

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

3) イヌを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-14)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1991 年 (No.891323)

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、25~29 週齢、1 群雌雄各 4 匹

体重 投与開始時 雄 8.8~10.9kg 雌 7.1~9.4kg

投与期間 : 13 週間 (1990 年 3 月 19 日投与開始~1990 年 6 月 17~20 日投与終了)

投与方法 : 検体を 0、200、1500、7000 および 20000 ppm の濃度で飼料に混和し、1 日 1 回
飼料 350g を 13 週間摂食させた。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間中に死亡および瀕死動物はみられなかった。

一般状態の観察でみられた所見を表 1 に示す。

20000 ppm 群の雌全例に嘔吐が認められ、投与開始から 3 日間続いた。

雄では 200、1500 および 20000 ppm 群に嘔吐が散発的にみられた。他に、雌では粘液便 (1500 および 7000 ppm 群) あるいは血液便 (7000ppm) が認められたが、散発的な発生であり、用量に依存した変化でないことから投与に関連のない変化と考えられた。

表 1. 一般状態の観察

性 別	雄					雌				
	0	200	1500	7000	20000	0	200	1500	7000	20000
投与量(ppm)	0	200	1500	7000	20000	0	200	1500	7000	20000
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
嘔吐	0	1	2	0	1	0	0	0	0	4
粘液便	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
血液便	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
血腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
外傷	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0

統計解析実施せず

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

体重変化；全動物の体重を週1回測定した。

体重の変化を表 2-a に、平均累積体重増加量（申請者が算出）を表 2-b に示す。
20000 ppm 群雌雄では、試験期間を通して体重増加抑制が認められ、試験開始時から試験終了時まで 13 週間の平均累積体重増加量は、雄で対照群の 36%、雌で対照群の 24%であった（表 2-b）。雄では投与 2 週に、雌では投与 1 週および 2 週に体重減少が認められた（申請者注；

）

7000 ppm 群雌では、投与 1 週に体重の軽度な減少が認められた（表 2-a）。他の投与群には検体投与に関連した変化は認められなかった。

[申請者注] ；

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

表 2-a. 体重

性別	雄					雌				
	0	200	1500	7000	20000	0	200	1500	7000	20000
投与量(ppm)										
-1 週	10.30	9.45	9.58	9.80	9.30	8.58	8.25	8.20	8.55	8.93
1 週	10.55 (100)	9.45↓ (90)	9.80 (93)	10.0 (95)	9.48 (90)	8.65 (100)	8.25 (95)	8.40 (97)	8.48 (98)	8.73 (101)
2 週	10.70 (100)	9.88 (92)	10.13 (95)	10.25 (96)	8.65 (81)	8.90 (100)	8.53 (96)	8.65 (97)	8.68 (98)	8.18 (92)
3 週	10.90 (100)	10.13 (93)	10.33 (95)	10.50 (96)	8.70 (80)	9.10 (100)	8.70 (96)	8.90 (98)	8.93 (98)	8.25 (91)
4 週	11.00 (100)	10.35 (94)	10.50 (96)	10.80 (98)	8.88 (81)	9.35 (100)	8.95 (96)	9.03 (97)	9.08 (97)	8.40 (90)
5 週	11.28 (100)	10.75 (95)	10.80 (96)	11.03 (98)	9.18 (81)	9.55 (100)	9.13 (96)	9.30 (97)	9.38 (98)	8.65 (91)
6 週	11.53 (100)	11.05 (96)	11.18 (97)	11.25 (98)	9.38 (81)	9.83 (100)	9.43 (96)	9.58 (98)	9.60 (98)	8.85↓ (90)
7 週	11.63 (100)	11.15 (96)	11.33 (97)	11.40 (98)	9.43 (81)	9.93 (100)	9.53 (96)	9.68 (98)	9.73 (98)	8.93 (90)
8 週	11.73 (100)	11.30 (96)	11.48 (98)	11.48 (98)	9.58 (82)	10.05 (100)	9.73 (97)	9.83 (98)	9.88 (98)	8.88↓ (88)
9 週	12.03 (100)	11.50 (96)	11.75 (98)	11.63 (97)	9.60↓ (80)	10.18 (100)	9.83 (97)	9.93 (98)	10.03 (99)	8.95↓ (88)
10 週	12.03 (100)	11.60 (96)	11.88 (99)	11.75 (98)	9.80 (82)	10.23 (100)	9.93 (97)	10.05 (98)	10.18 (100)	9.18↓ (90)
11 週	12.20 (100)	11.85 (97)	12.03 (99)	11.83 (97)	9.85 (81)	10.45 (100)	10.10 (97)	10.20 (98)	10.33 (99)	9.28↓ (89)
12 週	12.33 (100)	12.10 (98)	12.20 (99)	11.90 (97)	10.05 (82)	10.68 (100)	10.20 (96)	10.25 (96)	10.48 (98)	9.45↓ (89)
13 週	12.45 (100)	12.23 (98)	12.25 (98)	11.88 (95)	10.08 (81)	10.65 (100)	10.30 (97)	10.33 (97)	10.68 (100)	9.43↓ (89)

統計解析：Wilcoxon 検定 ↓：p<0.05. (申請者が実施)

上段：平均体重 (kg)、下段：変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

表 2-b. 平均累積体重増加量 (kg)

性別	雄					雌				
	0	200	1500	7000	20000	0	200	1500	7000	20000
投与量(ppm)										
1 週	0.25	0.0 ↓	0.13	0.20	0.18	0.08	0.0	0.20	-0.08	-0.20
2 週	0.40	0.43	0.45	0.45	-0.65↓	0.33	0.28	0.45	0.13	-0.75↓
3 週	0.60	0.68	0.65	0.70	-0.60↓	0.53	0.45	0.70↑	0.38	-0.68↓
4 週	0.70	0.90	0.83	1.00	-0.43↓	0.78	0.70	0.83	0.53	-0.53↓
5 週	0.98	1.30	1.13	1.23	-0.13↓	0.98	0.88	1.10	0.83	-0.28↓
6 週	1.23	1.60	1.50	1.45	0.08↓	1.25	1.18	1.38	1.05	-0.08↓
7 週	1.33	1.70	1.65	1.60	0.13↓	1.35	1.28	1.48	1.18	0.0↓
8 週	1.43	1.85	1.80	1.68	0.28↓	1.48	1.48	1.63	1.33	-0.05↓
9 週	1.73	2.05	2.08	1.83	0.30↓	1.60	1.58	1.73	1.48	0.03↓
10 週	1.73	2.15	2.20	1.95	0.50	1.65	1.68	1.85	1.63	0.25↓
11 週	1.90	2.40	2.35	2.03	0.55	1.88	1.85	2.00	1.78	0.35↓
12 週	2.03	2.66	2.53	2.10	0.75↓	2.10	1.95	2.05	1.98	0.53↓
13 週	2.15 (100)	2.78 (129)	2.58 (120)	2.08 (97)	0.78↓ (36)	2.08 (100)	2.05 (99)	2.13 (103)	2.13 (103)	0.50↓ (24)

統計解析：Wilcoxon 検定 ↑↓：p<0.05 (申請者が実施)

() 内の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

摂餌量；毎日、摂餌量を測定した。

摂餌量の変化を表3に示す。

摂餌量については、20000 ppm 群の雌雄において、試験期間を通して、摂餌量が低値であり、対照群と比較して、雄では 8~52%、雌では 7~70%の減少を示した。摂餌量の減少は投与 1 週において顕著であり、雄では対照群の摂餌量の 52%、雌では 70%の減少がみられた。

7000 ppm 群の雌において、投与 1 週に摂餌量の軽度な減少（対照群よりも 19%の減少を示した）が認められたが、これは 2 例の摂餌量が低かったことによる変化であった。

〔申請者注〕；

表 3. 摂餌量

性 別 投与量(ppm)	雄					雌				
	0	200	1500	7000	20000	0	200	1500	7000	20000
1 週	100	94	100	100	48↓	100	100	104	81	30↓
2 週	100	100	100	100	49↓	100	99	100	95	63↓
3 週	100	100	100	100	67↓	100	98	99	97	69↓
4 週	100	100	100	100	78↓	100	98	102	97	80↓
5 週	100	100	100	100	80↓	100	97	101	96	79↓
6 週	100	100	100	100	85↓	100	101	104	103	90
7 週	100	100	100	100	80↓	100	101	104	102	78
8 週	100	100	100	100	76↓	100	97	100	99	71↓
9 週	100	100	100	100	83↓	100	95	100	99	91↓
10 週	100	100	100	100	85↓	100	100	102	102	93
11 週	100	100	100	100	90	100	93	98	99	87↓
12 週	100	100	100	100	92	100	100	101	103	90
13 週	100	100	100	100	86	100	102	100	103	77↓

統計解析：Wilcoxon 検定 ↓：p<0.05.（申請者が実施）

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの飼料は 350g/動物/日を給餌した。

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

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量(検体含有量の分析値をもとに補正した値)は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		200	1500	7000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.07	45.9	210	560
	雌	6.79	52.8	232	581

血液学的検査；投与開始前、投与 7 および 13 週時に、一晚絶食させた全動物の頸静脈から血液を採取し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間

表 4 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

20000 ppm 群雌の 7 週および 13 週時に、血小板数が軽度増加した。

[申請者注]；

表 4. 血液学的検査

検査時期	性 別	雄				雌			
		投与量(ppm)	200	1500	7000	20000	200	1500	7000
7 週	ヘマトクリット						110↑		
	血小板数								133↑
13 週	MCH				94↓				
	血小板数								143↑

統計解析：Dunnett の多重比較検定、↑↓；p<0.05. (申請者が実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

血液生化学検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目について測定した。

糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ

表 5 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

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

検体投与に関連した変化は認められなかった。

[申請者注] ;

表 5. 血液生化学的検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
		200	1500	7000	20000	200	1500	7000	20000
7 週	クレアチニン					85↓			
	総ビリルビン			62↓↓	67↓↓				
	A/G 比	89↓↓							
	コレステロール							122↑	
	カルシウム				93↓↓↓				
	塩素	103↑↑			102↑				
	無機リン					117↑			
13 週	アルブミン				93↓↓				
	A/G 比	88↓↓	90↓		87↓↓				
	ナトリウム		99↓	98↓↓	98↓↓				99↓
	ALT		66↓↓↓		59↓↓↓				

統計解析：Dunnet の多重比較検定、↑↓；p<0.05, ↑↑↓↓；p<0.01, ↓↓↓；p<0.001. (申請者が実施)
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

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

表 6. 血液生化学的検査の測定値および投与開始前の値 (雄)

性別	検査	雄				
		0	200	1500	7000	20000
A/G 比 (L)	-1 週	1.213±0.063 (1.12~1.26)	1.085±0.060 (1.01~1.15)	1.170±0.068 (1.08~1.24)		1.185±0.048 (1.14~1.25)
	7 週	1.315±0.068 (1.25~1.41)	1.165±0.060 (1.11~1.25)			
	13 週	1.440±0.058 (1.38~1.49)	1.270±0.086 (1.17~1.36)	1.300±0.028 (1.26~1.32)		1.248±0.054 (1.17~1.29)
カルシウム (mmol/L)	-1 週	2.803±0.039 (2.75~2.84)				2.740±0.037 (2.70~2.79)
	7 週	2.998±0.046 (2.95~3.05)				2.780±0.016 (2.76~2.80)
塩素 (mmol/L)	-1 週	107.1±0.629 (106.4~107.7)	107.3±1.553 (105.6~109.2)			107.0±1.682 (105.4~109.0)
	7 週	107.5±0.614 (106.7~108.0)	110.7±0.64 (109.9~111.2)			109.9±1.231 (108.5~111.4)
アルブミン (g/L)	-1 週	31.39±0.639 (30.50~32.01)				30.07±0.993 (28.78~31.14)
	13 週	34.97±0.662 (34.31~35.86)				32.41±0.768 (31.49~33.31)
ナトリウム (mmol/L)	-1 週	146.2±0.854 (145.3~147.3)		146.3±0.648 (145.4~146.9)	145.7±1.389 (144.0~146.9)	145.6±0.499 (145.2~146.3)
	13 週	149.9±0.714 (148.9~150.6)		148.3±0.265 (148.0~148.6)	147.2±1.021 (145.7~147.8)	147.6±1.201 (146.1~149.0)
ALT (U/L)	-1 週	46.80±6.392 (41.30~55.50)		40.08±5.593 (34.10~47.60)		58.50±20.62 (34.90~81.70)
	13 週	66.25±13.17 (52.40~82.50)		44.03±5.706 (36.50~49.20)		39.10±1.774 (36.50~40.50)

上段：平均値±標準偏差、

下段：測定値 (最小値~最大値)

表 7. 血液生化学的検査の測定値および投与開始前の値 (雌)

性別	検査	雌				
		0	200	1500	7000	20000
クレアチニン (umol/L)	-1 週	69.48±6.048 (62.60~47.90)	59.83±2.536 (57.50~62.40)			
	7 週	85.23±4.717 (79.30~89.50)	72.03±7.215 (61.50~77.90)			
コレステロール (mmol/L)	-1 週	3.815±0.42 (3.38~4.35)			4.098±0.532 (3.57~4.59)	
	7 週	3.283±0.203 (3.04~3.52)			4.003±0.30 (3.60~4.30)	
無機リン (mmol/L)	-1 週	1.760±0.309 (1.44~2.11)	1.865±0.36 (1.34~2.14)			
	7 週	1.530±0.106 (1.42~1.63)	1.789±0.14 (1.60~1.91)			
ナトリウム (mmol/L)	-1 週	145.9±0.952 (144.5~146.5)				145.4±0.33 (144.9~145.6)
	13 週	148.8±0.58 (147.9~149.2)				147.2±0.424 (146.7~147.6)

上段：平均値±標準偏差、

下段：測定値 (最小値~最大値)

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

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。
色調、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血
検体投与に関連した変化は認められなかった。

[申請者注] ;

眼科検査 ; 投与開始前および投与 13 週時に、瞳孔反射、外観、虹彩、水晶体および眼底を検査した。

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

臓器重量 ; 投与期間終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比および脳重量比）を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、卵巣、精巣、脾臓、甲状腺

表 8 に対照群と比べ有意差のみられた項目を示す。

臓器重量に検体投与の影響は認められなかった。

[申請者注] ;

表 8. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄				雌				
	投与量(ppm)		200	1500	7000	20000	200	1500	7000	20000	
14 週 時	最終体重					81↓↓					
	脳	体重比				118↑					
		肝臓	絶対重量							125↑	
			体重比							123↑	
		脳重量比							130↑↑		
	副腎	脳重量比	134↑↑	118↑					88↓		
		脾臓	絶対重量								71↓
			脳重量比								76↓

統計解析 : Dunnet の多重比較検定、↑↓ ; p<0.05, ↑↑↓↓ ; p<0.01. (申請者が実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

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

肉眼的病理検査；投与期間終了時の全生存動物を対象として剖検を実施した。

投与に起因した肉眼的病変は認められなかった。

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

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

表9に認められた病理組織学的所見および発現頻度を示す。

病理組織学的所見に検体投与の影響は認められなかった。

その他、観察された病理組織所見は、その発生頻度について、対照群と投与群の間に差はなく、投与による影響は認められなかった。

表9. 病理組織学的所見

性別	雄					雌				
	0	200	1500	7000	20000	0	200	1500	7000	20000
投与群(ppm)	0	200	1500	7000	20000	0	200	1500	7000	20000
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓：うっ血	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
膝窩リンパ節：										
急性非反応性過形成	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肺：虚脱	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
間質性肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
慢性炎症	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
肉芽腫（寄生虫による）	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
線維化	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0
線維化を伴う炎症	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胸膜：漿液性のう胞	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
前立腺：未成熟	0	0	2	0	0	—	—	—	—	—
慢性炎症	0	1	1	1	1	—	—	—	—	—
腺腔拡張	2	2	2	2	3	—	—	—	—	—
精巣：未成熟	0	0	2	0	0	—	—	—	—	—
精巣上体：肉芽腫	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
膣：慢性炎症	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
卵巣：黄体のう胞	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
下垂体前葉：ラトケ嚢遺残	0	0	0	1	2	1	0	0	0	0

統計解析：Fisherの正確確率検定（両側検定）で有意差なし（申請者が実施）

Fisherの正確確率検定（片側検定）で有意差なし（申請者が実施）

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

以上の結果、本剤のビーグル犬に対する 13 週間飼料混入投与による影響として、20000 ppm 群雌雄で摂餌量の減少および体重増加抑制が認められ、同群雌で試験開始時に嘔吐が観察された。また、20000 ppm 群雌で血小板数の増加がみられた。

