

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

Chloromequat

9. 亜急性神経毒性

9-1. ラットを用いた亜急性神経毒性試験

(資料 27)

試験機関：

報告書作成年： (GLP 対応)

検体純度：

供試動物： ウィスター系ラット 1群雌雄各10匹、

投与開始時週齢；約6週

投与開始時体重；雄145-167g、雌112-134g

投与期間：

(雄：92日間、雌：93日間)

投与方法： 検体を細粒状の飼料に混入し、適量の水を加えてペレットとし、0、400、1200及び3600ppm濃度の飼料を調製した。最高用量群において動物の体重変化が予測より小さかったため、2006年6月1日より投与期間終了まで4200ppmに増量して投与した。混餌飼料は週1回調製した。

群	1	2	3	4
用量(ppm)	0 (対照)	400	1200	3600/4200

用量設定根拠：

試験項目および結果：

死亡： 生死を毎日観察した。

途中死亡はみられなかった。

一般状態： 一般状態はホームケージ内で毎日観察した。

項目	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
	0	400	1200	3600/4200	0	400	1200	3600/4200
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
歩行失調				7				6
歩行異常				7				6
腹臥位				2				1
円背位				2				3
筋肉の痙攣								1
被毛の汚れ			2	4			1	4
眼球突出			2	6			2	1

統計分析なし。空欄は所見が認められた動物がないことを示す。

主に 3600/4200 ppm 群に被験物質投与に関連した所見が認められた。それらは、歩

行失調、歩行異常、腹臥位、円背位、筋肉の痙攣及び被毛の汚れで主に投与 12-13 週に認められた。また、3600/4200 ppm 群で軽度の眼球突出が雄では試験初期に 6 例、雌では試験後期に 1 例のみ認められた。

眼球突出や被毛汚染は、1200 ppm の雌雄でも認められた。ただし、これらは高用量群と異なり、眼分泌物や下痢様便を伴うものではなかった。したがって、1200 ppm での所見は、検体投与に起因するものではないと判断する。

この他に投与に関連のある変化は認められず、400 ppm 群においては一般状態の変化はみられなかった。

体重の変化： 体重は馴化期間中に 1 回、試験 1~4 週は週 2 回、以降は週 1 回測定した。

表 1. 体重及び体重増加

群 (ppm)	雄			雌		
	400	1200	3600/4200	400	1200	3600/4200
体重 (13 週)			96			94
体重増加量 (0-13 週)			93			84 ↓

表中の数値は対照群を 100 とした場合の相対値を示す

Dunnet 検定： ↓ : $p \leq 0.01$

4 群 (3600/4200 ppm) において、体重は対照群と比して低下傾向がみられた。体重増加量は、雄では 0-13 週では有意でなかったが、投与 6 週まで有意な抑制がみられた。雌では投与 4 週より 13 週まで有意な抑制が認められた。

その他に対照群との差は認められなかった。

摂餌量： 馴化期間中に 1 回、試験 1-4 週は週 2 回、以降は週 1 回測定した。

いずれの投与群にも投与期間中に摂餌量に影響は認められなかった。

検体摂取量： 平均摂餌量及び飼料中の検体濃度より算出した。試験期間を通した平均検体摂取量を以下に示す。

表 2. 検体摂取量

群 (ppm)		400	1200	3600/4200
検体 (mg/kg/日)	雄	27.40	82.49	261.14
	雌	31.10	89.97	298.76

詳細な一般状態の観察： 全動物を対象に、ホームケージ内、オープンフィールドの標準観察台及び取扱い時における詳細な一般状態(文末)の観察を試験前及び投与開始後毎週 1 回行った。これらの観察は試験前、試験 2、5、9 及び 13 週には機能観察総合検査 (FOB) の一部として無作為で行った。

表 3. FOB で認められた主な所見の群平均評点

項目	週	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	400	1200	3600/4200	0	400	1200	3600/4200
立ち上がり回数増	-1	1.4	0.7	0.8	1.4	1.8	1.6	1.5	1.5
	2	1.9	1.4	1.3	1.5	2.0	1.7	1.8	1.7
	5	2.0	1.8	1.0	1.6	1.8	2.0	2.0	2.0
	9	1.8	2.0	1.9	1.7	2.0	2.0	2.0	2.0
	13	1.3	1.3	1.4	1.8	1.6	1.8	1.5	1.8
活動亢進	2					0.1	0.1	0.4	0.4
	5		0.2	0.4	0.4	0.1	0.3	0.3	0.5
	9				0.1		0.1	0.3	0.4
	13								0.1
振戦	13								0.1
歩行異常	13				0.7				0.5
立毛	5			0.1					
	13			0.1	0.4			0.1	0.4
横臥	13								0.1
円背位	13				0.1				0.3
局所脱毛	9								0.1
眼瞼赤色(左)	9				0.1				
糞粒数の増加	-1		0.7	0.1	0.1	0.1	0.1		0.1
	9				0.1				
左眼瞼痂皮形成	9				0.1				
異常発声	9			0.2					
行動不活発	2			0.1					
	5				0.1				
	9	0.1							
赤色鼻汁分泌	13				0.1				
活動抑制	-1		0.3	0.4					
	2			0.1					
立ち上がり回数減	-1		0.2	0.5					
	9	0.1							

統計計算処理なし。空欄は所見なし。

3600/4200 群の雌雄 2 例に試験 13 週に歩行異常が認められたが、一過性のものであり、悪影響ではないと判断した。その他に立ち上がり回数の増加/減少、活動亢進/抑制、振戦、立毛、横臥、円背位、局所的な脱毛、左側眼瞼の赤色化、糞粒数の増加、左眼瞼の痂皮形成、異常発声、鼻の赤色分泌物及び初期活動減少が散見されたが、用量反応相関性が認められず、又、影響が一時的であることから生物学的変動を示すものであると考えられ、検体に関連した影響ではないと判断した。

機能観察総合検査 (FOB) : 馴化期間中 1 回、2、5、9 及び 13 週時に全動物を対象に握力、着地開脚幅、体温、耳介の攣縮及び一般状態の詳細な観察(前述)を実施した。検査は無作為順で実施した。

握力、着地開脚幅、体温、耳介の攣縮

以下に影響の認められた項目を示す。

表 4. 機能検査

用量群 (ppm)		雄			雌		
		400	1200	3600/4200	400	1200	3600/4200
前肢握力	2週			78 ↓			
後肢握力	5週	79 ↓					
着地開脚幅	5週				71 ↓		

Dunnett 検定 : ↓ ; p ≤ 0.05, ↓↓ ; p ≤ 0.01

表中の数値は対照群の値を 100 とした場合の割合 (%) を示す。空欄は有意差なし。

認められた有意な変化は一時的であり用量関連性がないことから検体に関連した影響とは判断しなかった。

自発運動量 : FOB 検査後に全動物を対象として、自動オープンフィールドデバイスを用いて、総運動距離 (cm)、立ち上がり回数及び中央の四分円中の時間 (中央時間、秒) を赤外線ビームによってモニターした。自発運動量は 30 分間 (3 分 × 10 回) にわたって測定、記録した。

有意差のみられた項目について結果を表 5 に記載する。

表 5. 自発運動量 (各インターバルの合計の平均値)

検査項目	検査時期	雄 (ppm)			雌 (ppm)		
		400	1200	3600/4200	400	1200	3600/4200
総運動距離	試験前			76.9 ↓			
	2週	77.0 ↓		71.6 ↓			79.4 ↓
	5週			79.0 ↓			
	9週			56.1 ↓			
	13週	81.1 ↓		61.6 ↓			62.8 ↓
中央時間	試験前						59.2 ↓
	5週	61.9 ↓		59.1 ↓			
	13週						57.1 ↓
立ち上がり	2週	52.7 ↓		59.3 ↓			
	5週	61.3 ↓		60.4 ↓			
	9週	54.5 ↓	150.0 ↑	37.9 ↓			
	13週	52.7 ↓		48.6 ↓			56.7 ↓

Dunnett 検定 ↑ ↓ ; p ≤ 0.05, ↓ ↓ ; p ≤ 0.01,

表中の数値は対照群を 100 とした場合の割合 (%) を示す。空欄は有意差なし。

総合運動距離 : 3600/4200 群の雌雄に有意な減少がみられた。雄では一貫して減少したが、試験開始前においても有意に減少していたことより、この影響は 5 週までに認められた試験前と同等の現象が検体の影響であることは疑わしい。また、400 ppm 群雄に認められた有意な減少は用量関連性がないため、偶発的であると判断した。

中央時間 : 認められた有意な減少は雄では一時的であること、雌では試験前に同等の減少がみられたことより被験物質に関連しているとは判断しなかった。

立ち上がり回数 : 3600/4200 群雌雄に有意な減少がみられた。1200 ppm 群雄にみられた有意な増加は一時的であり偶発的と判断した。400 ppm 群雄の有意な減少は用量関連

性がないため偶発的と判断した。

眼科学的検査：試験前に全動物、試験 13 週に対照群及び 3600 ppm 群雄並びに 2400 ppm 群雌の全動物を対象として検査した。

表 6 に示すように検体投与に関連して 13 週時の 3600/4200 ppm 群雌に角膜混濁の有意な増加がみられたが、これはこの系統のラットの生物学的変動に関連しており検体に関連したものではないと考えられた。

表 6. 眼科学的検査

所見	検査時期	雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	400	1200	3600/4200	0	400	1200	3600/4200
角膜混濁	13 週	0	2	2	3	2	2	2	7↑

表中の数値は所見のみられた動物数。

Fisher の直接検定 ↑↓ : $p \leq 0.05$

その他に検体投与に関連した変化は認められなかった。

脳重量：試験終了後、各用量群の生存動物 5 匹を Ehta77 の腹腔内注射により深麻酔して、*in situ* で環流固定した。固定液には 10%ホルマリン溶液を用いた環流固定後、脳（嗅球を除く）を摘出し重量を測定した。相対重量の計算には最終体重を用いた。

絶対及び相対重量に有意差は認められなかった。

肉眼的病理検査：灌流固定した動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

検体に関連した肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査：灌流固定した 5 匹を対象として、下記のように病理組織学的標本を作製して検鏡した。

プラスチック包埋標本の作製：対照群及び 3600/4200 ppm 群の雌雄各 5 匹を対象として、下記の固定組織をプラスチック包埋（エポキシ樹脂）、半薄切り、fluoro-jade 染色して標本を作製し、鏡検した。

末梢神経系 [背根神経節 (C3-C6)、背根神経縦断面 (C3-C6)、腹根神経縦断面 (C3-C6)；背根神経節 (L1-L4)、背根神経縦断面 (L1-L4)、腹根神経縦断面 (L1-L4)]、近位坐骨神経、近位脛骨神経（膝部）、遠位脛骨神経（下肢部）

パラフィン包埋標本の作製：対照群及び 3600/4200 ppm 群の雌雄各 5 匹を対象として、下記の固定組織をパラフィン包埋（パラプラスト）、薄切り、ヘマトキシリン-エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳 [前頭葉、間脳を含む頂頭葉、後頭葉及び側頭葉を含む中脳、脳橋、小脳、延髄] (横断切片)、網膜及び視神経を含む眼、脊髄 [頸部膨大部 (C3-C6)、腰部膨大部 (L1-L4)] (横断及び縦断切片)、末梢神経系 [神経を含むガッサー神経節、腓腹筋]

検体に関連した変化は認められなかった。

以上より、検体を 92 又は 93 日間 3600/4200 ppm までの用量を反復混餌投与した神経毒性試験において、全身毒性として体重増加抑制が認められたのみで、神経毒性の徴候は試験した最高用量(雄; 261.14 mg/kg/日、雌; 298.76 mg/kg/日)でも認められなかった。したがって無毒性量 (NOAEL) は、雌雄とも 1200 ppm (雄 82.49 mg/kg、雌 89.97 mg/kg) であると判断した。

F0B 検査時の詳細な一般状態の項目

臨床症状	評点	臨床症状	評点	床症状	評点
ケージ		18 強直性痙攣	2	4 痲皮、鼻部	1
1 横臥	1	19 異常行動	1	5 眼の損傷 (l, r, b)	1
2 よちよち歩行	1	20 歩行異常	2	6 眼の混濁 (l, r, b)	2
3 軟糞	2	21 麻痺 (T)	2	7 眼の発赤 (l, r, b)	1
4 硬糞	1	22 頭部の傾き	1	8 眼の変色 (l, r, b)	1
5 糞の褪色 (0)	1	23 旋回運動	1	9 眼瞼の発赤	1
6 排尿の増加	1	24 呼吸困難	2	10 (T) 尾先端損失	1
取り扱い 1		25 呼吸雑音	1	11 流涙	1
7 易刺激性	2	26 異常発声	2	12 紅涙	1
8 不安	2	27 立毛	2	13 鼻汁	1
9 異常発声	2	28 被毛の乱れ	1	14 鼻の赤色分泌物	1
10 筋緊張の減少	2	29 眼瞼	1	15 流涎	1
11 筋緊張の増加	2	30 軟糞	2	16 腹部膨張	1
12 振戦	2	31 硬糞	1	17 腹部硬化	1
オープンフィールド		32 糞の褪色 (0)	1	18 削痕	1
1 糞	2	33 尿の褪色 (0)	1	19 脱水	1
2 初期動作	2	反射		20 蒼白	1
3 活動低下	2	1 増加 定位	1	21 チアノーゼ	1
4 立ち上がり減少	2	2 接触	1	22 皮膚の接触時冷感	2
5 はいずり姿勢/歩行	2	3 反応	1	23 脱毛 (T)	1
6 横臥	1	4 痛覚反射	1	24 皮膚の病変 (T)	1
7 よちよち歩行	1	5 減少 定位	1	25 痲皮 (T)	1
8 活動亢進	2	6 接触	2	26 創傷 (T)	1
9 立ち上がり増加	2	7 反応	1	27 痲皮 (T)	1
10 円背位	2	8 痛覚反射	1	28 分泌物 (T, 0)	1
11 つま先歩行	2	9 正向反射	1	29 歯欠損	1
12 常同行動	2	10 視覚踏み直り	1	30 歯の破断	1
13 拳尾	2	11 聴覚反射	1	歯の変色 (T, 0)	
14 痙攣	1	取り扱い 2		眼	
15 振戦 (T)	1	1 眼球陥入	1	1 瞳孔反射障害	1
16 線維束縮	1	2 眼球突出	1	2 散瞳	1
17 間代性痙攣	2	3 痲皮、眼	1	3 縮瞳	1

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

Chloromequat

10. 亜急性経口投与遅発性神経毒性

本検体の急性毒性試験および亜急性毒性試験では、遅発性神経毒性を示唆する所見が認められず、したがって本試験を不要と判断し実施しなかった。

11. 慢性毒性および発癌性

11-1. マウスを用いた 110 週間発癌性試験

(資料 28)

試験機関：

報告書作成年： (GLP 対応)

検体純度：

供試動物： CrI:BR 系 B6C3F1 マウス 1 群雌雄各 50 匹 (サテライト群：雌雄各 10 匹)

試験開始時週齢：7 週齢

試験開始時体重；雄 21.2-25.4 g 雌 18.8-22.7 g

投与期間： 110 週間 (本試験群) および 52 週間 (サテライト群)

()

投与方法： 検体を飼料に混入し、150、600 および 2400 ppm とし、試験期間中自由に摂取させた。また、飼料調整は 1 週間に 1 度行った。

用量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；本試験期間中、一般状態および生死を観察した。また、週に 1 回の頻度で、触診など詳細な状態観察を行った。

本試験では、検体投与に伴う状態異常は認められなかった。

本試験における死亡数および死亡率を表 1 に示す。

表 1. 死亡数および死亡率

性別	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
投与量 (ppm)								
死亡数	9	3	0	4	16	12	16	7
死亡率 (%)	18	6	0	8	32	24	32	14

本試験での死亡数および死亡率に、検体投与による影響は認められなかった。

体重；本試験期間中、投与開始後 14 週までは週に 1 回、それ以降は 4 週間毎に体重を測定した。

本試験において、有意差の認められた検査日および変動を表 2 に示す。

本試験では、表 2 に示すように試験期間中の有意な体重変動が認められたが、用量依存性が認められないことから、検体投与に起因しないと考えられる。

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

Chlorformquat

表 2. 体重

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	150	600	2400	150	600	2400
測定日 (投与後日数)	主試験群					
7			97.1↓↓↓	98.1↓	97.7↓	
14			96.8↓↓↓			
21			96.9↓↓↓			96.1↓↓↓
28				97.0↓↓↓	96.2↓↓↓	96.2↓↓↓
35		96.4↓	93.5↓↓↓	97.1↓	95.9↓↓↓	95.1↓↓↓
42		96.7↓	95.6↓↓↓	94.0↓↓↓	94.4↓↓↓	94.0↓↓↓
49	89.3↓↓↓	92.0↓↓↓	94.5↓↓↓		96.4↓	96.0↓
56				95.4↓↓↓	94.2↓↓↓	94.6↓↓↓
63	94.9↓↓↓	95.6↓↓↓		95.2↓↓↓	93.3↓↓↓	92.9↓↓↓
70		96.0↓	96.4↓	94.0↓↓↓	91.8↓↓↓	91.5↓↓↓
77	95.9↓	94.0↓↓↓	95.2↓↓↓	94.8↓	89.5↓↓↓	90.2↓↓↓
84		94.6↓↓↓	93.4↓↓↓	94.6↓	90.6↓↓↓	90.2↓↓↓
91	96.0↓	95.1↓↓↓	95.4↓↓↓	94.7↓	91.1↓↓↓	90.1↓↓↓
98				94.2↓	90.1↓↓↓	90.4↓↓↓
126					88.4↓↓↓	89.0↓↓↓
154					92.8↓	92.5↓
182					93.2↓	
210	89.3↓↓↓	88.7↓↓↓	90.4↓↓↓		92.0↓↓↓	91.4↓↓↓
238	93.7↓	93.1↓↓↓	93.7↓			
266					89.9↓↓↓	91.1↓↓↓
294		91.2↓↓↓	93.8↓		91.4↓↓↓	
322		91.5↓↓↓	93.8↓		92.2↓	
350		91.9↓↓↓	93.4↓			
378	93.5↓↓↓	90.8↓↓↓	93.3↓↓↓			
406	91.1↓↓↓	90.2↓↓↓	92.8↓↓↓			
434	91.7↓↓↓	92.5↓↓↓	94.1↓↓↓			
462	94.5↓↓↓	94.1↓↓↓	95.7↓↓↓			
490	92.9↓↓↓	92.0↓↓↓	93.8↓↓↓			
518	93.3↓↓↓	93.1↓↓↓	94.9↓↓↓			
546	94.7↓	93.1↓↓↓	94.0↓↓↓			
574	93.4↓↓↓	92.7↓↓↓	94.1↓↓↓			
602	93.1↓↓↓	94.3↓				
630	93.6↓↓↓					
658	92.1↓↓↓	93.1↓↓↓				
714	91.9↓↓↓					
測定日 (投与後日数)	サテライト群					
35			93.0↓			
70					90.2↓	
77					88.7↓↓↓	91.9↓
84				89.3↓	88.0↓↓↓	89.3↓
91				90.2↓	88.2↓	
98				87.8↓	85.3↓↓↓	
126				88.0↓	83.0↓↓↓	87.1↓
154					84.0↓↓↓	86.9↓
162					82.4↓↓↓	84.6↓
210	87.1↓			85.6↓	81.4↓↓↓	84.0↓↓↓
238					83.9↓	84.4↓
266					83.2↓↓↓	85.3↓
294					84.3↓	85.3↓

統計学的解析: Anova + Dunnett's test (two side), ↑↓: $p < 0.05$, ↑↑↓↓: $p < 0.01$
 空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を100とした際の相対値を示す。

摂餌量: 本試験期間中、投与開始後14週までは週に1回、それ以降は4週間毎に摂餌量を測定した。

本試験では、投与全群の雌雄で、対照群との間に明らかな変化は認められなかった。

したがって、本検体投与は摂餌量に影響しないと考えられる。

平均検体摂取量；本試験で測定した摂餌量や検体濃度から、平均検体摂取量を算出した。

本試験における平均検体摂取量を表 3 に示す。

表 3. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)	150	600	2400	
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	主試験群			
	雄	21	84	336
	雌	23	91	390
	サテライト群			
	雄	23	89	355
	雌	28	109	445

血液学的検査；投与期間終了時のサテライト群（投与開始後 364 日）および主試験群（投与開始後 770 日）における生存動物を二酸化炭素麻酔下での断頭により屠殺し、血液を採取後に血液塗抹標本を作製、鏡検により白血球百分比測定および形態検査を実施した。また、本試験での検査は、対照群と高用量群（2400 ppm 投与群）のみ行った。さらに、試験期間中の死亡動物からも同様に血液を採取し、検査を実施した。本試験では、サテライト群および主試験群の雌雄ともに、検体投与に起因するような変化は認められなかった。また、死亡動物における血液検査においても、死亡動物の状態悪化を説明しうる血液学上の異常は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時のサテライト群（投与開始後 364 日）および主試験群（投与開始後 770 日）における生存動物を二酸化炭素麻酔下での断頭により放血屠殺し、剖検後に以下の臓器を摘出、重量を測定した。

脳、肝臓、腎臓、精巣

本試験で有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 臓器重量

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	150	600	2400	150	600	2400
サテライト群 (52 週屠殺)							
肝臓	絶対値	86.9 ↓	83.3 ↓↓	89.6 ↓		89.5 ↓	
	対体重値		91.2 ↓				
腎臓	絶対値	89.3 ↓				89.9 ↓	
主試験群 (110 週屠殺)							
脳	絶対値				97.7 ↓		
腎臓	絶対値				93.1 ↓	93.5 ↓	

統計学的解析：Dunnett's test (two side)、↑ ↓ : $p \leq 0.05$ 、↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

本試験では、表 4 に示すような有意な減少が認められたが、用量依存性もなく、また重量減少を説明しうる病理組織学的異常所見も認められないことから、これらの

臓器重量減少は検体投与に起因しないものであると判断した。

肉眼的病理検査：投与期間終了時のサテライト群（投与開始後 364 日）および主試験群（投与開始後 770 日）における生存動物を二酸化炭素麻酔下での断頭により屠殺し、剖検を実施した。

（統計検定未実施）

本試験で認められた肉眼的病理検査異常所見を表 5 に示す。

検体投与に起因する異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査：投与期間終了時のサテライト群（投与開始後 364 日）および主試験群（投与開始後 770 日）における生存動物を二酸化炭素麻酔下での断頭により屠殺し、剖検を実施した後、以下の組織を摘出、病理標本を作製し鏡検を行った。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺（顎下・舌下）、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、前立腺、貯精嚢、卵巣、子宮、食道、胃、十二指腸・空腸・回腸、盲腸・大腸・結腸、膀胱、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、坐骨神経、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄・関節を含む）、骨格筋、乳腺（雌）、皮膚、脊髓、眼、肉眼的病理検査異常所見部位

本試験で認められた肉眼的病理検査異常所見のうち、非腫瘍病変を表 6 に、腫瘍病変を表 7 に示す。

（統計検定未実施）

腫瘍発生においては、良性腫瘍・悪性腫瘍に関わらず、その発生率に対照群と検体投与群との間に明らかな変動は認められなかった。

非腫瘍所見では、本試験で認められた多くの所見が、用量非依存的であるため、検体投与に起因しないものであると考えられるが、600 および 2400 ppm 投与群の雌において、卵管の発達不全（卵巣所見）および粘膜上皮細胞の過形成（子宮所見）の発生が対照群よりも多く認められた。

本検体を飼料に混入し、110 週間動物に投与した場合、一般状態、体重、摂餌量および血液学的検査に異常は認められなかった。110 週間の主試験群では、投与終了時の体重に大きな差は認められなかったが、52 週間投与のサテライト群では、高用量群（2400 ppm）の雌雄で有意差は認められないものの、10（雄）または 12（雌）%程度の体重減少が認められ、これは検体投与に起因する可能性が考えられる。また、本検体は良性・悪性を問わず腫瘍発生率の増加を誘起しなかったが、非腫瘍性異常所見として、卵巣での卵管発達不全および子宮内膜細胞の過形成が認められた。

したがって、本検体は発癌性を有さないものの、最大無作用量は雄で体重減少傾向（サテライト群）が認められなかった 600 ppm（84-89 mg/kg/day）、雌では病理組織学的異常所見が認められなかった 150 ppm（23-28 mg/kg/day）であると判断する（申請者注）。

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

Chlormequat

(申請者注)

表 5. 肉眼的病理検査異常所見

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
サテライト群 (52 週投与)									
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
異常なし	7	8	10	7	5	5	4	3	
肝臓									
退色	1	0	0	0	0	0	0	0	0
病巣形成	2	2	0	2	1	0	0	0	0
壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0
肺									
病巣形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0
貯精嚢									
肥大	0	0	0	1					
卵巣									
嚢胞形成					0	1	1	2	
子宮									
拡張					3	2	5	3	
乳腺									
腫瘤					1	0	0	0	
脾臓									
腫大	0	0	0	0	1	1	0	0	
腸骨リンパ節									
腫大	0	0	0	0	1	0	0	0	
甲状腺									
腫瘤	0	0	0	0	0	1	0	0	
皮膚									
脱毛	0	0	0	0	0	1	3	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 BASF ジャパン株式会社にある。

Chlormequat

表 5. 肉眼的病理検査異常所見 (つづき)

