

結果:

試験群	動物数	陽性反応動物数	平均皮膚反応評点						陽性率 (%)	
			感作1		感作2		惹起			
			24時間	48時間	24時間	24時間	24時間	48時間		
検体	感作群	10	0	0	0	0	0	0	0	0
	非感作群	10	0	—	—	—	—	0	0	0
陽性対照*	感作群	10	10	0.9	0.3	2.0	2.5	1.0	0.7	100
	非感作群	10	2	—	—	—	—	0.1	0	20

* 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼン

検体感作群および非感作群において、いずれの観察時においても皮膚反応は認められなかった。

以上の結果より、本剤はモルモットに対して皮膚感作性を示さないと判断された。

IX. 動物および土壌等における代謝分解

<代謝分解試験一覧表>

資料 No.	試験の種類	供試動物等	供試数	投与方法および処理	試験場所 (報告年)	頁																																																																																																	
M-01 (GLP)	動物代謝 (排泄、分布及び代謝物の同定)	ラット	雌雄各5匹	標識トリサハクエチルを約1および166mg/kgの割合で1回強制経口投与および静脈内投与	WIL Research Lab. (米国, 1990年)	m-9																																																																																																	
<p>[結果]</p> <p>・0~168時間(7日間)の排泄率(%)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">雄</th> <th colspan="4">雌</th> </tr> <tr> <th>1mg/kg 静注</th> <th>1mg/kg 経口</th> <th>166mg/kg 経口</th> <th>1mg/kg* 経口</th> <th>1mg/kg 静注</th> <th>1mg/kg 経口</th> <th>166mg/kg 経口</th> <th>1mg/kg* 経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>尿</td> <td>90.43</td> <td>94.53</td> <td>95.28</td> <td>95.02</td> <td>94.22</td> <td>95.27</td> <td>97.28</td> <td>95.71</td> </tr> <tr> <td>糞</td> <td>1.11</td> <td>1.65</td> <td>2.44</td> <td>1.39</td> <td>1.57</td> <td>1.12</td> <td>1.00</td> <td>0.92</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>91.54</td> <td>96.18</td> <td>97.72</td> <td>96.41</td> <td>95.79</td> <td>96.39</td> <td>98.28</td> <td>96.63</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 前投与として非標識化合物を約1mg/kgで14日間連続経口投与した。</p> <p>・168時間(7日間)後の組織分布(ppm)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">雄</th> <th colspan="4">雌</th> </tr> <tr> <th>1mg/kg 静注</th> <th>1mg/kg 経口</th> <th>166mg/kg 経口</th> <th>1mg/kg* 経口</th> <th>1mg/kg 静注</th> <th>1mg/kg 経口</th> <th>166mg/kg 経口</th> <th>1mg/kg* 経口</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> <td><0.026</td> <td>0.001</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> <td><0.026</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>腎</td> <td>0.001</td> <td><0.002</td> <td>0.016</td> <td><0.001</td> <td>0.001</td> <td><0.002</td> <td>0.018</td> <td><0.001</td> </tr> <tr> <td>脂肪</td> <td>0.001</td> <td>0.001</td> <td>0.020</td> <td>0.001</td> <td>0.002</td> <td><0.002</td> <td>0.027</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>赤血球</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> <td><0.033</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> <td><0.001</td> <td><0.032</td> <td><0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 前投与として非標識化合物を約1mg/kgで14日間連続経口投与した。