7000 ppm 群雌では投与 1 週時に摂餌量の減少および体重低下が認められた。

その他、生化学的検査、尿検査および病理組織学的検査では投与に関連した所見は認められなかった。

これらのことより、無毒性量は雌雄とも 1500 ppm (雄：45.9mg/kg/日、雌：52.8 mg/kg/日) と判断される。

[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シンジェンタジャパン株式会社にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性

シプロジニルの21日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-15)

試験成績提出の除外

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、著しく強い経皮毒性を有するおそれがないことから試験を省略した。

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

(8) 90日間反復吸入毒性

シプロジニルの90日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-16)

試験成績提出の除外

急性吸入毒性に関する試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、著しく強い吸入毒性を有するおそれがないことから試験を省略した。

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

(9) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No.T-17)

試験機関 : Novartis Crop Protection (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年 (No.963031)

検体純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley ラット (Tif:RAIf) 、7 週齢、1 群雌雄各 10 匹

投与開始前体重 雄 149.4~200.8g、雌 138.2~178.2g

投与期間 : 90 日間(1996 年 4 月 29 日投与開始~1996 年 7 月 31 日投与終了)

投与方法 : 検体を 0、80、800 および 8000 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって
摂食させた。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 ; 全動物について生死を 1 日 2 回観察した。

試験期間を通して雌雄とも死亡例は認められなかった。

一般状態 ; 全動物を対象として、一般状態および行動の変化、毒性徴候について投与期間を通して 1 日 1 回ケージ越しから観察した。

一般状態の変化および動物の行動に投与の影響は認められなかった

体重変化；全動物の体重を毎週1回測定した。

主な週の体重変化および累積体重増加量を表1に示す。

8000 ppm 群雌雄では累積体重増加量が対照群と比べて低値であり、体重増加抑制が認められた。

800 および 80ppm 群の雌雄には、検体投与の影響はみられなかった。

表 1. 主な週の体重変化および累積体重増加量

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
体重	1 週	100	98	97	87 ↓↓--	100	95	99	95
	2 週	100	98	98	89 ↓↓--	100	100	101	98
	4 週	100	97	97	90 ↓↓--	100	99	100	96
	6 週	100	97	96	90 ↓↓--	100	97	98	95
	8 週	100	97	96	90 --	100	99	99	94
	10 週	100	95	96	89 ↓↓--	100	98	99	95
	13 週	100	96	97	90 --	100	99	100	93
累積 体重 増加量	1 週	100	98	97	59 ↓↓--	100	91	101	38 ↓↓--
	1-4 週	100	97	96	85 ↓↓--	100	109	103	78 ↓↓--
	1-8 週	100	96	96	86 ↓↓--	100	104	101	78 --
	1-13 週	100	94	96	87 --	100	104	102	79 ↓↓--

統計解析：Lepage の検定 ↓↓：p<0.01、 Jonckheere の検定 --：p<0.01
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

摂餌量および食餌効率；摂餌量を毎週1回測定し、食餌効率を算出した。

主な週の摂餌量および食餌効率を表2に示す。

8000 ppm 群雌雄では、投与1週に摂餌量が有意な低値であった。同群雄の摂餌量は、投与5週まで対照群に比べて軽度な低値を示した。

800 および 80ppm 群では、摂餌量に投与の影響は認められなかった。

食餌効率については、8000 ppm 群の雌で1週の食餌効率が低値であった。

雄の全投与群および雌の 800ppm 以下の投与群では、食餌効率に投与の影響は認められなかった。

表 2. 主な週の摂餌量および食餌効率

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
摂 餌 量	1 週	100	102	98	89 ↓↓	100	100	94	77 ↓↓--
	2 週	100	100	94	93	100	101	97	97
	4 週	100	95	94	90	100	99	96	101
	5 週	100	95	94	92	100	97	97	95
	6 週	100	93	94	95	100	99	97	105
	8 週	100	94	93	93 --	100	99	100	95
	13 週	100	101	99	102	100	98	102	108
食 餌 効 率	1 週	100	103	101	103	100	105	96	81
	4 週	100	98	97	100	100	100	96	106
	8 週	100	98	97	103	100	101	100	101
	13 週	100	106	102	113	100	99	102	116

統計解析：Lepage の検定 ↓↓：p<0.01、 Jonckheere の検定 --：p<0.01
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

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

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量(検体含有量の分析をもとに補正した値)は、表3のとおりであった。

表3. 検体摂取量

投与量 (ppm)		80	800	8000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.81	54.5	601
	雌	6.34	58.7	631

詳細な状態の観察および機能検査；雌雄各群 10 匹を対象として、投与開始前、投与 4、8 および 13 週時に、以下の項目について検査した。

- ・ホームケージ内/取り扱い時/アリーナ内での観察：
 - 横臥、姿勢/歩行、歩行異常、筋緊張、攣縮、振戦、痙攣、ケージからの取り出し易さ、取扱いの容易さ、異常発声、挙尾、常同行動、クリック反応、麻痺、流涎、流涙、色素涙、鼻漏、着色鼻漏、立毛、糞の硬さ（性状）、排尿、呼吸異常、被毛の状態、削瘦、脱水、腹部膨満
- ・感覚運動機能の観察：
 - 接近光反応、接触反応、視覚反応、聴覚反応、痛覚反応、前庭感覚
- ・自律神経機能の観察： 瞳孔反射、直腸体温
- ・感覚運動協調性機能の観察： 握力、着地開脚幅測定
- ・その他、観察される全ての症状

対照群と比べて統計学的に有意差のみられた項目を表4に示す。

詳細な状態の観察および定量的機能検査に検体投与の影響は認められなかった。

13 週時、800ppm 群の雄で着地開脚幅に有意差がみられたが、8000 ppm 群に同様の変化がみられなかったことから、この変化は偶発的であり、投与に関連しない変化と考えられた。

表4. 機能検査

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		80	800	8000	80	800	8000
着地開脚幅	13 週	95	122↑	98	102	98	98

統計解析：Student t 検定、↑：p<0.05.

数値は、変動の目安として対照群の測定値を 100 とした場合の値を表したもの

自発運動量；雌雄各群 10 匹を対象にして、投与開始前、投与 4、8 および 13 週時にオープンフィールド自動計測装置を用いて以下の自発運動量(3分単位で連続 10 回)を測定した。

- ・水平方向運動量（総距離、運動時間、運動回数）
- ・垂直方向運動量（運動回数、立ち上がり回数、運動時間）
- ・その他のパラメータ（中央四分円中心の滞在時間）

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

自発運動量に検体投与の影響は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に灌流固定した雌雄各群 10 匹を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

灌流固定後の体重、脳、肝臓、腎臓および胸腺

対照群と比べて統計学的に有意差のみられた項目を表 5 に示す。

8000ppm 群の雌雄で肝臓絶対重量および体重比が高値、800 ppm 群の雌で腎臓絶対重量および体重比が高値であった。

表 5. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量(ppm)		80	800	8000	80	800	8000
最終体重		96	96	90--	99	101	95
脳	絶対重量	97	97	94--			
肝臓	絶対重量	91	100	126 ↑↑++	95	116	120 ↑↑++
	体重比	94	103	138 ↑↑++	96	114	126 ↑↑++
腎臓	絶対重量				97	111	113 ++
	体重比				98	110	118 ++

統計解析：Lepage の検定 ↑↑：p<0.01、Jonckheere の検定 ++--：p<0.01
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

肉眼的病理検査；投与終了時に、雌雄各群 10 匹を対象として灌流固定処置した後、詳細な肉眼的病理検査を実施した。

雌雄とも投与に関連した肉眼的病理所見は観察されなかった。

神経系組織の病理組織学的検査；灌流固定した対照群および 8000ppm 群の雌雄各 5 匹について、以下の組織標本を作製し鏡検した。

脳（前脳、上部脳幹、中脳、小脳、橋、延髄）および脊髄（胸部、腰部）の横断面、脊髄の背側神経根（腰部）、脊髄の腹側神経根（腰部）、背根神経節（脊髄神経節、腰部）、ガッセル神経節、眼および視神経の縦断面、腓腹筋の横断面および縦断面、脛骨神経の横断面および縦断面 頸部脊髄、近位坐骨神経および足底神経

<包埋と染色法>

脳、眼および視神経、筋肉、胸髄、腰髄、神経根および神経節は、パラプラスト包埋後、H/E 染色、脛骨神経はパラプラスト包埋後、ボディアン-ルクソールブルー染色、頸髄、坐骨神経および足底神経はエポキシ樹脂に包埋し、トルイジンブルー染色を施した。

高用量の 8000 ppm 群雌雄では、眼、視神経、中枢および末梢神経組織に検体投与に関連した変化は認められなかった。

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

高用量群において、神経組織に検体投与に関連した病理組織学的所見が認められなかったことから、80 および 800ppm 群の神経組織については病理組織学的検査を実施しなかった。

病理組織学的検査；対照群および全投与群の雌雄各 10 匹を対象に、肝臓、腎臓および甲状腺（上皮小体を含む）について H/E 染色標本を作製し、鏡検した〔申請者注 1〕。さらに、甲状腺への影響が認められたことから、対照群および 8000 ppm 群の雌雄各 5 匹について下垂体も検査した。

下垂体はパラプラスチック包埋後、H/E 染色標本を作製し、また TSH 分泌細胞を免疫組織化学的染色で検査した。

認められた病理組織所見、および発現頻度の高い所見は病変の程度（平均グレード）を表 6 に示す。

肝臓：

8000 ppm 群の雌雄では、小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が増加し、病変の程度は雄では軽微から中等度、雌では軽微であった。

腎臓：

8000ppm 群では軽微な慢性炎症が雄 10 例中 4 例、雌 10 例中 7 例に認められ、このうち雌 1 例では尿細管囊胞状拡張を伴ってみられた。さらに 8000 ppm 群では尿細管に円柱が雄 10 例中 4 例、雌 10 例中 5 例にみられた。

甲状腺：

8000 ppm 群雌雄では、濾胞上皮細胞の肥大（軽微）が雄で 10 例中 5 例、雌で 10 例中 4 例にみられた。

下垂体：

対照群および 8000 ppm 群雄の検査動物（各群 5 例）において、下垂体前葉に中等度から顕著な細胞肥大がみられ、雌では 8000 ppm 群の 5 例中 2 例に軽度の細胞肥大が観察された。免疫組織化学的染色から肥大細胞は全て TSH 陽性であったが、TSH 陽性細胞が全て肥大していたわけではなかった。雌雄いずれにおいても TSH 陽性の細胞数には対照群と 8000 ppm 群との間で明確な差は認められなかった。下垂体には検体投与に関連した影響は認められなかったが、雌では下垂体前葉の細胞肥大の発現頻度は対照群に比べてわずかながら高かった（対照群 5 例中 0 例、8000 ppm 群 5 例中 2 例）。

〔申請者注 1〕：

表 6. 病理組織学的所見の頻度（発現頻度の高い所見は平均グレードも示した）

性 別		雄				雌			
		0	80	800	8000	0	80	800	8000
投 与 量 (ppm)		0	80	800	8000	0	80	800	8000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
肝 臓	肝細胞肥大	1	1	1	5	0	0	0	5*
	平均グレード	2.0	3.0	2.0	2.2				2.0
	肝細胞空胞化	6	4	6	5	3	2	5	4
	炎症性細胞浸潤	4	2	1	1	2	4	2	2
	リンパ組織球浸潤	1	2	1	2	1	2	1	0
	肝細胞単細胞壊死	1	1	1	1	1	1	1	2
	胆管線維化	2	2	5	3	0	0	0	0
うっ血	4	1	0	4	3	1	3	1	
腎 臓	慢性炎症	1	1	1	4	2	2	1	7
	平均グレード	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.1
	尿細管上皮に円柱	0	0	1	4	2	0	2	5
	平均グレード			2.0	2.3	2.0		2.0	2.0
	のう胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	平均グレード								3.0
	尿細管拡張	1	0	1	1	0	0	0	1
平均グレード	3.0		2.0	2.0				3.0	
尿細管好塩基性化	0	0	0	1	0	0	0	0	
尿細管硝子滴沈着	1	0	1	2	0	0	0	0	
リンパ球浸潤	0	1	0	1	1	0	0	1	
皮髄境界部鉍質沈着	0	0	0	0	10	8	10	9	
甲状腺	濾胞上皮細胞肥大	1	0	1	5	0	0	1	4
	平均グレード	2.0		2.0	2.0			2.0	2.0
	鰓後体遺残	1	2	2	1	1	5	1	2
リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	
下垂体	検査動物数	5	—	—	5	5	—	—	5
	前葉の細胞肥大	5	—	—	5	0	—	—	2
	平均グレード	3.4	—	—	3.0		—	—	1.0
TSH 陽性細胞	5	—	—	5	5	—	—	5	
平均グレード	4.0	—	—	3.8	3.2	—	—	3.6	

統計解析：で Fisher の正確確率検定（両側検定）、*：p<0.05。（申請者が実施）

下垂体については対照群および 8000 ppm 群の雌雄各 5 匹を検査した。

所見の程度は 5 段階分類：

（グレード 1：軽微、グレード 2：軽度、グレード 3：中等度、グレード 4：顕著、グレード 5：重度）

以上の結果から、検体のラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験において、8000 ppm 群雌雄で体重増加量抑制および摂餌量の低値（一過性）、肝臓の絶対重量および体重比の高値、腎臓の絶対重量および体重比の高値（雌）が認められた。

病理組織学的所見として、8000 ppm 群で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大（雌雄）、腎臓の慢性炎症および尿細管円柱の発現頻度が増加し、また、甲状腺に濾胞上皮細胞の肥大、下垂体前葉に肥大細胞が認められた。

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

神経毒性の評価については、明らかな神経毒性症状はなく、詳細な状態の観察および機能検査、自発運動量測定、中枢および末梢神経系の病理組織学的検査において検体投与に関連した影響は認められなかった。

これらのことから、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 800 ppm (雄 54.5 mg/kg/日、雌 58.7 mg/kg/日)であり、また、神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも 8000 ppm(雄 601 mg/kg/日、雌 631 mg/kg/日)であると判断される。

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

(10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

シプロジニルの28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 No.T-18)

試験成績提出の除外

急性毒性試験等の結果から、また、遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の
相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験を省略した。

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

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) イヌを用いた飼料混入投与による12か月間反復経口投与毒性試験 (資料No.T-19)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1992年 (No.891324)

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、投与開始時31~34週齢、1群雌雄各4匹

投与開始時の群平均体重 雄9.93~10.95kg、雌9.30~10.03kg

投与期間 : 52週間 (1991年3月25日投与開始~1992年3月22~25日投与終了)

投与方法 : 検体を0、25、250、2500および15000 ppmの濃度で飼料に混入し、1日1回
350gずつ52週間にわたって摂食させた。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日観察した。

検体投与に関連した一般状態の変化は認められず、死亡動物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シンジェンタジャパン株式会社にある。

体重変化；全動物の体重を週 1 回測定した。

主な週の体重変化を表 1 に示す。

15000 ppm 群雄は、試験期間を通して、体重増加抑制（5~13%）がみられ、52 週時の体重は対照群に比べて低値（対照群の 90%）であった。同群雌でも体重増加抑制（5~10%）がみられ（申請者注： ）、52 週時の体重は対照群に比べて低値（対照群の 90%）であった。

また、15000 ppm 群における 52 週間の体重増加量は、雄では対照群の 69%、雌では対照群の 62%であった。これらは検体投与の影響と考えられた。

2500 ppm 以下の投与群雌雄には体重への影響は認められなかった。

[申請者注]：

表 1. 主な週の体重変化および体重増加量

性 別		雄				雌			
投与量(ppm)		25	250	2500	15000	25	250	2500	15000
体 重	1 週	104	101	↑105	95	97	104	105	101
	7 週	105	102	106	95	101	107	109	101
	13 週	103	100	105	94	101	106	107	99
	25 週	104	98	102	87	105	↑113	110	95
	26 週	105	99	104	88	106	↑113	109	95
	39 週	104	99	103	89	105	109	107	95
	52 週	106	99	106	90	101	104	102	90
52 週間の 体重増加量 [#]		124	92	118	69	109	108	91	62

統計解析：Wilcoxon 検定、↑：p<0.05.