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
主試験群 (110 週投与)									
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
異常なし		4	7	5	7	0	0	0	0
総合所見									
	脂肪症	0	0	0	0	1	0	0	0
	悪液質	1	1	0	0	1	0	4	1
	死亡後状態：劣悪	2	1	0	4	4	0	4	1
	死亡後状態：中程度不良	2	0	0	1	1	1	0	1
耳下腺									
	腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	1
舌下腺									
	変色	0	0	0	1	0	0	0	0
顎下腺									
	変色	0	0	0	1	0	0	0	0
	腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
前胃									
	病巣形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	腫瘍	1	3	1	1	1	1	0	1
	潰瘍形成	0	0	1	1	0	0	0	0
腺胃									
	病巣形成	5	3	1	2	8	7	6	2
	腫瘍	1	0	2	1	1	3	2	2
	胃壁肥厚	4	0	2	0	2	2	2	2
	潰瘍形成	0	0	2	4	2	4	0	7
十二指腸									
	変色	0	0	0	0	1	0	0	0
	内容物変色	0	0	0	0	1	0	0	0
	病巣形成	0	0	0	1	0	0	0	0
	腫瘍	0	1	1	0	0	1	1	0
空腸									
	出血	0	0	0	0	0	0	0	1
	変色	0	0	0	0	1	0	0	0
	内容物変色	0	0	0	0	1	0	0	1
	腫瘍	4	4	2	1	0	1	2	3
回腸									
	変色	0	0	0	0	1	0	0	0
	内容物変色	0	0	0	0	0	0	0	1
	腫瘍	1	0	0	3	0	0	0	2
	パイエル板腫大	0	0	0	1	1	0	0	0
盲腸									
	内容物変色	0	0	0	0	1	0	0	0
大腸									
	内容物変色	0	0	0	0	1	0	0	0
	腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
結腸									
	内容物変色	0	0	0	0	1	0	0	0

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

Chlormequat

表 5. 肉眼的病理検査異常所見 (つづき)

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
肝臓	嚢胞形成	0	0	1	0	0	1	0	0
	色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
	変色	0	1	0	1	1	2	3	1
	肥大	2	1	1	0	8	5	7	2
	病巣形成	14	17	13	17	15	11	13	10
	顆粒表層	1	0	0	0	3	3	0	2
	腫瘍	12	4	13	6	11	6	8	13
	壊死	0	0	3	1		11	0	0
	サイズ縮小	0	0	0	0	0	3	0	0
	腺様状	3	0	0	0	0	2	3	3
	ヘルニア	1	0	0	0	0	1	0	0
	捻転	0	0	0	2	0	1	0	1
胆嚢	拡張	0	0	0	0	1	2	2	0
	変色	0	0	0	0	0	1	0	0
膵臓	嚢胞形成	0	0	0	0	1	1	0	0
	変色	1	0	0	0	0	0	0	0
	病巣形成	0	0	0	0	0	0	0	2
	顆粒表層	0	0	0	0	0	0	0	1
	腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	1
腹腔	滲出液	1	0	1	1	5	6	6	3
	腫瘍	0	0	0	0	1	0	0	0
腸間膜	嚢胞形成	0	0	0	0	0	1	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	病巣形成	0	0	0	0	1	0	0	0
	腫瘍	0	1	0	1	3	3	3	2
	壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
肺	無気肺	0	0	0	0	1	0	0	0
	変色	1	3	0	3	3	3	0	1
	浮腫	0	0	0	0	1	0	1	0
	肺気腫	0	0	0	0	1	0	2	1
	病巣形成	6	3	9	7	4	1	4	2
	腫瘍	9	11	6	9	5	4	4	3
胸腔	滲出液	1	0	0	1	1	2	5	2
	腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
縦隔	腫瘍	0	0	0	0	0	2	0	0
	肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
横隔膜	色素沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
	腫大	0	0	0	0	0	0	0	1
	腫瘍	0	0	0	0	0	2	0	0
	肥厚	0	0	0	0	0	0	0	1

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

Chlormequat

表 5. 肉眼的病理検査異常所見 (つづき)

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
腎臓	嚢胞形成	2	1	0	5	0	1	2	1
	変色	0	0	0	0	2	2	1	0
	腫大	1	1	2	1	2	0	1	0
	病巣形成	1	0	6	1	0	2	0	2
	顆粒表層	2	3	0	2	0	0	2	0
	腫瘍	0	0	0	0	3	0	0	2
	サイズ縮小	0	1	1	0	0	1	0	1
	退縮	0	0	0	2	0	2	0	1
尿管	拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
膀胱	拡張	1	1	1	2	1	2	1	0
	腫瘍性肥大	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣	病巣形成	2	0	0	1				
	サイズ縮小	2	1	0	0				
精巣上体	変色	0	0	0	1				
	サイズ縮小	1	1	0	0				
貯精囊	変色	1	0	1	0				
	腫大	4	0	1	0				
	サイズ縮小	2	2	3	0				
前立腺	サイズ縮小	0	0	1	0				
包皮腺	腫瘍	0	0	1	0				
	腫大	0	0	1	3	0	0	0	0
卵巢	嚢胞形成					8	12	11	10
	変色					2	1	1	1
	腫大					1	0	0	0
	病巣形成					1	5	1	3
	腫瘍					4	2	5	3
子宮	嚢胞形成					0	2	0	0
	拡張					30	31	26	39
	変色					2	1	0	1
	病巣形成					0	1	1	1
	腫瘍					8	14	9	2
	腫瘍性肥大					0	1	0	0
	子宮壁肥厚					0	0	1	2
陰	腫大					0	0	1	0
	腫瘍					0	0	2	0
	腫瘍性肥大					0	1	0	0
	逸脱症					0	1	0	0

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

Chlormequat

表 5. 肉眼的病理検査異常所見 (つづき)

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
乳腺	腫瘍					1	3	0	0
心臓	病巣形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	心壁肥厚	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	変色	1	0	0	0	0	0	0	2
	腫大	15	13	15	15	39	41	36	35
	病巣形成	0	0	0	0	2	1	0	0
胸腺	腫大	0	0	0	0	1	0	1	1
リンパ節	囊胞形成	0	0	0	0	1	3	1	4
	腫大	0	0	0	1	1	0	0	0
	腫瘍	0	0	0	0	0	1	1	3
肝リンパ節	腫大	1	0	1	1	2	2	2	1
腸間膜リンパ節	変色	5	2	5	6	0	1	2	2
	腫大	12	4	5	7	10	3	6	7
	顆粒表層	0	0	0	0	0	0	0	1
	腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
縦隔リンパ節	腫大	7	3	1	7	8	6	6	3
腋窩リンパ節	腫大	0	0	0	0	0	2	2	0
腸骨リンパ節	腫大	1	0	0	1	13	8	8	4
腎リンパ節	腫大	4	5	0	2	10	10	8	6
下顎リンパ節	腫大	1	0	0	0	6	0	1	4
回腸リンパ節	腫大	0	0	0	0	0	1	0	0
鼠頸部リンパ節	腫大	1	0	0	2	0	4	2	1
脳	圧迫	0	0	0	0	1	0	1	1
	病巣形成	0	0	0	0	0	0	2	0
眼	白内障	0	0	0	0	0	0	0	1
	角膜混濁	0	0	0	0	0	0	0	1
	眼球突出	0	0	0	0	0	0	0	1
	腫瘍性肥大	0	0	0	0	1	0	0	0
ハーダー氏腺	腫瘍	1	2	0	0	1	0	0	3

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

Chlormequat

表 5. 肉眼的病理検査異常所見 (つづき)

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
副腎									
	変色	0	0	0	0	0	1	0	0
	腫大	0	0	0	0	0	1	0	1
	病巣形成	0	0	1	1	0	0	0	0
	腫瘍	1	1	1	2	1	0	0	0
	腫瘍性肥大	0	0	0	0	0	0	0	2
副腎髓質									
	腫大	0	0	0	0	1	0	0	0
	腫瘍	0	1	0	0	1	0	0	0
甲状腺									
	腫大	0	0	0	1	1	0	1	1
下垂体									
	腫大	0	0	0	0	0	1	0	1
	病巣形成	0	0	0	0	5	0	0	1
	腫瘍	0	0	1	0	5	1	3	5
骨									
	腫瘍	0	0	0	0	1	0	0	1
骨格筋									
	癒着	0	0	0	0	0	1	0	0
骨盤腔									
	腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
脂肪組織									
	壊死	1	2	2	1	4	7	2	4
皮膚									
	腫瘍	1	0	0	1	8	6	6	3
	脱毛	3	4	3	1	2	2	3	5
	浮腫	1	0	0	0	0	1	1	0
	外傷	1	1	0	0	1	1	1	4
	薄毛	0	0	0	0	0	1	0	0
	肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
サテライト群 (52 週投与)									
群内動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
脳	10	0	0	10	10	0	0	10	
砂粒体	6	0	0	4	4	0	0	3	
心臓	10	0	0	10	10	0	0	10	
円形細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	
気管	10	0	0	9	10	0	0	10	
腺性拡張	2	0	0	2	3	0	0	2	
円形細胞浸潤	1	0	0	0	3	0	0	4	
肺	10	10	10	10	10	10	10	10	
石灰化	2	0	0	0	0	0	0	0	
血栓	0	0	0	0	2	0	0	0	
リンパ球凝集	10	10	10	10	10	9	10	10	
内側過形成	0	0	0	0	0	0	1	0	
腺胃	10	0	0	10	10	0	0	10	
円形細胞浸潤	1	0	0	2	2	0	0	3	
炎症細胞浸潤	5	0	0	2	4	0	0	4	
貯留嚢胞	0	0	0	0	3	0	0	6	
腺拡張	3	0	0	0	2	0	0	1	
炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	
粘膜細胞過形成	1	0	0	1	1	0	0	2	
十二指腸	10	0	0	10	10	0	0	10	
円形細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	
空腸	10	0	0	10	10	0	0	10	
リンパ球過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	
盲腸	10	0	0	10	10	0	0	10	
リンパ球過形成	0	0	0	1	1	0	0	2	
円形細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	
肝臓	10	10	10	10	10	10	10	10	
炎症細胞巢	0	2	5	3	6	1	5	7	
グリコーゲン蓄積	1	0	0	1	1	7	9	8	
脂質変性	4	3	0	1	4	5	2	3	
単細胞壊死	0	0	0	0	3	3	2	2	
多細胞壊死	0	0	0	1	1	0	1	0	
色素ファゴサイトーシス	0	0	0	0	1	0	0	1	
造血	0	0	0	0	1	0	0	0	
細胞肥大	2	0	0	0	0	1	0	1	
肝紫斑病	0	0	0	0	0	1	1	0	
炎症	2	0	0	0	0	1	0	0	
明細胞巢	2	0	0	0	0	0	0	0	
混細胞巢		00	0	0	1	0	0	0	
胆嚢	9	0	0	10	10	0	0	10	
円形細胞浸潤	2	0	0	4	0	0	0	5	
脾臓	10	0	0	10	10	0	0	10	
円形細胞浸潤	2	0	0	2	8	0	0	5	
好塩基性細胞	2	0	0	0	0	0	0	0	
島細胞過形成	1	0	0	3	1	0	0	0	

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
腎臓	10	10	10	10	10	10	10	10
リンパ球凝集	6	6	10	7	7	7	6	6
円形細胞浸潤	2	5	3	0	2	2	2	1
尿細管色素沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
石灰化	0	0	3	0	0	2	1	0
尿細管円柱	0	3	1	0	0	1	0	0
尿細管萎縮	5	4	1	6	4	3	2	1
糸球体嚢胞形成	0	0	0	0	1	0	0	0
糸球体硬化症	0	0	0	0	1	0	0	0
線維化	0	2	2	0	1	1	0	1
膀胱	10	0	0	10	10	0	0	10
円形細胞浸潤	7	0	0	6	7	0	0	10
前立腺	10	0	0	10				
円形細胞浸潤	5	0	0	5				
過形成	1	0	0	0				
貯精嚢	10	0	0	10				
胞膨張	0	0	0	1				
円形細胞浸潤	1	0	0	0				
卵巣					10	10	10	10
萎縮					0	1	0	0
嚢胞形成					2	6	4	3
円形細胞浸潤					0	0	1	0
石灰化					1	0	0	0
卵管増殖					0	0	0	1
子宮					10	10	10	10
子宮留水症					1	0	1	0
円形細胞浸潤					0	3	3	3
扁平細胞過形成					2	3	1	2
内膜細胞過形成					10	10	10	10
間質細胞過形成					0	0	0	1
下垂体	10	0	0	10	10	0	0	10
過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	10	0	0	10	10	1	0	10
嚢胞形成	4	0	0	0	4	0	0	4
胸腺細胞遺残	0	0	0	0	3	0	0	0
円形細胞浸潤	0	0	0	0	3	0	0	1
上皮小体	10	0	0	10	9	0	0	10
嚢胞形成	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺細胞遺残	0	0	0	1	0	0	0	0
色素沈着	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎皮質	10	0	0	10	10	0	0	10
副結節	0	0	0	0	1	0	0	2
造血	0	0	0	0	1	0	0	0
脂質合成色素	6	0	0	6	10	0	0	7
細胞変性	1	0	0	2	1	0	0	0
A細胞過形成	8	0	0	10	10	0	0	10
B細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	3

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
脾臓	10	0	0	10	10	1	0	10
鬱血	10	0	0	8	10	1	0	8
血鉄症	10	0	0	9	10	1	0	10
造血亢進	8	0	0	6	10	1	0	9
リンパ球過形成	7	0	0	8	6	0	0	7
胸骨骨髓	10	0	0	10	10	0	0	10
赤血球発育不全	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ球巢	0	0	0	1	3	0	0	1
骨髓球過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
洞拡張症	0	0	0	1	0	0	0	0
大腿骨骨髓	10	0	0	10	10	0	0	10
赤血球発育不全	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ球巢	0	0	0	0	0	0	0	1
骨髓球過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺	10	10	9	10	10	10	10	10
上皮小体遺残	0	1	0	0	1	2	1	0
上皮嚢胞	3	3	2	1	3	7	2	5
リンパ球過形成	0	0	0	0	1	1	0	0
リンパ球枯渇	5	7	8	7	7	2	10	8
腸間膜リンパ節	10	0	0	10	10	0	0	10
形質細胞増加症	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ球過形成	8	0	0	8	4	0	0	2
組織球増加症	10	0	0	2	5	0	0	2
色素ファゴサイトーシス	7	0	0	10	10	0	0	10
血管拡張症	0	0	0	1	0	0	0	0
下顎リンパ節	10	0	0	10	10	0	0	10
異所性胸腺	0	0	0	0	2	0	0	0
色素ファゴサイトーシス	10	0	0	10	10	0	0	10
リンパ球過形成	1	0	0	2	1	0	0	2
組織球増加症	6	0	0	1	7	0	0	6
肥満細胞	2	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球枯渇	0	0	0	0	1	0	0	0
舌下腺	10	0	0	10	10	0	0	10
円形細胞浸潤	0	0	0	1	2	0	0	3
顎下腺	10	0	0	10	10	0	0	10
リンパ球凝集	9	0	0	9	8	0	0	10
乳腺					10	0	0	9
円形細胞浸潤					1	0	0	0
乳腺葉細胞過形成					1	0	0	0
皮膚	10	0	0	10	10	1	3	10
脱毛	0	0	0	0	0	1	2	2
炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
表皮肥厚	0	0	0	0	0	0	0	2
骨格筋	10	0	0	10	10	0	0	10
円形細胞浸潤	1	0	0	0	2	0	0	0
筋細胞壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
骨	0	0	0	0	0	0	0	1
線維-骨性病変	0	0	0	0	0	0	0	1

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

Chlormequat

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

性別	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
大腿骨	10	0	0	10	10	0	0	10
線維-骨性病変	0	0	0	0	0	0	0	3
胸骨	10	0	0	10	10	0	0	10
線維-骨性病変	0	0	0	0	0	0	0	1
脛骨関節	10	0	0	10	10	0	0	10
関節症	0	0	0	1	1	0	0	3

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
主試験群（110週投与）									
群内動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
脳	50	4	2	50	50	17	22	50	
脳室拡張	0	0	1	1	0	1	1	1	
砂腫体	31	4	1	35	28	14	16	34	
円形細胞浸潤	3	0	0	4	9	5	0	7	
出血	0	0	0	0	0	0	1	0	
頸部脊髄	50	3	2	49	50	17	22	50	
円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	1	
出血	0	0	0	0	0	0	0	1	
胸部脊髄	50	4	2	50	50	17	22	50	
円形細胞浸潤	0	0	0	0	2	0	0	2	
変性	2	1	0	2	0	0	0	1	
腰部脊髄	50	3	2	50	50	16	22	50	
円形細胞浸潤	2	0	0	2	2	1	0	7	
髄膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
神経根神経障害	13	0	0	12	15	1	4	14	
坐骨神経	50	4	2	50	50	17	22	50	
円形細胞浸潤	3	0	0	0	1	0	0	1	
神経周囲炎	0	0	0	0	1	2	2	0	
神経障害	37	3	2	48	47	12	17	46	
心臓	50	4	3	50	50	17	21	50	
円形細胞浸潤	14	1	1	9	15	3	4	11	
心筋細胞融解・線維化	1	1	0	3	3	2	3	4	
心内膜症（弁）	1	0	0	4	6	3	1	7	
心外膜炎	2	0	0	0	1	0	3	1	
心筋壊死	2	0	0	0	1	0	0	0	
石灰化	1	1	0	0	1	0	2	1	
血栓	0	0	0	0	1	1	1	2	
心膜炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
心外膜線維化	0	0	0	0	1	1	0	0	
心筋炎	0	0	0	0	0	0	1	0	
心内膜炎	0	0	0	0	0	2	1	0	
大動脈炎	3	0	0	1	1	1	0	0	
動脈炎	2	0	0	4	0	0	0	0	
大動脈	49	4	2	50	50	17	22	50	
円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	1	
動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0	
気管	50	4	2	49	49	17	22	50	
腺性拡張	37	4	2	46	39	13	17	39	
円形細胞浸潤	15	2	1	14	14	8	7	27	

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
肺	50	50	50	50	50	50	50	50
鬱血	0	2	0	3	0	0	1	0
白血球増加症	5	7	4	4	9	11	14	7
石灰化	0	2	0	1	0	0	0	0
骨化生	0	0	0	1	1	1	0	0
無気肺	0	0	0	0	1	0	0	0
肺気腫	0	0	0	0	1	0	1	0
血栓	1	0	1	0	0	1	0	2
血管拡張症	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ球凝集	43	48	48	47	29	33	26	36
マクロファージ肺胞浸潤	10	23	12	7	4	4	5	4
肺胞細胞過形成	3	2	1	1	1	1	0	0
気管支周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
気管支肺炎	0	0	0	0	0	1	0	0
間質性肺炎	0	1	0	0	0	0	0	0
胸膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
食道	50	4	2	50	50	17	22	50
円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	3	1	3
前胃	50	7	4	50	49	18	23	50
円形細胞浸潤	1	0	0	1	2	1	0	4
棘細胞症	1	1	1	4	1	1	2	4
浮腫	0	0	0	0	0	0	2	0
憩室症	0	1	0	0	0	0	0	0
腺胃	50	7	8	50	49	27	26	50
円形細胞浸潤	16	3	1	11	23	11	5	25
炎症細胞浸潤	10	1	6	19	9	6	2	9
滞留嚢胞	9	1	2	10	20	9	13	20
腺性拡張	14	3	3	12	16	13	12	19
糜爛	2	0	2	4	4	4	3	4
潰瘍	0	0	0	0	0	1	1	0
浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0
憩室症	0	0	0	0	0	0	1	0
炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
粘膜細胞過形成	8	1	4	3	14	3	8	8
十二指腸	50	5	3	48	43	18	22	49
円形細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ球過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
憩室症	0	0	0	0	1	0	0	0
空腸	49	8	4	48	47	17	22	49
リンパ球過形成	1	0	0	0	1	0	0	0
円形細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
回腸	49	4	2	48	49	17	20	50
リンパ球過形成	2	0	0	3	4	0	0	3
炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
盲腸	50	4	2	48	49	17	22	50
浮腫	1	0	1	0	2	2	3	0
リンパ球過形成	5	0	0	1	0	0	2	3
円形細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	1	0
炎症	0	0	0	0	0	1	0	0

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

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

Chloromequat

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
大腸	50	4	2	50	50	18	20	50
円形細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
浮腫		00	0	0	0	1	0	0
憩室症	3	0	0	1	3	1	0	1
炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
結腸	50	4	2	48	50	17	21	50
円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	3	0
浮腫	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓	50	50	50	50	50	50	50	50
炎症細胞巢	16	11	8	8	19	22	19	29
グリコーゲン蓄積	10	5	3	9	21	18	22	28
脂質変性	26	10	11	21	19	14	19	25
単細胞壊死	8	8	9	9	21	17	17	13
多細胞壊死	5	3	2	4	4	5	4	2
色素ファゴサイトーシス	4	5	8	8	23	24	22	25
造血	3	3	4	7	3	5	7	4
細胞萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
巨大核	8	3	5	2	0	0	0	0
細胞肥大	4	6	4	2	3	1	3	3
肝紫斑病	1	0	0	0	4	1	4	3
海綿状肝炎	0	0	0	0	0	1	0	0
炎症	0	0	1	4	3	1	0	0
胆管周囲炎	1	1	0	1	0	1	0	0
胆嚢嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
アミロイドーシス	0	0	0	1	0	0	0	0
空胞巢	1	1	0	2	0	0	0	1
明細胞巢	2	1	1	2	0	0	2	0
好酸球巢	4	2	1	3	1	0	1	5
好塩基球巢	3	2	2	3	3	0	0	3
結節過形成	0	0	0	0	1	1	0	0
胆嚢	49	4	2	48	49	19	23	48
濃縮胆汁	0	0	0	0	0	0	1	1
好酸性滴	0	0	0	0	0	0	0	1
円形細胞浸潤	9	1	0	9	10	3	4	12
浮腫	0	0	0	0	0	0	1	0
炎症	0	0	0	0	0	2	0	0
脾臓	50	5	2	50	50	18	21	50
異所性脾臓	0	0	0	0	2	1	0	0
円形細胞浸潤	17	1	1	18	19	5	7	27
炎症	0	1	0	0	0	0	0	1
動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0
好塩基性細胞	3	0	0	6	1	0	0	1
アミロイドーシス	0	0	0	0	1	0	0	0
嚢胞形成	0	0	0	0	1	1	0	0
腺房萎縮	3	0	0	0	4	2	2	0
島細胞過形成	22	0	1	24	6	3	3	6

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
腎臓	50	50	50	50	50	50	50	50
リンパ球凝集	42	35	45	42	27	29	32	36
円形細胞浸潤	27	27	28	28	20	31	29	19
尿細管着色	1	0	2	0	3	6	2	3
ヒアリン滴	2	1	1	0	6	5	8	2
石灰化	43	41	33	41	3	5	2	4
骨化生	0	0	1	1	0	1	0	1
尿細管円柱	24	37	18	27	12	13	11	7
尿細管拡張	0	0	0	0	1	5	1	3
尿細管萎縮	42	48	45	47	17	15	19	15
糸球体囊胞	10	10	8	18	0	2	0	0
糸球体硬化	38	27	37	43	34	31	39	41
線維化	12	7	9	10	7	2	4	6
皮質囊胞	2	1	3	4	0	0	0	0
アミロイドーシス	0	0	0	0	2	0	1	0
骨盤拡張	2	1	1	0	1	7	2	0
尿路上皮細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
腎盂炎	1	0	0	0	0	1	0	0
間質性腎炎	0	0	2	2	1	3	2	1
動脈炎	0	3	0	0	0	0	0	0
梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0
乳頭壊死		00	0	1	0	0	0	0
尿細管過形成	1	0	1	0	0	1	0	0
膀胱	50	4	2	50	49	16	22	50
円形細胞浸潤	37	3	1	34	35	9	17	28
炎症	0	0	0	0	1	4	2	0
精巣	50	4	2	50	/			
精細管萎縮	5	2	0	2				
精細管石灰化	4	1	0	1				
石灰化	0	0	0	1				
円形細胞浸潤	0	0	0	1				
血管ヒアリン化変性	0	1	0	0				
精巣上体	1	1	0	1	/			
間質性線維化	0	1	0	0				
前立腺	50	4	2	50	/			
円形細胞浸潤	31	3	2	27				
炎症	1	0	0	1				
過形成	1	0	0	1				
貯精嚢	50	4	5	50	/			
奇形	0	1	0	0				
嚢胞膨張	4	0	1	0				
莖膜線維化	1	0	0	0				
嚢胞萎縮	1	2	2	0				
円形細胞浸潤	6	0	0	2				
包皮腺	0	0	2	3	/			
円形細胞浸潤	0	0	0	3				
炎症	0	0	0	1				
嚢胞形成	0	0	2	3				

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
卵巣						48	49	49	50
	萎縮					31	41	39	36
	嚢胞性滑液包					3	1	4	2
	嚢胞形成					25	25	22	27
	円形細胞浸潤					2	1	0	1
	石灰化					3	2	1	1
	上皮細胞過形成					0	0	0	1
	卵管発達不全					14	14	22	27
	黄体過形成					4	2	0	1
	間質細胞過形成					1	1	1	2
	卵管増殖					4	9	7	11
	卵巣周囲炎					2	0	0	0
	血管ヒアリン化					1	1	1	0
	動脈炎					1	0	0	0
	血栓					0	1	0	3
	血管腫様変化					6	7	4	2
子宮						50	50	50	50
	子宮留水症					12	12	11	13
	線維化					5	2	4	4
	円形細胞浸潤					16	10	17	19
	顆粒細胞					1	0	0	0
	色素沈着					0	0	0	2
	浮腫					0	1	0	0
	炎症					0	2	1	1
	血管拡張					3	6	5	7
	動脈炎					2	2	0	0
	扁平上皮過形成					17	21	20	24
	子宮内膜過形成					37	42	48	48
	間質細胞過形成					4	0	1	0
	下垂体		50	4	2	50	50	18	23
嚢胞形成		3	0	0	1	3	0	1	3
血管拡張		0	0	0	2	2	0	0	3
過形成		1	0	0	3	4	3	1	5
甲状腺		50	4	2	50	50	17	22	50
	嚢胞形成	17	4	2	22	23	12	17	35
	胸腺遺残	0	0	0	1	2	0	0	0
	円形細胞浸潤	6	0	0	4	1	4	3	11
	嚢胞濾胞	1	1	1	0	5	0	1	5
	コロイド甲状腺腫	25	1	0	19	20	5	8	14
	動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0
	濾胞細胞過形成	1	0	0	2	7	2	1	4
上皮小体		48	4	2	47	44	17	19	47
	嚢胞形成	2	0	0	2	2	2	1	2
	胸腺遺残	2	0	0	3	3	1	0	6
	色素沈着	1	0	0	3	4	1	1	2
	円形細胞浸潤	1	0	1	2	1	1	0	1
	過形成	0	0	0	0	1	1	0	1