</p> <p>・ラット24時間尿中および糞中代謝物の同定</p> <p>尿中主要代謝物として、尿中の が認められた。 糞中代謝物として糞中の が認められた。また未変化の親化合物[A]も認められた。</p>								雄				雌				1mg/kg 静注	1mg/kg 経口	166mg/kg 経口	1mg/kg* 経口	1mg/kg 静注	1mg/kg 経口	166mg/kg 経口	1mg/kg* 経口	尿	90.43	94.53	95.28	95.02	94.22	95.27	97.28	95.71	糞	1.11	1.65	2.44	1.39	1.57	1.12	1.00	0.92	合計	91.54	96.18	97.72	96.41	95.79	96.39	98.28	96.63		雄				雌				1mg/kg 静注	1mg/kg 経口	166mg/kg 経口	1mg/kg* 経口	1mg/kg 静注	1mg/kg 経口	166mg/kg 経口	1mg/kg* 経口	肝	<0.001	<0.001	<0.026	0.001	<0.001	<0.001	<0.026	<0.001	腎	0.001	<0.002	0.016	<0.001	0.001	<0.002	0.018	<0.001	脂肪	0.001	0.001	0.020	0.001	0.002	<0.002	0.027	0.001	赤血球	<0.001	<0.001	<0.033	<0.001	<0.001	<0.001	<0.032	<0.001
	雄				雌																																																																																																		
	1mg/kg 静注	1mg/kg 経口	166mg/kg 経口	1mg/kg* 経口	1mg/kg 静注	1mg/kg 経口	166mg/kg 経口	1mg/kg* 経口																																																																																															
尿	90.43	94.53	95.28	95.02	94.22	95.27	97.28	95.71																																																																																															
糞	1.11	1.65	2.44	1.39	1.57	1.12	1.00	0.92																																																																																															
合計	91.54	96.18	97.72	96.41	95.79	96.39	98.28	96.63																																																																																															
	雄				雌																																																																																																		
	1mg/kg 静注	1mg/kg 経口	166mg/kg 経口	1mg/kg* 経口	1mg/kg 静注	1mg/kg 経口	166mg/kg 経口	1mg/kg* 経口																																																																																															
肝	<0.001	<0.001	<0.026	0.001	<0.001	<0.001	<0.026	<0.001																																																																																															
腎	0.001	<0.002	0.016	<0.001	0.001	<0.002	0.018	<0.001																																																																																															
脂肪	0.001	0.001	0.020	0.001	0.002	<0.002	0.027	0.001																																																																																															
赤血球	<0.001	<0.001	<0.033	<0.001	<0.001	<0.001	<0.032	<0.001																																																																																															