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

#：平均体重から求めたもの、統計解析実施せず

摂餌量；毎日摂餌量を測定した。体重当りの摂餌量（g 飼料/kg 体重/日）を算出した。

主な週の摂餌量および体重当たりの摂餌量を表 2 に示す

摂餌量については、15000 ppm 群雄では投与開始より 26 週まで摂餌量の減少が認められ、同群雌では試験期間中散発的に認められた。

体重当りの摂餌量については、15000 ppm 群雄で試験期間を通して高値で、特に投与の後半 6 か月に顕著であった。同群の雌についても投与の後半 6 か月は高値であった。この変動は 15000 ppm 群雌雄の体重増加抑制に反映した影響であった。

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

表 2. 主な週の摂餌量および体重当たりの摂餌量の変化

性別	投与量(ppm)	雄				雌			
		25	250	2500	15000	25	250	2500	15000
摂餌量	1週	100	100	100	↓85	100	100	100	95
	2週	100	100	100	↓91	100	100	100	100
	4週	100	100	100	99	100	100	100	98
	8週	100	100	100	99	100	100	100	98
	16週	100	100	100	↓88	99	104	104	100
	21週	100	100	100	↓89	101	104	104	95
	26週	100	100	100	↓95	108	108	102	101
	39週	100	100	100	98	91	100	100	97
	45週	100	100	100	100	100	102	101	102
	52週	96	100	100	92	101	96	101	85
体重当たりの摂餌量	1週	97	100	96	90	103	96	96	95
	8週	95	98	94	104	100	95	93	97
	16週	96	100	95	94	97	97	96	101
	26週	96	101	96	108	102	95	92	106
	32週	97	100	98	114	96	83	94	100
	39週	96	100	97	112	86	92	94	102
	45週	97	103	97	116	98	98	97	111
	52週	91	101	94	103	99	91	97	94

統計解析：Wilcoxon検定、↓：p<0.05.

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもので、体重当たりの摂餌量は統計解析を実施しなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		25	250	2500	15000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.72	6.87	65.6	449
	雌	0.76	6.80	68.0	446

血液学的検査；投与開始前、投与13、26および52週時に、全動物を対象として、一晩絶食後、頸静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、赤血球容積分布幅(RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅(HDW)、白血球数、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間

対照群と比べ有意差のみられた項目を表3に示す。

各検査時期において、投与群雌雄に種々の変動が認められたが、変動の幅が小さく、経時的な変化ではなく、また、各々の値がそれぞれの対照群の値あるいは投与開始前に測定した値と同程度の値であることから、検体投与による変化とは考えられなかった(表4、5)。

また、13週時の投与群雄における好塩基球比、あるいは52週時の投与群雌における好酸球比にみられた差異はそれぞれの対照群で異常値がみられたことによるものであった。

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

[申請者注]

表 3. 血液学的検査

性 別	検査 時期	雄				雌			
		25	250	2500	15000	25	250	2500	15000
赤血球数	13 週	↑ 114			↑ 116				
ヘモグロビン量	13 週	↑ 113			↑ 113				
	26 週						↓ -- 92		
ヘマトクリット値	13 週	↑ 114							
	26 週						↓ -- 92		
MCV	26 週					↓ 97			↓ 97
	52 週								↓ 96
MCH	26 週		↑ 103						
	52 週								↓ 96
MCHC	26 週				↓ 98	↑ 101		↑ 102	↑ 101
好中球比	13 週	↓ 84		↓ 85					
好塩基球比	13 週	↑ 200	↑ 150		↑ 150				
好酸球比	52 週					↓ 58	↓ -- 46	↓ -- 46	↓ 51
リンパ球比	13 週	↑ 142		↑ 141					
白血球数	13 週						+++ 123		
	26 週						↑ 148		
	52 週	↓ 70							
血小板数	13 週							↓ 85	
	26 週					↓ 77			
	52 週		↑ 148						
大型非染色細胞	52 週				↑ 200		↑ 150		

統計解析：Wilcoxon の検定、 ↑↓ ; p<0.05

Jonckheere の検定、 ++ ; p<0.01 (増加傾向) , -- ; p<0.01 (減少傾向)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

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

表 4. 血液学的検査の測定値および投与開始前の値 (雄)

性 別	検査 投与量(ppm)	雄				
		0	25	250	2500	15000
赤血球数 (T/L)	13 週	5.623 (5.04~6.23)	6.405 (6.13~6.68)			6.530 (6.33~6.72)
ヘモグロビン (mmol/L)	13 週	8.225 (7.60~9.10)	9.325 (9.20~9.50)			9.263 (8.80~9.75)
ヘマトクリット (L)	13 週	0.377 (0.344~0.421)	0.429 (0.422~0.443)			
好中球比 (L)	13 週	0.657 (0.601~0.708)	0.551 (0.512~0.600)		0.559 (0.509~0.598)	
好塩基球比 (L)	13 週	0.002 (0.001~0.002)	0.004 (0.003~0.006)	0.003 (0.002~0.004)		0.003 (0.002~0.005)
	-1 週	0.004 (0.003~0.006)	0.005 (0.003~0.006)	0.006 (0.002~0.010)		0.004 (0.003~0.005)
リンパ球比 (L)	13 週	0.255 (0.201~0.310)	0.361 (0.320~0.403)		0.359 (0.318~0.395)	
	-1 週	0.328 (0.280~0.366)	0.360 (0.264~0.399)		0.330 (0.224~0.412)	
MCH (fmol)	26 週	1.385 (1.35~1.41)		1.430 (1.41~1.46)		
MCHC (mmol/L)	26 週	20.95 (20.77~21.07)				20.61 (20.40~21.87)
	-1 週	21.29 (21.24~21.33)				21.10 (20.43~21.64)
白血球数 (G/L)	52 週	11.40 (8.28~16.41)	7.993 (7.70~8.54)			
大型非染色細胞 (L)	52 週	0.002 (0.001~0.003)				0.004 (0.003~0.005)
	-1 週	0.007 (0.005~0.009)				0.007 (0.006~0.008)
血小板数 (G/L)	52 週	222.0 (127~266)		328.0 (64~426)		
	-1 週	307.0 (247.0~378.0)		328.5 (263.0~405.0)		

上段：平均値、 下段：測定値範囲（最小値~最大値）

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

表 5. 血液学的検査の測定値および投与開始前の値（雌）

性 別 投与量(ppm)	検査 時期	雌				
		0	25	250	2500	15000
白血球数 (G/L)	13 週	9.230 (8.67~9.86)		11.38 (10.08~12.39)		
	26 週	9.885 (8.59~10.99)		14.64 (11.42~21.63)		
	-1 週	10.12 (8.53~12.76)		11.85 (11.03~12.54)		
血小板数 (G/L)	13 週	319.0 (299~358)			271.0 (235~290)	
	26 週	332.8 (300~356)	257.8 (208~313)			
	-1 週	314.4 (271~340)	310.3 (273~382)		247.5 (183~334)	
ヘモグロビン (mmol/L)	26 週	9.850 (9.50~10.30)		9.050 (8.90~9.20)		
ヘマトクリット (L)	26 週	0.473 (0.453~0.498)		0.433 (0.423~0.443)		
MCV (fl)	26 週	68.93 (68.30~69.70)	66.70 (64.90~68.50)			66.60 (65.50~67.30)
	52 週	70.58 (69.60~71.70)				67.44 (65.85~68.90)
MCHC (mmol/L)	26 週	20.83 (20.68~20.97)	21.12 (20.97~21.30)		21.16 (21.0~21.42)	21.10 (20.96~21.32)
MCH (fmol)	52 週	1.490 (1.46~1.51)				1.436 (1.405~1.460)
大型非染色細胞 (L)	52 週	0.002 (0.002)		0.030 (0.002~0.004)		
	-1 週	0.007 (0.004~0.009)		0.007 (0.004~0.009)		

上段：平均値、 下段：測定値範囲（最小値~最大値）

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

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用いて、以下の項目を測定した。

糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、コレステロール、リン脂質、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GT)、クレアチンキナーゼ

対照群と比べ有意差のみられた項目を表 8 に示す。

各検査時期において対照群と投与群との間に有意な変動が認められたが、これらの変動幅は小さく、用量に依存しない変化あるいは経時的変化がみられないこと、個別値がそれぞれの対照群あるいは投与開始前に測定した結果(表 9、10)と同程度の値であることから、投与による影響とは考えられなかった。

表 8. 血液生化学的検査

性別	検査	雄				雌			
		25	250	2500	15000	25	250	2500	15000
糖	13 週								↑ 106
	26 週					↑ 108	↑ 108		
	52 週				↓ 86				
クレアチニン	52 週								↓ 89
総ビリルビン	26 週					↓ 81		↓ 75	
アルブミン	13 週								↓ 96
	26 週				-- 94				
	52 週	↑ 104							
グロブリン	52 週		↓ 90						
A/G 比	52 週		↑ 113			↑ 117			
ナトリウム	13 週	↓ 99			↓ 98				
	26 週				↓ 99				↓ 99
	52 週				↓ 99		↑ 102	↑ 101	
カリウム	52 週					↑ 107			
塩素	52 週								↑↑ 102
無機リン	52 週						↑ 136		
ALT	13 週	↑ 146							
	26 週						↓ 61		
	52 週				↓ 71				
ALP	26 週								↓ 64
	52 週								↓-- 54

統計解析：Wilcoxon の検定 ↑↓：P<0.05、

Jonckheere の検定 ++：P<0.01(増加傾向)、--：P<0.01(減少傾向)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

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

表 9. 測定値および投与開始前の値 (雄)

性 別 投与量(ppm)	検査 時期	雄				
		0	25	250	2500	15000
ナトリウム (mmol/L)	13 週	148.5 (147.3~149.4)	146.9 (146.2~147.3)			146.2 (145.5~146.9)
	26 週	149.9 (148.3~151.9)				147.8 (146.9~148.2)
	52 週	148.1 (147.6~148.4)				146.0 (144.4~147.1)
	-1 週	145.9 (144.5~146.8)				145.2 (143.8~146.1)
ALT (U/L)	13 週	25.30 (21.8~28.5)	36.83 (30.9~47.3)			
	52 週	29.40 (24.20~39.40)				20.93 (16.40~25.50)
	-1 週	21.35 (18.8~24.8)				21.35 (20.0~23.6)
アルブミン (g/L)	26 週	33.10 (32.02~34.64)				30.99 (29.91~32.67)
	52 週	34.02 (32.15~34.97)	35.35 (35.14~36.03)			
グロブリン (g/L)	52 週	31.09 (29.06~33.95)		28.01 (27.01~29.62)		
	-1 週	27.15 (25.65~30.05)		26.25 (24.02~29.34)		
A/G 比 (L)	52 週	1.098 (1.03~1.20)		1.240 (1.17~1.29)		
	-1 週	1.203 (1.090~1.270)		1.233 (1.10~1.34)		
糖 (mmol/L)	52 週	6.103 (5.52~6.51)				5.278 (4.76~5.89)

上段：平均値、下段：測定値範囲（最小値~最大値）

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

表 10. 測定値および投与開始前の値（雌）

性別 投与量(ppm)	検査 時期	雌				
		0	25	250	2500	15000
糖 (mmol/L)	13 週	5.703 (5.36~5.85)				6.053 (5.84~6.27)
	26 週	4.683 (4.59~4.78)	5.063 (4.81~5.38)	5.080 (4.76~5.38)		
	-1 週	5.21 (4.91~5.45)	5.395 (5.28~5.51)	5.238 (5.05~5.55)		5.123 (4.80~5.02)
アルブミン (g/L)	13 週	35.99 (34.69~36.80)				34.38 (33.74~35.02)
A/G 比 (U/L)	52 週	1.135 (1.00~1.21)	1.325 (1.19~1.47)			
	-1 週	1.320 (1.26~1.40)	1.418 (1.39~1.47)			
総ビリルビン (umol/L)	26 週	4.184 (3.68~5.575)	3.403 (3.19~3.68)		3.158 (2.70~3.56)	
	-1 週	4.015 (2.82~5.52)	3.495 (3.19~3.80)		3.865 (3.56~4.17)	
ナトリウム (mmol/L)	26 週	149.2 (148.8~149.9)				147.8 (146.9~148.8)
	52 週	145.3 (142.4~146.9)		148.4 (147.5~149.6)	147.4 (146.8~148.1)	
	-1 週	144.9 (144.5~145.3)		146.4 (144.3~149.6)	145.9 (144.8~147.7)	145.6 (144.0~147.8)
カリウム (mmol/L)	52 週	3.928 (3.79~4.10)	4.190 (3.99~4.33)			
	-1 週	4.260 (4.120~4.420)	4.371 (3.980~4.875)			
塩素 (umol/L)	52 週	109.5 (108.6~110.6)				111.9 (111.1~113.0)
	-1 週	109.3 (108.8~109.9)				109.7 (108.8~110.9)
無機リン (mmol/L)	52 週	0.891 (0.685~1.07)		1.215 (1.06~1.40)		
	-1 週	1.718 (1.57~1.89)		1.945 (1.78~2.24)		
ALT (U/L)	26 週	29.38 (20.6~38.8)		17.88 (13.9~22.4)		
	-1 週	25.45 (19.4~32.10)		23.78 (21.80~26.70)		
ALP (U/L)	26 週	78.79 (58.5~116.1)				50.25 (43.9~56.0)
	52 週	87.80 (48.3~117.0)				47.05 (37.6~59.7)
	-1 週	107.0 (84.0~142.5)				95.68 (68.90~114.7)
クレアチニン (mmol/L)	52 週	79.93 (108.6~110.6)				71.43 (69.0~73.40)
	-1 週	74.45 (69.79~76.80)				69.7 (63.9~74.9)

上段：平均値、 下段：測定値範囲（最小値~最大値）

尿検査 ; 血液学的検査と同時期に、一晚絶食させた動物からカテーテルを用いて採取した尿について以下の項目を検査した。

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

対照群と比べ有意差のみられた項目を表 11 に示す。

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

2500 ppm 群の雄および 15000 ppm 群の雌で pH の上昇がみられたが、対照群および試験開始前の値と同程度であり（表 12）、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。

その他には、検体投与に関連した変化は認められなかった。

表 11. 尿検査

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄				雌			
		25	250	2500	15000	25	250	2500	15000
13 週	pH			↑118					↑118

統計解析：Wilcoxon の検定 ↑：p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

表 12. 測定値と投与開始前の値

検査 時期	性 別 投与量(ppm)	雄		雌	
		0	2500	0	15000
13 週	pH	7.125 (6.5~8.0)	8.375 (7.5~9.0)	7.625 (7.0~9.0)	9.00 (9.0)
投与前		7.50 (6.5~8.0)	7.438 (7.0~8.75)	7.50 (6.5~9.0)	8.125 (7.0~9.0)

上段：平均値、 下段：測定値範囲（最小値~最大値）

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

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

臓器重量；投与期間終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比および脳重比）を算出した。

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

対照群と比べ有意差のみられた項目を表 13 に示す。

15000 ppm 群の雄で精巣の相対重量に高値がみられたが、関連する病理組織学的所見は認められなかった。

250 ppm 群雄で精巣重量に高値、同群雌で脾臓の重量および相対重量（脳重比）に低値、2500 ppm 群雄で肝臓の相対重量（脳重比）に高値がみられたが、これらには用量に依存した変化がみられず、関連する病理組織学的所見も認められなかったことから、検体投与に起因した変化とは考えられなかった。

[申請者注]

表 13. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投 与 量(ppm)		25	250	2500	15000	25	250	2500	15000
52 週 時	最終体重		107	100	109	91	101	105	104	91
	肝臓	脳重比			↑↑132					
		重量					↑161	↑199	↑↑234	↑164
			胸腺	体重比				↑156		↑↑220
	脳重比							↑157	↑202	↑↑236
	脾臓	重量						↓90		
		脳重比						↓89		
	精巣	重量		↑125						
		体重比				↑149				
		脳重比				↑141				

統計解析：Wilcoxon の検定 ↑↓：P<0.05、Jonckheere の検定 ++：P<0.01（増加傾向）
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの
 最終体重は参考値として示した

肉眼的病理検査；投与期間終了時に全動物を対象として剖検を実施した。

検体投与に関連する肉眼的病理所見は認められなかった。

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

皮膚、乳腺、胸腺、脾臓、リンパ節(頸部、腸間膜、膝窩)、胸骨及び骨髄、軟骨及び肋骨、大腿筋、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、肝臓、胆嚢、膵臓、食道、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、精巣上体、卵巣、膣、子宮、副腎、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼球、肉眼的病変部

観察された病理組織所見を表 14 に示す。

肝細胞に色素沈着（リポフスチン）が 15000 ppm 群の雄 4 例中 3 例に認められた。

25ppm 群の雄 1 例に精巣の過誤腫がみられたが、高用量群で同様の所見がみられていないことから、検体投与に関連しない変化と考えられた。

その他にみられた組織学的変化は検体投与に起因するものではなかった。

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

以上の結果から、本剤をビーグル犬に 52 週間混餌投与した影響として、15000 ppm 群雌雄に体重増加抑制、摂餌量の軽度な減少が認められた。病理組織学的検査では 15000 ppm 群の雄に肝細胞の色素沈着が認められた。