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
副腎皮質	50	5	4	50	49	18	22	50
副結節	3	1	1	4	6	1	1	4
線維化	0	0	0	1	0	0	0	1
皮質嚢胞	0	1	0	1	1	0	0	1
造血	0	0	0	0	11	5	6	2
円形細胞浸潤	2	0	0	0	1	2	0	0
脂質合成色素	30	1	2	35	49	11	17	47
細胞変性	27	1	3	26	1	0	0	2
A細胞過形成	48	5	3	49	49	18	22	48
B細胞過形成	11	3	3	14	4	5	4	9
結節過形成	7	1	2	10	3	1	0	2
アミロイドーシス	0	0	0	1	0	0	0	0
血管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
副腎髄質	49	5	4	48	47	18	22	50
円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	2	0	0
過形成	0	0	0	0	1	0	0	2
脾臓	49	16	16	50	50	42	40	49
鬱血	31	9	12	35	29	28	24	38
血鉄症	44	16	12	44	44	38	37	45
造血亢進	43	15	14	39	47	40	38	45
形質細胞増加症	0	1	0	0	1	0	1	2
リンパ球過形成	19	0	2	17	2	6	3	10
リンパ球枯渇	1	3	0	0	3	2	0	0
壊死	0	0	0	0	0	0	1	0
炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
骨髓（胸骨）	50	4	2	50	50	17	22	50
色素ファゴサイトーシス	2	0	0	0	1	0	0	0
赤血球形成不全	0	0	0	6	7	6	2	2
リンパ球集	9	0	0	11	10	1	1	15
赤血球過形成	5	0	0	3	1	1	1	1
骨髓球過形成	7	2	2	8	11	11	8	11
巨核細胞症	0	1	0	0	0	0	0	1
洞拡張	1	0	0	2	0	0	0	0
骨髓線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
骨髓細胞壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
骨髓（大腿骨）	50	4	2	50	50	17	22	50
色素ファゴサイトーシス	1	0	0	0	0	0	0	0
赤血球形成不全	0	0	0	5	5	4	1	3
骨髓球形成不全	0	0	0	0	1	0	1	3
リンパ球集	3	0	0	6	9	2	1	12
赤血球過形成	5	1	0	2	6	6	1	2
骨髓球過形成	7	2	1	8	9	7	8	11
巨核細胞症	0	1	0	0	0	0	0	0
洞拡張	2	0	0	0	1	0	0	0
骨髓線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
骨髓	0	0	0	3	3	1	2	3
洞拡張	0	0	0	1	1	1	0	1

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
胸腺	42	45	46	44	43	43	45	47
上皮小体遺残	3	2	3	4	2	7	4	6
上皮嚢胞	14	11	13	14	3	10	10	6
リンパ球過形成	0	0	1	0	0	0	1	1
形質細胞増加症	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ球枯渇	27	45	44	37	18	28	37	34
上皮過形成	2	3	4	4	0	4	0	4
線維化	0	0	0	0	0	1	0	0
リンパ節	0	1	0	2	3	4	5	7
色素ファゴサイトーシス	0	0	0	0	1	2	1	3
洞様毛細血管拡張	0	0	0	0	0	3	1	5
形質細胞増加症	0	1	0	0	1	0	0	0
造血	0	0	0	0	0	0	1	0
血管拡張	0	0	0	0	0	1	1	0
リンパ球過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
縦隔リンパ節	15	4	1	9	9	10	11	5
色素ファゴサイトーシス	7	3	0	1	1	4	3	1
組織球症	5	0	0	0	1	2	2	0
形質細胞増加症	3	0	0	2	1	0	1	0
造血	0	1	0	1	0	1	2	1
赤血球ファゴサイトーシス	0	1	0	0	0	2	0	1
リンパ節炎	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ球過形成	2	1	0	1	0	1	1	0
腸間膜リンパ節	49	9	8	49	49	20	22	50
鬱血	7	0	1	2	0	0	0	0
造血	18	5	6	12	4	2	1	3
形質細胞増加症	2	0	0	4	1	2	1	4
リンパ球過形成	12	0	1	17	5	1	0	8
組織球症	15	2	1	12	7	4	1	12
赤血球ファゴサイトーシス	3	1	0	3	0	2	0	1
色素ファゴサイトーシス	40	5	6	43	36	14	17	39
リンパ球枯渇	2	2	0	1	3	1	3	1
洞様毛細血管拡張	4	0	0	3	2	1	0	1
血管拡張	9	3	2	6	1	0	0	3
炎症	1	0	0	0	0	0	1	0
腸骨リンパ節	1	0	0	1	13	8	8	4
色素ファゴサイトーシス	0	0	0	0	0	1	2	0
洞様毛細血管拡張	0	0	0	0	0	0	2	1
組織球症	0	0	0	0	0	0	1	0
造血	0	0	0	0	0	0	1	0
鼠頸部リンパ節	1	0	0	2	0	3	2	1
色素ファゴサイトーシス	0	0	0	0	0	1	0	0
腎リンパ節	4	5	0	2	10	10	8	6
色素ファゴサイトーシス	0	0	0	0	0	2	0	1
組織球症	0	1	0	0	0	0	0	0
洞様毛細血管拡張	1	0	0	0	0	1	0	0
形質細胞増加症	0	0	0	0	1	1	0	0
リンパ球過形成	0	1	0	0	0	1	0	0

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	対照	150	600	2400	対照	150	600
下顎リンパ節	50	4	2	50	50	17	22	50
異所性胸腺	0	0	0	1	1	1	2	3
色素ファゴサイトーシス	45	4	2	50	43	15	21	46
リンパ球過形成	13	0	0	5	1	1	1	4
組織球症	9	1	1	8	4	3	1	6
肥満細胞	1	0	0	3	0	0	0	4
造血	1	0	0	3	0	1	0	1
リンパ球枯渇	5	0	0	1	2	2	0	0
ヒアリン化血管	0	0	0	1	0	0	0	0
舌下線	50	4	1	50	50	17	22	50
円形細胞浸潤	12	0	1	6	18	4	10	10
萎縮	1	1	0	1	2	5	2	1
顎下線	50	4	2	50	50	17	22	50
リンパ球凝集	42	3	2	38	25	10	16	31
萎縮	3	1	0	1	7	8	5	2
乳腺	/				49	18	21	48
円形細胞浸潤					14	6	9	5
乳瘤					0	0	1	1
乳腺葉過形成					9	3	3	16
炎症					0	1	0	2
皮膚	50	9	5	50	50	21	25	50
円形細胞浸潤	0	0	1	0	4	1	1	5
脱毛	3	4	2	1	2	2	3	1
浮腫	0	0	0	0	0	1	1	0
炎症	1	0	0	0	2	1	0	5
表皮肥厚	1	0	0	0	1	0	1	0
骨格筋	50	4	2	50	50	17	22	50
円形細胞浸潤	0	0	0	4	6	2	2	2
筋変性	8	1	0	4	1	1	4	2
筋細胞壊死	0	0	0	0	1	0	0	0
炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
動脈炎	0	0	0	0	0	0	1	0
骨	5	1	0	0	14	1	2	15
線維-骨性病変	3	0	0	0	13	1	2	14
外骨症	2	0	0	0	0	0	0	0
大腿骨	50	4	2	50	50	17	22	50
線維-骨性病変	3	0	0	2	19	5	5	21
内骨腫症	0	0	0	1	0	0	0	0
胸骨	50	4	2	50	50	17	22	50
線維-骨性病変	0	0	0	1	39	10	9	42
軟骨発育不全	1	0	0	1	0	0	0	0
関節脛骨	50	4	2	50	50	17	22	50
関節症	28	4	2	29	27	8	13	37
円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
脂肪組織	1	2	1	1	3	7	2	4
脂肪細胞壊死	1	2	1	1	3	6	2	4

表 6. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍病変（つづき）

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
眼球		50	4	2	50	50	17	22	50
	前房出血	0	0	0	0	0	0	1	0
	角膜炎	0	0	0	0	0	0	0	2
	レンズ体変性	3	0	0	2	1	0	1	1
	網膜萎縮	1	0	0	0	0	0	1	1
腹腔		0	0	0	1	2	0	0	0
	肥満細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
腸間膜		1	1	0	2	7	7	5	4
	円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	1	0
	炎症	0	1	0	0	2	0	0	0
	脂肪細胞壊死	0	0	0	0	0	2	2	1
	動脈炎	1	0	0	1	0	0	0	0
縦隔		3	0	0	0	5	5	1	2
	炎症	0	0	0	0	0	2	0	0
非腫瘍所見グレード									
卵巣		/				48	49	49	50
卵管発達不全						14	14	22	27
	グレード1					7	5	11	12
	グレード2					4	6	9	9
	グレード3					3	3	2	4
	グレード4					0	0	0	2
卵管増殖						4	9	7	11
	グレード1					2	3	4	5
	グレード2					2	6	2	6
	グレード3					0	0	1	0
子宮						50	50	50	50
子宮内膜過形成						37	42	48	48
	グレード1					0	0	2	3
	グレード2					16	13	18	20
	グレード3					15	21	18	21
	グレード4					6	8	10	4
胸腺		42	45	46	44	43	43	45	47
リンパ球枯渇		27	45	44	37	18	28	37	34
	グレード2	7	1	1	9	1	5	3	8
	グレード3	11	17	14	13	7	13	5	12
	グレード4	8	24	23	13	9	10	25	11
	グレード5	1	3	6	2	1	0	4	3

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

Chloromequat

表 7. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍病変

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
サテライト群 (52 週投与)									
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	10	0	0	10	10	1	0	10	10
腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血球・リンパ系	10	0	0	10	10	1	0	10	10
リンパ腫 (M)	0	0	0	1	1	1	0	0	0
乳腺					10	0	0	9	9
腺癌平上皮癌 (M)					1	0	0	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 7. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍病変（つづき）

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
主試験群（110週投与）：死亡・切迫屠殺動物									
動物数	12	4	2	6	20	17	22	13	
肺	12	4	2	6	20	17	22	13	
気管支肺胞上皮腫 (M)	3	2	1	2	0	0	2	1	
前胃	12	4	2	6	20	17	22	13	
扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
肝臓	12	4	2	6	20	17	22	13	
腺腫 (B)	2	1	1	0	0	0	0	1	
癌 (M)	3	1	0	1	1	2	0	1	
血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	
血管肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0	
腎臓	12	4	2	6	20	17	22	13	
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
卵巢	/				18	16	22	13	
黄体腫 (B)					1	0	0	0	
子宮	/				20	17	12	23	
腺癌 (M)					0	1	0	1	
ポリープ (B)					0	1	1	0	
顆粒細胞腫 (B)					0	0	1	0	
間質性肉腫 (M)					0	0	1	0	
血管肉腫 (M)					0	2	0	0	
神経鞘腫 (M)					0	1	1	0	
膈	/				0	3	2	0	
平滑筋腫 (B)					0	1	0	0	
下垂体	12	4	2	6	20	17	22	13	
腺腫 (B)	0	0	1	0	0	1	3	1	
甲状腺	12	4	2	6	20	17	22	13	
濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
副腎髄質	12	4	2	4	17	17	22	13	
褐色細胞腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	
血球・リンパ系	12	4	2	6	20	17	22	13	
リンパ腫 (M)	2	0	1	1	9	6	7	10	
組織球肉腫 (M)	2	1	1	1	9	4	6	0	
脾臓	12	4	2	6	20	17	22	13	
血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0	
骨髓	0	0	0	2	0	1	2	1	
血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
腸間膜リンパ節	11	4	2	6	20	16	20	13	
血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
乳腺	/				20	17	21	13	
腺癌 (M)					0	1	0	0	
皮膚	12	4	2	6	20	17	22	13	
毛包上皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	
神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	2	2	
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

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

Chlormequat

表 7. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍病変（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
骨	0	1	0	0	3	1	2	2
骨肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1
眼球	12	4	2	6	20	17	22	13
メラノーマ (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜	1	0	0	1	3	4	2	2
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
骨盤腔	0	0	0	1	0	2	0	0
神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 7. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍病変（つづき）

性別	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
主試験群（110 週投与）：生存動物								
動物数	38	46	48	44	30	33	28	37
肺	38	46	48	44	30	33	28	37
気管支肺胞上皮腫 (M)	11	11	14	14	4	4	4	3
前胃	38	3	2	44	29	1	1	37
扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	1	1	0	0	0
扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
腺胃	38	3	6	44	29	10	4	37
腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	1
癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
十二指腸	38	1	1	44	30	2	1	37
腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
空腸	38	4	2	44	30	1	1	37
腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
回腸	38	0	0	44	30	0	0	37
癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
大腸	38	0	0	44	30	1	0	37
神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓	38	46	48	44	30	33	28	37
腺腫 (B)	14	13	8	7	8	6	4	8
癌 (M)	2	1	6	0	2	1	4	3
血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	0
血管肉腫 (M)	1	0	1	2	1	0	0	0
脾臓	38	1	0	44	30	1	0	37
島細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	1
精巣	38	0	0	44				
ライディッヒ細胞腫 (B)	0	0	0	1				
貯精囊	38	0	3	44				
平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0				
卵巣					30	33	27	37
卵管腺腫 (B)					0	0	2	0
囊腺腫 (B)					0	1	0	0
莢膜-顆粒細胞腫 (B)					1	0	0	1
子宮					30	33	28	37
腺癌 (M)					1	1	1	0
ポリープ (B)					1	3	2	1
顆粒細胞腫 (B)					1	1	0	0
平滑筋腫 (B)					0	3	0	0
間質性肉腫 (M)					1	3	3	0
血管腫 (B)					1	1	1	1
下垂体	38	0	0	44	30	1	1	37
腺腫 (B)	0	0	0	0	9	1	1	6
甲状腺	38	0	0	44	30	0	0	37
腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎皮質	38	1	2	44	30	1	0	37
腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0
副腎髄質	37	1	2	44	30	1	0	37
褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

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

Chlormequat

表 7. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍病変（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
血球・リンパ系	38	17	20	44	30	29	25	37
リンパ腫 (M)	22	11	10	26	26	22	23	30
組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	1
脾臓	37	12	14	44	30	25	18	37
血管腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	0	0	3	0	0	0	0	0
大腿骨骨髓	38	0	0	44	30	0	0	37
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
腸間膜リンパ節	38	5	6	43	29	4	2	37
血管腫 (B)	1	2	2	2	0	1	0	0
血管肉腫 (M)	1	0	0	2	0	0	0	1
顎下腺	38	0	0	44	30	0	0	37
間葉性腫瘍 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
ハーダー腺	1	1	0	0	1	0	0	3
腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	2
腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
乳腺					29	1	0	35
腺癌 (M)					1	0	0	0
皮膚	38	5	3	44	30	4	3	37
毛包上皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	2	2	0	0
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	3	0	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 7. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍病変（つづき）

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
主試験群 (110 週投与) : 全動物									
動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肺	50	50	50	50	50	50	50	50	50
気管支肺胞上皮腫 (M)	14	13	15	16	4	4	6	4	
前胃	50	7	4	50	49	18	23	50	
扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1	0	1	1	0	0	0	
扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
腺胃	50	7	8	50	49	27	26	50	
腺腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	1	
癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	
十二指腸	50	5	3	48	43	18	22	49	
腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
空腸	49	8	4	48	47	17	22	49	
腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
回腸	49	4	2	48	49	17	20	50	
癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
大腸	50	4	2	50	50	18	20	50	
神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
肝臓	50	50	50	50	50	50	50	50	
腺腫 (B)	16	14	9	7	8	6	4	9	
癌 (M)	5	2	6	1	3	3	4	4	
血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	3	0	
血管肉腫 (M)	2	0	1	3	1	0	1	0	
膵臓	50	5	2	50	50	18	21	50	
島細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	1	
腎臓	50	50	50	50	50	50	50	50	
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
精巣	50	4	2	50					
ライディッヒ細胞腫 (B)	0	0	0	1					
貯精嚢	50	4	5	50					
平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0					
卵巣					48	49	49	50	
黄体腫 (B)					1	0	0	0	
卵管腺腫 (B)					0	0	2	0	
嚢腺腫 (B)					0	1	0	0	
莢膜-顆粒球腫 (B)					1	0	0	1	
子宮					50	50	50	50	
腺癌 (M)					1	2	1	1	
ポリープ (B)					1	4	3	1	
顆粒細胞腫 (B)					1	1	1	0	
平滑筋腫 (B)					0	3	0	0	
間質性肉腫 (M)					1	3	4	0	
血管腫 (B)					1	1	1	1	
血管肉腫 (M)					0	2	0	0	
神経鞘腫 (M)					0	1	1	0	
膣					0	3	2	0	
平滑筋腫 (B)					0	1	0	0	
下垂体	50	4	2	50	50	18	23	50	
腺腫 (B)	0	0	1	0	9	2	4	7	

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 7. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍病変（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
甲状腺	50	4	2	50	50	17	22	50
濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎皮質	50	5	4	50	49	18	22	50
腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0
副腎髄質	49	5	4	48	47	18	22	50
褐色細胞腫 (B)	0	1	0	1	2	0	0	0
血球・リンパ系	50	21	22	50	50	46	47	50
リンパ腫 (M)	24	11	11	27	35	28	30	40
組織球肉腫 (M)	2	1	1	1	10	5	6	1
脾臓	49	16	16	50	50	42	40	49
血管腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	1	0	3	0	0	1	1	0
大腿骨骨髓	50	4	2	50	50	17	22	50
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
骨髓	0	0	0	3	3	1	2	3
血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	49	9	8	49	49	20	22	50
血管腫 (B)	1	2	3	2	0	1	0	0
血管肉腫 (M)	1	0	0	2	0	0	0	2
顎下リンパ節	50	4	2	50	50	17	22	50
間葉性腫瘍 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
ハーダー腺	1	1	0	0	1	0	0	3
腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	2
腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	1
乳腺					49	18	21	48
腺癌 (M)					1	1	0	0
皮膚	50	9	5	50	50	21	25	50
毛包上皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	0
線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	1	0
組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
神経鞘腫 (M)	0	0	0	0	2	3	2	2
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	4	1	0	0
骨	5	1	0	0	14	1	2	15
骨肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	1
眼球	50	4	2	50	50	17	22	50
メラノーマ (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜	1	1	0	2	7	7	5	4
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
骨盤腔	0	0	0	1	0	2	0	0
神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

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

Chlorprophos

表 7. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍病変のまとめ

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		対照	150	600	2400	対照	150	600	2400
サテライト群 (52週投与)									
動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
腫瘍数	良性	1	1	0	0	0	0	0	0
	悪性	0	0	0	1	2	2	0	0
	合計	1	1	0	1	2	2	0	0
担腫瘍動物数	良性	1	1	0	0	0	0	0	0
	悪性	0	0	0	1	2	1	0	0
	合計	1	1	0	1	2	1	0	0
主試験群 (110週投与)									
腫瘍数	良性	21	21	13	14	26	22	18	24
	悪性	51	30	39	58	67	55	59	57
	合計	72	51	52	72	93	77	77	81
担腫瘍動物数	良性	19	20	10	13	20	17	16	20
	悪性	40	25	28	44	48	43	44	44
	合計	43	33	33	45	50	46	47	45

11-2. ラットを用いた 18 ヶ月間慢性毒性試験

(資料 29)

試験機関：

報告書作成年： (GLP 対応)

検体純度：

供試動物： Chbb THOM 系 Wistar ラット 1 群雌雄各 20 匹

試験開始時週齢： 7 週齢

試験開始時体重： 雄 173-201 g 雌 136-160 g

投与期間： 18 ヶ月 ()

投与方法： 検体を飼料に混入し、281、937 および 2811 ppm とし、試験期間中自由に摂取させた。

用量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率： 本試験期間中、一般状態および生死を観察した。また、週に 1 回の頻度で、触診など詳細な状態観察を行った。

本試験では、検体投与に起因するような異常症状は認められなかった。

本試験における死亡数および死亡率を表 1 に示す。

表 1. 死亡数および死亡率

投与量 (ppm)		対照	281	937	2811
雄	死亡数	1	2	4	0
	死亡率 (%)	5	10	20	0
雌	死亡数	0	0	0	3
	死亡率 (%)	0	0	0	15

本検体の投与は、動物の生死に影響をおよぼさなかった。

体重： 本試験期間中、投与開始後 14 週までは週に 1 回、それ以降は 4 週間毎に体重を測定した。

雄動物の 2811 ppm 投与群において、本試験期間中をとおして有意な体重減少が認められ、試験終了時には 18.1% ($p < 0.01$) の減少が認められた。

雌動物においても同様に、高用量群 (2181 ppm 投与群) で有意な体重減少が認めら

れたが、投与後 406-546 日の期間のみであり、最終の体重減少も 10.6% ($p < 0.05$) と雄よりも軽微であった。

(統計学的解析 : Dunnett's test, two-side)

摂餌量 ; 本試験期間中、投与開始後 14 週までは週に 1 回、それ以降は 4 週間毎に摂餌量を測定した。

281 および 937 ppm 投与群の雌雄では、検体投与に起因するような摂餌量の変化は認められなかった。

2811 ppm 投与群の雄では、投与開始後最初の 2 週間で、明らかな減少が認められたが、その後は散発的な軽微減少が認められたが、摂餌量は回復した。同用量群の雌では、投与期間後半に散発的な摂餌量の減少が認められたのみであった。したがって、検体投与に起因するものではないと考えられる。

平均検体摂取量 ; 本試験で測定した摂餌量や検体濃度から、平均検体摂取量を算出した。

本試験における平均検体摂取量を表 2 に示す。

表 2. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		281	937	2811
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	13	43	136
	雌	17	56	172

眼科学的検査 ; 対照群および 2811 ppm 投与群の雌雄動物を対象とし、投与開始前および投与終了時に、眼科学的検査を実施した。

本試験では、検体投与に起因するような異常所見は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与開始後、89、179 (雌のみ)、180 (雄のみ)、362 および 537 日に、非絶食動物の眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hgb)、ヘマトクリット (Hct)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、白血球百分比 (WBC-Dif)、網状赤血球数 (Ret)、トロンボプラスチン時間 (TT)

本試験では、表 3 に示すような変化がみとめられたが、用量依存性も雌雄同一性も認められないことから、検体投与に起因しないものと判断した。また、白血球百分比検査では、統計学的解析を実施していないが、大きな変動は認められなかった。

表 3. 血液学的検査

性別		雄			雌		
測定日	検査項目	281 ppm	937 ppm	2811 ppm	281 ppm	937 ppm	2811 ppm
89	PLT					111.1 ↑ ↑	112.3 ↑ ↑
180	Ret		78.6 ↓ ↓	78.6 ↓ ↓			
362	WBC		127.1 ↑ ↑				
537	WBC	120.2 ↑					
	Hct						95.3 ↓
	PLT				109.3 ↑		110.5 ↑
	Ret	133.3 ↑					

統計学的解析 : Anova + Dunnett's test, two-side, ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.01
空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

血液生化学的検査 : 投与開始後、89、179 (雌のみ)、180 (雄のみ)、362 および 537 日に、
非絶食動物の眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST) アルカリフォスファターゼ (ALP)、コリンエステラーゼ (血清・赤血球・脳 : S. ChE, E. ChE, B. ChE)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、無機リン酸 (INP)、カルシウム (Ca)、尿素 (Urea)、クレアチニン (Crea)、グルコース (Gluc)、総ビリルビン (T. Bil)、総タンパク (T. Pro)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、トリグリセリド (TG)、コレステロール (Chol)

脳コリンエステラーゼ活性は、投与開始後 552 日にのみ測定した。

本試験で有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 血液生化学的検査

性別		雄			雌		
測定日	検査項目	281 ppm	937 ppm	2811 ppm	281 ppm	937 ppm	2811 ppm
89	ALT						85.3 ↓
	K	105.3 ↑					
	Cl			101.4 ↑ ↑			
179	Urea				109.5 ↑	110.9 ↑ ↑	113.6 ↑ ↑
180	Cl			101.0 ↑			
	Cl			101.1 ↑			
362	Ca	102.9 ↑					
	Crea		105.4 ↑		107.1 ↑		
	T. Bil *	(0.00)	(0.23)	(0.42)			
	Urea					111.4 ↑	
537	TG						59.9 ↓ ↓

統計学的解析 : Anova + Dunnett's test, two-side, ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.01
空欄は有意差無し

* 対照群の値は、0.08。() 内の数値は計測数値。

表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

本試験では、表 4 に示すような変化がみとめられたが、用量依存性も雌雄同一性も認められないことから、検体投与に起因しないものと判断した。投与開始後 179 日

の雌動物で尿素 (Urea) の用量依存的な上昇が認められたが、雄や他の検査日には同様の変化がみとめられないことから毒性学的意義はないものと判断した。

尿検査：投与開始後 82、176、358 および 533 日において、動物を代謝ケージに移し一晩蓄尿を採取、以下の項目について検査した。

亜硝酸塩、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、沈渣

亜硝酸塩値やウロビリノーゲン、尿中沈渣物など幾つかの項目で有意な変化がみとめられたが、用量依存性も雌雄同一性も認められなかったため、毒性学的意義はないものと判断した。したがって、本検体投与は尿検査値に影響をおよぼさないものと考えられる。

(統計学的解析：Chi²-test)

臓器重量：投与終了後、動物を二酸化炭素麻酔下において断頭による放血屠殺し、以下の組織重量を測定した。また、対体重値を算出するため、麻酔した動物の体重も測定した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣

本試験で有意差の認められた項目を表 5 に示す。

表 5. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		281	937	2811	281	937	2811
体重				81.3 ↓ ↓			89.1 ↓ ↓
脳	対体重値			122.6 ↑ ↑			113.9 ↑
肝臓	対体重値	111.5 ↑		110.5 ↑			
腎臓	対体重値	111.4 ↑		113.7 ↑ ↑			121.0 ↑ ↑

統計学的解析：Dunnett's test, two-side, ↑ ↓ : p ≤ 0.05, ↑ ↑ ↓ ↓ : p ≤ 0.01

空欄は有意差無し

表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

本試験では、高用量投与群での体重減少および脳・腎臓の対体重値増加が雌雄ともに認められた。しかしながら、臓器重量の絶対値では有意な変化がみとめられないことから、体重減少による物と考えられ、毒性学的意義はないと判断する。その他、高用量群の肝臓での対体重値増加、および低用量群での肝臓・腎臓の対体重値増加が認められたが、これらは雄のみであり、雌雄同一性が認められない。したがって、これらの変化にも毒性学的意義はないものと判断する。