資料 No.	試験の種類	供試動物等	供試数	投与方法および処理量	試験場所 (報告年)	頁																																																																																									
M-02 (GLP)	動物代謝 (吸収、分布 および排泄)	ラット	血中濃度 : 雌雄各5匹 胆汁排泄 : 雄4匹 組織分布 : 雄3匹/時点	標識トリネキサパツケルを約1および200mg/kgの割合で1回強制経口投与	Ciba Geigy (スイス国, 1995年)	m-15																																																																																									
<p>[結果]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">血中濃度 :</th> <th colspan="2">1mg/kg</th> <th colspan="2">200mg/kg</th> </tr> <tr> <th>雄</th> <th>雌</th> <th>雄</th> <th>雌</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tcmax[min]</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Cmax[ppm]</td> <td>1.33</td> <td>0.51</td> <td>73.3</td> <td>84.6</td> </tr> <tr> <td>T1/2 (0.25~2時間) [h]</td> <td>0.4</td> <td>0.6</td> <td>0.8</td> <td>0.8</td> </tr> <tr> <td>AUC (0~48時間) [$\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$]</td> <td>1.0</td> <td>0.9</td> <td>170</td> <td>165</td> </tr> </tbody> </table> <p>吸収率 : 1mg/kg群 雄で約84%であった。</p> <p>胆汁排泄率 : 0~48時間の排泄率は、1mg/kg群 雄で約3%であった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">1mg/kg (雄)</th> <th colspan="3">1mg/kg (雄)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胆汁</td> <td>0~48時間</td> <td>3.33</td> <td>胆汁</td> <td>0~ 8時間</td> <td>2.69</td> </tr> <tr> <td>尿</td> <td>0~48時間</td> <td>78.95</td> <td></td> <td>0~24</td> <td>3.18</td> </tr> <tr> <td>カーカス*</td> <td></td> <td>2.07</td> <td></td> <td>0~48</td> <td>3.33</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td></td> <td>84.35</td> <td>尿</td> <td>0~24</td> <td>75.21</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0~48</td> <td>78.95</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>糞</td> <td>0~24</td> <td>0.17</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>0~48</td> <td>0.74</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>ケージ洗浄液</td> <td></td> <td>1.12</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>排泄率合計</td> <td></td> <td>84.14</td> </tr> </tbody> </table> <p>* 胃腸管残留量を除く</p> <p>組織分布 : 1mg/kg群および200mg/kg群ともに投与後15分で最高残留濃度が観察され、腎、肝および全血で高い値を示したが、その後すみやかに減少した。</p> <p>代謝物パターン : 尿中の および胆汁中の が認められた。</p>							血中濃度 :	1mg/kg		200mg/kg		雄	雌	雄	雌	Tcmax[min]	15	15	15	15	Cmax[ppm]	1.33	0.51	73.3	84.6	T1/2 (0.25~2時間) [h]	0.4	0.6	0.8	0.8	AUC (0~48時間) [$\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$]	1.0	0.9	170	165	1mg/kg (雄)			1mg/kg (雄)			胆汁	0~48時間	3.33	胆汁	0~ 8時間	2.69	尿	0~48時間	78.95		0~24	3.18	カーカス*		2.07		0~48	3.33	合計		84.35	尿	0~24	75.21					0~48	78.95				糞	0~24	0.17					0~48	0.74				ケージ洗浄液		1.12				排泄率合計		84.14
血中濃度 :	1mg/kg		200mg/kg																																																																																												
	雄	雌	雄	雌																																																																																											
Tcmax[min]	15	15	15	15																																																																																											
Cmax[ppm]	1.33	0.51	73.3	84.6																																																																																											
T1/2 (0.25~2時間) [h]	0.4	0.6	0.8	0.8																																																																																											
AUC (0~48時間) [$\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$]	1.0	0.9	170	165																																																																																											
1mg/kg (雄)			1mg/kg (雄)																																																																																												
胆汁	0~48時間	3.33	胆汁	0~ 8時間	2.69																																																																																										
尿	0~48時間	78.95		0~24	3.18																																																																																										
カーカス*		2.07		0~48	3.33																																																																																										
合計		84.35	尿	0~24	75.21																																																																																										
				0~48	78.95																																																																																										
			糞	0~24	0.17																																																																																										
				0~48	0.74																																																																																										
			ケージ洗浄液		1.12																																																																																										
			排泄率合計		84.14																																																																																										