これらのことより、無毒性量は雌雄とも 2500 ppm（雄 65.6mg/kg/日、雌 68.0mg/kg/日）であると判断される。

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

表 14 病理組織学的所見

性 別		雄					雌				
		0	25	250	2500	15000	0	25	250	2500	15000
投与群 (ppm)		0	25	250	2500	15000	0	25	250	2500	15000
臓 器	所 見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
皮 膚	膿 瘍	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	棘細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	毛包萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脾 臓	急性うっ血	0	0	1	1	2	0	0	0	2	1
リンパ節	肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
気管支	急性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	間質性肺炎	0	0	0	1	1	0	0	2	0	2
	線維化	1	2	1	1	0	0	1	0	0	1
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	異物による肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管の慢性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	動脈の肥厚	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心 臓	慢性炎症	1	2	0	1	0	0	1	0	0	1
唾液腺	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肝 臓	急性うっ血	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞内色素沈着	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	肝細胞細胞質内封入体様物	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胆 嚢	拡張	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膵(外分泌)	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎 臓	肉芽腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
前立腺	慢性炎症	1	1	2	2	0	-	-	-	-	-
精 巢	未 熟	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	過誤腫(B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	精細管慢性炎症	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	精細管萎縮	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
精巢上体	精子肉芽腫	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	細胞残屑	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
子 宮	未 熟	-	-	-	-	-	0	0	0	1	
卵 巢	未 熟	-	-	-	-	-	0	0	0	1	
甲状腺	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胸 腺	萎 縮	2	1	1	1	2	3	1	0	1	0
涙 腺	リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

(B)：良性腫瘍

統計解析：Fisherの正確確率検定（両側検定）で有意差なし（申請者が実施）

Fisherの正確確率検定（片側検定）で有意差なし（申請者が実施）

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

2) ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No. T-20)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1994 年 (No.891326)

検体純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley ラット (Tif:RAIf)、約 5~6 週齢

開始時体重 ; 雄 104.5~151.9g、雌 102.8~168.0g

各群の試験構成を下表に示す。

投 与 量 (ppm)		0	5	75	1000	2000
発がん性試験群 (24 か月間投与)	雄	50	50	50	50	50
	雌	50	50	50	50	50
衛星群 (中間屠殺群) (12 か月間投与)	雄	10	10	10	10	10
	雌	10	10	10	10	10
臨床検査用	雄	20	20	20	20	20
	雌	20	20	20	20	20

投与期間 : 24 か月間

(雄 1991 年 2 月 18 日~1993 年 3 月 2 日、雌 1991 年 2 月 18 日~1993 年 2 月 23 日)

衛星群 : 12 か月 (雄 1992 年 2 月 17 日、雌 1992 年 2 月 18 日に投与終了)

投与方法 : 検体を 0、5、75、1000 および 2000 ppm の濃度で飼料に混入し、24 か月間にわたり摂食させた。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果：

一般状態および死亡率；全動物について一般状態および生死を1日2回観察し、触診を含む身体検査を毎週1回実施した。

投与群の雌に眼球の濁りあるいは不透明が観察された（下表参照）が、その変化は用量に依存しておらず、変化がみられた動物の半数は片側のみの発生であった。投与終了時の眼科検査では、雌については全生存動物を対象に実施したが、眼球の濁りあるいは不透明の発生率の増加はみられなかった。したがって、この所見は投与に関連しない変化と考えられた。

その他に観察された一般状態あるいは触診による腫瘍の発生は、各投与群と対照群で同程度であった。

表. 眼球の濁り/不透明が観察された動物数

性別	雄					雌				
	0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
投与量 (ppm)										
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
眼球：濁り/不透明	19	22	17	18	17	4	11	15	11	10

統計解析実施せず

発がん性試験群における最終屠殺時の生存率を表1に示す。

雌雄とも投与群の生存率は、対照群の生存率と同程度であり、検体投与の影響はみられなかった。

表 1. 発がん性試験群の生存率（最終屠殺時）

投与量 (ppm)		0	5	75	1000	2000
雄	生存数/供試動物数	26/50	27/50	26/50	25/50	23/50
	(%)	(52)	(54)	(52)	(50)	(46)
雌	生存数/供試動物数	28/50	32/50	36/50	31/50	32/50
	(%)	(56)	(64)	(72)	(62)	(64)

生存率分析：Cox 回帰、有意差なし

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

体重変化;最初の3か月間は週1回、その後は4週間に1回全ての生存動物について測定した。

主な週の体重変化を表2に示す。

試験期間を通して投与群と対照群との間に差はなく、検体投与に起因した体重変化は認められなかった。

表2. 主な週の体重変化

性 別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000
1 週	100	100	100	99	98	100	101	101	102	101
14 週	100	99	102	99	98	100	100	99	99	98
26 週	100	100	103	100	99	100	100	99	97	98
54 週	100	100	104	102	100	100	100	100	98	100
104 週	100	97	104	99	100	100	99	102	95	101

統計解析: Lepage の検定、Jonckheere の検定、有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

摂餌量 ;最初の3か月間は週1回、その後は4週間に1回測定し、体重当りの摂餌量 (g 飼料/kg 体重/日) を算出した。

試験期間を通して投与群と対照群の摂餌量は同程度であり、検体投与に起因した変化は認められなかった。

体重当りの摂餌量にも投与群と対照群との間に差は認められなかった。

[申請者注] :

表3. 主な週の摂餌量の変化

性 別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000
1 週	100	97	99	97	99	100	96	99	97	100
14 週	100	99	100	97	99	100	96	96	96	99
26 週	100	100	102	99	98	100	99	101	97	102
54 週	100	101	++107	105	103	100	96	97	96	98
104 週	100	104	101	109	102	100	99	101	91	103

統計解析: Lepage の検定、有意差なし

Jonckheere の検定 ++ ; p<0.01 (+は増加傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

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

投与量(ppm)		5	75	1000	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.177	2.70	35.6	73.6
	雌	0.204	3.22	41.2	87.1

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

飲水量；最初の6か月間について、1か月間に1回測定した。

検体投与に起因する変化はみられなかった。

血液学的検査；投与後13、27、53、78および105週時に、各群の臨床検査用雌雄動物20匹ずつ（105週時の検査で、臨床検査用動物が不足した場合には、発がん性試験群の動物より補充し、1群20匹とした）を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を測定した。

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

対照群と比べ有意差のみられた項目を表4に示す。

プロトロンビン時間の延長が雄の2000ppm群（27週および53週時）と1000ppm群（53週時）に認められた。それ以外の検査時期においては対照群と同程度であり、また、雌では試験期間を通して差はみられなかった。

その他に認められた変動はいずれも対照群あるいは背景データの範囲内（表5）の変化であり、検体投与に関連しない変化と考えられた。

表4. 血液学的検査

性 別 投与量(ppm)	検査 時期	雄				雌			
		5	75	1000	2000	5	75	1000	2000
赤血球数	13週							↓↓-94	
ヘモグロビン	13週				↓↓-96				↓↓99
ヘマトクリット	13週					--97	↓↓-95		--97
MCH	13週				↓↓-97				
MCV	78週		++103	++103					
MCHC	13週			--99	--98		++102		++102
HDW	105週		++117						
白血球数	27週							↓↓89	
好中球比	13週				++134				
	53週					↑↑++131	↑↑++147	++134	
	105週			↑↑134					
好塩基球比	13週				--75				
好酸球比	13週								↓↓81
	53週							↑↑111	
単球比	105週						↓↓-83		
リンパ球比	13週				--93				
	53週					↓↓-93	↓↓-90		
プロトロンビン時間	27週				++130				
	53週			+113	++125				
大型非染色細胞	78週				--75				

統計解析：Lepageの検定 ↑↑↓↓：p<0.01

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

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

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

表 5. 測定値および背景データ

性別 投与量(ppm)	検査 時期	雄					背景データ
		0	5	75	1000	2000	
ヘモグロビン量 (mmol/L)	13 週	9.820 (9.00~10.50)				9.385 (8.90~9.90)	9.40 a (8.90~9.90)
MCH (fmol)	13 週	1.145 (1.090~1.200)				1.112 (1.070~1.170)	1.110 (1.040~1.170)
MCV (fl)	78 週	5.52 (48.35~56.3)		54.03 (46.15~58.80)	54.22 (51.20~56.90)		55.40 (51.90~59.60)
MCHC (mmol/L)	13 週	21.73 (20.81~22.83)			21.46 (21.02~22.55)	21.40 (20.82~21.95)	21.00 (20.19~22.02)
HDW (mmol/L)	105 週	1.472 (1.19~2.18)		1.728 (1.31~2.82)			1.62 (1.33~2.21)
好中球比 (l)	13 週	0.140 (0.076~0.265)				0.187 (0.056~0.316)	0.129 (0.078~0.241)
好中球比 (l)	105 週				0.350 (0.154~0.725)		0.218 (0.124~0.431)
好塩基球比 (l)	13 週	0.004 (0.002~0.007)				0.003 (0.002~0.006)	0.003 (0.002~0.008)
リンパ球比 (l)	13 週	0.784 (0.656~0.846)				0.731 (0.611~0.873)	0.785 (0.659~0.863)
Luc (l)	105 週	0.059 (0.029~0.115)				0.044 (0.018~0.062)	0.041 (0.019~0.087)
性別 投与量(ppm)	検査 時期	雌					背景データ
		0	5	75	1000	2000	
赤血球数 (T/L)	13 週	8.196 (7.500~8.750)			7.695 (5.485~8.280)		7.860 a (7.22~8.44)
ヘモグロビン量 (mmol/L)	13 週	9.420 (8.60~10.0)				9.310 (9.00~9.60)	9.10 (8.50~9.70)
ハマトクリット値 (L)	13 週	0.440 (0.418~0.469)			0.417 (0.296~0.447)	0.428 (0.406~0.465)	0.437 (0.398~0.470)
MCHC (mmol/L)	13 週	21.42 (20.17~22.18)		21.77 (20.59~22.46)		21.78 (20.70~22.43)	21.19 (20.18~22.37)
白血球数 (G/L)	27 週	7.188 (3.78~10.64)			6.372 (4.62~8.44)		6.285 (3.60~9.26)
好中球比 (l)	53 週	0.154 (0.090~0.223)	0.202 (0.080~0.311)	0.227 (0.114~0.341)	0.207 (0.088~0.367)		0.196 (0.122~0.323)
好酸球比 (l)	13 週	0.016 (0.010~0.027)				0.013 (0.006~0.028)	0.014 (0.007~0.027)
好酸球比 (l)	53 週	0.019 (0.013~0.030)			0.021 (0.008~0.060)		0.016 (0.011~0.031)
リンパ球比 (l)	53 週	0.716 (0.648~0.801)	0.665 (0.562~0.839)	0.645 (0.503~0.798)			0.675 (0.514~0.775)
単球比 (l)	105 週	0.078 (0.049~0.105)		0.065 (0.033~0.097)			0.061 (0.040~0.103)

上段：平均値、 下段：測定値範囲（最小値~最大値）

背景データ：1991年2月~1993年1月（雄：13週 n=284、78週 n=29、105週 n=112、雌：13週 n=283、27週 n=70、53週 n=29、105週 n=110）

a：背景データの中央値

Luc：大型非染色細胞

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液を用いて以下の項目を測定した。

糖、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、
コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、アスパラギン酸アミノトランスアミナ

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

ーゼ (AST)、アラニンアミノトランスアミナーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT)、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウムおよび塩素

対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を表 6 に示す。

13 週時の検査において、2000 ppm 群雄でコレステロールおよびリン脂質の増加、同群雌でリン脂質の増加がみられた。27 週時の検査において雌の全投与群でコレステロールの軽度な増加が認められ、これに関連してリン脂質の軽度な増加 (75ppm 以上の投与群) もみられた。この変化は、それ以後の検査においては、対照群と比較して差はみられず一過性の変化であり、背景データの範囲内にあったことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

その他に認められた変動は、いずれも経時的あるいは用量相関的に一貫性がなく、対照群あるいは背景データの範囲内 (表 7) の変化であり、検体投与に関連しない変化と考えられた。

表 6. 血液生化学的検査

性 別	検査 時期	雄				雌			
		5	75	1000	2000	5	75	1000	2000
血 糖	53 週				++114				
	78 週				++126				
総蛋白	13 週				++104			↑↑++106	++105
	27 週				++105				
	105 週						++108		
グロブリン	13 週				++107				
	105 週						++117		
アルブミン	13 週							↑↑++106	++105
	27 週				++104			++104	++104
A/G 比	27 週		↑↑ 102						
コレステロール	13 週				↑↑ 132				
	27 週					++128	++131	++132	↑↑++139
リン脂質	13 週				↑↑ 122				++121
	27 週						↑↑++125	↑↑++128	↑↑++132
ナトリウム	13 週						↓↓-- 99		↓↓ 99
	27 週					↓↓--99	-- 99		
	53 週				-- 99		-- 99	-- 99	-- 99
	78 週			↓↓--99	↓↓-98				
	105 週		++101						
塩素	27 週				- 99	- 99			
	105 週	-- 98							-- 96
無機リン	27 週								++113
	53 週				++115	↓↓--77			
	78 週				↑↑+124			++122	++123
カルシウム	105 週				↑↑ 104				
GOT	13 週							-- 81	

統計解析 : Lepage の検定 ↑↑↓↓ : p<0.01

Jonckheere の検定 ++ -- : p<0.01 (+は増加傾向, -は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

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

表 7. 測定値と背景データ

性 別	検査 時期	雄					背景データ
		0	5	75	1000	2000	
血 糖 (mmol/L)	53 週	8.383 (7.50~9.99)				9.541 (7.93~11.22)	9.275 a (7.70~11.62)
	78 週	6.678 (2.17~7.83)				8.420 (6.62~10.54)	7.65 (3.26~9.905)
総蛋白 (g/L)	13 週	69.95 (67.30~72.97)				73.06 (69.28~75.44)	68.28 (64.52~72.45)
	27 週	42.28 (68.30~75.92)				75.54 (71.54~80.21)	71.42 (66.96~76.14)
グロブリン (g/L)	13 週	31.93 (30.12~34.29)				34.13 (32.23~35.55)	31.55 (28.13~35.64)
アルブミン (g/L)	27 週	35.69 (34.10~37.08)				37.07 (35.17~38.02)	37.59 (36.24~39.67)
A/G 比 (L)	27 週	0.978 (0.91~1.07)		0.993 (0.95~1.03)			1.12 (1.01~1.25)
ナトリウム (mmol/L)	53 週	144.3 (137.7~146.3)				142.9 (140.3~145.4)	143.9 (142.0~145.5)
	78 週	145.1 (143.4~147.4)			143.3 (141.7~144.5)	142.9 (141.9~145.2)	144.2 (141.3~147.4)
	105 週	146.2 (141.6~151.0)		148.3 (146.3~151.8)			144.2 (141.3~147.4)
塩素 (mmol/L)	27 週	102.5 (98.8~106.9)				101.1 (99.6~103.0)	99.9 (97.1~102.8)
	105 週	98.15 (96.6~99.7)	96.38 (95.1~97.7)				99.8 (95.75~104.0)
無機リン (mmol/L)	53 週	1.266 (1.12~1.41)				1.460 (1.28~1.83)	1.325 (1.07~1.64)
	78 週	1.164 (1.00~1.40)				1.445 (1.21~1.84)	1.290 (1.08~1.77)
カルシウム (mmol/L)	105 週	2.664 (2.55~2.81)				2.758 (2.72~2.84)	2.75 (2.62~2.88)
性 別	検査 時期	雌					背景データ
投与量(ppm)		0	5	75	1000	2000	
総蛋白 (g/L)	13 週	70.34 (66.68~74.45)			74.33 (72.03~76.20)	73.69 (68.32~78.79)	69.60 a (64.53~78.08)
	105 週	70.94 (62.41~75.92)		76.40 (71.05~80.40)			74.54 (68.01~83.63)
アルブミン (g/L)	13 週	38.38 (36.00~37.53)			40.68 (38.94~42.63)	40.31 (37.98~42.84)	39.06 (36.20~42.47)
	27 週	39.30 (37.67~40.32)			40.96 (38.93~42.63)	40.91 (38.97~42.19)	40.05 (37.44~42.85)
グロブリン (g/L)	105 週	32.79 (27.78~38.47)		38.42 (33.30~50.77)			35.14 (29.17~43.48)
コレステロール (mmol/L)	27 週	1.852 (1.19~2.64)	2.367 (1.77~2.78)	2.417 (1.73~3.00)	2.452 (1.85~2.99)	2.583 (2.25~2.99)	2.358 (1.35~2.92)b
リン脂質 (mmol/L)	27 週	2.014 (1.73~2.44)	2.418 (1.84~2.91)	2.516 (2.04~2.98)	2.572 (2.01~3.305)	2.661 (2.31~3.19)	2.356 (1.73~2.73)b
ナトリウム (mmol/L)	13 週	144.6 (143.5~146.3)		143.0 (142.1~144.5)		143.1 (141.7~143.8)	142.5 (139.7~145.2)
	27 週	145.7 (143.9~148.6)	143.8 (142.5~144.6)	143.7 (142.1~144.9)			143.3 (141.9~145.4)
	53 週	143.5 (141.9~145.0)		141.7 (139.9~143.7)	141.8 (139.7~144.7)	142.0 (140.4~143.6)	142.5 (140.4~145.4)
塩素 (mmol/L)	27 週	102.2 (101.0~104.1)	100.8 (98.5~102.4)				100.1 (97.7~102.3)
	105 週	97.97 (92.0~101.1)				94.25 (86.2~98.5)	98.15 (94.10~102.5)
無機リン (mmol/L)	27 週	1.176 (0.847~1.390)				1.334 (1.090~1.650)	1.175 (0.880~1.450)
	53 週	1.177 (1.02~1.45)	0.907 (0.70~1.08)				1.04 (0.73~1.46)
	78 週	0.986 (0.72~1.19)			1.200 (1.08~1.30)	1.217 (0.98~1.40)	1.215 (0.92~1.54)
GOT (U/L)	13 週	65.01 (52.7~93.3)			52.79 (46.1~66.1)		53.9 (42.4~83.0)