肉眼的病理検査：投与終了後、動物を二酸化炭素麻酔下において断頭による放血屠殺し、剖検を実施した。

本試験で認められた異常所見を表 6 に示す。

(統計検定未実施)

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

Chlormequet

本試験では、検体投与に起因する異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査：投与終了後、動物を二酸化炭素麻酔下において断頭による放血屠殺し、剖検・臓器重量測定後、以下の臓器を摘出、病理標本を作製し鏡検を行った。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管支、肺、心臓、大動脈、唾液腺（顎下・舌下）、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、食道、胃、十二指腸・空腸・回腸、盲腸・大腸・結腸、子宮、膀胱、リンパ節（顎下・腸間膜）、膵臓、精巣、卵巣、精巣上体、前立腺、貯精囊、凝固腺、乳腺、皮膚、坐骨神経、骨格筋、脊髓（頸部・胸部・腰部）、胸骨（骨髓を含む）、大腿骨骨髓、大腿骨（膝関節を含む）、眼球、視神経、ハーダ一腺、肉眼的病理検査異常部位

本試験で認められた非腫瘍所見および腫瘍所見を表 7 および 8 に示す。

（統計検定未実施）

本試験では、検体投与に起因する異常所見は認められなかった。

本検体を 18 ヶ月にわたり、ラットに混餌投与した場合、2811 ppm 投与群の雌雄で明確な体重減少が認められた。また同用量群では、体重減少以外の毒性徴候は認められず、他の用量群では体重減少も認められなかった。

したがって、本検体のラットに対する 18 ヶ月混餌投与の主毒性は体重減少であり、無毒性量（NOAEL）は、937 ppm（雄：43 mg/kg/day 雌：56 mg/kg/day）である。

表 6. 肉眼的病理検査異常所見

性別	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
投与量 (ppm)								
検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
異常なし	5	6	6	5	3	1	1	0
全体所見								
死亡後悪化状態：高	1	0	0	0	0	0	0	1
死亡後悪化状態：中程度	0	1	0	0	0	0	0	0
前胃								
嚢胞形成	1	0	0	0	0	0	0	0
腺胃								
病巣	1	2	3	0	0	0	0	0
腫瘤	0	1	0	0	0	0	0	0
沈着物	0	0	0	0	0	1	1	0
肝臓								
病巣	4	3	2	2	6	8	8	8
腫瘤	0	1	0	0	0	0	0	1
肥大	0	0	1	0	0	0	0	0
病斑	0	0	1	0	0	0	0	0
癒着	0	0	0	0	0	0	0	1
総胆管								
拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
腹腔								
滲出液	0	0	2	0	0	0	0	1
腸間膜								
変色	0	0	1	0	0	0	0	0
肺								
腫瘤	0	1	0	1	0	0	0	1
病巣	0	0	1	0	0	0	0	0
胸腔								
腫瘤	0	0	1	0	0	0	0	0
滲出液	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓								
退縮	1	0	2	3	2	0	0	0
顆粒表層	0	4	2	1	0	1	0	0
嚢胞形成	0	1	0	0	0	3	0	0
腎盂拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
腫瘤	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱								
結石	0	1	0	0	0	0	0	0
拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣								
サイズ縮小	1	1	0	0				
肥大	3	2	2	2				
病巣	3	3	0	2				
精巣上体								
病巣	0	0	1	0				
サイズ縮小	0	0	0	1				
卵巣								
嚢胞形成					6	5	8	6
腫瘤					1	0	0	2
子宮								
腫瘤					0	1	1	0

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

Chlornequat

表 6. 肉眼的病理検査異常所見 (つづき)

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
腫									
腫瘍					0	1	0	0	
乳腺									
腫瘍		0	0	1	0	0	3	2	0
嚢胞形成		0	0	0	0	1	0	1	1
脾臓									
肥大		0	1	1	0	0	0	0	
腫瘍		0	0	0	0	0	0	0	
病巣		0	0	0	0	0	0	0	
胸腺									
肥大		0	0	0	0	1	0	2	1
腸間膜リンパ節									
変色		0	0	1	0	0	0	0	
腋下リンパ節									
肥大		0	1	1	1	0	0	0	
腸骨リンパ節									
肥大		0	2	0	0	0	0	0	
脳									
腫瘍		0	1	0	0	0	0	0	
圧迫		0	0	0	0	1	4	3	2
脳室拡張		0	0	0	0	0	0	0	
眼球									
白内障		2	0	2	3	0	0	1	0
ジンバル腺									
腫瘍		0	0	1	0	0	0	0	
副腎									
病巣		1	0	0	0	4	9	5	5
肥大		0	0	1	1	2	0	0	1
サイズ縮小		0	0	0	1	0	0	0	1
嚢胞形成		0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺									
腫瘍		0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体									
腫瘍		1	0	0	0	11	10	13	13
骨格筋									
腫瘍		0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪組織									
壊死		1	0	0	0	2	2	0	0
皮膚									
病斑		2	0	1	0	0	0	0	1
褥瘡		3	1	0	0	0	0	0	0
腫瘍		0	4	4	2	0	1	1	0
嚢胞形成		0	2	0	0	1	0	1	0
脱毛		0	0	0	0	0	0	1	1

表 7. 病理組織学的検査：非腫瘍性所見

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	281	937	2811	281	937	2811	
群内動物数	20	20	20	20	20	20	20	
脳	20	1	0	20	20	4	3	
脳室拡張	0	0	0	0	1	0	0	
圧迫	0	0	0	0	1	4	3	
出血	0	0	0	3	1	0	0	
壊死	0	0	0	1	0	0	0	
脊髄	20	0	0	20	20	0	0	
出血	15	0	0	16	7	0	0	
軸索変成	2	0	0	0	2	0	0	
心臓	20	0	0	20	20	0	0	
骨化生	1	0	0	2	2	0	0	
動脈・動脈周囲炎	1	0	0	0	1	0	0	
大動脈・大動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	
心筋変性	17	0	0	16	11	0	0	
心筋線維化	2	0	0	0	0	0	0	
心筋壊死	9	0	0	8	4	0	0	
大動脈	20	0	0	20	20	0	0	
石灰化	0	0	0	1	0	0	0	
気管支	20	0	0	20	20	0	0	
円形細胞浸潤	7	0	0	2	3	0	0	
腺拡張	0	0	0	2	3	0	0	
肺	20	20	20	20	20	20	20	
血管石灰化	9	10	17	8	9	8	8	
肺胞出血	7	11	17	14	9	19	18	
肺胞骨化	0	5	4	2	2	1	0	
肉芽腫	2	0	0	1	0	0	0	
肺胞浮腫	1	1	0	0	0	0	1	
無気肺	1	2	0	0	0	1	1	
肺胞内マクロファージ	3	5	2	7	0	1	2	
血管周囲細胞浸潤	0	2	3	1	0	0	0	
肺炎	2	0	0	1	0	0	1	
気管支肺炎	0	1	0	0	0	0	0	
リンパ球過形成	3	6	3	2	2	2	5	
十二指腸	20	0	0	20	20	0	0	
円形細胞浸潤	10	0	0	6	7	0	0	
炎症	1	0	0	0	0	0	0	
空腸	19	0	0	20	20	0	0	
円形細胞浸潤	4	0	0	2	3	0	0	
リンパ球過形成	5	0	0	7	4	0	0	
回腸	19	0	0	20	20	0	0	
リンパ球過形成	14	0	0	20	20	0	0	
盲腸	19	0	0	20	20	0	0	
線虫	0	0	0	0	1	0	0	
円形細胞浸潤	1	0	0	0	1	0	0	
リンパ球過形成	10	0	0	11	14	0	0	
大腸	20	0	0	20	20	0	0	
線虫	4	0	0	3	4	0	0	
円形細胞浸潤	4	0	0	5	6	0	0	
リンパ球過形成	3	0	0	4	1	0	0	

表 7. 病理組織学的検査：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
直腸	20	0	0	20	20	0	0	19
線虫	7	0	0	4	4	0	0	2
円形細胞浸潤	1	0	0	3	1	0	0	5
リンパ球過形成	5	0	0	3	8	0	0	2
肝臓	20	20	20	20	20	20	20	20
鬱血	1	1	3	0	0	0	0	1
出血	0	0	1	0	0	1	0	1
色素沈着	0	0	0	0	0	1	0	0
造血巣	0	0	1	0	0	0	0	0
炎症細胞巣	18	18	17	20	17	11	11	10
胆管線維症	6	2	3	4	2	1	1	2
胆管周囲炎	1	0	0	0	1	0	0	1
壊死	3		31	0	3	1	0	1
グリコーゲン蓄積	0	0	0	0	2	0	0	0
脂質変性	15	14	11	12	0	4	6	1
細胞肥大	0	1	2	0	0	0	1	0
胆管細胞増殖	8	2	5	3	4	2	4	1
胆管嚢胞	0	2	3	0	0	2	1	1
肝臓茶斑病	1	4	1	1	0	0	0	0
血管拡張巣	1	0	1	0	0	1	4	3
空胞化巣	0	1	1	3	1	0	0	0
明細胞巣	3	6	2	5	3	3	4	2
好酸球巣	4	4	6	3	5	2	1	4
好塩基球巣	5	4	3	2	2	5	3	6
混在細胞巣	3	2	0	4	1	1	2	0
脾臓	20	0	0	20	20	0	0	20
円形細胞浸潤	4	0	0	4	4	0	0	0
腺房萎縮	4	0	0	2	4	0	0	1
肥厚巣	1	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞巣	1	0	0	0	0	0	0	1
動脈・動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
腎臓	20	20	20	20	20	20	20	20
尿細管石灰化	0	1	2	7	19	18	20	19
腎盂石灰化	4	4	2	5	17	12	19	17
尿細管拡張	2	5	5	2	6	13	7	4
尿細管萎縮	2	6	5	7	11	13	12	9
円形細胞浸潤	3	7	4	6	9	6	2	5
嚢胞形成	0	1	0	0	0	2	0	0
血管拡張症	0	0	0	2	0	0	0	1
血栓	0	0	0	1	0	0	0	1
進行性腎障害	17	13	15	13	8	6	7	10
腎盂拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
腎盂炎	1	4	3	5	8	2	2	8
尿路上皮過形成	0	0	1	0	0	1	0	0
骨髄様異形成	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱	20	1	1	20	20	0	0	20
結石	0	1	0	0	0	0	0	1
円形細胞浸潤	3	0	0	1	2	0	0	1

表 7. 病理組織学的検査：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
精巣	20	5	2	20				
精細管石灰化	4	2	1	1				
精細管萎縮	11	4	2	11				
ライディッヒ細胞過形成	13	4	0	18				
精巣上体	20	0	1	20				
円形細胞浸潤	13	0	0	13				
精子減少症	0	0	0	1				
無精子症	1	0	0	1				
精子肉芽腫	0	0	1	0				
前立腺	20	0	0	20				
円形細胞浸潤	1	0	0	1				
炎症	1	0	0	0				
卵巢					20	5	8	20
濾胞細胞嚢胞					4	2	3	6
出血性嚢胞					1	0	0	1
黄体嚢胞					2	0	1	3
滑液嚢胞					3	5	8	6
間質細胞過形成					3	0	0	3
炎症					0	0	0	1
萎縮					1	0	0	0
硬化症					1	0	1	0
子宮								
拡張	2	0	0	4				
線維化	0	1	0	0				
間質細胞過形成	1	0	0	0				
嚢胞過形成	3	0	0	1				
下垂体	20	0	0	20	20	10	13	20
嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
洞様毛細血管拡張	0	0	0	1	0	0	0	1
変性細胞巣	4	0	0	6	1	0	0	2
過形成	3	0	0	3	3	1	0	1
甲状腺	20	0	0	20	20	0	1	20
管状残遺	6	0	0	3	4	0	0	7
胸腺残遺	0	0	0	1	1	0	0	0
嚢胞濾胞	3	0	0	7	1	0	0	0
鉍質沈着	2	0	0	2	0	0	0	0
濾胞細胞出血	15	0	0	15	4	0	0	3
濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
C細胞過形成	11	0	0	10	11	0	0	8
上皮小体	20	0	0	18	20	0	0	20
嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
過形成	0	0	0	2	0	0	0	0
副腎	20	0	1	20	20	9	5	20
副結節	5	0	0	1	2	0	1	4
造血巣		0	0	0	0	0	0	1
着色	19	0	0	18	20	0	0	19
洞様毛細血管拡張	2	0	0	3	19	9	5	18
石灰化	0	0	0	1	1	0	0	1
線維化	0	0	0	1	0	0	0	1
皮質肥大	1	0	0	0	0	0	0	0

表 7. 病理組織学的検査：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
細胞変性	2	0	0	5	1	2	1	5
皮質過形成	6	0	0	5	0	1	0	2
髓質過形成	1	0	0	1	0	1	0	4
脾臓	20	1	1	20	20	0	0	20
鬱血	0	1	0	0	0	0	0	1
造血促進	20	1	1	16	19	0	0	10
ヘモシデリン増加	20	1	0	20	20	0	0	20
胸腺	19	0	0	17	20	0	2	19
嚢胞	0	0	0	0	2	0	0	2
出血	11	0	0	13	19	0	2	14
リンパ球枯渇	1	0	0	0	0	0	0	1
リンパ球過形成	5	0	0	8	8	0	1	7
腋下リンパ節	0	1	1	1	0	0	0	0
リンパ球過形成	0	1	1	1	0	0	0	0
組織球症	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	20	0	1	20	20	0	0	19
色素ファゴサイトーシス	2	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球枯渇	1	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球過形成	15	0	0	17	17	0	0	17
組織球症	17	0	0	19	18	0	0	18
赤血球ファゴサイトーシス	3	0	0	5	4	0	0	4
腸骨リンパ節	0	2	0	0	0	0	0	0
リンパ球過形成	0	2	0	0	0	0	0	0
顎下リンパ節	20	0	0	20	20	0	0	20
嚢胞	0	0	0	2	0	0	0	0
赤血球ファゴサイトーシス	3	0	0	1	0	0	0	2
リンパ球過形成	16	0	0	18	15	0	0	18
舌下腺	19	0	0	20	20	0	0	20
円形細胞浸潤	1	0	0	4	0	0	0	0
炎症	0	0	0	1	0	0	0	4
ハーダー腺	20	0	0	20	20	0	0	20
円形細胞浸潤	5	0	0	6	3	0	0	3
炎症	12	0	0	10	15	0	0	11
乳腺	0	0	1	0	20	4	3	20
円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	2
嚢胞変性	0	0	0	0	12	0	2	11
腺性過形成	0	0	0	0	5	0	0	8
皮膚	20	6	5	20	20	1	3	20
付属器萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
毛包炎	0	1	0	0	0	0	0	1
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	1
過角化	1	0	0	1	0	0	0	0
足皮膚炎	3	2	0	0	0	0	0	0
アテローム	0	2	1	0	0	0	0	0
骨格筋	20	0	1	20	20	0	0	20
筋変性	1	0	0	0	0	0	0	0
胸骨	20	0	0	20	20	0	0	20
線維-骨性病変	2	0	0	5	3	0	0	4
大腿骨	20	0	1	20	20	0	0	20
線維-骨性病変	0	0	0	2	0	0	0	0

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

Chlormequat

表 7. 病理組織学的検査：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
眼球	20	0	2	20	20	0	1	20
出血	0	0	0	1	0	0	0	0
強膜炎	0	0	0	2	0	0	0	0
筋炎	4	0	0	5	5	0	0	3
角膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
虹彩炎	1	0	0	0	0	0	0	0
前房蓄膿	1	0	0	0	0	0	0	0
レンズ変性	2	0	2	4	0	0	1	1
全眼球炎	0	0	0	0	0	0	0	1
網膜萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
視神経	20	0	0	20	20	0	0	20
出血	0	0	0	0	0	0	0	1
脂肪組織	1	0	0	0	2	2	0	0
脂肪細胞壊死	1	0	0	0	2	2	0	0

表 8. 病理組織学的検査：腫瘍性所見

性別	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
投与量 (ppm)								
群内動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
脳	20	1	0	20	20	4	3	20
顆粒細胞腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
肺	20	20	20	20	20	20	20	20
神経鞘腫 (転移巣) (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
癌 (転移巣) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	20	20	20	20	20	20	20	20
胆管癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
癌 (転移巣) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
肉腫 (転移巣) (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
総胆管	1	0	0	0	0	0	0	0
癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	20	0	0	20	20	0	0	20
癌 (転移巣) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	20	20	20	20	20	20	20	20
癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
精巣	20	5	2	20				
ライディッチ細胞腫 (B)	6	5	1	3				
卵巣					20	5	8	20
顆粒細胞腫 (B)					2	0	0	0
癌 (転移巣) (M)					0	0	0	1
子宮					20	1	1	20
内膜ポリープ (B)					0	0	0	1
腺癌 (M)					0	0	0	1
神経鞘腫 (M)					0	0	1	0
膣					0	1	0	0
神経鞘腫 (M)					0	1	0	0
下垂体	20	0	0	20	20	10	13	20
腺腫 (B)	4	0	0	2	14	9	13	15
甲状腺	20	0	0	20	20	0	1	20
C細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎	20	0	1	20	20	9	5	20
非浸潤性腫瘍 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
褐色細胞腫 (B)	1	0	1	3	2	0	1	2
肉腫 (転移巣) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
血液・リンパ系	20	1	2	20	20	0	2	20
悪性リンパ腫 (M)	3	0	0	0	2	0	0	1
脾臓	20	1	1	20	20	0	0	20
癌 (転移巣) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
胸腺	19	0	0	17	20	0	2	19
胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ腫 (浸潤巣) (M)	3	0	0	0	2	0	0	1
リンパ節	0	0	0	0	0	0	0	1
癌 (転移巣) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 8. 病理組織学的検査：腫瘍性所見（つづき）

性別	雄				雌				
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811	
投与量 (ppm)									
腸間膜リンパ節	20	0	1	20	20	0	0	19	
血管腫 (B)	1	0	0	2	0	0	0	1	
血管肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	
リンパ腫 (浸潤巣) (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	
顎下リンパ節	20	0	0	20	20	0	0	20	
リンパ腫 (浸潤巣) (M)	3	0	0	0	2	0	0	1	
ザンバル腺	0	0	1	0	0	0	0	0	
癌 (M)	0		01	0	0	0	0	0	
乳腺	0	0	1	0	20	4	3	20	
線維腺腫 (B)		00	0	0	0	4	2	0	
皮膚	20	6	5	20	20	1	3	20	
線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
角化棘細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
毛根鞘腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
基底細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
神経鞘腫 (M)	0	2	0	0	0	0	1	0	
骨格筋	20	0	1	20	20	0	0	20	
肉腫 (転移巣) (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
大腿骨	20	0	1	20	20	0	0	20	
骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
合計									
腫瘍数	良性	13	8	2	15	22	13	18	19
	悪性	6	3	6	0	2	1	3	2
	合計	19	11	8	15	24	14	21	21
担腫瘍動物数	良性	13	5	2	9	15	12	15	16
	悪性	6	3	4	0	2	1	3	2
	合計	15	8	5	9	15	13	16	17

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

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

Chloroquat

11-3. ラットを用いた 24 ヶ月混餌投与発癌性試験

(資料 30)

試験機関：

報告書作成年： (GLP 対応)

検体純度：

供試動物： Chbb THOM 系 Wistar ラット 1 群雌雄各 50 匹

試験開始時週齢： 7 週齢

試験開始時体重： 雄 170-213 g 雌 135-164 g

投与期間： 2 年間 ()

投与方法： 検体を飼料に混入し、281、937 および 2811 ppm とし、試験期間中自由に摂取させた。

用量設定根拠：

試験項目および結果：

一般状態および死亡率；本試験期間中、一般状態および生死を観察した。また、週に 1 回の頻度で、触診など詳細な状態観察を行った。

本試験では、検体投与に起因する一般状態の異常は認められず、また死亡率にも影響は認められなかった。

本試験での死亡数および死亡率を表 1 に示す。

表 1. 死亡数および死亡率

性別	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
投与量 (ppm)								
死亡数	10	16	14	18	15	14	16	14
死亡率 (%)	20	32	28	36	30	28	32	28

体重；本試験期間中、投与開始後 14 週までは週に 1 回、それ以降は 4 週間毎に体重を測定した。

本試験において、2811 ppm 投与群の雌雄で、投与期間を通し対照群よりも有意な体重減少が認められた。最初の 22 週間では、雄のほうがより強い体重増加抑制が認められたが、投与期間終了時には雄で 13.9%、雌で 21.4%の体重減少となった。一方、

281 ppm および 937 ppm 投与群では、雌雄ともに対照群と有意な差は認められなかった。

(統計学的解析 : Anova + Dunnett's test, two side)

摂餌量 ; 本試験期間中、投与開始後 14 週までは週に 1 回、それ以降は 4 週間毎に摂餌量を測定した。

本試験において、2811 ppm 投与群では雌雄ともに対照群と比べて摂餌量の減少傾向が認められた。この傾向は、雄では、ほぼ投与開始直後から認められ、雌では、42 週以降に認められた。試験終了時の摂餌量の減少は、雄で 9.8%、雌では 6.2%であった。

281 および 937 ppm 投与群の雌雄では、検体投与に起因するような摂餌量の変化は認められなかった。

平均検体摂取量 ; 本試験で測定した摂餌量や検体濃度から、平均検体摂取量を算出した。

本試験における平均検体摂取量を表 2 に示す。

表 2. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		281	937	2811
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	13	42	125
	雌	16	55	173

血液学的検査 ; 投与開始後、726 日に、非絶食動物の眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hgb)、ヘマトクリット (Hct)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、白血球百分比 (WBC-Dif)、網状赤血球数 (Ret)、トロンボプラスチン時間 (TT)

本試験で有意差の認められた項目を表 3 に示す。

表 3. 血液学的検査

性別	雄			雌		
	281	937	2811	281	937	2811
投与量 (ppm)	281	937	2811	281	937	2811
検査動物数	18	19	20	20	20	20
PLT			113.4 ↑			

統計学的解析 ; Anova + Dunnett's test, two-side, ↑ ↓ : p < 0.05, ↑↑ ↓↓ : p < 0.01
空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

本試験では、2811 ppm 投与群の雄で有意な血小板数の増加が認められた。しかしながら、その増加は軽微であり、また雌では認められなかったことから、毒性学的意義はないものと判断した。また、白血球百分比検査では、統計学的解析を実施して

いないが、大きな変動は認められなかった。

血液生化学的検査；投与開始後、726 日に、非絶食動物の眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST) アルカリフォスファターゼ (ALP)、コリンエステラーゼ (血清・赤血球・脳 : S. ChE, E. ChE, B. ChE)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、無機リン酸 (INP)、カルシウム (Ca)、尿素 (Urea)、クレアチニン (Crea)、グルコース (Gluc)、総ビリルビン (T. Bil)、総タンパク (T. Pro)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、トリグリセリド (TG)、コレステロール (Chol)

本試験で有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 血液生化学的検査

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	281	937	2811	281	937	2811
検査動物数	20	20	20	20	20	20
S. ChE						122.9 ↑

統計学的解析 ; Anova + Dunnett's test, two-side, ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.01
空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

本試験では、2811 ppm 投与群の雌で有意な血清コリンエステラーゼ活性の増加が認められた。しかしながら、その増加は軽微であり、また雌では認められなかったことから、毒性学的意義はないものと判断した。

尿検査；投与開始後 722 日において、動物を代謝ケージに移し一晩蓄尿を採取、以下の項目について検査した。

亜硝酸塩、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、沈渣

本試験では、2811 ppm 投与群雄で、尿中での白血球の増加がみとめられたが、用量依存性も雌雄同一性も認められなかったため、毒性学的意義はないものと判断した。したがって、本検体投与は尿検査値に影響をおよぼさないものと考えられる。

(統計学的解析 : Chi²-test)

臓器重量；投与終了後、動物を二酸化炭素麻酔下において断頭による放血屠殺し、以下の組織重量を測定した。また、対体重値を算出するため、麻酔した動物の体重も測定した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣

本試験で有意差の認められた項目を表 5 に示す。

本試験では、2811 ppm 投与群の雌雄で、体重の有意な低下が認められた。また、脳、肝臓および腎臓において、表 3 に示すような絶対重量または対体重値の有意な変動

が認められたが、これらは体重減少に基づく変化であると考えられる。また、副腎重量（絶対値）の大きな増加が 281 ppm 投与群の雄で認められた。しかしながら、腫瘍形成など、重量増加に関わるような病理組織学的所見は認められなかった。

表 5. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		281	937	2811	281	937	2811
検査動物数		33	36	31	34	34	33
体重				85.9 ↓ ↓			79.2 ↓ ↓
脳	絶対値					97.2 ↓	
	対体重値			114.0 ↑			118.9 ↑
肝臓	絶対値			77.5 ↓ ↓			82.8 ↓ ↓
腎臓	絶対値	107.0 ↑					
	対体重値						116.6 ↑ ↑
副腎	絶対値	182.9 ↑					

統計学的解析 ; Dunnett's test, two-side, ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$
 空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

肉眼的病理検査 ; 投与終了後、動物を二酸化炭素麻酔下において断頭による放血屠殺し、剖検を実施した。

本試験で認められた異常所見を表 6 に示す。

本試験では、検体投与に起因する異常所見は認められなかった。

(統計解析未実施)

病理組織学的検査 ; 投与終了後、動物を二酸化炭素麻酔下において断頭による放血屠殺し、剖検・臓器重量測定後、以下の臓器を摘出、病理標本を作製し鏡検を行った。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管支、肺、心臓、大動脈、唾液腺（顎下・舌下）、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、食道、胃、十二指腸・空腸・回腸、盲腸・結腸・直腸、子宮、膀胱、リンパ節（顎下・腸間膜）、膵臓、精巣、卵巣、精巣上体、前立腺、貯精囊、凝固腺、乳腺、皮膚、坐骨神経、骨格筋、脊髄（頸部・胸部・腰部）、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（骨髄、膝関節を含む）、眼球、肉眼的病理検査異常部位