資料 No.	試験の種類	供試動 植物等	供試数	投与方法および処理量	試験場所 (報告年)	頁
M-03 (GLP)	植物代謝 (吸収、移行、 分布および代謝 物の同定)	水稻	—	<p style="text-align: center;">標識トリチン¹⁴C</p> を40 g ai/haまたは160 g ai/ha (代謝物同定用) で1回散布。	Ciba-Geigy (スイス国, 1996年)	m-25
<p>・ 40 g ai/ha処理における成熟期の総残留放射能は、玄米で0.085ppm、籾殻で0.168ppm、わらで0.161ppmであった。</p> <p>・ 160 g ai/ha処理の抽出画分および非抽出画分を が 認められた。</p> <p>・ 主要代謝経路は以下のように想定された。</p>						

資料 No.	試験の種類	供試動植物等	供試数	投与方法および処理量	試験場所 (報告年)	頁												
M-04 [*] (GLP)	土壌代謝 (好氣的湛水 土壌中運命 試験)	底質 土壌 /水系	-	標識トリネキサパックエチル 3週間のプレインキュベーションにより、pH、還元電位、酸素濃度が安定した後、被験物質を圃場施用濃度 (400 g a.i./ha) にあわせて、約0.1333ppmの濃度で施用した	RCC (スイス国、1993年)	m-34												
<p>[結果]</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">河川系</th> <th colspan="2">湖沼系</th> </tr> <tr> <th>水相</th> <th>系全体</th> <th>水相</th> <th>系全体</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3.4日</td> <td>3.9日</td> <td>5.2日</td> <td>5.5日</td> </tr> </tbody> </table> <p>トリネキサパックエチルは好氣的湛水条件下で比較的速やかに分解すると考えられた。</p>							河川系		湖沼系		水相	系全体	水相	系全体	3.4日	3.9日	5.2日	5.5日
河川系		湖沼系																
水相	系全体	水相	系全体															
3.4日	3.9日	5.2日	5.5日															
M-05 (GLP)	土壌代謝 および 代謝物の同定 (好氣的、好氣的/ 嫌氣的及び好氣的滅菌条件)	土 壌	-	標識化合物を10ppm (乾燥土壌当り) となるように土壌に均一に混合	Agrisearch社 (米国、1990年)	m-38												
<p>[結果]</p> <p>1) 標識化合物を用いた結果</p> <ul style="list-style-type: none"> 好氣条件における90日後の土壌に未変化の親化合物[A]が0.3%、CO₂が56%認められた。この条件下における[A]の半減期は約5時間であった。 好氣条件におけるその他の代謝物として、 が認められた。 嫌氣条件下での[A]の半減期は約13日であった。 滅菌条件下 (好氣) では、91日後の土壌に[A]が31%、 認められた。 <p>2) 標識化合物を用いた結果</p> <ul style="list-style-type: none"> 好氣条件下における90日後の土壌に[A]が0.5%、 CO₂が49%認められた。この条件下における[A]の半減期は約5時間であった。 好氣条件におけるその他の代謝物として、 が認められた。 嫌氣条件下での[A]の半減期は約22日であった。 嫌氣条件における1ヵ月及び2ヵ月の土壌から分離された水より、 認められた。 滅菌好氣条件下における91日後の土壌に[A]が40%、 認められた。 <p>3) 主要代謝経路</p>																		

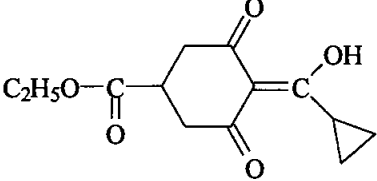
*1 追加提出(平成 17 年 5 月 11 日)、残留農薬安全性評価委員会へ未提出