上段：平均値、 下段：測定値範囲（最小値~最大値）

背景データ：1991年2月~1993年1月（雄：13週 n=250、27週 n=40、53週 n=28、78週 n=67、105週 n=67、雌：

13週 n=268、27週 n=40、53週 n=29、78週 n=68、105週 n=68）

a：背景データの中央値

b：雌のコレステロールおよびリン脂質の背景データ例数は10例

尿検査；臨床検査用動物を用いて、血液学的検査と同時期に各群雌雄 10 匹（検査用動物が不足した場合には発がん性試験群の動物より補充し 1 群 10 匹とした）について、一夜尿を採取し、以下の項目を測定した。

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

対照群と比べ、統計学的に有意差のみられた項目を表 8 に示す。

検体投与の影響はみられなかった。

尿量、尿比重、尿 pH に対照群との比較で有意な差がみられたが、いずれも散発的な変動であり、測定値はいずれも対照群あるいは背景データの範囲内（表 9）にあったことから、検体投与に関連しない変化と考えられた。

表 8. 尿検査

性別	検査 投与量(ppm)	雄				雌			
		5	75	1000	2000	5	75	1000	2000
尿量	105 週		++ 164						
尿比重	13 週		++ 101			-- 99			
	78 週						↓↓-99		
	105 週	↓↓ 99				-- 99			
尿 pH	27 週			↓↓ 96					
	78 週								++ 107

統計解析：Lepage の検定 ↓↓：P<0.01

Jonckheere の検定 ++-；P<0.01（+は増加傾向，-は減少傾向を示す）

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

表 9. 測定値と背景データ

性別	検査 投与量(ppm)	検査 時期	雄				雌				
			0	75	1000	背景データ	0	75	1000	2000	背景データ
尿量 (mL)		105 週	6.43 (3.1~ 10.4)	10.54 (6.0~ 13.9)		7.50 a (1.80~ 13.70)					
尿比重		13 週	1.033 (1.020~ 1.046)	1.045 (1.038~ 1.055)		1.040 (1.027~ 1.059)	1.041 (1.030~ 1.049)	1.031 (1.019~ 1.046)			1.037 a (1.025~ 1.064)
		78 週					1.032 (1.023~ 1.042)		1.023 (1.018~ 1.028)		1.027 (1.020~ 1.039)
		105 週					1.031 (1.022~ 1.052)	1.021 (1.013~ 1.034)			1.027 (1.020~ 1.039)
pH		27 週	6.8 (6.5~7.0)		6.5 (6.5)	6.5 (6.0~7.0)					
		78 週					6.15 (5.5~6.5)			6.6 (6.0~7.0)	6.6 (6.0~7.0)

上段：平均値、 下段：測定値範囲（最小値~最大値）

背景データ：1991 年 2 月~1993 年 1 月（雄：13 週 n=180、27 週 n=30、78 週 n=56、105 週 n=56、雌：13 週 n=199、78 週 n=58、105 週 n=58）

a：背景データの中央値

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

眼科検査；試験開始前、6、12、18 および 24 か月時に対照群および 2000 ppm 群の動物を対象として実施した。雌の 5、75 および 1000 ppm 群についても 24 か月時に検査を実施した。

毎日実施した一般状態の観察において、雌では、眼球の濁りあるいは不透明が対照群よりも投与群で多くの動物に観察されたため、投与終了時（24 か月）の検査では、雌については対照群ならびに全投与群を対象に眼科検査を実施した。表 10 に示すように、眼の滲出物、眼球の変色および瞳孔反応の低下が観察されたが、これら所見の発動物数は低く、検体投与に起因した変化はみられなかった。

表 10. 投与終了時の眼科検査所見

性 別	雄		雌				
	0	2000	0	5	75	1000	2000
投与量 (ppm)							
検査動物数	27	26	29	33	36	34	33
滲出物	1	2	0	1	1	3	1
眼球の変色	10	7	3	4	8	5	5
瞳孔反応低下	7	5	3	1	4	4	5
異常なし	16	18	26	28	27	26	27

統計解析実施せず

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

肝臓、腎臓、脳、精巣、卵巣、副腎および脾臓

対照群と比べ統計学的に有意差のみられた項目を表 11 に示す。

105 週時屠殺では、2000 ppm 群雄で肝臓の重量および体重比に増加が認められた。

53 週時の中間屠殺では、2000 ppm 群雌雄で腎臓の体重比に増加がみられたが、腎臓重量に影響がなく、最終体重の低値に関連した変化であり、また、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体投与に起因した変化ではないと考えられた。なお、105 週時屠殺では、腎臓の相対重量に差は認められなかった。

[申請者注]：

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

表 11. 臓器重量

検査 時期	性 別	雄				雌				
		投与群(ppm)				投与群(ppm)				
		5	75	1000	2000	5	75	1000	2000	
53 週 時	最終体重 ^a	98	94	93	94	106	98	91	82	
	腎臓 ^a	重量	98	102	103	105	107	95	96	93
		体重比	100	108	110	++ 111	100	97	106	112
	副腎	重量					-- 83			
	脾臓 ^a	重量					123	106	116	104
体重比						115	110	129	++ 126	
105 週 時	最終体重 ^a	96	104	98	101	98	100	95	100	
	肝臓	重量				++ 111				
		体重比				++ 111				

統計解析：Jonckheere の検定 ++ -- ; p<0.01 (+は増加傾向, -は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

a: 参考値として記載した

肉眼的病理検査；中間屠殺群及び発がん性試験群並びに臨床検査用の全動物を対象として実施した。

2000ppm 群雌に斑状の肺および卵巣のう胞が対照群より多く観察された(表 12)。いずれも最終屠殺動物に観察された。斑状の肺は病理組織学的に肺胞の泡沫細胞の集簇であった。〔申請者注〕

その他、観察された肉眼的病理所見には対照群と投与群との間に差はなかった。

表 12. 肉眼的病理所見

性 別	雄					雌				
	投与量(ppm)					投与量(ppm)				
	0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
斑状の肺										
中間屠殺	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡動物	1	1	2	1	0	1	1	0	1	2
最終屠殺	7	1	6	2	3	5	6	8	5	14 ^a
全動物	9	2	3	3	3	6	7	8	6	16 ^{ac}
卵巣のう胞										
死亡動物	-	-	-	-	-	1	1	1	0	0
最終屠殺	-	-	-	-	-	1	0	1	0	9 ^a
全動物	-	-	-	-	-	2	1	2	0	9

統計解析；Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a:p<0.05. (申請者が実施)

統計解析；Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c:p<0.05. (申請者が実施)

病理組織学的検査；53 週時中間屠殺群および発がん性試験群の動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺、肝臓、脾臓、食道、胃、大腸、小腸、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、卵巣、膣、子宮、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、骨髄を含む胸骨、関節を含む大腿骨、大腿筋、皮膚、乳腺、脳、脊髄、末梢神経、視神経を含む眼球、眼窩

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

腺、眼窩外涙腺、肉眼的病変部

〈非腫瘍性病変〉

表 18 に主な非腫瘍性病変を示した。

肝 臓：

投与に関連のある所見として、肝臓の海綿状変性（類洞のう胞状拡張）の発現頻度増加が 1000 および 2000 ppm 群の雄に認められた(表 13)。

〔申請者注〕：

表 13. 肝臓の海綿状変性（類洞のう胞状拡張）

性 別	雄					雌				
	0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
投与量(ppm)	0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
53 週時中間屠殺	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
途中死亡	1	1	0	3	4	0	0	0	0	0
最終屠殺	2	2	2	7	10 ^{bd}	2	1	0	0	0
全動物	3	3	2	10 ^{tc}	14 ^{++bd}	2	1	0	0	0

統計解析：Peto 検定(全動物のみ) 二群間の比較、+ ; p<0.05, ++ ; p<0.01.

Fisher の正確確率検定（両側検定）、b ; p<0.01（申請者が実施）

Fisher の正確確率検定（片側検定）、c ; p<0.05, d ; p<0.01（申請者が実施）

腎 臓：

2000 ppm 群雄に慢性進行性腎症が高頻度でみられた（表 14）が、発現率は背景データの範囲内であった。

〔申請者注〕：

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

表 14. 腎の慢性進行性腎症 (雄)

投与量(ppm)	0	5	75	1000	2000	背景データ [#] (n=749、10 試験)
検査動物数	60	60	60	60	60	
53 週時中間屠殺	5	4	2	6	8	
途中死亡	14	16	12	14	20	
最終屠殺	20	20	23	19	21	
全動物 (%)	39 (65.0)	40 (66.7)	37 (61.7)	39 (65.0)	49 ^c (81.7)	

統計解析：Peto 検定(全動物のみ)二群間の比較、+；p<0.05.

Fisher の正確確率検定 (両側検定)、有意差なし (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c；p<0.05. (申請者が実施)

#；1984 年 11 月～1990 年 1 月に実施した試験

肺：

雌の 1000 および 2000 ppm 群で、肺胞の泡沫細胞集簇が高頻度でみられた(表 15)。

発現率は背景データの範囲内にあり、検体投与の影響ではないと考えられる。

[申請者注]：

表 15. 肺胞の泡沫細胞集簇 (雌)

投与量(ppm)	0	5	75	1000	2000	背景データ [#] (n=749、10 試験)
検査動物数	60	60	60	60	59	
53 週時中間屠殺	1	1	0	5	5	
途中死亡	8	5	4	9	7	
最終屠殺	9	9	12	12	14	
全動物 (%)	18 (30.6)	15 (25.0)	16 (26.7)	26 (43.3)	26 (43.3)	

統計解析：Peto の検定 (全動物) 二群間の比較で有意差なし

Fisher の正確確率検定 (両側検定) で有意差なし (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定) で有意差なし (申請者が実施)

#；1984 年 11 月～1990 年 1 月に実施した試験

その他、観察された非腫瘍性病変は、それらの発現頻度および分布から検体投与との関連性を示唆するものはなかった。

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

〈腫瘍性病変〉

表 19 に認められた全ての腫瘍性病変を示した。

雌の 2000 ppm 群で乳腺の線維腺腫の発現頻度が有意に増加したが、背景データの範囲内にあった (表 16)。乳腺の良性および悪性腫瘍の合計発現頻度にも、同様に統計学的有意差がみられた (表 17)。悪性腫瘍である「癌」および「癌肉腫」の合計には、対照群と投与群との間に統計学的有意差はみられなかった (表 17)。

[申請者注] :

表 16. 乳腺の線維腺腫 (雌)

投与量(ppm)	0	5	75	1000	2000	背景データ# (n=749、10 試験)
全検査動物数	60	60	60	60	60	
53 週時中間屠殺	0	0	0	0	0	
途中死亡	10	9	6	10	13 ^S	
最終屠殺	5	9	9	8	14	
全動物 (%)	15 (25.0)	18 (30.0)	15 (25.0)	18 (30.0)	27 ^{++ac} (45.0)	

統計解析: Peto の検定(全動物のみ)二群間の比較、 ++; p<0.01.

Fisher の正確確率検定 (両側検定)、 a; p<0.05. (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、 c; p<0.05. (申請者が実施)

S: 53 週時中間屠殺群の途中死亡動物 1 例 (試験 48 週に切迫屠殺) を含む

#; 1984 年 11 月~1990 年 1 月に実施した試験

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

表 17. 乳腺における良性および悪性腫瘍の発生動物数(雌)－発がん性試験群

投与量 (ppm)	0	5	75	1000	2000
発がん試験群の検査動物数	50	50	50	50	50
乳腺の良性腫瘍 a					
途中死亡動物	11/22	10/18	6/14	10/19	12/18
最終屠殺動物	7/28	15/32	16/36	14/31	20 **/32
全動物	18/50	25/50	22/50	24/50	32**/50
乳腺の悪性腫瘍 b					
途中死亡動物	1/22	2/18	3/14	4/19	1/18
最終屠殺動物	2/28	1/32	1/36	1/31	3/32
全動物	3/50	3/50	4/50	5/50	4/50
良性および悪性腫瘍の合計					
途中死亡動物	12/22	12/18	9/14	14/19	13/18
最終屠殺動物	9/28	16/32	17/36	15/31	23**/32
全動物	21/50	28/50	26/50	29/50	36**/50

統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）**p<0.01 （申請者が実施）

a：良性腫瘍には「腺腫」「線維腺腫」「線維腫」「導管の乳頭腫」を含む

b：悪性腫瘍には「癌」および「癌肉腫」を含む

その他に認められた腫瘍の発現には対照群と投与群との間に差異はなく、投与との関連性を示唆する所見は認められなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する 24 か月間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験の影響として、1000 および 2000 ppm 群の雄でプロトンピン時間の延長、2000 ppm 群雄で肝臓重量および相対重量の増加がみられ、組織学的所見として 1000 および 2000 ppm 群雄で肝臓の海綿状変性、並びに 2500 ppm 群の雄で慢性進行性腎症の発生頻度に増加が認められた。

2000ppm 群の雌で乳腺線維腺腫の発現頻度に増加がみられた。

これらのことより、無毒性量は雌雄とも 75 ppm（雄 2.70mg/kg/日、雌 3.22mg/kg/日）であると判断される。

〔申請者注〕：

これらのことから、本試験における無毒性量は、雄では 75 ppm（2.70mg/kg/日）、雌では 1000 ppm（41.2mg/kg/日）であると判断される。

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

表 18-1. 主な非腫瘍性病変(1)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
	所見 / 検査動物数		10	9 ^e	9 ^e	10	9 ^e	9 ^e	10	10	10	9 ^e
53週中間屠殺動物	皮膚	びらん	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
	脾臓	ヘモジデリン沈着	0	0	2	0	0	5	5	6	4	6
		髄外造血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		骨化生	0	3	0	0	0	2	0	0	0	0
		肺胞 泡沫細胞集簇	1	2	2	0	0	1	1	0	5	5
	心臓	心筋線維化	3	1	5	2	0	0	0	0	0	0
		器質化壊死	0	2	1	1	1	1	0	0	0	1
	肝臓	炎症性細胞浸潤	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ球・組織球浸潤	2	0	2	0	0	1	0	1	0	2
		脂肪変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		壊死	2	5	1	2	5	0	0	0	0	0
		肝内胆管 胆管線維化	0	2	0	0	0	2	1	2	0	0
		肝細胞壊死	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓 (外分泌)	萎縮	3	2	2	2	3	1	1	5	1	1
		過形成	2	1	1	3	3	0	0	0	0	0
		膵管増生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	慢性進行性腎症	5	4	2	6	8	1	4	1	1	2
		梗塞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		石灰沈着	0	0	0	0	0	9	9	9	10	9
		腎盂拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂慢性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	前立腺	化膿性炎症	2	0	0	0	0	-	-	-	-	-
		急性炎症	0	0	1	1	0	-	-	-	-	-
		炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
	精巣	精細管萎縮	3	2	1	2	1	-	-	-	-	-
		精細管石灰沈着	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
ライディット細胞過形成		0	0	0	1	0	-	-	-	-	-	
子宮	拡張	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0	
卵巣	萎縮	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
下垂体	過形成	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	
副腎	類洞のう胞状拡張	0	0	0	0	0	2	5	2	2	1	
	皮質脂肪化	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	
	皮質過形成	3	0	1	1	3	0	0	0	0	0	
	皮質肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
甲状腺	濾胞拡張	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	C-細胞過形成	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
胸腺	萎縮	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0	
水晶体	混濁	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定)、有意差なし (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、有意差なし (申請者が実施)

e: 53 週中間屠殺群の死亡動物は途中死亡・切迫屠殺動物の表に含めた

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

表 18-2. 主な非腫瘍性病変(2)