本試験で認められた非腫瘍所見および腫瘍所見を表 7 および 8 に示す。

本試験では、検体投与に起因する異常所見は認められなかった。また、本試験で発生した腫瘍総数および担腫瘍動物数では、対照群と検体投与群との間に有意な変化は認められなかった。

(統計解析未実施)

本検体を 2 年間にわたり、ラットに混餌投与した場合、2811 ppm 投与群の雌雄で明確な体重減少および摂餌量の減少が認められたが、その他の毒性徴候は認められず、他の用量群では体重減少も摂餌量減少も認められなかった。

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

Chloromequat

したがって、本検体のラットに対する2年間混餌投与の主毒性は体重減少および摂餌量減少であり、無毒性量 (NOAEL) は、937 ppm (雄 : 42 mg/kg/day 雌 : 55 mg/kg/day) である。また、本検体は、2811 ppm (雄 : 125 mg/kg/day 雌 : 173 mg/kg/day) でも催腫瘍性を有さない。

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

Chlormequat

表 6. 肉眼的病理検査異常所見

性別	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
投与量 (ppm)								
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
異常なし	1	0	1	0	0	0	0	0
脳								
圧迫	0	5	1	1	24	24	19	21
変形	0	0	1	0	0	0	0	0
腫瘍	0	0	1	1	0	0	2	1
出血	0	0	0	0	2	0	0	0
心臓								
拡張	7	7	3	3	4	2	3	3
腫瘍	1	0	0	1	0	0	0	0
血栓	0	0	2	0	0	1	0	1
変色	0	0	0	1	0	0	1	0
病巣	0	0	0	0	0	1	0	0
壁肥厚	0	0	0	0	0	1	0	0
大動脈								
硬化	0	1	0	0	0	0	0	0
肺								
腫瘍	2	0	1	0	0	0	0	0
病巣	12	10	12	18	7	5	7	12
無気肺	1	2	1	3	3	0	1	1
肺気腫	0	1	0	1	0	0	0	0
浮腫	0	1	0	0	0	1	0	0
歯								
奇形	0	0	0	0	0	1	0	0
前胃								
潰瘍	1	0	0	0	0	1	0	0
腫瘍	1	0	1	0	0	1	0	0
病巣	0	1	0	1	0	1	1	0
病斑	0	0	0	1	0	0	0	0
壁肥厚	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓								
病巣	10	10	7	12	11	9	5	4
壁肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0
沈着	1	0	0	0	0	1	0	0
腫瘍	0	1	0	0	1	0	0	0
内容物の変色	0	1	0	1	2	0	0	1
変色	0	0	1	0	0	0	0	0
病斑	0	0	0	0	1	0	0	0
潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
十二指腸								
腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
内容物の変色	0	0	0	1	0	0	0	0
拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
空腸								
内容物の変色	2	1	0	2	0	4	0	0
拡張	2	0	1	0	0	0	0	1
腫瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
充血	0	0	0	0	0	0	1	0
壁肥厚	0	0	0	0	0	0	0	1

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

Chlormequat

表 6. 肉眼的病理検査異常所見 (つづき)

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
回腸								
内容物の変色	1	0	0	1	0	0	0	0
拡張	1	0	1	0	0	0	0	1
腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
盲腸								
内容物の変色	0	0	0	1	0	1	0	0
拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
結腸								
内容物の変色	1	0	0	0	0	1	0	0
腫瘍	1	1	0	1	0	0	0	0
拡張	0	0	0	1	0	1	0	1
直腸								
病巣	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓								
病巣	40	36	39	28	26	18	23	16
肝葉の顕著なパターン	2	1	0	2	0	1	1	0
肥大	2	2	2	2	0	0	1	0
嚢胞	1	0	0	1	0	0	2	4
腫瘍	2	2	3	4	1	2	2	0
変色	1	1	3	0	3	0	1	0
顆粒表層	0	1	0	0	0	0	1	0
沈着	0	0	0	1	0	0	0	1
奇形	0	0	0	0	1	0	0	0
総胆管								
拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
脾臓								
腫瘍	4	8	8	5	0	1	1	1
拡張性血管	1	2	0	2	2	4	6	5
病巣	2	0	0	1	2	0	1	0
浮腫	0	0	1	1	1	0	1	0
変色	0	0	1	0	0	0	0	0
サイズ縮小	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓								
腎盂拡張	2	2	0	2	1	1	0	1
顆粒表層	13	14	11	5	5	2	3	1
嚢胞	2	7	3	1	1	0	2	1
退縮	5	2	2	2	3	0	0	0
変色	0	1	2	2	1	0	0	1
病巣	0	1	0	1	0	0	0	1
サイズ縮小	0	1	0	0	0	0	0	1
拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0
腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
尿管								
拡張	0	0	0	1	0	0	1	1
膀胱								
壁肥厚	1	0	0	0	0	0	0	0
拡張	3	3	2	5	2	3	1	1
結石	2	1	0	4	0	0	0	0
腫瘍	0	1	0	0	0	0	0	0

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

Chlormequat

表 6. 肉眼的病理検査異常所見 (つづき)

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
精巣	腫瘍	2	1	0	0				
	病巣	14	13	12	9				
	肥大	8	11	6	11				
	変色	7	8	6	10				
	サイズ縮小	3	6	6	12				
	嚢胞	0	1	0	0				
	出血	0	0	1	0				
精巣上体	腫瘍	1	0	0	0				
	サイズ縮小	2	2	0	2				
	肥大	0	1	1	2				
	沈着	0	0	1	0				
	腫瘍	0	0	0	2				
前立腺	サイズ縮小	3	3	2	3				
	浮腫	1	0	2	1				
	腫瘍	1	0	0	0				
	肥大	1	5	3	3				
	沈着	0	0	1	0				
	病巣	0	0	0	1				
貯精嚢	サイズ縮小	11	11	4	12				
	硬化	1	0	0	0				
	肥大	0	1	5	1				
卵巣	嚢胞					10	12	16	13
	肥大					1	0	0	0
	病巣					1	1	0	0
	腫瘍					0	1	3	2
子宮	拡張					6	13	13	8
	壁肥厚					3	7	9	6
	硬化					1	1	1	1
	嚢胞					1	0	0	0
	肥大					1	0	0	0
	腫瘍					1	2	2	3
	病巣					1	0	0	0
	変色					0	0	0	1
膣	炎症					1	0	0	0
	出血					0	0	1	0
	腫瘍					0	0	1	0
下垂体	病巣	2	2	1	2	2	3	6	2
	腫瘍	0	10	6	3	40	37	29	36
	肥大	0	0	0	1	1	0	2	0
	嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	1

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

Chlormequat

表 6. 肉眼的病理検査異常所見 (つづき)

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
甲状腺								
肥大	1	0	0	0	1	0	1	0
腫瘍	0	1	0	0	1	1	0	0
変色	0	0	0	0	1	0	0	0
病巣	0	0	0	0	0	0	0	1
上皮小体								
肥大	1	1	0	1	0	0	0	0
副腎皮質								
病巣	15	8	13	11	35	34	36	35
サイズ縮小	1	1	0	2	0	2	4	0
変色	0	1	0	0	0	1	0	0
肥大	0	0	0	1	13	9	10	2
腫瘍	0	0	0	0	0	1	1	1
嚢胞形成	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎髄質								
病巣	1	2	0	0	1	0	1	0
肥大	2	6	0	3	2	3	2	1
腫瘍	0	3	1	0	1	0	0	0
脾臓								
腫瘍	2	0	3	2	0	0	1	1
サイズ縮小	1	0	0	0	0	0	0	0
肥大	1	2	2	3	4	2	1	4
病巣	0	2	0	0	0	0	1	1
退縮	0	1	0	0	0	0	0	0
沈着	0	0	1	1	0	0	0	0
胸腺								
肥大	2	0	0	0	0	0	1	0
腫瘍	1	2	3	0	5	6	3	3
病巣	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ節								
腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
腋下リンパ節								
肥大	7	4	4	6	10	7	12	4
変色	1	0	0	0	0	1	0	2
硬化	0	0	0	0	0	0	0	1
縦隔リンパ節								
肥大	0	1	1	1	0	0	0	0
腸間膜リンパ節								
腫瘍	2	0	0	0	0	0	0	0
病巣	1	0	0	0	0	0	0	0
変色	0	1	0	0	0	0	0	0
肥大	0	1	2	0	1	0	0	0
嚢胞形成	0	0	0	1	0	0	0	1
膝窩リンパ節								
肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
腸骨リンパ節								
肥大	16	15	16	12	5	9	7	3
変色	4	4	4	4	1	2	1	1
嚢胞形成	0	0	1	0	0	0	0	0

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

Chlormequat

表 6. 肉眼的病理検査異常所見 (つづき)

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
鼠頸部リンパ節									
	肥大	3	0	0	0	4	0	0	2
	変色	1	0	0	1	0	0	0	1
	硬化		00	0	0	1	0	0	0
下顎リンパ節									
	肥大	0	0	1	1	1	0	0	0
回盲部リンパ節									
	肥大	0	1	2	2	1	1	0	0
肝リンパ節									
	肥大	0	0	1	2	0	0	0	0
	腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
腎リンパ節									
	肥大	4	12	5	4	2	2	0	1
	変色	6	6	5	5	2	0	0	2
ジンバル腺									
	腫瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺									
	腫瘍	1	0	0	1	17	16	18	14
	嚢胞形成	0	0	0	0	6	1	3	5
皮膚									
	病斑	3	1	1	2	0	0	0	0
	腫瘍	15	11	13	12	6	2	1	0
	嚢胞形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	脱毛	2	2	0	0	3	4	8	5
	褥瘡	10	6	11	6	1	0	3	1
	浮腫	3	2	2	0	0	1	2	0
	病巣	1	0	0	0	0	0	1	0
	炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	潰瘍	1	0	0	0	0	0	0	0
	痂皮形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	膿瘍	0	1	1	1	0	0	0	0
	色素涙	0	0	1	1	1	2	1	1
	変色	0	0	0	0	0	1	0	1
	出血	0	0	0	0	0	1	0	0
骨格筋									
	病巣	0	0	1	0	0	1	0	0
	腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪組織									
	壊死	0	1	0	0	2	1	3	0
	変色	0	0	1	0	0	0	0	0
眼球									
	白内障	5	7	3	1	1	5	2	0
	サイズ縮小	0	0	0	2	0	0	0	0
腹腔									
	滲出	1	1	3	1	1	1	2	0
	沈着	0	0	0	1	0	0	0	0
	腫瘍	0	0	0	0	0	1	0	0

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

Chlormequat

表 6. 肉眼的病理検査異常所見 (つづき)

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
腸間膜								
肥大	0	1	0	0	0	0	0	0
腫瘤	0	0	1	1	0	1	0	1
沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
拡張血管	0	0	0	0	1	1	0	0
胸腔								
滲出	4	4	2	1	3	2	3	3
骨盤腔								
腫瘤	0	0	0	1	0	0	0	0

表 7. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍性所見

性別	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
投与量 (ppm)								
群内動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
脳	50	19	15	50	50	31	27	50
圧迫	0	5	0	1	23	23	19	21
脳室拡張	2	2	0	2	11	11	15	14
砂粒体	0	2	0	2	0	0	0	2
出血	1	2	0	1	4	3	3	3
頸部脊髄	50	17	14	50	50	15	16	50
出血	1	0	1	4	1	0	0	2
胸部脊髄	50	17	14	50	50	16	16	50
出血	0	1	0	2	2	0	1	2
神経根神経障害	0	0	0	0	0	1	0	0
腰部脊髄	50	17	14	50	50	16	16	50
圧迫	0	0	0	1	0	0	0	0
出血	0	0	1	1	1	0	2	1
神経根神経障害	2	3	1	0	2	1	1	0
脱髄	6	0	0	1	6	0	0	5
坐骨神経	50	17	14	50	50	16	16	50
脱髄	0	1	0	0	7	1	2	7
神経周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0
心臓	50	17	15	50	50	16	17	50
心筋細胞融解・線維化	49	16	11	49	40	11	12	41
心筋細胞壊死	6	3	1	5	6	1	2	7
軟骨異形成	0	0	0	0	10	0	0	15
骨化生	2	3	1	1	3	3	2	3
石灰化	2	1	1	2	1	0	0	2
弁心内膜症	2	4	1	3	2	1	2	2
血栓	4	2	0	1	1	2	2	2
動脈炎	3	0	0	1	1	0	0	1
大動脈炎	0	0	0	2	1	0	0	0
心外膜炎	0	0	2	0	1	0	0	0
心筋炎	0	0	2	1	0	0	0	0
心内膜炎	1	0	2	0	0	0	0	0
心内膜疾患	0	0	0	1	0	0	0	0
大動脈	50	18	14	50	50	16	16	50
石灰化	1	1	0	0	0	0	0	0
気管支	50	17	14	50	50	16	16	50
腺拡張	8	0	0	7	6	0	0	8
円形細胞浸潤	3	2	0	4	0	0	2	1
炎症	0	0	1	0	2	1	0	3
肺	50	50	50	50	50	50	50	50
鬱血	9	5	3	9	9	7	7	9
肺泡出血	16	25	35	25	15	22	29	22
血管石灰化	9	19	12	11	13	13	13	4
肺胞内骨化	6	4	7	2	4	1	0	0
円形細胞浸潤	1	0	1	0	0	0	0	0
リンパ球過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
気管支周囲嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	0
線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
無気肺	7	3	3	5	0	0	1	3
肺泡浮腫	3	4	3	4	4	3	1	1

表 7. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
肺胞マクロファージ	17	18	14	16	15	14	11	14
血管周囲性単核細胞浸潤	4	0	2	4	1	0	0	0
顆粒球増加症	2	1	1	3	4	0	1	1
細胞塞栓	0	1	1	0	0	0	0	0
肉芽腫	1	0	1	1	2	0	1	4
気管支肺炎	7	2	2	6	3	0	2	1
間質性肺炎	2	1	3	1	4	2	0	2
気管上皮過形成	0	0	0	0	0	2	1	0
肺胞上皮過形成	0	0	0	0	0	0	2	1
腺腫症	0	1	0	0	0	0	1	0
前胃	50	16	14	50	50	19	16	50
棘細胞増殖	1	2	1	0	0	2	1	0
浮腫	0	2	1	1	0	3	1	0
炎症	0	0	0	1	1	0	0	0
糜爛	0	0	0	0	0	0	2	1
潰瘍	1	0	1	2	0	1	2	0
腺胃	50	20	15	50	50	20	16	50
腺拡張	37	11	8	33	36	8	7	38
粘膜剝離	1	0	0	0	0	0	0	0
石灰化	1	0	2	1	1	0	0	0
円形細胞浸潤	1	0	1	4	1	0	0	0
出血	0	0	1	0	0	0	0	2
糜爛	7	5	3	6	9	8	4	3
潰瘍	1	2	4	4	1	1	0	0
炎症	2	3	1	2	0	0	0	0
粘膜細胞過形成	2	0	1	0	0	0	0	0
十二指腸	49	16	13	50	48	15	16	50
炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
空腸	49	16	13	50	48	14	16	49
鬱血	0	1	0	0	0	0	1	0
リンパ球過形成	1	0	1	5	2	0	0	2
炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
回腸	49	16	12	50	44	13	16	49
粘膜出血	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ球過形成	10	2	0	20	15	2	1	14
炎症	0	1	1	0	0	0	0	0
盲腸	49	16	14	49	45	15	16	49
鬱血	0	0	0	0	0	1	0	0
線虫	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ球過形成	3	0	0	5	6	0	0	3
炎症	0	1	1	3	0	0	1	0
結腸	50	17	14	50	4	15	16	50
拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
線虫	5	1	1	2	9	2	3	1
リンパ球過形成	8	2	1	5	6	2	1	6
炎症	1	3	1	2	1	1	0	0
直腸	50	16	14	50	50	16	16	50
線虫	10	1	2	3	10	1	1	3
出血	0	0	0	1	0	0	0	1
リンパ球過形成	0	1	0	1	1	0	0	1

表 7. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
炎症	0	1	0	1	1	2	0	0
肝臓	50	50	50	50	50	50	50	50
脂肪変性	27	24	27	18	17	8	15	6
鬱血	8	8	6	12	11	7	9	10
出血	4	0	0	0	0	0	1	0
グリコーゲン蓄積	6	4	1	3	1	4	2	1
炎症巣	24	30	36	26	28	25	25	26
線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
造血巣	0	2	3	1	5	4	4	4
クッパー細胞増殖	1	0	1	0	0	0	0	0
色素沈着	1	2	3	2	0	2	3	1
胆管増殖	14	12	14	8	5	7	5	8
胆管線維症	12	10	10	7	4	1	6	3
胆管周囲炎	3	0	1	3	1	0	0	1
胆嚢嚢胞	2	3	6	4	4	3	2	4
空胞巣	12	9	7	7	4	7	5	2
明細胞巣	12	14	12	4	1	4	8	1
好塩基球巣	23	24	30	23	18	16	20	19
好酸球巣	4	1	1	6	1	1	0	3
混細胞巣	1	2	4	2	1	2	6	1
細胞萎縮	1	0	0	1	0	0	0	0
細胞肥大	4	1	1	2	4	5	3	7
海綿状肝炎	17	18	20	17	1	1	2	1
末梢血管拡張症	0	4	4	0	1	7	5	0
炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
動脈炎	0	0	0	0	0	1	0	0
血栓症	0	1	1	0	0	0	1	0
壊死	6	4	6	5	5	3	4	4
卵形細胞増殖	0	0	1	0	0	0	0	0
過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
総胆管	0	0	0	1	0	0	0	0
拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
膵臓	49	23	21	50	50	19	22	50
円形細胞浸潤	0	2	2	2	0	1	1	1
色素沈着	28	15	5	21	19	3	2	10
嚢胞形成	2	0	0	0	0	0	0	0
好塩基球巣	1	0	0	2	0	0	0	0
肝細胞巣	1	0	0	1	0	0	0	0
間質性浮腫	0	0	1	1	1	0	1	0
外分泌腺細胞萎縮	15	3	4	5	3	1	0	5
動脈炎	2	2	2	2	5	4	5	5
血栓症	0	0	0	0	2	0	1	0
出血		00	0	1	0	0	0	0
炎症	0	0	0	0	2	0	1	3
外分泌腺細胞過形成	1	1	0	2	0	0	0	0
腎臓	50	50	50	50	50	50	50	50
慢性腎障害	47	45	42	38	41	32	33	34
腎盂炎	19	14	16	12	24	19	17	19
皮質嚢胞	4	7	2	1	1	0	1	1

表 7. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌							
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811				
円形細胞浸潤	2	2	5	5	2	2	1	2				
尿細管石灰化	2	3	2	6	42	47	48	45				
腎盂石灰化	5	16	15	10	39	35	40	40				
ヒアリン滴	0	0	1	1	0	1	0	0				
尿細管色素沈着	0	1	0	0	0	0	0	0				
尿細管拡張	0	0	0	4	7	0	1	2				
尿細管円柱	2	1	5	5	4	12	10	11				
尿細管萎縮	2	3	5	4	7	9	9	5				
尿細管細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0				
尿細管細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	1				
乳頭細胞壊死	1	1	0	2	0	1	0	0				
尿路上皮細胞過形成	4	6	1	5	9	0	5	8				
腎盂拡張	3	2	0	3	3	4	1	3				
動脈炎	0	0	0	0	1	0	1	0				
血栓症	0	0	0	0	0	1	0	0				
間質性腎炎	1	0	1	0	0	0	1	0				
腎盂腎炎	0	2	0	4	0	1	2	1				
尿管	0	0	0	1	0	0	1	1				
拡張	0	0	0	1	0	0	1	1				
炎症	0	0	0	1	0	0	1	0				
尿路上皮細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1				
膀胱	50	17	16	50	50	15	16	50				
尿路結石	2	2	1	6	0	0	0	0				
浮腫	0	0	0	0	1	0	0	0				
円形細胞浸潤	6	0	0	3	2	0	0	1				
出血	0	0	0	2	0	0	0	0				
炎症	14	4	5	10	0	0	2	0				
尿路上皮細胞過形成	9	4	4	8	0	0	1	1				
扁平上皮細胞異形成	0	0	0	1	0	0	0	0				
精巣	50	38	34	50								
精細管萎縮	31	28	20	27								
精細管変性	0	1	0	0								
壊死	0	0	1	2								
石灰化	1	9	11	9								
出血	1	2	2	2								
精液瘤	2	0	0	0								
精子肉芽腫	1	0	0	0								
動脈炎	3	4	1	0								
ライディッヒ細胞過形成	25	16	14	20								
中皮細胞過形成	0	1	0	0								
精巣上体	50	20	15	50								
細胞屑	3	5	3	4								
精子減少症	3	3	1	9								
無精子症	8	7	2	10								
精管拡張	0	0	1	0								
円形細胞浸潤	14	1	0	16								
精管石灰化	0	1	2	0								
炎症	0	0	0	1								
壊死	0	0	0	1								
脂肪細胞壊死	0	0	1	0								

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

Chlormequat

表 7. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
精液瘤	2	0	0	0				
前立腺	50	23	19	50				
胞結石	18	11	12	21				
胞膨張	0	2	3	0				
胞萎縮	3	3	2	2				
円形細胞浸潤	0	0	0	1				
間質性浮腫	0	0	1	0				
炎症	18	9	6	24				
脂肪細胞壊死	0	0	1	0				
過形成	3	3	1	3				
凝固線	50	20	19	50				
胞萎縮	5	1	1	3				
円形細胞浸潤	0	0	0	1				
炎症	3	2	1	5				
貯精囊	50	21	19	50				
粘液分泌	4	0	0	1				
胞膨張	0	1	5	1				
胞萎縮	11	12	5	18				
円形細胞浸潤	0	1	0	0				
炎症	6	2	2	6				
上皮細胞過形成	1	0	0	0				
卵巢					50	30	31	50
加齢性退縮					13	5	7	6
拡張包					3	5	5	4
嚢胞形成					13	11	10	16
卵管未発育					4	0	0	2
間質細胞過形成					13	3	5	14
硬化症					2	0	1	1
黄体過形成					0	0	1	0
子宮					50	30	30	50
拡張					2	11	8	5
動脈炎					3	0	0	0
嚢胞性過形成					17	6	9	24
内膜異形成					1	1	1	0
上皮細胞過形成					4	4	1	6
内包嚢胞					4	1	0	8
間質細胞過形成					1	2	4	1
線維化					9	9	10	8
炎症					0	1	1	0
膣					0	0	2	0
出血					0	0	1	0
下垂体	50	24	20	50	50	45	42	50
嚢胞形成	10	0	1	9	1	0	1	4
血液嚢腫		00	0	1	0	0	0	0
壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
血管拡張症	3	1	0	0	0	0	0	0
細胞変性	4	2	0	5	0	0	1	2
過形成	12	3	2	7	1	3	0	3
甲状腺	49	18	14	50	50	16	16	50
管遺残	5	3	3	4	11	0	1	5

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

Chlormequat

表 7. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
胸腺遺残	0	0	0	0	0	1	1	2
濾胞出血	1	0	1	2	4	1	0	4
色素性マクロファージ	25	7	8	27	0	3	1	4
円形細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
嚢胞性濾胞	9	4	4	7	9	4	2	10
濾胞細胞過形成	2	0	0	5	0	0	0	1
C細胞過形成	32	2	0	29	27	3	6	26
上皮小体	49	19	14	46	49	15	16	48
嚢胞形成	0	0	0	0	0	0	0	1
間質性線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
過形成	27	6	4	21	13	0	1	4
副腎皮質	50	31	25	50	50	48	45	50
被膜外組織	20	15	9	16	22	19	19	22
鬱血	7	0	0	13	0	0	0	0
萎縮	0	0	0	0	0	2	3	0
明細胞巢	0	0	0	0	0	1	0	0
色素沈着	42	25	20	43	45	47	40	48
石灰化	0	1	0	0	3	1	3	1
骨化生	0	0	0	1	0	0	0	0
空胞化	1	2	0	4	1	1	2	1
血管拡張症	11	12	8	16	47	45	42	48
動脈症	1	0	0	0	0	0	0	0
出血	0	0	0	0	6	0	0	1
嚢胞性変性	1	0	0	0	1	0	0	0
過形成	0	1	1	0	1	1	2	0
細胞変性	29	19	3	31	27	13	7	18
円形細胞浸潤	4	0	0	0	1	0	0	0
造血巢		03	4	3	8	3	3	6
線維化	6	1	0	2	19	12	13	8
壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
過形成	16	4	7	20	7	9	11	8
副腎髄質	50	30	26	50	50	48	41	50
円形細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
造血巢	0	0	1	0	0	0	0	0
線維化	0	0	0	1	0	0	0	0
過形成	16	7	12	10	18	9	15	21
脾臓	50	20	15	50	50	16	17	50
鬱血	13	5	6	13	1	4	2	0
造血促進	37	11	8	26	39	11	12	23
ヘモジリン色素	45	15	11	45	42	14	8	43
硬化巢	0	1	0	0	0	0	0	0
萎縮	0	1	1	0	0	2	0	0
炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
出血	0	0	0	0	0	0	0	1
ヒアリン化血管	1	0	0	0	0	0	0	0
動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0
網状赤血球過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
リンパ球枯渇	3	2	0	3	2	0	0	1