資料 No.	試験の種類	試験機関 (報告年)	試験条件など	頁																		
M-06 (GLP)	加水分解運命試験 [結果] <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">推定半減期 (25°C)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">pH 5</td> <td style="text-align: center;">228 日</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">pH 7</td> <td style="text-align: center;">456 日</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">pH 9</td> <td style="text-align: center;">8.1 日</td> </tr> </table> 主要代謝物として 	推定半減期 (25°C)		pH 5	228 日	pH 7	456 日	pH 9	8.1 日	Agrisearch(米国、1990年)	被験物質 : 標識 トリネキサパッケチル 試験温度 : 25°C 試験濃度 : 約10 ppm 試験期間 : 30日間	m-47										
推定半減期 (25°C)																						
pH 5	228 日																					
pH 7	456 日																					
pH 9	8.1 日																					
M-07	水中光分解運命試験 (滅菌蒸留水) [結果] <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">推定半減期 (h)</td> <td style="text-align: center;">東京春季相当(h)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center;">(25°C)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">滅菌蒸留水</td> <td style="text-align: center;">照射区</td> <td style="text-align: center;">32 (32) 9.02</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">対照区</td> <td style="text-align: center;">>600 (>600) 169.1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">自然水</td> <td style="text-align: center;">照射区</td> <td style="text-align: center;">8 (8) 2.25</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">対照区</td> <td style="text-align: center;">480 (>600) 135.3</td> </tr> </table> () 内はトリネキサパッケチルと 	推定半減期 (h)		東京春季相当(h)	(25°C)			滅菌蒸留水	照射区	32 (32) 9.02		対照区	>600 (>600) 169.1	自然水	照射区	8 (8) 2.25		対照区	480 (>600) 135.3	(財)化学品検査協会 (1994年)	光源: キセノンランプ 照度: 紫外部 300~400nm 紫外・可視全体 300~800nm 試験濃度 : 1 mg/mL 試験温度 : 25°C 試験期間 : 8 日間	m-49
推定半減期 (h)		東京春季相当(h)																				
(25°C)																						
滅菌蒸留水	照射区	32 (32) 9.02																				
	対照区	>600 (>600) 169.1																				
自然水	照射区	8 (8) 2.25																				
	対照区	480 (>600) 135.3																				
M-08 (GLP)	水中光分解運命試験 (緩衝液) [結果] <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">推定半減期 (25°C) 東京春季相当</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">照射区</td> <td style="text-align: center;">63.5時間 14.7日</td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">対照区</td> <td style="text-align: center;">ほぼ安定 -</td> </tr> </table>	推定半減期 (25°C) 東京春季相当		照射区	63.5時間 14.7日	対照区	ほぼ安定 -	Ciba Geigy (米国、1991年)	被験物質 : 標識 トリネキサパッケチル 光源: キセノンランプ 照度 : 549W/m ² (290 ~ 800nm) 1回目 550W/m ² (290~800nm) 補足 試験温度 : 24.1~25.7°C 試験期間 : 145時間 1回目 372時間 補足試験	m-51												
推定半減期 (25°C) 東京春季相当																						
照射区	63.5時間 14.7日																					
対照区	ほぼ安定 -																					
M-09 ² (GLP)	水中光分解運命試験 (滅菌自然水) [結果] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">DT50 HS (時間)</th> <th style="text-align: center;">t1/2 SFO (時間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">連続光 照射時間(h)</td> <td style="text-align: center;">72.0</td> <td style="text-align: center;">63.1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">北緯 35°春季 自然太陽光 相当日数(日)</td> <td style="text-align: center;">17.5</td> <td style="text-align: center;">15.3</td> </tr> </tbody> </table>		DT50 HS (時間)	t1/2 SFO (時間)	連続光 照射時間(h)	72.0	63.1	北緯 35°春季 自然太陽光 相当日数(日)	17.5	15.3	シンジェンタ社 ² エロツツヒル研究所 (英国、2005年)	被験物質 : 標識 トリネキサパッケチル 光源: キセノンランプ 照度 : 46.8W/m ² (300~400nm) 試験温度 : 25°C±2 試験期間 : 7日間	m-55									
	DT50 HS (時間)	t1/2 SFO (時間)																				
連続光 照射時間(h)	72.0	63.1																				
北緯 35°春季 自然太陽光 相当日数(日)	17.5	15.3																				

*2追加提出 (平成17年11月10日)、残留農薬安全性評価委員会へ未提出

資料 No.	試験の種類	試験機関 (報告年)	試験条件など	頁
M-10	<p>土壌吸着性試験</p> <p>[結果]</p> <p>(トリネキサパックエチルと の合算値)</p> <p>吸着平衡定数 $K = 87.2, 41.8, 7.17,$ (水田土壌) $17.1, 7.88, 8.20$ (畑地土壌)</p> <p>有機炭素吸着定数 $K_{oc} = 2740, 2530, 313,$ (水田土壌) $670, 188, 1190$ (畑地土壌)</p>	(財)化学品検査協会 (1994年)	<p>供試土壌 :</p> <p>水田土壌</p> <p>植調古川試験地 細粒強グライ土, 軽埴土</p> <p>植調新潟第一試験地 沖積固結強グライ土, 軽埴土</p> <p>植調岡山試験地 灰色低地土, 埴壤土</p> <p>畑地土壌</p> <p>北海道立十勝農試内 淡色黒ボク土, 埴壤土</p> <p>日植防牛久圃場内 褐色火山灰土壌 微砂質埴 壤土</p> <p>岡山県農試内 中粗粒黄色土大代統, 砂質埴壤土</p>	m-57

<代謝分解物一覧表>

記号	一般 又は略称	化 学 名	構 造 式	由来
A	トリネキサパックエチル (CGA163935)	エチル=4-(シクロプロピ ル- α -ヒドロキシメチレ ン)-3,5-ジオキソシクロ ヘキサンカルボキシラ ート		親化合物

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。