検査 時期	性 別		雄					雌				
			投 与 群 (ppm)					投 与 群 (ppm)				
	所 見 / 検査動物数		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
途 中 死 ・ 切 迫 屠 殺 動 物			24	24 ^e	25 ^e	25	28 ^e	23 ^e	18	14	19	19 ^e
	皮膚	表皮性のう胞	2	5	0	2	2	0	0	0	0	0
		潰瘍	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		びらん	0	1	2	0	0	1	0	0	0	0
		肉芽	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		棘細胞増生	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0
	骨髓	細胞増生	1	0	2	2	0	1	1	1	1	0
	脾臓	ヘモジデリン沈着	2	0	4	2	1	5	1	2	4	2
		細胞低形成	3	1	0	1	5	0	0	0	0	0
		髄外造血	5	0 ^{ac}	4	6	4	3	1	2	3	2
	リンパ節	慢性反応性過形成	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
		肥満細胞増生	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	骨格筋	筋変性	9	4	7	8	10	1	1	1	2	2
	骨	線維性骨異栄養症	0	2	0	1	1	0	0	0	0	1
	肺	浮腫	1	1	2	1	2	1	2	0	1	0
		出血	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		間質性肺炎	1	2	0	1	0	0	1	0	0	0
		骨化生	0	1	0	2	0	2	0	0	0	0
		肺胞 泡沫細胞集簇	7	2	3	1 ^{ac}	1 ^{ac}	8	5	4	9	7
	心臓	心筋線維化を伴う炎症	15	16	10	14	21	2	6	2	5	2
		心筋線維化	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0
		器質化壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	大動脈	石灰沈着	3	2	1	2	2	0	1	0	1	1
	肝臓	類洞のう胞状拡張 (海綿状変性)	1	1	0	3	4	0	0	0	0	0
		胆管のう胞	0	0	0	0	0	1	4	0	1	1
		リンパ球・組織球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
脂肪変性		4	2	0	3	0 ^{ac}	1	3	0	3	5	
新しい壊死		6	2	5	7	11	5	5	1	4	6	
細胞小増殖巣		2	0	2	3	2	2	0	1	1	2	
肝内胆管 胆管線維化		3	6	4	3	1	1	1	1	1	1	
肝細胞脂肪化		1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
膵臓 (外分泌)	萎縮	8	0 ^{bd}	4	6	13	1	1	2	5	6 ^{ac}	
	過形成	4	2	2	3	3	0	1	0	0	0	
	膵管増生	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
胃	前胃 潰瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	
	腺胃 石灰沈着	3	2	0	2	2	0	0	1	2	2	
腎臓	のう胞	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
	慢性進行性腎症	14	16	12	14	20	6	6	1	7	6	
	梗塞	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
	石灰沈着	0	0	0	0	0	18	18	13	19	18	
	腎盂拡張	2	1	1	2	1	2	0	0	0	0	
	腎盂慢性炎症	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	
膀胱	慢性炎症	1	4	1	0	0	0	1	0	0	0	

統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）、a : p<0.05、b : p<0.01。（申請者が実施）

Fisher の正確確率検定（片側検定）、c : p<0.05、d : p<0.01。（申請者が実施）

e : 53 週中間屠殺群の死亡動物を含む。

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

表 18-3. 主な非腫瘍性病変(3)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
	所 見 / 検査動物数		24	24 ^c	25 ^c	25	28 ^c	23 ^c	18	14	19	19 ^c
途 中 死 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	前立腺	化膿性炎症	6	7	4	7	3	-	-	-	-	-
		急性炎症	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
		慢性炎症	2	0	2	3	0	-	-	-	-	-
		炎症性細胞浸潤	2	1	1	0	1	-	-	-	-	-
	精巣	精細管萎縮	4	12 ^{ac}	5	8	4	-	-	-	-	-
		精細管石灰沈着	0	0	2	2	0	-	-	-	-	-
		ライディル細胞過形成	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		血管 多発性動脈炎	1	2	1	0	1	-	-	-	-	-
	子宮	炎症性ポリープ	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
		子宮内膜腺嚢胞状増生	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	卵巣	のう胞	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0
		萎縮	-	-	-	-	-	10	12	6	7	9
		内膜過形成	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
	下垂体	のう胞	1	4	2	2	0	0	0	0	1	0
		類洞拡張	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0
		コレステリン肉芽 過形成	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	3	1	2	1	2	3	1	1	1	
	副腎	類洞のう胞状拡張	1	0	0	2	0	14	12	7	8	9
		脂肪変性	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		皮質脂肪化	3	6	6	4	8	1	2	2	2	1
		皮質過形成	6	2	5	4	6	2	2	0	3	2
		皮質肥大	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0
		髓質過形成	0	1	3	1	2	0	0	0	0	1
	甲状腺	濾泡拡張	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1
		濾泡過形成	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0
		C-細胞過形成	2	1	1	0	1	1	1	1	0	2
	上皮小体	過形成	3	2	1	3	3	0	0	0	0	0
胸腺	出血	2	2	3	2	1	0	2	1	0	0	
	萎縮	14	14	13	19	15	13	7	8	16	10	
脾臓 (ラ氏島)	過形成	1	2	0	0	0	0	0	0	1	0	
末梢神経	神経線維の変性	3	1	3	3	2	2	2	2	4	2	
眼	線維化を伴う炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
角膜	急性炎症	3	0	0	1	3	2	0	1	0	0	
	慢性炎症	1	2	2	3	2	0	0	0	0	0	
網膜	萎縮	2	3	1	1	0	5	3	2	1	2	
水晶体	混濁	4	2	3	3	2	0	3	0	1	2	
涙腺	慢性炎症	2	1	3	3	1	0	0	0	0	0	
	萎縮	4	3	0 ^a	5	1	0	0	0	0	0	
ハダゲ腺	色素沈着	6	2	0 ^b	7	6	1	1	1	3	3	
	萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a: p<0.05、b: p<0.01. (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c: p<0.05、(申請者が実施)

e: 53 週中間屠殺群の死亡動物を含む

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

表 18-4. 主な非腫瘍性病変(4)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
	所 見 / 検 査 動 物 数		26	27	26	25	23	28	32	36	31	32
最 終 屠 殺 動 物	皮膚	表皮性のう胞	3	0	3	1	0	0	0	0	0	0
		潰瘍	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		びらん	1	1	2	0	0	0	1	1	2	0
		肉芽	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		棘細胞増生	1	0	2	1	1	0	0	2	1	0
	乳腺	導管の拡張	0	0	0	1	0	0	0	0	2	2
	骨髄	細胞増生	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓	ヘモジデリン沈着	1	0	1	1	1	6	3	5	6	7
		髄外造血	1	0	0	0	2	1	2	0	1	1
	リンパ節	のう胞状拡張	1	3	0	2	2	0	1	1	3	2
		慢性反応性過形成	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0
		うっ血	1	0	0	0	0	1	0	0	2	1
		肥満細胞増生	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	骨格筋	筋変性	14	13	10	11	8	5	4	6	1	7
	肺	出血	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0
		間質性肺炎	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		骨化生	0	6 ^{ac}	1	2	1	0	1	0	0	0
		肺胞 泡沫細胞集簇	6	12	6	10	9	9	9	12	12	14
	心臓	心筋線維化を伴う炎症	22	22	21	17	18	7	5	9	3	7
	肝臓	類洞のう胞状拡張 (海綿状変性)	2	2	2	7	10 ^{bd}	2	1	0	0	0
胆管のう胞		2	0	0	3	1	4	4	6	4	5	
脂肪変性		1	0	0	1	1	0	3	3	0	0	
新しい壊死		1	2	0	0	0	0	1	0	0	1	
細胞小増殖巣		16	12	17	12	11	12	2 ^{bc}	10	6	8	
肝内胆管 胆管線維化		5	2	6	3	3	8	3	6	7	2 ^{ac}	
肝細胞脂肪化		0	0	1	0	0	0	1	0	1	1	
膵臓 (外分泌)	萎縮	8	12	5	12	6	11	6	12	10	8	
	過形成	7	7	8	6	5	1	1	5	4	2	
	膵管増生	0	0	1	0	0	2	1	2	1	1	
胃	前胃 潰瘍	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
腎臓	のう胞	1	0	0	1	1	1	1	2	0	0	
	慢性進行性腎症	20	20	23	19	21	12	12	19	8	16	
	梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	石灰沈着	0	0	0	0	0	27	32	34	31	31	
	腎盂 拡張	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	
	腎盂 慢性炎症	2	3	2	3	0	1	1	1	1	2	
膀胱	慢性炎症	0	4	1	2	0	0	0	0	0	0	
前立腺	化膿性炎症	11	7	3 ^{ac}	6	3 ^{ac}	-	-	-	-	-	
	急性炎症	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
	慢性炎症	2	3	1	3	2	-	-	-	-	-	
	炎症性細胞浸潤	4	3	4	4	1	-	-	-	-	-	

統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a :p<0.05、b :p<0.01。(申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c :p<0.05、d :p<0.01。(申請者が実施)

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

表 18-5. 主な非腫瘍性病変(5)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
	所 見 / 検査動物数		26	27	26	25	23	28	32	36	31	32
最 終 屠 殺 動 物	精巣	精細管萎縮	13	13	8	8	7	-	-	-	-	-
		精細管石灰沈着	4	1	0	1	2	-	-	-	-	-
		ライディット細胞過形成	0	2	2	0	1	-	-	-	-	-
		血管 多発性動脈炎	1	5	0	1	1	-	-	-	-	-
	子宮	拡張	-	-	-	-	-	2	2	0	2	1
		子宮内膜炎	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		炎症性ポリープ	-	-	-	-	-	2	1	1	2	0
		子宮内膜腺嚢胞状増生	-	-	-	-	-	0	1	1	0	1
	卵巣	のう胞	-	-	-	-	-	1	0	2	0	3
		萎縮	-	-	-	-	-	16	14	25	10	15
		内膜過形成	-	-	-	-	-	0	0	0	0	2
		顆粒膜莢膜増殖	-	-	-	-	-	1	1	4	0	1
	下垂体	のう胞	3	0	6	2	2	1	2	1	1	0
		類洞拡張	1	1	4	0	0	0	0	0	0	1
		コレステリン肉芽	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
		過形成	3	1	4	1	4	5	2	4	7	5
	副腎	類洞のう胞状拡張	0	0	0	0	0	21	24	26	25	20
		脂肪変性	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0
		皮質 のう胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質 脂肪変性	12	14	12	14	10	6	8	8	5	6
皮質 過形成		12	12	12	6	6	2	3	8	3	4	
皮質 肥大		0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	
甲状腺	髓質 過形成	1	0	4	1	0	0	0	1	0	0	
	濾胞拡張	0	1	0	0	1	0	3	2	1	2	
	濾胞過形成	1	2	1	0	2	1	0	1	1	2	
	C-細胞過形成	2	2	1	3	0	3	0	4	0	3	
上皮小体	過形成	1	2	1	0	3	0	0	0	0	0	
胸腺	萎縮	12	13	15	17	17	18	17	24	15	26	
脾臓 (ラ氏島)	過形成	1	2	0	1	1	2	1	2	0	0	
末梢神経	神経線維の変性	7	9	9	11	10	8	10	8	9	6	
眼	慢性炎症	3	0	0	3	1	0	0	0	0	0	
	線維化を伴う炎症	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0	
角膜	急性炎症	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
	慢性炎症	4	0	1	5	0	0	0	0	0	0	
網膜	萎縮	7	7	9	4	5	7	9	9	8	4	
水晶体	混濁	12	13	7	10	8	5	5	8	5	6	
涙腺	慢性炎症	3	7	3	3	1	0	0	0	0	0	
	萎縮	6	2	4	5	3	0	0	0	0	0	
ハダゲ腺	色素沈着	0	2	0	1	0	0	1	4	2	0	
	萎縮	0	2	0	2	1	0	0	0	0	0	
	線維化	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3	

統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定)、有意差なし (申請者が実施)
Fisher の正確確率検定 (片側検定)、有意差なし (申請者が実施)

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

表 18-6. 主な非腫瘍性病変(6)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
	所 見 / 検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全 動 物	皮膚	表皮性のう胞	5	5	3	3	2	0	0	0	0	0
		潰瘍	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0
		びらん	1	2	4	2	0	1	1	1	2	0
		棘細胞増生	2	1	2	2	1	0	1	2	1	0
	乳腺	導管拡張	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2
	骨髄	細胞増生	1	0	2	3	0	1	1	1	2	0
	脾臓	ヘモジドリン沈着	3	0	7	3	2	16	9	13	14	15
		細胞低形成	3	1	0	1	5	0	0	0	0	0
		髓外造血	6	0 ^{ac}	4	6	6	4	3	2	4	3
	リンパ節	のう胞状拡張	1	3	0	2	2	0	1	1	3	2
		慢性反応性過形成	2	1	2	0	1	0	0	0	0	0
		うっ血	1	1	0	1	0	1	0	0	2	2
		肥満細胞増生	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0
	骨格筋	筋変性	23	17	17	19	18	6	5	7	3	9
	骨	線維性骨異栄養症	0	2	0	1	1	0	0	0	0	1
	肺	浮腫	1	1	2	1	2	1	2	0	1	0
		出血	1	0	1	0	0	0	2	3	0	0
		間質性肺炎	3	2	0	1	0	0	1	0	0	0
		骨化生	0	10 ^{bd}	1	4	1	4	1	0	0	0
肺胞 泡沫細胞集簇		14	16	11	11	10	18	15	16	26	26	
心臓	心筋線維化を伴う炎症	37	38	31	31	39	9	11	11	8	9	
	心筋線維化	3	2	7	3	1	0	0	0	0	0	
	器質化壊死	0	2	1	1	1	1	0	0	1	1	
大動脈	石灰沈着	3	2	1	2	2	0	1	0	1	1	
肝臓	類洞のう胞状拡張 (海綿状変性)	3	3	2	10 ^{tc}	14 ^{++bd}	2	1	0	0	0	
	胆管のう胞	2	0	0	3	1	5	8	6	5	6	
	炎症性細胞浸潤	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0	
	リンパ球・組織球浸潤	2	0	3	0	0	1	0	1	0	2	
	脂肪変性	5	2	0	4	1	2	6	3	3	5	
	壊死	2	5	1	2	5	0	0	0	0	0	
	新しい壊死	7	4	5	7	11	5	6	1	4	7	
	細胞小増殖巣	18	12	19	15	13	14	2 ^{bd}	11	7	10	
	肝内胆管 胆管線維化	8	10	10	6	4	11	5	9	8	3 ^{ac}	
肝細胞脂肪化	1	0	1	0	0	0	1	0	2	1		
膵臓 (外分泌)	萎縮	19	14	11	20	22	13	8	19	16	15	
	過形成	13	10	11	12	11	1	2	5	4	2	
	膵管増生	0	0	2	0	0	2	1	2	1	2	
胃	前胃 潰瘍	0	1	0	0	0	1	0	0	0	3	
	腺胃 石灰沈着	3	2	0	2	2	0	0	1	2	2	
腎臓	のう胞	1	0	0	2	1	1	1	2	1	0	
	慢性進行性腎症	39	40	37	39	49 ^{tc}	19	22	21	16	24	
	梗塞	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	
	石灰沈着	0	0	0	0	0	54	59	56	60 ^a	58	
	腎盂 拡張	3	1	2	3	2	2	1	0	1	0	
	腎盂 慢性炎症	3	4	3	3	1	2	1	1	1	2	

統計解析: Peto の検定 (全動物のみ) 二群間の比較、+ : p<0.05、++ : p<0.01

Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a : p<0.05, b : p<0.01 (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c : p<0.05, d : p<0.01 (申請者が実施)

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

表 18-7. 主な非腫瘍性病変(7)