表 7. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
胸骨骨髓	50	18	14	50	50	16	16	50
出血	0	0	0	2	0	0	0	1
細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
骨髓球過形成	1	1	0	3	2	0	1	1
赤血球過形成	0	2	0	1	3	1	0	1
骨髓癆	0	0	0	0	0	0	0	1
大腿骨骨髓	50	18	13	50	50	16	16	50
出血	0	0	0	1	0	0	0	1
細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
骨髓球過形成	1	1	0	3	2	0	0	1
赤血球過形成	0	2	0	0	3	1	1	1
骨髓癆	0	0	0	1	0	0	0	0
血管拡張症	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺	43	17	14	41	48	20	16	47
鬱血	1	0	0	2	0	0	0	0
奇形	0	2	0	0	0	0	0	0
出血	14	3	3	8	26	3	3	32
髓質囊胞	0	0	1	1	6	2	2	6
リンパ球枯渇	11	7	3	10	5	4	6	2
リンパ球過形成	1	0	0	1	2	2	2	5
上皮細胞過形成	0	0	0	0	3	1	0	6
リンパ節	2	0	0	0	0	0	0	0
色素ファゴサイトーシス	2	0	0	0	0	0	0	0
赤血球ファゴサイトーシス	2	0	0	0	0	0	0	0
腋下リンパ節	9	4	4	8	9	7	12	6
リンパ球過形成	6	4	2	4	8	5	12	5
組織球症	1	2	1	0	5	3	6	2
色素ファゴサイトーシス	0	1	0	2	4	5	4	4
赤血球ファゴサイトーシス	1	1	0	3	3	0	2	1
炎症	2	0	0	1	0	0	0	0
リンパ球枯渇	0	0	0	0	1	0	0	0
拡張性洞様血管	0	1	0	0	0	0	0	0
縦隔リンパ節	0	1	1	1	0	1	0	0
囊胞性洞様血管	0	1	0	0	0	0	0	0
組織球症	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ球過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	50	16	14	49	49	15	15	50
リンパ球過形成	18	3	4	7	29	4	5	19
組織球症	45	8	9	40	41	7	9	42
色素ファゴサイトーシス	44	14	9	44	48	10	13	46
赤血球ファゴサイトーシス	13	4	4	13	12	4	4	8
拡張性洞様血管	0	1	0	0	1	0	0	1
リンパ球枯渇	3	2	1	5	2	1	2	1
腸骨リンパ節	18	18	18	13	6	11	8	4
鬱血	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ球過形成	13	12	16	7	5	9	7	3
組織球症	5	1	4	5	4	2	1	1
色素ファゴサイトーシス	7	7	4	5	2	2	1	1
赤血球ファゴサイトーシス	6	6	6	8	2	2	2	1
拡張性洞様血管	0	11	5	2	0	2	1	0

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

Chlormequat

表 7. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
炎症	1	1	0	2	0	0	1	0
鼠頭部リンパ節	4	0	0	0	5	0	0	3
リンパ球過形成	3	0	0	0	5	0	0	
組織球症	2	0	0	0	3	0	0	21
赤血球ファゴサイトーシス	2	0	0	0	1	0	0	1
色素ファゴサイトーシス	1	0	0	0	3	0	0	3
下顎リンパ節	48	16	14	49	50	16	16	50
リンパ球過形成	34	8	5	25	43	9	11	40
組織球症	7	0	2	2	12	3	3	13
赤血球ファゴサイトーシス	3	4	0	4	9	1	3	7
色素ファゴサイトーシス	16	5	1	14	33	4	4	35
嚢胞性洞様血管	0	2	0	0	2	0	1	0
形質細胞増加症	0	1	1	0	0	2	0	0
炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
回盲吻合部リンパ節	0	1	2	2	1	1	0	0
リンパ球過形成	0	0	2	1	0	1	0	0
組織球症	0	0	1	0	0	1	0	0
色素ファゴサイトーシス	0	0	1	1	1	1	0	0
赤血球ファゴサイトーシス	0	0	1	1	1	0	0	0
拡張性洞様血管	0	0	1	0	0	0	0	0
腎リンパ節	8	15	8	9	3	2	0	3
リンパ球過形成	2	10	5	5	3	1	0	3
組織球症	3	5	0	4	2	1	0	3
色素ファゴサイトーシス	7	13	7	7	3	1	0	3
赤血球ファゴサイトーシス	7	12	7	7	3	2	0	1
拡張性洞様血管	1	7	1	1	0	0	0	0
舌下腺	50	17	14	49	50	16	16	50
炎症	2	0	0	1	3	1	0	3
円形細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	1	0
唾石	0	1	0	1	4	1	0	1
顎下腺	50	17	14	50	50	16	16	50
円形細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
唾石	0	0	0	0	0	0	0	1
炎症	0	0	0	2	0	0	0	1
乳腺	1	0	0	1	48	28	27	49
色素	0	0	0	0	0	2	3	0
分泌物	0	0	0	0	35	9	9	41
乳瘤	0	0	0	0	26	9	10	22
腺細胞過形成	0	0	0	0	9	6	4	15
異形性腺	0	0	0	0	7	0	3	9
皮膚	50	27	31	50	49	22	24	50
色素涙	0	0	0	0	0	0	0	1
脱毛	2	2	0	0	3	4	8	5
付属器萎縮	0	0	0	0	0	0	1	0
浮腫	1	2	1	0	0	1	2	0
炎症	12	10	12	10	1	4	6	3
潰瘍	1	0	0	0	1	0	0	0
嚢胞性表皮	4	2	3	2	0	0	0	0
毛髪囊腫	0	0	0	1	0	0	0	0
表皮肥厚症	6	3	2	0	0	1	0	0

表 7. 病理組織学的検査異常所見：非腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
骨格筋	50	17	15	50	50	16	16	50
筋細胞萎縮	4	1	0	3	0	0	0	0
筋細胞変性	0	0	0	1	0	0	0	0
大腿骨	50	18	13	50	50	16	16	50
囊胞形成	0	0	0	0	1	0	0	0
線維-骨性病変	0	1	1	0	0	0	0	0
内骨腫症	0	0	0	2	0	0	0	0
胸骨	50	18	14	50	50	16	17	50
線維-骨性病変	14	3	6	12	6	3	4	8
内骨腫症	0	0	0	0	1	0	0	2
大腿骨関節部	50	18	13	50	50	16	16	50
関節炎	0	2	2	1	0	2	0	0
関節症	2	0	0	1	4	1	3	1
脂肪組織	0	1	1	0	2	1	3	0
脂肪細胞壊死	0	1	1	0	2	1	3	0
眼球	50	23	17	50	50	20	17	50
強膜炎	1	0	0	1	0	0	0	0
空胞化	1	0	0	1	0	0	0	0
角膜炎	8	3	1	1	6	2	0	0
ブドウ膜炎	0	0	0	0	1	0	1	0
虹彩炎	0	1	0	1	1	0	0	0
癒着	0	0	0	1	0	0	0	0
前房蓄膿	1	1	0	0	1	0	0	0
レンズ体変性	10	7	3	4	4	5	3	3
網膜萎縮	0	1	0	0	1	2	0	0
全眼球炎	0	0	0	0	0	1	0	0
眼球癆	0	0	0	0	0	1	0	0
腸間膜	0	1	2	1	1	3	0	1
動脈炎	0	1	0	0	1	1	0	0
脂肪細胞壊死	0	0	1	0	0	0	0	0

表 8. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍性所見

性別 投与量 (ppm)	雄				雌							
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811				
途中死亡動物												
脳	11	17	14	19	17	16	16	17				
顆粒細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	2	1				
心臓	11	17	14	19	17	16	16	17				
シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0				
前胃	11	13	13	19	17	16	16	17				
扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0				
結腸	11	16	14	19	16	15	16	17				
シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0				
肝臓	11	17	14	19	17	16	16	17				
胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1				
癌 (M)	0	0	1	3	0	0	0	0				
胆管細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0				
血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0				
膵臓	10	17	13	19	17	15	16	17				
島細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0				
島細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0				
外分泌腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0				
腎臓	11	17	14	19	17	16	16	17				
腎芽腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0				
膀胱	11	17	14	19	17	15	16	17				
尿路上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	0				
尿路上皮癌 (M)	0	3	0	0	0	0	0	0				
精巣	11	17	14	19	/							
ライディッチ細胞腫 (B)	6	4	0	5								
前立腺	11	17	14	19	/							
腺腫 (B)	0	0	0	1								
卵巣	/				17	16	16	17				
管状腺腫 (B)					1	0	0	0				
莢膜顆粒細胞腫 (B)					0	0	1	0				
子宮	/				17	15	16	17				
腺癌 (M)					1	0	1	0				
間質細胞性ポリープ (B)					0	0	0	1				
シュワン細胞腫 (M)					1	0	1	0				
間質性肉腫 (M)	0	1	0	1	/							
腫	0	0	2	0								
シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	/							
陰核腺	0	0	0	1								
シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	1	/							
下垂体	11	17	14	19					17	16	16	17
腺腫 (B)	2	6	1	4					14	11	11	12
グリア腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0				
甲状腺	10	17	14	19	17	15	16	17				
C細胞腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0				
濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0				
濾胞細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0				
上皮小体	11	17	14	16	16	15	16	16				
腺腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	0				

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

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

Chlormequat

表 8. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
副腎皮質	11	17	13	19	17	16	16	17
非浸潤性腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	2	1	1
浸潤性腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎髓質	11	16	14	19	17	16	13	17
神経節性神経腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
褐色細胞腫 (B)	4	7	2	5	2	1	2	3
血液・リンパ系	11	17	14	19	17	16	16	17
リンパ腫 (M)	0	1	2	2	0	1	1	1
組織球性肉腫 (M)	0	0	2	1	0	1	0	0
脾臓	11	17	14	19	17	16	16	17
血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	1	0
胸腺	8	15	11	16	15	14	13	15
胸腺細胞腫 (B)	0	0	0	0	3	0	1	0
腸間膜リンパ節	11	16	13	18	16	15	15	17
リンパ管腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
血管腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	1
血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
回盲吻合部リンパ節	0	1	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
ジンバル腺	1	0	0	0	0	0	0	0
シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	0	0	0	1	16	15	15	16
線維腺腫 (B)	0	0	0	0	5	3	4	1
腺癌 (M)	0	0	0	1	3	1	4	3
皮膚	11	17	13	19	16	16	16	17
角化棘細胞腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
血管肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
血管外皮腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
線維腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
未分類肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
シュワン細胞腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
骨（その他部）	0	0	0	0	0	1	0	0
骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
腸間膜	0	1	2	0	1	2	0	1
シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 8. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
生存動物								
脳	39	2	1	31	33	15	11	33
顆粒細胞腫 (M)	1	0	0	0	1	1	0	1
腺胃	39	3	1	31	33	4	0	33
腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
十二指腸	39	0	0	31	33	0	0	33
血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
空腸	39	0	0	31	33	0	0	33
腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
結腸	39	1	0	31	33	0	0	33
腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	39	33	36	31	33	34	34	33
胆管腫 (B)	1	2	0	0	1	2	4	2
腺腫 (B)	1	0	1	0	1	0	0	0
癌 (M)	2	0	2	1	0	0	1	0
血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
膵臓	39	6	8	31	33	4	6	33
島細胞腺腫 (B)	2	0	1	0	0	0	1	0
外分泌細胞腫 (B)	0	3	5	1	0	0	0	0
膀胱	39	0	2	31	33	0	0	33
尿路上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣	39	21	20	31	/			
ライディッヒ細胞腫 (B)	17	20	16	16				
血管腫 (B)	0	0	1	0				
中皮腫 (B)	0	1	0	0				
精巣上体	39	3	1	31	/			
中皮腫 (B)	1	0	0	1				
前立腺	39	6	5	31	/			
腺腫 (B)	0	0	1	0				
貯精囊	39	4	5	31	/			
腺腫 (B)	1	0	0	0				
卵巣	/				33	14	15	33
英膜顆粒腫 (B)					3	4	6	1
嚢胞腺癌 (M)					0	2	0	0
子宮	/				33	15	14	33
腺癌 (M)					0	0	1	0
間質性ポリープ (B)					4	0	1	2
平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
シュワン細胞腫 (M)					0	1	0	1
間質性肉腫 (M)	0	0	1	0				
陰核腺	0	0	0	0	0	1	0	0
腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
下垂体	39	7	6	31	33	29	26	33
腺腫 (B)	10	5	6	14	32	28	26	28

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 8. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍性所見（つづき）

性別	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
投与量 (ppm)								
甲状腺	39	1	0	31	33	1	0	33
C細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	4	0	0	3
C細胞癌 (M)	1	0	0	0	1	1	0	0
濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	3	0	0	0
濾胞細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
上皮小体	38	2	0	30	33	0	0	32
腺腫 (B)	3	1	0	0	0	0	0	0
副腎皮質	39	14	12	31	33	32	29	33
非浸潤性腫瘍 (B)	2	0	1	4	0	1	0	1
浸潤性腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
副腎髄質	39	14	12	31	33	32	28	33
神経節細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
褐色細胞腫 (B)	13	9	4	9	8	10	4	6
血液・リンパ系	39	0	0	31	33	1	0	33
組織球性肉腫 (M)		00	0	1	0	1	0	0
脾臓	39	3	1	31	33	0	1	33
血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	1	0	1	1	0	0	0	0
シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	35	2	3	25	33	6	3	32
脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
胸腺細胞腫 (B)	2	2	2	2	4	5	3	2
腸間膜リンパ節	39	0	1	31	33	0	0	33
血管腫 (B)	4	0	0	7	0	0	0	1
血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
回盲吻合部リンパ節	0	0	2	2	1	1	0	0
血管腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0
乳腺	1	0	0	0	32	13	12	33
腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1
嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
線維腺腫 (B)	1	0	0	0	6	10	10	7
腺癌 (M)	0	0	0	0	5	1	1	4
脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	2	0
皮膚	39	10	18	31	33	6	8	33
乳頭腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0
脂肪腫 (B)	2	0	1	1	0	0	0	0
線維腫 (B)	2	2	0	3	1	0	0	0
角化棘細胞腫 (B)	3	1	0	2	0	0	0	0
皮脂腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0
毛包上皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0
線維性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
シュワン細胞腫 (M)	0	0	2	1	0	0	0	0
骨格筋	39	0	1	31	33	0	0	33
血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 8. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍性所見（つづき）

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
全動物									
脳		50	19	15	50	50	31	27	50
	顆粒細胞腫 (M)	1	0	1	0	1	1	2	2
心臓		50	17	15	50	50	16	17	50
	シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
前胃		50	16	14	50	50	19	16	50
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0
腺胃		50	20	15	50	50	20	16	50
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
十二指腸		49	16	13	50	48	15	16	50
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
空腸		49	16	13	50	48	14	16	49
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	平滑筋腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
結腸		50	17	14	50	49	15	16	50
	腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
肝臓		50	50	50	50	50	50	50	50
	胆管腫 (B)	1	2	0	0	1	2	4	3
	腺腫 (B)	1	0	1	0	1	0	0	0
	癌 (M)	2	0	3	4	0	0	1	0
	胆管細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
膵臓		49	23	21	50	50	19	22	50
	島細胞腺腫 (B)	2	1	1	0	0	0	1	0
	島細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	外分泌腺腫 (B)	0	3	5	2	0	0	0	0
腎臓		50	50	50	50	50	50	50	50
	腎芽腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
膀胱		50	17	16	50	50	15	16	50
	尿路上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	2	0	0	0	0
	尿路上皮癌 (M)	0	3	0	0	0	0	0	0
精巣		50	38	34	50	/			
	ライディッヒ細胞腫 (B)	23	24	16	21				
	血管腫 (B)	0	0	1	0				
	中皮腫 (B)	0	1	0	0				
精巣上体		50	20	15	50	/			
	中皮腫 (B)	1	0	0	1				
前立腺		50	23	19	50	/			
	中皮腫 (B)	0	0	1	1				
貯精囊		50	21	19	50	/			
	腺腫 (B)	1	0	0	0				
卵巣		/				50	30	31	50
	管状腺腫 (B)					1	0	0	0
	莢膜顆粒細胞腫 (B)					3	4	7	1
	嚢胞腺癌 (M)					0	2	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 8. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811
子宮					50	30	30	50
腺癌 (M)					1	0	2	0
間質性ポリープ (B)					4	0	1	3
平滑筋腫 (B)					0	1	0	0
シュワン細胞腫 (M)					1	1	1	1
間質性肉腫 (M)					0	1	1	1
膣					0	0	2	0
シュワン細胞腫 (M)					0	0	1	0
陰核腺					0	1	0	1
腺癌 (M)					0	1	0	0
シュワン細胞腫 (M)					0	0	0	1
下垂体	50	24	20	50	50	45	42	50
腺腫 (B)	12	11	7	18	46	39	37	40
グリア腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	49	18	14	50	50	16	16	50
C細胞腺腫 (B)	3	0	0	1	4	0	0	3
C細胞癌 (M)	1	0	0	0	1	1	0	0
濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	3	0	1	0
濾胞細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	1	1	0
上皮小体	49	19	14	46	49	15	16	48
腺腫 (B)	4	2	0	1	0	0	0	0
副腎皮質	50	31	25	50	50	48	45	50
非浸潤性腫瘍 (B)	2	0	1	4	0	3	1	1
浸潤性腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
副腎髄質	50	30	26	50	50	48	41	50
神経節細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0
褐色細胞腫 (B)	17	16	6	14	10	11	6	9
血液・リンパ系	50	17	14	50	50	17	16	50
リンパ腫 (M)	0	1	2	2	0	1	1	1
組織球性肉腫 (M)	0	0	2	2	0	2	0	0
脾臓	50	20	15	50	50	16	17	50
血管腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	1	0	2	2	0	0	1	0
シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	43	17	14	41	48	20	16	47
脂肪肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
胸腺細胞腫 (B)	2	2	2	2	7	5	4	2
腸間膜リンパ節	50	16	14	49	49	15	15	50
リンパ管腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	0
血管腫 (B)	5	0	1	8	0	0	0	2
血管肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	1
回盲吻合部リンパ節	0	1	2	2	1	1	0	0
血管腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
血管肉腫 (M)	0	1	0	1	1	0	0	0
ジンバル腺	1	0	0	0	0	0	0	0
シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

表 8. 病理組織学的検査異常所見：腫瘍性所見（つづき）

性別 投与量 (ppm)	雄				雌				
	対照	281	937	2811	対照	281	937	2811	
乳腺	1	0	0	1	48	28	27	49	
腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	
嚢胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
線維腺腫 (B)	1	0	0	0	11	13	14	8	
腺癌 (M)	0	0	0	1	8	2	5	7	
脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	
線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	
血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	2	0	
皮膚	50	27	31	50	49	22	24	50	
乳頭腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0	
脂肪腫 (B)	2	0	1	1	0	0	0	0	
線維腫 (B)	2	2	0	3	1	0	0	0	
角化棘細胞腫 (B)	3	2	1	2	0	0	0	0	
皮脂腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	
毛包上皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
扁平細胞癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	
血管肉腫 (M)	1	1	1	1	2	0	0	0	
血管外皮腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	
線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
線維性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
未分類肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
シュワン細胞腫 (M)	1	1	3	1	0	0	0	0	
骨格筋	50	17	15	50	50	16	16	50	
血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
骨 (他部分)	0	0	0	0	0	1	0	0	
骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
腸間膜	0	1	2	1	1	3	0	1	
シュワン細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	
合計									
腫瘍数	良性	91	82	57	97	100	83	82	76
	悪性	18	16	22	23	17	29	21	17
	合計	109	98	79	120	117	112	103	93
担腫瘍動物数	良性	44	43	36	38	49	43	42	44
	悪性	11	12	19	18	16	17	16	16
	合計	46	45	44	43	50	49	45	47

B：良性腫瘍 M：悪性腫瘍

11-4. イヌを用いた 12 ヶ月間慢性毒性試験

(資料 31)

試験機関 :

報告書作成年 : (GLP 対応)

検体純度 :

供試動物 : ビーグル犬 1 群雌雄各 5 匹

試験開始時月齢 : 5-7 ヶ月齢

試験開始時体重 ; 雄 7.6-9.8 kg 雌 6.4-9.5 kg

投与期間 : 12 ヶ月 ()

投与方法 : 検体を飼料に混入し、150、300 および 1000 ppm とし、試験期間中の毎日摂取させた。また、1 回の摂取する飼料は 700 g とした。

用量設定根拠 :

試験項目および結果 :

状態観察および死亡率 ; 本試験期間中、一般状態と生死を観察した。また本試験では、投薬後 2、4 および 6 時間で、神経症状も観察した。神経症状観察において、確認項目としたものを以下に示す。

下痢、流涎、流涙、歩行異常、瞳孔反射、聴覚、痛覚

本試験では、1000 ppm 投与群の雄 (42 日後) および雌 (20 日後) で各 1 例の死亡が認められた。これらの死亡は、検体投与に起因する可能性がある。

150 ppm 投与群では、検体投与に起因するような異常所見は認められなかった。

300 ppm 投与群では、雄 2 例で投与開始後最初の 1-2 週間に下痢が認められ、雌 1 例で 30 週後に嘔吐が認められた。その他、雄 3 例および雌 2 例で軽度～中程度の流涎が認められた。

1000 ppm 投与群では、投与開始後最初の 6 週間で、雄全例および雌 3 例で下痢が、雄 1 例で 4-6 週後に嘔吐、姿勢異常、痙攣、歩行異常および無挙動が認められ、42 日後に死亡、雌 1 例も 20 日後に死亡した。また、同用量群では、全ての動物において軽度から重篤な流涎が認められた。

体重 ; 本試験期間中、1 週間に 1 度、体重を測定した。

本試験では、体重および体重増加量において、有意な変動が幾つか認められたが、雌雄同一性も用量依存性もない散発的なものであった。したがって、本検体投与は体重変化に影響しないと判断する。

(統計学的解析 : Kruskal-Wallis + Mann-Whitney u-test, two-side)

摂餌量 ; 本試験では、毎朝 700 g の飼料を通常 3 時間与えた。動物が飼料を残した場合、残量の重量を測定した。また、これらの値および飼料中の検体濃度から、平均検体摂取量を算出した。

本試験では、ほぼ全ての動物が全飼料を摂取しており、検体投与の影響は認められなかった。

(統計学的解析 : Kruskal-Wallis + Mann-Whitney u-test, two-side)

食餌効率 ; 4 週間毎の摂餌量と体重増加量から、食餌効率を算出した。

本試験では、検体投与に起因する変化は認められなかった。

平均検体摂取量 ; 飼料中の濃度および摂餌量から、平均検体摂取量を算出した。

本試験での、雌雄平均検体摂取量は、150 ppm 投与群で 5 mg/kg/day、300 ppm 投与群で 10 mg/kg/day および 1000 ppm 投与群で 32 mg/kg/day であった。

血液学的検査 ; 投与開始前 (3 日前) および投与開始後 94、184 および 360 日において、動物の前肢静脈より採血し、以下の項目について検査した。

白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hgb)、ヘマトクリット (Hct)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、血小板数 (PLT)、白血球百分比 (WBC-Dif)、網状赤血球数 (Ret)、部分トロンボプラスチン時間 (PTT)、トロンボプラスチン時間 (TT)

本試験では、検体投与に起因する変化は認められなかった。

(統計学的解析 : Kruskal-Wallis + Mann-Whitney u-test, two-side)

血液生化学的検査 ; 投与開始前 (3 日前) および投与開始後 94、184 および 360 日において、動物の前肢静脈より採血し、採取した血清を用い、以下の項目について検査した。

アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST) アルカリフォスファターゼ (ALP)、コリンエステラーゼ (血清・赤血球・脳 : S. ChE, E. ChE, B. ChE)、血清 γ グルタリルトランスアミナーゼ (SGGT)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、無機リン酸 (INP)、カルシウム (Ca)、尿素 (Urea)、クレアチニン (Crea)、グルコース (Gluc)、総ビリルビン (T. Bil)、総タンパク (T. Pro)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、トリグリセリド (TG)、コレステロール (Chol) 本試験で、有意差の認められた項目を表 1 に示す。

本試験では、雄の幾つかの項目・検査時期で有意な変動が認められたが、雌では全ての項目および検査時期において対照群と比べ、有意な変動は認められなかった。

雄で認められた有意な変動は、散発的かつ用量依存性が認められないものであり、また上述のように雄のみで認められたものであることから、検体投与に起因しないものであると判断する。

表 1. 血液生化学的検査

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	150	300	1000	150	300	1000
Ca						
投与前		103.5 ↑				
Crea						
94 日後			89.1 ↓			
Chol						
投与前			118.9 ↑			
94 日後			136.1 ↑↑			
184 日後		144.6 ↑	138.3 ↑↑			
360 日後			138.6 ↑↑			
Alb						
360 日後	94.1 ↓↓	95.0 ↓↓	94.4 ↓			

統計学的解析：

Kruskal-Wallis + Mann-Whitney u-test, two-side, ↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑↑ ↓↓ : $p < 0.01$

空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

尿検査；投与開始前（5 日前）および投与開始後 92、183、358 日において、各動物から代謝ケージを用いて一晩蓄尿を採取し、以下の項目について検査した。

量、外観、窒素、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣

本試験では、検体投与に起因する変化は認められなかった。

（統計学的解析：Chi2 test）

眼科学的検査；投与開始 4 日前および投与後 361 日で、対照群と 1000 ppm 投与群の全動物に対し眼科学的検査を行った。

本試験では、検体投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時、麻酔下において頸部および上腕部血管より放血屠殺し、剖検を実施した後、以下の臓器を摘出、臓器重量を測定した。また、本試験では対体重値を算出するための体重値は、試験期間中の最終体重値を基にした。

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣、卵巣、甲状腺

本試験で有意差の認められた項目を表 2 に示す。

表 2. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		150	300	1000	150	300	1000
卵巣	絶対値					69.5 ↓	
	対体重値						
副腎	絶対値						
	対体重値				136.4 ↑		

統計学的解析：Kruskal-Wallis-H + Wilcoxon test, two side, ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↑ ↓ ↓ : p < 0.01
空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

本試験では、雌の卵巣（絶対値）および副腎（対体重比）で有意な変動が認められた。しかしながら、用量依存性もなく、これらの重量変化を裏付ける病理組織学的異常所見が認められなかったため、検体投与に起因しないものと判断した。

肉眼的病理検査；試験終了時、麻酔下において頸部および上腕部血管より放血屠殺し、剖検を実施した。

本試験において認められた所見を表 3 に示す。

本試験では、検体投与に起因する異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査および各臓器重量の測定を行った後、以下の組織を固定し、病理標本を作製、鏡検を行った。

脳、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺（下顎・頬骨）、耳下腺、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣、卵巣、前立腺、子宮、乳腺（雌）、皮膚、食道、胃、十二指腸・空腸・回腸、盲腸・大腸・結腸、膀胱、リンパ節（腋下・腸間膜）、坐骨神経、眼球、胸骨、骨髓（大腿骨）、骨格筋、脊髓
本試験において認められた所見を表 4 に示す。