検査 時期	性 別		雄					雌					
	投 与 群 (ppm)		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000	
	所 見 / 検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全 動 物	膀胱	慢性炎症	1	8 ^a	2	2	0	0	1	0	0	0	
		前立腺	化膿性炎症	19	14	7 ^{ac}	13	6 ^{bd}	-	-	-	-	-
			急性炎症	0	0	1	1	2	-	-	-	-	-
			慢性炎症	4	3	3	6	2	-	-	-	-	-
	炎症性細胞浸潤		6	4	5	5	2	-	-	-	-	-	
	精巣	精細管萎縮	20	27	14	18	12	-	-	-	-	-	
		精細管石灰沈着	5	1	2	3	2	-	-	-	-	-	
		ライディット細胞過形成	0	3	2	1	1	-	-	-	-	-	
		血管 多発性動脈炎	2	7	1	1	2	-	-	-	-	-	
	子宮	拡張	-	-	-	-	-	3	3	0	2	1	
		子宮内膜炎	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	
		炎症性ポリープ	-	-	-	-	-	2	2	1	2	1	
		子宮内膜腺嚢胞状増生	-	-	-	-	-	0	2	1	0	1	
	卵巣	のう胞	-	-	-	-	-	2	1	2	0	3	
		萎縮	-	-	-	-	-	27	26	31	17	24	
		内膜過形成	-	-	-	-	-	1	0	0	1	2	
		顆粒膜莖膜増殖	-	-	-	-	-	1	1	4	0	1	
	下垂体	のう胞	4	4	8	4	2	1	2	1	2	0	
		類洞拡張	1	3	4	1	0	0	0	0	0	1	
		コレステリン肉芽	0	4	0	2	0	0	0	0	0	0	
		過形成	5	4	6	4	5	7	5	6	8	6	
	副腎	類洞のう胞状拡張	1	0	0	2	0	37	41	35	35	30	
		脂肪変性	0	0	1	0	0	1	2	0	1	0	
		皮質 のう胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		皮質 脂肪変性	15	20	19	18	18	8	10	10	7	8	
		皮質 過形成	21	14	18	11 ^c	15	4	5	8	6	6	
		皮質 肥大	0	0	1	1	3	0	0	1	1	0	
甲状腺	髓質 過形成	1	1	7	2	2	0	0	1	0	1		
	濾胞拡張	1	2	1	0	2	2	3	2	1	3		
	濾胞過形成	1	2	2	1	2	1	0	1	2	2		
上皮小体	C-細胞過形成	4	4	2	3	1	4	1	5	0	5		
	過形成	4	4	2	3	6	0	0	0	0	0		
胸腺	出血	2	2	3	2	1	0	2	1	0	0		
	萎縮	27	27	28	37	32	32	25	32	32	36		
脾臓 (ラ氏島)	過形成	2	4	0	1	1	2	1	2	1	0		
末梢神経	神経線維の変性	10	10	12	14	12	10	12	10	13	8		
眼	慢性炎症	3	0	0	3	1	0	0	0	0	0		
	線維化を伴う炎症	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0		
角膜	急性炎症	3	0	0	1	4	2	1	1	0	0		
	慢性炎症	5	2	3	8	2	0	0	0	0	0		
網膜	萎縮	9	10	10	5	5	12	12	11	9	6		
水晶体	混濁	16	15	10	13	10	5	8	9	6	8		
涙腺	慢性炎症	5	8	6	6	2	0	0	0	0	0		
	萎縮	10	5	4	10	5	0	0	0	0	0		
ハート腺	色素沈着	6	4	0 ^a	8	6	1	2	5	5	3		
	萎縮	0	2	1	2	1	0	0	0	0	0		
	線維化	0	0	0	0	0	1	0	1	0	3		

統計解析: Peto の検定 (全動物のみ) 二群間の比較、有意差なし

Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a : p<0.05, b: p<0.01 (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c : p<0.05, d : p<0.01 (申請者が実施)

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

表 19-1. 腫瘍性病変(1) 53 週中間屠殺

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
53 週	所 見 / 検査動物数		10	9 ^e	9 ^e	10	9 ^e	9 ^e	10	10	10	9 ^e
	乳腺	線維腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腎臓	脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）、有意差なし（申請者が実施）

Fisher の正確確率検定（片側検定）、有意差なし（申請者が実施）

e：53 週中間屠殺群の死亡動物は途中死亡・切迫屠殺動物の表に含めた。

表 19-2. 腫瘍性病変(2)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	所 見 / 検査動物数		24	24 ^e	25 ^e	25	28 ^e	23 ^e	18	14	19	19 ^e
	原発部位不明	肉腫(M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		線維腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮下組織	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	4	10	9	5	8	3	1	1	0	0
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経鞘腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		乳腺	癌 (M)	1	0	0	0	0	0	2	3 ^a	4 ^a
	腺腫 (B)		0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
	線維腫 (B)		0	0	0	0	0	1	2	1	0	0
	癌肉腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維腺腫 (B)		1	0	0	0	1	10	9	6	10	13
	リンパ系組織	悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
	造血系組織	悪性肥満細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ性白血病(M)	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0
	連結系組織	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		骨	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	神経鞘腫 (B)	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	口	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	良性肝細胞腫(B)	0	1	1	1	1	0	0	0	1	0
		肝細胞癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0
膵臓 (外分泌)	腺腫 (B)	2	3	0	0	2	0	0	0	0	0	
腎臓	脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）、a :p<0.05、（申請者が実施）

Fisher の正確確率検定（片側検定）、有意差なし（申請者が実施）

e：53 週中間屠殺群の死亡動物を含む

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

表 19-3. 腫瘍性病変(3)

検査時期	性別 投与群 (ppm)		雄					雌				
			0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
	所見 / 検査動物数		24	24 ^e	25 ^e	25	28 ^e	23 ^e	18	14	19	19 ^e
途中死亡・ 切迫屠殺動物	精巣	良性間細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		良性中皮腫 (B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		ライディット細胞の 良性間細胞腫(B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	膣	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	子宮	組織球性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	卵巣	良性顆粒膜-莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	下垂体	腺腫(B)	9	3	7	5	8	8	6	3	6	12
	副腎	皮質 腺腫 (B)	0	1	2	1	1	0	0	0	0	1
		髓質 良性褐色細胞腫(B)	2	1	2	4	1	0	0	0	0	1
		髓質 悪性褐色細胞腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	腺腫 (B)	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0
		C-細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	2	0	0	0
	胸腺	良性胸腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脾臓 (ラ氏島)	癌 (M)	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		腺腫(B)	3	2	0	3	1	1	1	0	0	1
	末梢神経	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	大脳髄膜	良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	腹膜	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
悪性中皮腫 (M)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
尾	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
最終屠殺動物	所見 / 検査動物数		26	27	26	25	23	28	32	36	31	32
	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	3	1	1	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下組織	分類不能な肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	4	3	3	5	3	0	4	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0
		脂肪腫 (B)	1	1	2	0	0	1	0	2	1	0
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	1	1	3
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	6	6	5	4
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0
		線維腺腫 (B)	0	3	1	1	0	5	9	9	8	14
		導管の乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸管膜リンパ節	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓	神経鞘腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
肺	癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	

統計解析：Fisher の正確確率検定 (両側検定) 、有意差なし (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定) 、有意差なし (申請者が実施)

e : 53 週中間屠殺群の死亡動物を含む

表 19-4. 腫瘍性病変(4)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
	所 見 / 検査動物数		26	27	26	25	23	28	32	36	31	32
最 終 屠 殺 動 物	肝臓	良性肝細胞腫(B)	1	2	2	0	1	0	1	0	0	1
		肝細胞癌(M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1
		悪性カルチノイド腫瘍(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	膵臓(外分泌)	腺腫(B)	2	3	4	6	5	0	0	0	0	0
	腎臓	移行上皮癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	膀胱	移行上皮乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	前立腺	腺腫(B)	0	0	2	0	0	-	-	-	-	-
	精巣	良性間細胞腫(B)	1	0	1	2	1	-	-	-	-	-
		悪性間細胞腫(M)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		悪性中皮腫(M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	子宮	癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	卵巣	良性顆粒膜-莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	1	1	1	0	1
	下垂体	腺腫(B)	9	13	11	6	5	12	14	19	10	10
	副腎	皮質 癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮質 腺腫(B)	3	0	0	1	1	0	0	1	1	1
骨髓脂肪腫(B)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
髄質 良性褐色細胞腫(B)		0	3	4	2	1	0	0	0	0	0	
髄質 悪性褐色細胞腫(B)		1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
髄質 神経節細胞腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	腺腫(B)	0	1	0	1	2	1	0	1	0	1	
	C-細胞腺腫(B)	2	2	3	1	1	5	2	3	2	3	
	C-細胞癌(M)	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	
	のう胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
胸腺	扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	良性胸腺腫(B)	1	0	0	0	1	1	0	0	2	0	
膵臓	癌(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
(ラ氏島)	腺腫(B)	5	3	3	3	2	2	2	2	1	2	
末梢神経	神経鞘腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
大脳髄膜	良性顆粒細胞腫(B)	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	
脳	悪性星状細胞膠腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
腹膜	組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	

統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定) 、有意差なし (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定) 、有意差なし (申請者が実施)

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

表 19-5. 腫瘍性病変(5)

検査 時期	性 別		雄					雌						
	投 与 群 (ppm)		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000		
	所 見	／ 検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60		
全	原発部位不明	肉腫(M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
動	皮膚	角化棘細胞腫 (B)	3	1	1	0	2	0	0	0	0	1		
		線維腫 (B)	2	1	0	2	1	0	0	0	0	0		
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
		皮下組織	分類不能な肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
物	皮下組織	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
		線維腫 (B)	8	13	12	10	11	3	5	1	0	8		
		線維肉腫 (M)	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0		
		脂肪腫 (B)	1	2	3	1	0	1	1	2	1	0		
		脂肪肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		血管腫 (B)	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0		
		血管肉腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0		
		神経鞘腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
		乳腺	乳腺	癌 (M)	1	0	0	0	0	2	3	4	5	4
				腺腫 (B)	0	0	0	0	0	3	7	6	6	5
				線維腫 (B)	0	0	0	1	0	1	2	3	1	0
				癌肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
				線維腺腫 (B)	2	3	1	1	1	15	18	15	18	27 ^{++ac}
導管の乳頭腫 (B)	0			0	0	0	0	0	0	0	0	1		
リンパ	網内系組織	悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0			
造血系組織	造血系組織	悪性肥満細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
		リンパ性白血病(M)	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0		
脾臓	血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0			
リンパ節	血管腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0			
腸管膜リンパ節	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0			
連結系組織	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0			
骨	骨	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
		骨腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
心臓	神経鞘腫 (B)	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0			
肺	癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0			
口	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0			
肝臓	肝臓	良性肝細胞腫(B)	1	3	3	1	2	0	1	0	1	1		
		肝細胞癌(M)	0	0	1	0	2	0	0	0	2	0		
		悪性カルチノイド腫瘍(M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0		
膵臓 (外分泌)	膵臓 (外分泌)	腺腫 (B)	4	6	4	6	7	0	0	0	0	0		
腎臓	腎臓	移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0		
		脂肪肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
		癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
膀胱	膀胱	移行上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		

統計解析：Petoの検定（全動物のみ）二群間の比較、⁺⁺：p<0.01

Fisherの正確確率検定（両側検定）、a：p<0.05。（申請者が実施）

Fisherの正確確率検定（片側検定）、c：p<0.05。（申請者が実施）

表 19-6. 腫瘍性病変(6)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	5	75	1000	2000	0	5	75	1000	2000
	所 見 / 検 査 動 物 数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全	前立腺	腺腫(B)	0	0	2	0	0	-	-	-	-	-
	精巣	良性間細胞腫 (B)	1	0	1	3	1	-	-	-	-	-
		悪性間細胞腫(M)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		良性中皮腫 (B)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-
		悪性中皮腫(M)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		ライディット細胞の 良性間細胞腫(B)	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	陰	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	子宮	癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
		肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		血管腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
組織球性肉腫 (M)		-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
卵巣	良性顆粒膜-莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	2	1	1	0	1	
下垂体	腺腫(B)	18	16	18	11	13	20	20	22	16	22	
副腎	皮質 癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	皮質 腺腫 (B)	3	1	2	2	2	0	0	1	1	2	
	骨髓脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	髓質 良性褐色細胞腫(B)	2	4	6	6	2	0	0	0	0	1	
	髓質 悪性褐色細胞腫(B)	2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	
	髓質 神経節細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	腺腫 (B)	0	2	2	1	3	1	0	1	0	1	
	のう胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	C-細胞腺腫 (B)	2	3	3	2	1	5	4	3	2	3	
	C-細胞癌 (M)	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0	
胸腺	扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	良性胸腺腫 (B)	3	0	0	0	1	1	0	0	2	1	
	悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
	リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
脾臓(ラ氏島)	癌 (M)	1	2	0	0	2	0	0	0	0	0	
	腺腫(B)	8	5	3	6	3	3	3	2	1	3	
末梢神経	神経鞘腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
大脳髄膜	良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	2	1	2	0	0	1	0	0	
脳	悪性星状細胞膠腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
腹膜	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性中皮腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
尾	悪性神経鞘腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
合 [#] 計	検 査 動 物 数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	良 性 腫 瘍 数		61	64	67	59	54	56	64	59	49	72
	悪 性 腫 瘍 数		9	10	7	10	10	8	7	10	14	5
	総 腫 瘍 数		70	74	74	69	64	64	71	69	63	77
	担単発腫瘍動物数		24	20	18	23	25	27	18	20	17	20
	担多発腫瘍動物数		17	22	21	19	16	15	22	22	22	25
総担腫瘍動物数		41	42	39	42	41	42	40	42	39	45	

: 統計解析実施せず

統計解析 : Peto の検定 (全動物のみ) 二群間の比較、有意差なし

Fisher の正確確率検定 (両側検定)、有意差なし (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、有意差なし (申請者が実施)

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

3) マウスを用いた飼料混入投与による 18 か月間反復経口投与発がん性試験

(資料 No.T-21-a)

試験機関 : Ciba-Geigy(スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1994 年 (No.891325)

検体純度 : %

供試動物 : Tif:MAGf マウス、約 4~5 週齢

発がん性群 : 1 群雌雄各 50 匹、衛星群 (血液学的検査用) : 1 群雌雄各 10 匹

投与開始時群平均体重 雄 ; 30.7~32.1g、雌 ; 23.6~24.7g

投与期間 : 78 週間 (雄 ; 1991 年 5 月 6 日投与開始~1992 年 10 月 3 日投与終了)

(雌 ; 1991 年 5 月 6 日投与開始~1992 年 11 月 5 日投与終了)

投与方法 : 検体を 0、10、150、2000 および 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、18 か月間にわたって摂食させた。

投与量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態および死亡率 ; 全ての動物について、一般状態および生死を毎日観察し、触診を含む身体検査を週 1 回実施した。

一般状態あるいは行動に検体投与の影響は認められなかった。

最終屠殺時の生存率を下表に示す。

対照群および投与群の雌雄ともに高い生存率であった。5000ppm 群の雌雄では投与期間終了時の生存率は対照群と比較して高値であった。

表 1. 生存率 (最終屠殺時)

投与量 (ppm)		0	10	150	2000	5000
雄	生存数/供試数	36/50	33/50	39/50	39/50	45*/50
	(%)	(72)	(66)	(78)	(78)	(90)
雌	生存数/供試数	41/50	40/50	46/50	43/50	48/50
	(%)	(82)	(80)	(92)	(86)	(96)

統計解析 : χ^2 検定 * : $p < 0.05$

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

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

主な週の体重変化を表 2 に示す。

5000ppm 群で体重増加抑制がみられ、雄では 8 週より、雌では 21 週より対照群と比較して有意な低値が投与終了時まで認められた。対照群と比較して雄は 5~7% の低値が試験終了までみられた。雌では対照群に比べて 6% (29 週時) ~16% (試験終了時) の低値を示し、より顕著であった。

2000 ppm 以下の投与群雌雄の体重増加には、検体投与による影響はみられなかった。

表 2. 主な週の体重変化

性 別 投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
1 週	100	100	102	100	97	100	101	101	100	↓↓--96
7 週	100	101	102	101	97	100	101	98	103	99
8 週	100	101	102	101	↓↓--95	100	105	103	103	98
13 週	100	101	101	100	↓↓--94	100	102	100	105	97
21 週	100	101	100	100	↓↓--94	100	103	101	104	↓↓--92
25 週	100	100	100	98	↓↓--93	100	103	102	103	↓↓--92
54 週	100	101	100	98	--96	100	104	103	102	↓↓--88
77 週	100	97	96	97	↓↓--93	100	104	99	99	↓↓--84