本試験では、検体投与に起因する異常所見は認められなかった。

高用量群で死亡した動物では、肺（肺水腫など）および胸腺（髄質性嚢胞など）に所見が認められた。

本検体を 12 ヶ月にわたり、イヌに混餌投与した場合、最高用量である 1000 ppm では、死亡が、また 300 および 1000 ppm では、下痢、流涎、嘔吐が認められた。さらに神経薬理試験（資料 41 および 42）では、本検体がニコチン受容体やムスカリン受容体に対し作用する可能性が認められ、これらの神経ネットワーク系に対する作用が、筋細胞の脱分極など、本試験で認められた一般状態異常発症に関与すると考えられる。

したがって、本試験における無毒性量（NOAEL）は、150 ppm（雌雄 5 mg/kg/day）であると判断する。

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

Chlormequat

表 3. 肉眼的病理検査異常所見

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	150	300	1000	150	300	1000	
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	
全身状態								
異常なし	2	1	2	3	1	0	2	
死後状態不良	0	0	0	1	0	0	0	
肺								
病巣形成	1	2	3	0	4	3	3	
肝臓								
病巣形成	1	1	0	0	0	0	0	
精巣								
組織サイズ縮小	0	0	0	1				
前立腺								
組織サイズ縮小	0	0	0	2				
下垂体								
嚢胞形成	0	1	0	0	0	0	0	
甲状腺								
嚢胞形成	0	0	0	0	0	0	0	
脾臓								
沈着	1	0	0	0	0	0	0	
退縮	0	0	0	0	0	1	0	
肛門周囲腺								
病巣形成	1	1	0	0	0	0	0	
関節								
変形性関節障害	0	0	0	0	0	1	0	

表 4. 病理組織学的検査異常所見

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	対照	150	300	1000	対照	150	300	1000
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
脳									
出血	0	1	2	1	0	1	0	0	
坐骨神経									
浮腫	0	1	0	0	0	0	0	0	
心臓									
石灰化	0	0	0	1	3	0	0	0	
心外膜炎	1	0	0	0	1	0	0	0	
肺									
線虫	0	0	1	0	2	2	1	1	
鬱血	0	0	0	0	0	0	0	1	
血管石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0	
肺泡出血	0	0	0	0	1	2	0	1	
肺泡浮腫	0	0	0	1	0	0	0	1	
血管周囲性単核細胞浸潤	1	1	0	1	0	1	0	1	
気管支周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0	
肉芽腫	0	0	0	1	2	0	2	1	
間質性肺炎	3	4	2	1	3	0	1	3	
気管支肺炎	1	0	3	0	1	3	2	1	
胃									
濾胞細胞過形成	2	2	2	1	0	2	1	1	
炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	
結腸									
出血	0	0	0	1	0	0	0	0	
リンパ球枯渇	0	0	0	1	0	0	0	0	
肝臓									
鬱血	0	0	0	1	1	0	0	1	
グリコーゲン蓄積	5	5	5	2	4	5	5	1	
細胞質内含有物	0	0	0	2	0	0	0	0	
炎症性細胞巣	4	4	2	2	3	1	2	2	
空胞巣	1	1	0	0	0	0	0	0	
色素性ファゴサイトーシス	0	0	0	1	3	0	1	1	
繊維化	0	0	1	0	0	0	0	0	
胆管増殖	0	1	1	0	0	0	0	0	
胆嚢									
濾胞細胞過形成	2	1	0	0	0	0	1	0	
腎臓									
石灰化	5	5	5	5	5	5	5	5	
精巣									
性腺機能不全	0	0	0	1					
精管萎縮	0	1	0	0					
前立腺									
未熟化	0	0	0	1					
炎症	0	1	0	0					
卵巣									
嚢胞形成					0	1	0	0	
下垂体									
嚢胞形成	0	2	2	1	0	2	1	0	

表 4. 病理組織学的検査異常所見 (つづき)

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	150	300	1000	150	300	1000	
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	
甲状腺								
嚢胞形成	1	3	0	0	0	1	0	
石灰化	1	2	3	1	0	1	0	
円形細胞浸潤	0	2	0	0	0	1	0	
濾胞細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	
C細胞過形成	4	4	4	0	4	4	3	
炎症	1	0	1	0	0	1	0	
上皮小体								
軟骨異形成	1	0	0	0	0	0	0	
嚢胞形成	2	4	1	0	2	2	0	
脾臓								
鬱血	0	0	0	0	1	0	0	
鉄沈着栓	1	0	0	0	0	1	0	
血鉄症	0	0	0	0	0	1	0	
骨髓 (大腿骨)								
細胞過形成	1	0	0	0	0	0	0	
胸腺								
髓質嚢胞	1	0	0	1	1	2	0	
退縮	0	0	0	1	0	1	0	
出血	0	0	0	0	0	0	1	
腋窩リンパ節								
鬱血	0	0	0	0	0	0	1	
色素	0	0	0	0	1	0	2	
赤血球ファゴサイトーシス	4	4	3	3	5	4	3	
組織球症	3	4	2	3	2	0	4	
リンパ球過形成	4	5	3	4	4	4	3	
炎症細胞集	0	0	0	0	0	0	1	
腸間膜リンパ節								
赤血球ファゴサイトーシス	1	4	4	2	2	2	1	
組織球症	3	4	5	3	3	4	5	
リンパ球過形成	1	2	2	1	4	1	2	
耳下腺								
円形細胞浸潤	2	2	1	1	0	2	1	
炎症	0	0	0	0	2	0	0	
顎下腺								
円形細胞浸潤	0	1	0	1	0	0	1	
炎症	0	0	0	1	0	0	1	
頬骨腺								
円形細胞浸潤	1	0	0	0	0	2	0	
炎症	0	0	0	0	2	0	1	
乳腺								
分泌物					3	1	3	
乳腺葉過形成					0	1	0	
肛門周囲腺								
上皮細胞嚢胞	1	1	0	0	0	0	0	

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

Chlormequat

表 4. 病理組織学的検査異常所見 (つづき)

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	150	300	1000	150	300	1000	
検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	
胸骨								
骨ジストロフィー	0	1	1	0	0	0	2	
関節								
関節症	0	0	0	0	0	1	0	

12. 繁殖毒性および催奇形性

12-1. ラットを用いた3世代繁殖毒性試験

(資料 12)

試験機関：

報告書作成年： (GLP 非対応)

検体純度：

供試動物： Wistar 系ラット 1 群雌雄各 20 匹

投与方法： 検体を 100、300 および 9000 ppm の用量で飼料に混入し、自由に摂取させた。

試験方法および試験項目： 本試験系の概要を表 1 に示す。

交配： 雌 2 匹と雄 1 匹を 14 日間同居させ、7 日後に雄を交代した。交尾の確認法および妊娠 0 日の規定に関し、報告書に記載は無い。

一般状態および死亡率： 本試験期間中、全動物を対象とし一般状態および生死を観察した。

摂餌量： 毎日の摂餌量を測定した。

繁殖に関する指標： 交配、妊娠および出産について、以下の項目を観察した。

交尾数、妊娠数、死産の認められた親動物数、生存児数、死産数、同腹生存児体重、哺育 4 週目の生存児率 (離乳率)

肉眼的および病理組織学的検査： F0、F1 および F2 世代の親動物・離乳児動物を対象とし、肉眼的病理検査を実施した。また F3 世代 (F3b) については病理組織学的検査も実施した。

結果： 本試験における結果概要を表 2 に示す。

親動物： 一般状態、死亡率、体重変化、摂餌量および繁殖能力では、各世代に一定した変動は認められず、検体投与に起因する影響はないものと判断する。

児動物： 死亡率、生存率および同腹生存児体重では、各世代に一定した変動は認められず、検体投与に起因する影響はないものと判断する。

病理学的検査： 100 ppm 投与群の F2 動物に小眼球が認められたが、用量依存性もなく、かつ低頻度であることから検体投与に起因しないものと判断した。また、F3 動物の病理組織学的検査では、300 および 900 ppm 投与群に精巣での巨大細胞出現が認められた。これは、精子形成不全を疑わせる症状である。

以上の結果より、本検体を 3 世代にわたり混餌投与した場合、いずれの世代の親動物では雌雄ともに異常所見は認められず、無毒性量は 9000 ppm (雌雄：45 mg/kg/day) であると考えられる。一方、児動物においては、F0 および F1 世代では 9000 ppm でも異常所見は認められなかったため、無毒性量は 9000 ppm であると考えられるが、F3 児動物では 300 および 900 ppm で精子形成における成熟遅延を伺わせる病理組織学的異常所見が認められたため、無毒性量は 100 ppm (雌

雄ともに 5 mg/kg/day) であると考えられる。

また、いずれの投与用量においても繁殖能に対する影響は全ての世代に認められなかったため、本検体に繁殖毒性は無いと判断する。

表 1. 試験系概要

世代	期間	手順	試験項目
F0	生育 (8 週間)	1 群雌雄各 20 匹	一般状態および生死を毎日観察 体重を週に 1 回測定 摂餌量を週に 1 回測定
	1 回目交配 (2 週間)	♀2・♂1 で交配	交配状況の観察
	妊娠: F1a 出産 哺育 (4 週間) 離乳		出産状況の観察 出産児数および死産児数測定 剖検 (離乳後)
	2 回目交配 (2 週間)	1 回目交配に準ずる	
	妊娠: F1b 出産 哺育 (4 週間) 離乳	F1 世代用に 1 群雌雄 20 匹選抜	F1a に準ずる
F1	生育 (15 週間)		
	1 回目交配 (2 週間)	F0 世代に準ずる	
	妊娠: F2a 出産 哺育 (4 週間) 離乳	F1a に準ずる	
	2 回目交配 (2 週間)	F0 世代に準ずる	
	妊娠: F2b 出産 哺育 (4 週間) 離乳	F2 世代用に 1 群雌雄 20 匹選抜	F1a に準ずる
F2	生育 (15 週間)		
	1 回目交配 (2 週間)	F0 世代に準ずる	
	妊娠: F3a 出産 哺育 (4 週間) 離乳	F1a に準ずる	
	2 回目交配 (2 週間)	F0 世代に準ずる	
	妊娠: F3b 出産 哺育 (4 週間)	F1a に準ずる	
	離乳	1 群雌雄 20 匹	離乳後屠殺 主要臓器の重量測定 病理組織学的検査

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

Chloromequat

表 2. 試験結果概要

世代		親 : F0 児 : F1				親 : F1 児 : F2				親 : F2 児 : F3				
投与量	ppm	対照	100	300	900	対照	100	300	900	対照	100	300	900	
	mg/kg			5	15		45		5		15	45		5
動物数	雄	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	雌	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
親動物	一般状態	異常なし												
	死亡数	雄	0	2	0	0	1	1	1	1	0	1	1	0
		雌	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	2	0
	体重変化	雄	異常なし											
		雌	異常なし											
	摂餌量	雄	異常なし											
		雌	異常なし											
	肉眼的病理検査	異常なし												
	交尾数	a	20	20	20	20	20	20	19	20	20	20	20	20
		b	20	20	19	20	20	20	19	20	20	20	20	20
	妊娠数	a	18	17	16	17	18	19	18	19	17	17	18	16
		b	14	16	15	14	18	18	17	20	18	19	16	18
	死産のある動物数	a	2	1	4	4	3	4	2	1	3	4	2	2
		b	2	1	0	1	2	3	1	2	2	2	3	4
生存児数	a	187	189	167	180	163	218	168	192	185	158	173	166	
	b	134	170	147	151	173	184	175	222	182	21	157	160	
死産児数	a	2	1	8	5	7	7	4	2	8	10	6	8	
	b	3	2	0	3	4	5	2	8	8	6	12	10	
同腹生存児体重 (g)	a	5.5	5.6	5.4	5.6	5.6	5.6	5.6	5.4	5.5	5.3	5.5	5.3	
	b	5.5	5.5	5.6	5.3	5.5	5.3	5.4	5.6	5.6	5.4	5.5	5.6	
4週目生存率 (%)	a	76	80	85	83	72	78	88	72	67	82	69	74	
	b	87	88	72	91	73	70	75	71	73	75	79	67	
肉眼的病理検査	異常なし													
小眼球	0 0 0 0 0 2 0 0 0 0 0 0 0													
病理組織学的検査	異常なし													
精巢 : 巨大細胞	0 0 2 4													

投与量 (mg/kg) は、飼料に混入した最終濃度 (ppm) より、FAO/WHO の基準 (1972 年) に基づき算出した

12-2. ラットを用いた2世代繁殖毒性試験

(資料 32)

試験機関：

報告書作成年： (GLP 対応)

検体純度：

供試動物： Chbb THOM Wistar 系ラット 1群雌雄各24匹

試験開始時週齢：雌雄約5週齢

試験開始時体重：雄 129-163 g 雌 116-137 g

投与期間： P世代；馴化期間終了後からF1b仔離乳時まで

F1世代；離乳時からF2仔離乳時まで

投与方法： 検体を300、900および2700 ppmの濃度で直接飼料に混入し、随時摂食させた。

用量設定根拠：

方法および試験項目：本試験系の概要を表1に示す。

<親動物>

状態観察および生死確認；本試験期間中、動物の生死および毒性徴候に加え、巣作り・出産・授乳行動について観察した。

体重；雌雄の体重は、以下の場合を除き1週間に1度測定した。

- 妊娠期間中の雌は、妊娠日（膈内精子確認日）および妊娠7・14・20日に測定。
- 交配期間中に妊娠徴候が認められなかった動物は測定せず。
- 生存児出産動物では、分娩日および分娩後4・7・14・21日に測定。
- 出産児を有さない動物は測定せず。
- F0世代の雌動物は、1回目の出産と2回目の交配までの期間中、1週間に1度測定した。

摂餌量；交配前期間の雌雄ともに10（F0親世代）または14（F1親世代）週間は、1週間に一度摂餌量を測定した。妊娠期間中の雌については、0-7、7-14および14-20日の摂餌量を測定し、授乳期間中の雌に対しては0-4、4-7および7-14日の摂餌量を測定した。

検体摂取量；測定した体重および摂餌量より算出した。

繁殖能検査；交配動物数、交配開始から妊娠確定（膈内の精子確認）までの日数、妊娠状態などを調べ、以下の計算式を用いて雌雄の繁殖能を評価した。

（雄動物）雄交配率および雄受精率

（雌動物）雌交配率、受胎率、受胎率および生存児出生率

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

Chlormequat

雄交配率 (%)	=	$\frac{\text{交尾が確認できた雄の数}}{\text{交配に使用した雄の数}}$	X	100
雄受精率 (%)	=	$\frac{\text{雌を妊娠させられた雄の数}}{\text{交配に使用した雄の数}}$	X	100
雌交配率 (%)	=	$\frac{\text{交尾が確認できた雌の数}}{\text{交配に使用した雌の数}}$	X	100
妊娠率 (%)	=	$\frac{\text{妊娠した雌の数}}{\text{交尾が確認できた雌の数}}$	X	100
受胎率 (%)	=	$\frac{\text{出産児に生存時を有する雌の数}}{\text{妊娠した雌の数}}$	X	100
生存児出産率 (%)	=	$\frac{\text{出産時の生存胎児数}}{\text{出産児総数}}$	X	100

血液生化学的検査；各群 12 匹の F1 世代雌（試験開始後 141 および 152 日）より、眼窩静脈叢血を採取し、以下の項目について検査した。

アラニントランスアミナーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (AST) アルカリフォスファターゼ (ALP)、コリンエステラーゼ (血清・赤血球 : S. ChE, E. ChE)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、クロール (Cl)、無機リン酸 (INP)、カルシウム (Ca)、尿素 (Urea)、クレアチニン (Crea)、グルコース (Gluc)、総ビリルビン (T. Bil)、総タンパク (T. Pro)、アルブミン (Alb)、グロブリン (Glob)、トリグリセリド (TG)、コレステロール (Chol)、マグネシウム (Mg)

病理学的検査；F0 および F1 世代の親動物を二酸化炭素麻酔下で断首屠殺し、肉眼的病理検査実施後、以下の組織を摘出、病理標本作成後に鏡検を行った。

膣、子宮（体部および頸部）、卵巣、精巣、精巣上体、貯精嚢、凝固腺、前立腺、下垂体、全肉眼的病理検査異常所見部位

<児動物>

体重；生後 4（選抜前）、7、14 および 21 日の体重を測定した。

出産児検査；本試験では、児動物の状態観察に加え、出産時の児動物総数および各腹の生存・死亡児数について調べた。また出産後、最初の体重測定日までに死亡した動物は死亡児とみなした。

生存率および性比；本試験期間中、児動物の生死を観察し、以下の計算式を用いて生存率および授乳率を算出した。また児動物の死亡率に関しては、出産日および授乳期間中の 1-4 日、5-7 日、8-14 日、15-21 日に分類し各期間の死亡率を算出した。性比は、出産日および出産後 21 日の雌雄を確認し算出した。

$$\text{生存率 (\%)} = \frac{\text{生後 4 日 (間引き前) の生存児数}}{\text{総出産児数}} \times 100$$

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

Chlornequat

$$\text{授乳率 (\%)} = \frac{\text{生後 21 日の生存児数}}{\text{生後 4 日 (間引き後) の生存児数}} \times 100$$

$$\text{性比 (\%)} = \frac{\text{生後 4 (間引き前) \cdot 21 日の雄または雌の数}}{\text{生後 4 (間引き前) \cdot 21 日の児動物総数}} \times 100$$

発達試験；児童物の発達状態を検査するため、以下の項目について検査した。

耳介展開（産後 4 日の選抜前）、耳道開通（産後 13 日）、眼瞼開裂（産後 15 日）

行動学的検査；離乳までの生存児動物に対し、以下の項目について検査した。

握り反射（生後約 13 日）、聴覚試験（生後約 21 日）、瞳孔反射（生後約 20 日）

肉眼的剖検；生後 4 日の選抜や生後 21 日の離乳後に余剰となった動物、死産動物および離乳時までの生存動物は、一般状態観察で異常や特筆所見が認められた場合に、剖検を実施した。

表 1. 試験系概要

世代	期間 (日)	作業手順	試験項目		
F0	1 回目生育 0-73	1 群雌雄各 24 匹	一般状態観察・死亡：毎日 体重・摂餌量：1 週間毎 平均検体摂取量		
	1 回目交配 73-77	雌：雄=1:1 で同居 妊娠 0 日：臍垢中精子確認日	一般状態観察・死亡：毎日 体重：1 週間毎、ただし妊娠中は妊娠 7・14・20 日のみ 摂餌量（雌）：妊娠期間中は妊娠 0-7・7-14・14-20 日 平均検体摂取量		
	1 回目妊娠 74-99		繁殖能検査、出産児検査		
	1 回目出産				
	1 回目哺育 95-121	分娩後 4 日に、腹あたり雌雄 各 4 匹に選別	(親動物)	一般状態観察・死亡：毎日、体重：1 週間毎 摂餌量：分娩後 0-4・4-7・7-14 日、平均検体摂取量	
			(児動物)	生存率：分娩後 1-4・5-7・8-14・15-21 日で算出 性比：分娩日および分娩後 21 日 発達試験、行動学的検査、肉眼的剖検	
			1 回目離乳	各群雌雄各 24 匹に選抜	
			2 回目生育 121-136	1 回目に準じる	1 回目に準じる
			2 回目交配 136-157		
			2 回目妊娠 137-170		
	2 回目出産				
	2 回目哺育 158-192				
	2 回目離乳		病理学的検査		
	F1	生育 126-227	F0 に準じる	試験開始後 141 および 152 日に血液生化学検査用採血 その他は F0 に準じる	
交配 227-248		F0 に準じる			
妊娠 228-255					
出産					
哺育 249-277					
離乳					

F2 産出には F1a を使用した

結果：

一般状態および死亡；本試験で、F0 雄動物では死亡は認められなかった。F0 雌動物では、F1b 児産出時の妊娠 22 日目（授乳期初日：試験開始後 163 日）に 300 ppm 投与群で出産不全による 1 匹の死亡が認められた。しかしながら、死亡動物では肉眼的病理検査および病理組織学的検査において死因となるような異常所見は認められなかった。一般状態検査では、300 および 900 ppm 投与群で検体投与に起因すると思われる異常は雌雄ともに認められなかった。2700 ppm 投与群では、F0 雄動物では検体投与に起因するような異常所見は認められなかったが、雌動物では F1b 児授乳期に振戦が高頻度に認められた。

体重および体重増加；本試験で有意な変動が認められた検査週を表 2 に示す。

表 2-1. F0 雄動物：体重および体重増加量

体重				体重増加				
投与量 (ppm)	300	900	2700	投与量 (ppm)	300	900	2700	
測定週	1		94.4 ↓ ↓	測定週	0-1		79.5 ↓ ↓	
	2		94.5 ↓ ↓		13-14	158.5 ↑		
					20-21			131.2 ↑
					22-23	47.8 ↓		
			23-24	195.2 ↑	209.5 ↑			

統計学的解析：Dunnett's test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$
 空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

表 2-2. F0 雌動物：体重

産出児			F1a			F1b					
投与量 (ppm)			300	900	2700	300	900	2700			
生育期	測定週	2			95.2 ↓						
		6			94.5 ↓						
		7			94.4 ↓						
		18									90.2 ↓ ↓
		19									91.7 ↓ ↓
妊娠期	測定日	0						90.4 ↓ ↓			
		7			94.1 ↓			91.1 ↓ ↓			
		14			94.7 ↓			92.2 ↓ ↓			
		20			89.1 ↓ ↓			90.2 ↓ ↓			
授乳期	測定日	0						90.2 ↓ ↓			
		4			87.8 ↓ ↓			85.0 ↓ ↓			
		7			87.7 ↓ ↓			85.1 ↓ ↓			
		14			83.7 ↓ ↓			84.7 ↓ ↓			
							85.6 ↓ ↓			83.2 ↓ ↓	

統計学的解析：Dunnett's test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$
 空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

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

Chlormequat

表 2-3. F0 雌動物 : 体重増加量

産出児			F1a			F1b		
投与量 (ppm)			300	900	2700	300	900	2700
生育期	測定期間	0-1 週			80.2 ↓ ↓			
		5-6 週			71.8 ↓			
		0-10 週			89.2 ↓			
妊娠期	測定期間	0-7 日			84.8 ↓			
		14-20 日			65.8 ↓ ↓			
		0-20 日			77.2 ↓ ↓			
授乳期	測定期間	0-4 日						
		7-14 日			9.7 ↓ ↓			
		14-21 日						
		0-21 日						

統計学的解析 : Dunnett's test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

空欄は有意差無し 塗りつぶしたカラムでは、実測値がマイナス値であったため、実測値を記載した。
表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

表 2-4. F1 動物 : 体重

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		300	900	2700	300	900	2700
測定週	0			75.1 ↓ ↓ ↓			75.7 ↓ ↓ ↓
	1			75.2 ↓ ↓ ↓			78.5 ↓ ↓ ↓
	2			77.7 ↓ ↓ ↓			83.0 ↓ ↓ ↓
	3			80.1 ↓ ↓ ↓			84.9 ↓ ↓ ↓
	4			81.4 ↓ ↓ ↓			86.5 ↓ ↓ ↓
	5			82.8 ↓ ↓ ↓			87.8 ↓ ↓ ↓
	6			84.0 ↓ ↓ ↓			88.3 ↓ ↓ ↓
	7			85.6 ↓ ↓ ↓			89.3 ↓ ↓ ↓
	8			86.4 ↓ ↓ ↓			90.1 ↓ ↓ ↓
	9			87.6 ↓ ↓ ↓			90.4 ↓ ↓ ↓
	10			87.7 ↓ ↓ ↓		105.5 ↑	90.8 ↓ ↓ ↓
	11			87.6 ↓ ↓ ↓			90.9 ↓ ↓ ↓
	12			88.2 ↓ ↓ ↓			89.9 ↓ ↓ ↓
	13			88.4 ↓ ↓ ↓			90.6 ↓ ↓ ↓
	14			107.0 ↑			90.7 ↓ ↓ ↓
	15			89.8 ↓ ↓ ↓			
	16			89.8 ↓ ↓ ↓			
	17		107.2 ↑	89.6 ↓ ↓ ↓			
	18		107.6 ↑	89.3 ↓ ↓ ↓			
	19		107.3 ↑	88.8 ↓ ↓ ↓			
	20		107.9 ↑	89.3 ↓ ↓ ↓			
21		107.9 ↑	89.5 ↓ ↓ ↓				

統計学的解析 : Dunnett's test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

表 2-5. F1 動物：体重増加量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		300	900	2700	300	900	2700
測定週	0-1			75.4 ↓ ↓			85.3 ↓ ↓
	1-2			85.5 ↓ ↓			
	2-3			90.4 ↓			
	3-4		110.8 ↑	89.9 ↓			
	4-5					134.0 ↑	
	5-6					126.7 ↑	
	11-12						56.9 ↓
	0-14					108.9 ↑	
	0-21		109.9 ↑				

統計学的解析：Dunnett's test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

表 2-6. F1 動物：体重および体重増加量

体重				体重増加					
投与量 (ppm)		300	900	2700	投与量 (ppm)		300	900	2700
妊娠期									
測定週	0			91.7 ↓ ↓	測定週	0-7			73.7 ↓ ↓
	7			90.1 ↓ ↓		0-20			82.2 ↓
	14			89.9 ↓ ↓					
	20			88.9 ↓ ↓					
授乳期									
測定週	0			89.8 ↓ ↓	測定週	7-14			33.1 ↓ ↓
	4			82.6 ↓ ↓					
	7			82.9 ↓ ↓					
	14			80.8 ↓ ↓					
	21			81.5 ↓ ↓					

統計学的解析：Dunnett's test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

空欄は有意差無し 塗りつぶしたカラムでは、実測値がマイナス値であったため、実測値を記載した。

* 対照群数値：0-4：10.4；14-21：-12.7；0-21：11.6

表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

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

Chlormequat

摂餌量；本試験で有意な変動が認められた検査週を表 3 に示す。

表 3-1. 摂餌量：交配前期間

性別		雄			雌				
投与量 (ppm)		300	900	2700	300	900	2700		
交配前期間	測定期間	F0 動物							
		0-1 週			86.4 ↓ ↓			89.3 ↓ ↓	
		1-2 週			93.5 ↓ ↓				
		2-3 週				105.9 ↑	107.5 ↑ ↑		
		4-5 週					107.2 ↑		
		5-6 週		105.8 ↑					
		6-7 週					106.1 ↑		
		7-8 週					107.1 ↑ ↑		
		8-9 週		105.8 ↑			106.7 ↑		
		9-10 週					106.1 ↑		
		0-10 週					105.6 ↑ ↑		
		F1 動物							
		0-1 週				74.3 ↓ ↓			78.5 ↓ ↓
		1-2 週				81.4 ↓ ↓			90.4 ↓ ↓
		2-3 週				87.9 ↓ ↓			94.4 ↓
		3-4 週				88.5 ↓ ↓	106.1 ↑	106.1 ↑	
		4-5 週		105.9 ↑		93.4 ↓	106.6 ↑ ↑	107.1 ↑ ↑	
		5-6 週	105.2 ↑	107.5 ↑ ↑			107.1 ↑ ↑	108.1 ↑ ↑	
		6-7 週		105.5 ↑			106.4 ↑ ↑	105.4 ↑	
		7-8 週						107.3 ↑	
		8-9 週		106.6 ↑			107.2 ↑ ↑	108.2 ↑ ↑	
		9-10 週				94.1 ↓		107.3 ↑ ↑	
		10-11 週		106.7 ↑		93.7 ↓	106.8 ↑	106.3 ↑	
		11-12 週				92.8 ↓	106.1 ↑		
		12-13 週		105.7 ↑		93.9 ↓	106.6 ↑		
		13-14 週		107.8 ↑ ↑			106.7 ↑	108.8 ↑ ↑	
		0-14 週				91.6 ↓	106.0 ↑	105.5 ↑	

統計学的解析：Dunnett's test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

表 3-2. 摂餌量：妊娠期間および授乳期間

産出児	F1a			F1b			F2		
投与量 (ppm)	300	900	2700	300	900	2700	300	900	2700
妊娠									
14-20 日									93.6 ↓
授乳									
0-4 日			71.7 ↓ ↓			75.7 ↓ ↓			72.6 ↓ ↓
4-7 日			78.7 ↓ ↓			80.7 ↓ ↓			75.1 ↓ ↓
7-14 日			77.4 ↓ ↓			84.3 ↓ ↓			71.7 ↓ ↓

統計学的解析：Dunnett's test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

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

Chlormequat

平均検体摂取量: 本試験において得られた結果より算出した平均検体摂取量を表 4 に示す。

表 4. 平均検体摂取量 (mg/kg/day)

投与量 (ppm)		300	900	2700
雄	F0 動物	28.9	86.4	254.6
	F1 動物	28.8	87.3	286.1
雌	F0 動物 (F1a 産出)			
	妊娠期	25.3	76.8	241.1
	授乳期	43.5	129.6	330.8
	F0 動物 (F1b 産出)			
	妊娠期	23.0	69.3	226.8
	授乳期	39.0	113.9	326.4
	F1a 動物 (F2 産出)			
	生育期	31.7	95.8	313.9
	妊娠期	24.7	74.9	229.8
授乳期	38.5	113.9	311.9	

血液生化学的検査; 本試験において有意差の認められた項目を表 5 に示す。

表 5. 血液生化学的検査

測定日	141 日			152 日			
	投与量 (ppm)	300	900	2700	300	900	2700
ALT		74.9 ↓	79.3 ↓				
ALP		76.9 ↓ ↓	80.5 ↓	76.1 ↓ ↓			
CI				102.8 ↑ ↑			
Crea				91.9 ↓ ↓			87.1 ↓ ↓

統計学的解析: Dunnett's test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

空欄は有意差無し 表中の数値は、対照群を 100 とした際の相対値を示す。

本試験では、表 5 に示すような変動が認められた。これらの項目のうち、ALT、ALP および CI における変動には用量依存性が認められず、また 141 日目のみという一過的なものであった。したがって、これらは、検体投与に起因するものではないと考えられる。一方、両検査日において、Crea の有意な変動が高用量群にのみ認められた。この Crea の変動は検体投与に起因するものと考えられるが、同用量群では、摂餌量の有意な減少が起きていることから、血中 Crea の有意な減少は、摂餌量の減少に関連するものであると考えられる。

病理学的検査; 本試験では、肉眼的病理検査 (剖検) および病理組織学的検査 (鏡検) とともに検体投与に起因すると思われる異常所見は認められなかった。

生殖・児動物発達パラメーター; 本試験における結果について、生殖パラメーターに関する結果を表 6 (親動物) および 7 (児動物) に、児動物発達パラメーターに関する結果を表 8 に示す。

本試験では、F0 および F1 雌雄動物において、F1a・F1b・F2 産出時における受精率

(雄)・受胎率(雌)の低下が高用量群(2700 ppm 投与群)に認められた。同試験群の受精率および受胎率は、いずれも背景データ(4 試験: 88-100%)の範囲外であったため、検体投与に起因する毒性であると考えられる。また、F1a 児産出時の腹あたり児動物数が高用量群で有意に低下し、同傾向は F1b・F2 産出時にも認められた(ただし有意差は認められなかった)。この出産児減少傾向は、検体投与による毒性影響であると考えられる。

児動物への影響として、本検体による体重減少および体重増加抑制が、高用量群の F1a・F1b・F2 動物で認められた。これらもまた、検体投与に起因する毒性であると考えられる。また高用量群において、耳介展開・耳道開通・眼瞼開裂を指標とする発達試験で、基準を達成する児動物の数および率が有意に低下していた。これらの児動物発達阻害も検体投与に起因する毒性徴候であると考えられる。

本試験では、検体 2700 ppm を与えた際に F0 および F1 両世代の親動物に、摂餌量の減少や体重増加抑制が両性で認められた。また、最も顕著な毒性徴候は、神経機能障害であり、一過的な振戦や過敏症が認められた。本検体による神経機能障害に関しては、児動物に対する神経薬理試験(一般状態検査や行動学的検査)から、本検体のニコチン様アセチルコリン受容体に対する影響が考えられる。さらに本用量群では、生殖機能障害(受精率・受胎率の減少)や児動物の発達障害(出産児数減少・成長阻害)なども認められた。

最高用量である 2700 ppm に対し、900 ppm では F0 雌で一過的な体重増加抑制などが認められたが、神経機能障害・生殖機能障害などは認められず、児動物では毒性徴候が認められず、300 ppm では親動物・児動物ともに毒性徴候は認められなかった。したがって、本検体を 2 世代にわたって与えた際の生殖機能に関する無毒性量(NOEL)は 900 ppm(約 90.7 mg/kg/day)である。また、全身毒性に関する無毒性量は、F0 雄、F1 雌雄および児動物に対しては 900 ppm(約 90.7 mg/kg/day)であり、F0 雌では 300 ppm(約 30.1 mg/kg/day)である。

表 6. 生殖パラメーター（親動物）

世代		親：F0 児：F1a				親：F0 児：F1b				親：F1a 児：F2				
投与量 (ppm)		対照	300	900	2700	対照	300	900	2700	対照	300	900	2700	
動物数	雄	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	
	雌	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	24	
雄	交配率 (%)	100	100	100	100	100	96	100	100	100	100	96	100	
	受精率 (%)	100	96	96	83	100	96	100	83	96	88	92	75	
雌	交配率 (%)	100	100	100	100	100	96	100	100	100	100	96	100	
	交配までの日数	1-4 日	24	24	24	24	23	23	24	24	23	24	22	22
		5-8 日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		9-14 日	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
		15-21 日	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	妊娠率 (%)	100	96	96	83	100	100	100	83	96	88	96	75	
	受胎率 (%)	100	100	96	100	100	100	100	100	96	100	100	100	
	平均妊娠期間 (日)	22.0	22.0	22.0	22.0	21.9	21.8	22.0	21.7	22.0	22.0	22.0	21.9	
	腹あたり出産児数	14.3	13.6	14.0	9.4 ↓ ↓	15.6	15.6	15.2	14.2	12.3	11.6	11.6	10.2	
	出産時生存児数	338	306	305	185	354	349 ↓	358 ↑	267	266	235	245	181	
出産時死産児数	5	7	4	2	21	9 ↓	6 ↓ ↓	17	5	8	10	3		
生存児出産率 (%)	99	98	99	99	94	97	98	94	98	97	96	98		

統計学的解析：Fischer's Exact test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

空欄は有意差無し

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

Chlormequat

表 7. 生殖パラメーター (児動物)

世代		親 : F0 児 : F1a				親 : F0 児 : F1b				親 : F1a 児 : F2				
投与量 (ppm)		対照	300	900	2700	対照	300	900	2700	対照	300	900	2700	
腹数		24	23	22	20	24	23	24	20	22	21	22	18	
出産時総数		343	313	309	187	375	358	364	284	271	243	255	184	
出産時生存児数		338	306	305	185	354	349 ↓	358 ↑	267	266	235	245	181	
死亡数	0日	2	1	1	1	0	1	1	6 ↑ ↑	2	1	0	1	
	1-4日	29	10 ↓ ↓	12 ↓	6 ↓	18	10	15	19	10	12	18	6	
	5-7日	2	0	0	1	0	1	0	0	0	3	9 ↑ ↑	0	
	8-14日	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	
	15-21日	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
生存率 (%)	0-4日	91	96	96	96	95	94	96	91	95	94	87	96	
	4-21日	98	100	100	99	99	99	100	100	100	98	94	98	
腹あたり 生存児数	0日	14.1	13.3	13.9	9.3 ↓ ↓	14.8	15.2	14.9	13.4	12.1	11.2	11.1	10.1	
	4日 (間引き前)	12.8	12.8	13.3	8.9 ↓ ↓	14.0	14.3	14.3	12.1	11.5	10.6	9.6	9.7	
	4日 (間引き後)	7.6	7.6	7.9	6.8	8.0	7.7	7.9	7.9	7.5	7.0	7.0	7.3	
	7日	7.5	7.6	7.9	6.7	8.0	7.6	7.9	7.9	7.5	6.9	6.6	7.3	
	14日	7.5	7.6	7.9	6.7	7.9	7.6	7.9	7.9	7.5	6.9	6.6	7.2	
	21日	7.5	7.6	7.9	6.7	7.9	7.6	7.9	7.9	7.5	6.9	6.6	7.2	
体重 (g)	0日	5.7	5.8	5.8	6.1 ↑	5.8	5.7	5.9	5.7	6.0	6.0	6.1	6.0	
	4日 (間引き前)	8.8	9.3	9.1	9.3	9.3	9.1	9.4	8.2 ↓ ↓	8.9	9.0	9.4	8.8	
	4日 (間引き後)	8.9	9.3	9.2	9.3	9.3	9.1	9.4	8.2 ↓ ↓	9.0	9.1	9.4	8.8	
	7日	14.7	15.5	15.5	14.0	15.4	14.9	15.4	12.7 ↓ ↓	14.8	14.8	15.4	12.9 ↓	
	14日	32.4	33.8	33.3	28.0 ↓ ↓	33.1	32.7	32.7	26.3 ↓ ↓	31.4	30.6	31.3	24.9 ↓ ↓	
	21日	53.5	56.4	55.1	44.4 ↓ ↓	54.3	53.9	53.7	41.9 ↓ ↓	50.8	49.8	50.4	38.0 ↓ ↓	
体重増加量 (g)	4-21日	44.7	47.2	46.0	35.2 ↓ ↓	45.0	44.8	44.3	33.7 ↓ ↓	41.8	40.8	40.8	29.2 ↓ ↓	
性比 (%)	0日	雄	47.9	52.3	53.8	45.4	47.7	51.9	52.2	49.8	18.5	55.3	46.1	45.9
		雌	52.1	47.7	46.2	54.6	52.3	48.1	47.8	50.2	51.5	44.7	53.9	54.1
	21日	雄	51.4	51.1	51.7	49.3	48.9	49.4	50.5	49.1	49.4	53.0	46.9	46.2
		雌	48.6	48.9	48.3	50.7	51.1	50.6	49.5	50.9	50.6	46.2	53.1	53.8

統計学的解析 : Fischer's Exact test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

ただし体重および体重増加量の解析には、Dunnett's test (↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$) を用いた。

表 8. 児動物発達パラメーター

世代 投与量 (ppm)	親 : F0 児 : F1a				親 : F0 児 : F1b				親 : F1a 児 : F2				
	対照	300	900	2700	対照	300	900	2700	対照	300	900	2700	
耳介展開	検査動物数	307	295	292	178	36	329	342	242	254	222	212	174
	基準到達動物数	290	281	274	143 ↓ ↓	306	291	336 ↑ ↑	203 ↓ ↓	248	204 ↓ ↓	202	141 ↓ ↓
	基準達成率 (%)	94	95	94	80	91	88	98	84	98	92	95	81
耳道開通	検査動物数	180	174	174	134	190	174	190	159	166	145	145	130
	基準到達動物数	175	171	170	113 ↓ ↓	185	165	188	143 ↓ ↓	164	141	142	118 ↓ ↓
	基準達成率 (%)	97	98	98	84	97	95	99	90	99	97	98	91
眼瞼開裂	検査動物数	180	174	174	134	190	174	190	159	166	145	145	130
	基準到達動物数	177	166	166	96 ↓ ↓	179	160	190 ↑ ↑	129 ↓ ↓	156	136	139	100 ↓ ↓
	基準達成率 (%)	98	95	95	72	94	92	100	81	94	94	96	77
握り反射	検査動物数	180	174	174	134	190	174	190	158	166	145	145	130
	基準到達動物数	180	174	174	127 ↓ ↓	190	174	190	158	16	144	145	130
	基準達成率 (%)	100	100	100	95	100	100	100	99	100	99	100	100
聴覚試験	検査動物数	179	174	174	134	190	174	190	159	166	145	145	130
	基準到達動物数	179	174	174	134	190	173	190	159	166	145	145	130
	基準達成率 (%)	100	100	100	100	100	99	100	100	100	100	100	100
瞳孔反射	検査動物数	179	174	174	134	190	174	190	159	166	145	145	130
	基準到達動物数	179	174	174	134	190	173	190	159	166	145	145	130
	基準達成率 (%)	100	100	100	100	100	99	100	100	100	100	100	100

統計学的解析 : Fischer's Exact test ↑ ↓ : $p \leq 0.05$ ↑ ↑ ↓ ↓ : $p \leq 0.01$

12-3. ラットを用いた催奇形性試験

(資料 13)

試験機関：

報告書作成年： (GLP 対応)

検体純度：

供試動物： CD(SD)BR 系ラット 1 群雌 25 匹

試験開始時週齢： 11 週齢

試験開始時体重： 227-257 g

投与期間： 妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間

投与方法： 検体を脱イオン水に溶解し、30、90 および 180 mg/kg を妊娠 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。対照群には脱イオン水のみを投与した。本試験では、膣栓または膣内垢に精子が認められた日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠：

親動物では、120 および 240 mg/kg で死亡例が 1 例認められ、この他にも行動減退、流涎、運動失調、振戦などの異常症状や摂餌量の減少、体重および妊娠子宮重量の減少、投与期間終了後の相対的な摂餌量の減少などが認められた。また 240 mg/kg 投与群では、起毛も認められた。

胎児では、120 および 240 mg/kg 投与群で、体重の減少などが認められたが、奇形は認められなかった。

以上のような結果を基に、本試験での投与用量を上記のように設定した。

試験方法および試験項目：

親動物： 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0 日および妊娠 6-20 日の体重および摂餌量を毎日測定した。妊娠 20 日目に屠殺し、帝王切開により子宮を摘出、子宮重量、着床数、着床部位、胎児吸収（早期・後期）、胎児の生死および黄体数を測定した。

胎児： 性別、体重および外表異常について検査を行った。摘出した胎児は Bouin 固定後、各腹の胎児半数から骨格標本（アリザリン・レッド染色）を作成し骨格異常検査を、また残る半数の胎児を用いて内臓異常検査を実施した。

結果： 本試験の成績概要を表 1 に示す。

親動物の 90 および 180 mg/kg 投与群において、流涎、有色鼻漏、体重増加量の減少および摂餌量の減少が認められた。また 180 mg/kg 投与群では、これらに加え、行動減退、振戦、運動失調、流涎、ラッセル音、喘鳴、有色流涙過多および体縮が認められた。

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

Chlormequat

一方で、生殖パラメーター（黄体数、着床数、全生存児数、腹あたり生存児数、吸収胎児数、吸収胎児を有する腹数、性比、体重および吸収率）に影響は認められなかった。

また本試験では、いずれの投与群においても検体投与に起因する奇形・異常発生は認められなかった。

以上の結果より、本検体の妊娠動物に対する無毒性量は 30 mg/kg/day であると判断する。また、本検体は最高投与用量である 180 mg/kg/day においても胎児の発育に対する影響や催奇形性を有しないと判断する。

表 1. 試験成績の概要

投与量 (mg/kg/day)		対照群	30	90	180	
検査動物数		25	25	25	25	
死亡数		0	0	0	1 (投与ミス)	
親動物	一般状態	異常なし		流涎・有色鼻漏	流涎↑↑ 有色鼻漏 行動減退↑↑ 振戦↑↑ 運動失調↑↑ 流涎↑↑ ラッセル音 喘鳴 有色流涎過多 体縮	
	剖検		異常なし		結腸: 腹膜癒着	
	体重増加量 (g)	0-6日	37.3	38.9	36.1	34.0
		6-12日	34.2	30.5	27.0↓	11.3↓↓
		12-16日	28.0	30.0	31.8	28.6
		16-20日	66.5	60.5	58.8	71.7
	妊娠子宮重量 (g)		83.1	88.2	89.8	83.8
	絶対摂取量 (g/day)	0-6日	21.1	21.9	21.0	20.6
		6-12日	22.8	22.5	20.7↓	16.6↓↓
		12-16日	24.7	25.6	24.7	21.0↓↓
		16-20日	27.0	27.7	26.9	27.6
	相対摂取量 (g/day)	0-6日	81.8	84.2	81.0	80.0
		6-12日	77.4	76.8	72.0↓	59.6↓↓
		12-16日	75.6	78.7	77.6	70.3↓
		16-20日	72.5	74.2	73.1	78.8↓↓
妊娠数 (受胎率: %)		24 (96.0)	22 (88.0)	24 (96.0)	25 (100.0)	
着床所見	検査動物数		24	22	24	24
	平均黄体数		18.5	18.5	19.1	18.0
	平均着床数		14.9	16.0	16.4	14.9
	全生存胎児数		335	334	368	337
	腹あたり生存胎児数		14.0	15.2	15.3	14.0
	平均吸収胎児数	合計	0.9	0.9	1.1	0.9
		早期	0.9	0.9	1.1	0.9
		後期	0	0	0	0
	吸収胎児総数		22	19	27	21
	吸収胎児を有する動物数		15	13	16	12
	吸収胎児を有する動物率 (%)		62.5	59.1	66.7	50.0
	全胎児吸収腹数		0	0	0	0
	吸収率 (%)		6.0	5.3	6.9	5.6

統計学的解析:

一般状態: 二項分布の均一性についての分散検定

その他検査項目: Bartlett 検定、分散分析、Dunnett 検定、Kruskall-Wallis 検定、Fischer 検定、Dunn 検定

↑↓: p < 0.05; ↑↑↓↓: p < 0.01

表 1. 試験成績の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/day)		対照群	30	90	180	
胎児	体重 (g)	3.76	3.65	3.64	3.67	
	性比 (雄比率)	50.8	50.4	47.1	55.2	
	異常発生腹数	8	5	5	3	
	異常発生腹率 (%)	33.3	22.7	20.8	12.5	
	異常胎児数	11	9	7	3	
	異常胎児率 (%)	3.3	2.7	1.9	0.9	
	腹あたり異常胎児率 (%)	3.17	2.56	2.09	0.82	
	外表異常	検査動物数	335	334	368	337
		検査腹数	24	22	24	24
		所見	異常なし			
	内臓異常	検査動物数	160	162	178	162
		検査腹数	23	22	24	24
		腎盂：片側の軽微遅延	0	0	1	0
	骨格異常	検査動物数	175	172	190	175
		検査腹数	24	22	24	24
		奇形				
		胸骨柄、分節、剣状突起重複	0	0	0	1
		変異				
		胸骨：化骨不全	4	2	1	1
		胸骨：無骨化	3	4	2	0
恥骨：化骨不全		5	3	3	0	
坐骨：化骨不全	1	0	1	0		
肋骨：第7椎の頸肋骨	1	0	0	0		
胸椎体：二裂	0	2	0	1		

12-4. ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 14)

試験機関：

報告書作成年： (GLP 対応)

検体純度：

供試動物： Hra: NZW 系白色ウサギ 1 群雌 20 匹

試験開始時月齢： 5-6 ヶ月齢

試験開始時体重： 2.55-3.97 kg

投与期間： 妊娠 7 日目から 19 日目までの 13 日間

投与方法： 検体を脱イオン水に溶解し、5、20 および 35 mg/kg を妊娠 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。対照群には脱イオン水のみを投与した。本試験では、人工授精施術を実施した日を妊娠 0 日とした。

用量設定根拠：

試験方法および試験項目：

親動物； 一般状態および生死を毎日観察し、妊娠 0-29 日の摂餌量を毎日、また妊娠 0 日および妊娠 7-29 日の体重を毎日測定した。妊娠 29 日目に屠殺し、帝王切開により子宮を摘出、子宮重量、着床数、着床部位、胎児吸収（早期・後期）、胎児の生死および黄体数を測定した。

胎児； 性別、体重および外表異常について検査を行った。全胎児を対象とし、内臓検査を実施した後、骨格標本作製、骨格異常検査を行った。

結果： 本試験の成績概要を表 1 に示す。

親動物において、20 および 35 mg/kg 投与群の各 1 および 5 例の死亡が認められた。これは検体投与に起因するものと考えられる。また 35 mg/kg 投与群では、体重増加量の減少、摂餌量の減少が認められたが、一般状態および剖検異常所見では、検体投与に起因する影響は認められなかった。

本試験では、生殖パラメーター（黄体数、着床数、全生存胎児数、腹あたり生存胎児数、吸収胎児数、吸収胎児を有する腹数、性比、体重および吸収率）に異常は認

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

Chloromequat

められなかった。

また、全ての投与群に、検体投与に起因する奇形・変異の発生は認められなかった。

以上の結果より、本検体を妊娠ウサギに投与した場合の無毒性量は 5 mg/kg/day であると判断する。また、本検体は最高投与用量である 35 mg/kg/day においても胎児の発育に対する影響や催奇形性を有さないと判断する。

表 1. 試験成績の概要

投与量 (mg/kg/day)		対照群	5	20	35	
検査動物数		20	20	20	20	
死亡数	不妊動物	0	0	0	1 (投与ミス)	
	妊娠動物	0	0	1	5 (含投与ミス 1)	
一般状態		異常なし				
剖検		異常なし				
妊娠数		18	19	16	17	
受胎率 (%)		90.0	95.0	80.0	89.5	
流産数		1	0	0	0	
全胎児吸収動物数		3	0	0	0	
体重増加量 (g)	0-7日	0.18	0.15	0.17	0.22	
	7-17日	0.18	0.17	0.17	0.10 ↓	
	17-20日	0.04	0.04	0.04	0.03	
	20-29日	0.11	0.20	0.14	0.16	
妊娠子宮重量 (g)		443.39	477.59	471.86	460.18	
絶対摂餌量 (g/day)	0-7日	173.5	172.3	174.0	178.0	
	7-17日	167.8	169.4	167.1	157.2	
	17-20日	160.1	175.0	167.9	155.9	
	20-29日	137.7	147.5	130.6	135.2	
相対摂餌量 (g/day)	0-7日	48.1	48.6	50.1	50.6	
	7-17日	44.1	46.1	46.3	44.5	
	17-20日	40.6	45.8	44.6	43.4	
	20-29日	33.9	37.8	34.2	36.1	
着床所見	検査動物数		14	19	15	13
	平均黄体数		10.4	10.5	10.4	10.8
	平均着床数		7.9	8.0	8.3	7.8
	全生存胎児数		103	141	115	96
	腹あたり生存胎児数		7.4	7.4	7.7	7.4
	平均吸収胎児数	合計	0.6	0.6	0.7	0.5
		早期	0.6	0.5	0.6	0.5
		後期	0	0.2	0.1	0
	吸収胎児を有する動物数		5	4	8	5
	吸収胎児を有する動物率 (%)		35.7	21.0	53.3	38.5
吸収率 (%)		8.0	7.0	8.2	8.5	

統計学的解析:

一般状態; 二項分布の均一性についての分散検定

その他検査項目; Bartlett 検定、分散分析、Dunnett 検定、Kruskal-Wallis 検定、Fischer 検定、Dunn 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 BASF ジャパン株式会社にある。

Chlormequat

表 1. 試験成績の概要 (つづき)

投与量 (mg/kg/day)		対照群	5	20	35
	検査動物数	103	141	115	96
	検査腹数	14	19	15	13
	体重 (g)	43.94	46.62	43.18	45.91
	性比 (雄比率)	50.1	44.4	47.1	50.8
	異常発生腹数	12	17	15	13
	異常発生腹率 (%)	85.7	89.5	100.0	100.0
	異常胎児数	51	59	48	39
	異常胎児率 (%)	49.5	41.8	41.7	40.6
	腹あたり異常胎児率 (%)	47.07	43.64	44.07	44.42
	外表異常	奇形			
系状尾		0	0	1	0
変異					
内臓異常	左側前肢屈曲	1	0	0	0
	奇形				
	左腎臓逸所・右副腎無発育	0	1	0	0
	変異				
	肺中葉：発育不全	5	2	0	3
	胆嚢：暗色嚢胞形成	0	1	0	0
	胆嚢：発育不全	0	0	1	0
	胆嚢：球状化	0	0	1	0
骨格異常	胆嚢：大型化	0	0	1	1
	胆嚢：小型化	0	0	0	1
	奇形				
	胸椎：半椎化	0	1	1	0
	胸椎：椎弓・椎体癒合	0	1	0	0
	胸椎：非対称化	0	0	1	0
	肋骨：分離	0	3	1	0
	肋骨：癒合	0	1	0	0
	肋骨：短小	0	1	0	0
	変異				
	頭蓋骨：軽微な化骨不全	41	50	38	32
	舌骨翼：角形成	8	6	6	6
胸骨：化骨不全	2	0	0	0	
胸骨：中心癒合	2	3	0	0	
化骨の域的増進	0	2	0	1	