統計解析：Lepage の検定、↓↓：p<0.01

Jonckheere の検定 --：p<0.01 (-は減少傾向を示す)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの (5 捨 6 入)

摂餌量；投与開始から 13 週間は週に 1 回、その後は 4 週間に 1 回摂餌量を測定した。

また、体重当たりの摂餌量を算出した。

摂餌量に検体投与の影響はみられなかった。

雄の投与群、特に 5000ppm 群で飼料の掻き出しがみられた。この飼料の浪費による値を除外して再計算した結果、投与群の平均値は対照群と同程度であった。

雌の投与群では、飼料の掻き出しはごく少量、あるいはほとんどみられず、また、対照群と各投与群との間に差は認められなかった。

体重当たりの摂餌量について、5000 ppm 群雌雄は体重の低値に伴って体重当たりの摂餌量が高値を示した。

その他の投与群雌雄では、体重当たりの摂餌量に投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量(検体含有量の分析をもとに、補正した値)は、以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	150	2000	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.15	16.1	212	630
	雌	1.08	14.7	196	558

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

血液学的検査；投与開始 53 週後および 78 週後に血液学的検査用動物の各群雌雄 10 匹を対象として（78 週時の検査で検査用動物が不足した場合には、発がん性試験群の動物より補充し、1 群 10 匹とした）、眼窩静脈叢から血液を採取し以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、赤血球容積分布幅(RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅(HDW)、白血球数、白血球分類、血小板数

対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を表 3 に示す。

血液学的検査に検体投与の影響は認められなかった。

[申請者注]：

表 3. 血液学的検査

検査 時期	性 別 投与群 (ppm)	雄				雌			
		10	150	2000	5000	10	150	2000	5000
53 週	RDW						↓↓ 99		
78 週	MCHC	++ 105							

統計解析：Lepage の検定、↓↓：p<0.01

Jonckheere の検定 ++：p<0.01 （+は増加傾向を示す）

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、相対重量（体重比）を算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣および卵巣

対照群と比較し、統計学的有意差のみられた項目を表5に示す。

5000ppm群では雌雄で肝臓の相対重量および雌で腎臓の相対重量が高値であった。

[申請者注] :

表 5. 臓器重量

検査 時期	性 別		雄				雌			
	投 与 群(ppm)		10	150	2000	5000	10	150	2000	5000
78 週	最終体重		98	97	98	95	104	102	100	↓↓-- 88
	肝臓	体重比				↑↑++ 116				↑↑++ 116
	腎臓	体重比	↑↑100.3		↑↑ 111					↑↑++ 115
	脳	体重比								↑↑++ 113

統計解析：Lepageの検定、↑↑↓↓：p<0.01

Janckheereの検定 ++--：p<0.01（+は増加傾向，-は減少傾向を示す）

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもので、最終体重は参考値として記載した

肉眼的病理検査；血液検査用動物を含めて、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、剖検を実施した。

肉眼的病理所見に検体投与の影響は認められなかった。

2000 および 5000 ppm 群雄において肝臓の腫大がそれぞれ 11 例および 15 例（対照群 5 例）に観察された。これらは、病理組織学的には脂肪変性、肝細胞細胞肥大、リンパ・組織球浸潤あるいは肝細胞腺腫であった。

その他に観察された所見は、対照群と投与群との間ではほぼ同頻度であり、検体投与との関連はないものと考えられた。

[申請者注] :

病理組織学的検査；発がん性試験群の動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

皮膚、乳腺部、脾臓、腸間膜リンパ節、腋窩リンパ節、胸骨及び骨髄、大腿骨および関節、骨格筋、気管、肺、心臓、大動脈、顎下腺、肝臓、胆嚢、膵臓、食道、胃、小腸、大腸、腎臓、膀胱、精巣、前立腺、精嚢、精巣上体、卵巣、陰、子宮、下垂体、副腎、上皮小体を含む甲状腺、胸腺、末梢神経、脳、脊髄、眼および視神経、肉眼的病変部位

〈非腫瘍性病変〉

認められた主な非腫瘍性病変を表 10 に示す。

膵 臓：

腺房細胞過形成の発現頻度に有意な増加が 5000ppm 群の雄にみられた(表 6)。

雌においても類似した腺房細胞過形成が認められたが、用量に依存した発現は認められなかった(表 6)。

雌雄とも膵外分泌に検体投与に起因した腫瘍性病変の増加はなかった。

表 6. 膵臓の腺房細胞過形成の発現頻度

性 別	雄					雌				
	0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
投与量(ppm)	0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
軽 度	2	3	3	5	7	3	3	0	3	4
中等度	1	1	1	3	4	0	2	1	2	1
重 度	1	0	1	0	3	0	1	1	0	1
合 計 (%)	4 (8)	4 (8)	5 (10)	8 (16)	14 ^{++ac} (28)	3 (6)	6 (12)	2 (4)	4 (8)	6 (12)

統計解析：Peto の検定(全動物のみ) 二群間の比較、++；p<0.01.

Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a；p<0.05 (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c；p<0.05 (申請者が実施)

所見の程度は 3 段階分類；グレード+：軽度、グレード++：中等度、グレード+++：重度

肝 臓：

肝細胞壊死の発現頻度に軽度な増加が 5000ppm 群の雄に認められた(表 7)。

これに比較的大きな壊死巣の発現頻度を合計して評価すると、5000ppm 群雄での発現例数は対照群に近い値を示し、統計学的有意差も認められなかった。この変化は投与に起因したものではないと考えられた。

[申請者注] :

表 7. 肝臓の壊死病変

性 別	雄					雌				
	0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
投与量(ppm)	0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝細胞壊死										
途中死亡	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0
最終屠殺	5	4	6	8	12	19	15	24	9 ^{ac}	13
全動物	7	4	7	8	12	19	15	24	9 ^{ac}	13
肝：壊死										
途中死亡	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
最終屠殺	1	1	1	1	1	1	1	0	2	0
全動物	3	2	1	2	1	1	1	0	2	0
壊死の合計	10	6	8	10	13	20	16	24	11	13

統計解析：Peto の検定（全動物のみ）二群間の比較、有意差なし

Fisher の正確確率検定（両側検定）、a:p<0.05（申請者が実施）

Fisher の正確確率検定（両側検定）、c:p<0.05（申請者が実施）

脾 臓：

5000ppm 群雌に、脾臓のヘモジデリン沈着の発現頻度増加がみられた（表 8）。脾臓におけるヘモジデリン色素の出現は老齢のげっ歯類に自然発生的に起きる変化であり、また、5000 ppm 群雌の生存率は対照群と比較して高値を示していたことから、この所見の発現頻度の増加は、マウスの寿命延長に起因していたと考えられる。さらに、血液学的検査において赤血球のターンオーバーの亢進が示唆されなかったことから偶発的所見であると考えられた。

[申請者註]

表 8. 脾臓のヘモジデリン沈着

性 別	雄					雌				
	0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
投与量(ppm)	0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
途中死亡	6	4	3	5	1	4	2	1	3	2
最終屠殺	0	5 ^{ac}	3	6 ^{ac}	5	14	11	16	15	26 ^c
全動物	6	9	6	11	6	18	13	17	18	28 ^{+c}

統計解析：Peto の検定（全動物のみ）二群間の比較、+: $p<0.05$.

Fisher の正確確率検定（両側検定）、a: $p<0.05$ （申請者が実施）

Fisher の正確確率検定（片側検定）、c: $p<0.05$ （申請者が実施）

ハーダー腺

炎症反応に関連した壊死性変化（急性あるいは慢性壊死性炎症）が対照群および投与群の雌雄に認められ、慢性壊死性炎症の発現頻度に有意な増加が 5000 ppm 群雄でみられた（表 9）。これらの所見がみられた動物は、ほとんどが最終屠殺した動物であり、片側の発現であったことから、採血時の外傷性による変化と考えられ、検体投与に起因した影響ではないと判断された。

表 9. ハーダー腺の壊死性変化

性 別	雄					雌				
	0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
投与量(ppm)	0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
慢性壊死性炎症										
途中死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
最終屠殺	5	4	5	6	16 ^{ac}	10	20 ^{ac}	10	11	9
全動物	5	4	5	6	16 ^{++ac}	10	20 ^{ac}	10	11	9
急性壊死性炎症										
途中死亡	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
最終屠殺	8	7	6	11	14	1	0	0	1	0
全動物	8	7	6	12	14	1	0	0	1	0

統計解析：Peto の検定（全動物のみ）二群間の比較、++: $p<0.01$.

Fisher の正確確率検定（両側検定）、a: $p<0.05$.（申請者が実施）

Fisher の正確確率検定（片側検定）、c: $p<0.05$.（申請者が実施）

その他、種々の非腫瘍性病変が認められたが、それらの発現頻度および分布から判断して、投与との関連性を示唆するものはなかった。

〈腫瘍性病変〉

認められた全ての腫瘍性病変を表 11 に示す。

検体投与に関連する腫瘍性病変の増加は認められなかった。

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

以上の結果から、本剤のマウスに対する 18 か月間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、5000 ppm 群雌雄で体重増加抑制が認められた。

病理組織学的所見としては、5000 ppm 群雄で膵臓腺房細胞の過形成に発現頻度増加が認められた。

肝臓の相対重量（雌雄）および腎臓の相対重量（雌）の増加が 5000ppm 群にみられたが、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

これらのことより、本試験における無毒性量は、雌雄とも 2000 ppm（雄 212 mg/kg/日、雌 196 mg/kg/日）であると判断される。

また、発がん性はないものと判断される。

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

表 10-1. 主な非腫瘍性病変(1)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
途 中 死 亡 切 迫 屠 殺 動 物	所見 / 検査動物数		14	17	11	11	5	9	10	4	7	2
	乳腺	腺房 扁平上皮化生 ^e	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	骨髄	細胞増生 ^e	3	13 ^b	3	4	2	4	3	1	2	2
	脾臓	ヘモジデリン沈着	6	4	3	5	1	4	2	1	3	2
		慢性反応性過形成 ^e	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		髓外造血	4	8	2	3	0	2	3	1	0	1
		白脾髄の萎縮	1	1	0	0	0	1	1	0	2	1
		白脾髄の過形成	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
		赤脾髄の過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	慢性反応性過形成 ^e	3	3	1	0	0	0	1	0	0	0
	腋窩リンパ節	慢性反応性過形成 ^e	1	0	0	1	0	0	3	0	0	0
	骨格筋	筋変性	2	1	1	0	0	3	4	3	3	2
	骨	骨髄線維化 ^e	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維性骨異栄養症 ^e	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	リンパ球・組織球浸潤	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1
		鬱血	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0
		肺胞 浮腫 ^e	2	0	2	1	0	0	0	0	0	0
		肺胞 泡沫細胞集簇 ^e	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0
	心臓	肺胞 上皮形成 ^e	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		心筋の線維化	2	2	1	1	0	0	0	1	0	1
	心臓	心筋の壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
		唾液腺	リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	2	2
	肝臓	胆管のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		うっ血	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球・組織球浸潤	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0
		脂肪変性	1	4	3	1	2	2	4	1	0	1
		壊死	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
細胞小増殖巣		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
髓外造血		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
肝細胞壊死		2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
肝細胞肥大		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
脾臓(外分泌)	過形成	0	2	1	1	0	0	0	0	1	0	
胃	腺胃 慢性炎症 ^e	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	粘膜 過形成 ^e	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
腎臓	のう胞	1	1	3	1	0	0	0	0	0	0	
	慢性炎症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ球・組織球浸潤	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	
	慢性進行性腎症	0	4	1	2	0	2	1	0	3	2	
	糸球体腎炎	1	1	0	0	0	1	2	2	0	0	
	尿細管石灰化	3	3	6	3	0	0	0	0	0	0	
	尿細管色素沈着	0	0	0	1	1	0	0	2	0	0	
	尿細管萎縮	0	3	3	1	0	0	1	0	0	0	
	多発性動脈炎 ^e	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	
	腎盂 拡張 ^e	1	1	1	2	1	0	0	0	0	0	
膀胱	リンパ球増生	0	1	1	0	1	0	0	2	1	1	
	拡張 ^e	5	10	8	9 ^a	2	0	0	0	0	0	
	出血 ^e	4	6	6	5	2	0	0	0	0	0	
	炎症性細胞浸潤 ^e	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ・組織球浸潤 ^e	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
前立腺	慢性炎症 ^e	1	2	0	0	1	-	-	-	-	-	
	腺 過形成 ^e	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	

統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a: p<0.05, b: p<0.01. (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、有意差なし (申請者が実施)

e: 統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定) のみ実施

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

表 10-2. 主な非腫瘍性病変(2)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
途 中 死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	所 見 / 検査動物数		14	17	11	11	5	9	10	4	7	2
	精囊	拡張 ^e	8	10	9	9	2	-	-	-	-	-
		コレステリン肉芽 ^e	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		線維化を伴う炎症 ^e	7	6	7	7	1	-	-	-	-	-
		リンパ・組織球浸潤 ^e	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
		間質過形成 ^e	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	精巣	精細管萎縮	1	3	0	2	2	-	-	-	-	-
		多発性動脈炎 ^e	1	1	2	0	0	-	-	-	-	-
	精巣上体	リンパ球・組織球浸潤	2	0	3	1	0	-	-	-	-	-
	子宮	拡張	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		リンパ球・組織球浸潤	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		萎縮	-	-	-	-	-	0	1	0	1	1
		子宮内膜症	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		炎症性ポリープ	-	-	-	-	-	2	1	0	1	0
		多発性動脈炎	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
		子宮内膜嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	卵巣	萎縮	-	-	-	-	-	0	3	0	3	1
		セロイド沈着	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		多発性動脈炎	-	-	-	-	-	0	0	0	2	2 ^a
	副腎	セロイド沈着 ^e	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0
		皮質 肥大 ^e	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮質 過形成 ^e	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0
		被膜下の増殖 ^e	3	1	1	1	0	3	0	1	0	0
	甲状腺	炎症性細胞浸潤 ^e	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ・組織球浸潤 ^e	0	2	0	0	0	2	2	1	0	0
	胸腺	萎縮	10	15	10	10	3	4	7	2	3	1
		リンパ球増生 ^e	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
	脾臓 (ラ氏島)	過形成	9	9	9	7	1	0	1	0	0	0
眼周囲組織	慢性炎症 ^e	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
網膜	萎縮 ^e	1	3	1	1	0	0	0	0	0	0	
水晶体	白内障 ^e	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	
涙腺	リンパ・組織球浸潤 ^e	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	
ハーダー腺	急性壊死性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	慢性炎症	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	
	萎縮	2	1	0	2	0	1	1	0	0	0	
	過形成	2	0	2	2	0	0	0	0	0	0	

統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）、a：p<0.05（申請者が実施）

Fisher の正確確率検定（片側検定）、有意差なし（申請者が実施）

e：統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）のみ実施

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

表 10-3. 主な非腫瘍性病変(3)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
	所 見 / 検 査 動 物 数		36	33	39	39	45	41	40	46	43	48
最 終 屠 殺 動 物	皮膚	潰瘍	0	0	2	1	1	0	0	0	0	1
	毛のう	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	乳腺	腺房 扁平上皮化生 ^e	0	0	0	0	0	1	1	0	3	3
	骨髄	リンパ球増生 ^e	2	1	1	4	2	4	2	0 ^a	2	1
		細胞増生 ^e	8	5	9	7	10	3	6	3	5	7
	脾臓	ヘモジデリン沈着	0	5 ^{ac}	3	6 ^{ac}	5	14	11	16	15	26 ^c
		慢性反応性過形成 ^e	5	6	4	6	2	1	1	1	2	2
		髄外造血	17	8	14	14	24	24	25	20	27	32
		白脾髄の過形成	7	2	2	6	9	11	10	10	9	15
		赤脾髄の過形成	0	0	0	0	0	1	3	1	0	1
	腸間膜 リンパ節	慢性反応性過形成 ^e	9	3	12	2 ^a	7	5	3	7	7	6
	腋窩リンパ節	慢性反応性過形成 ^e	8	3	7	2 ^a	8	8	5	5	11	9
	骨格筋	筋変性	14	5 ^{ac}	14	11	21	19	22	22	21	27
	骨	骨髄線維化 ^e	1	0	0	0	0	0	0	1	3	1
		線維性骨異栄養症 ^e	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
	気管	細気管支 リンパ球増生 ^e	2	0	2	1	1	1	3	0	1	3
	肺	リンパ球・組織球浸潤	2	2	5	3	2	5	2	3	2	5
		出血	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		肺胞 泡沫細胞集簇 ^e	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0
		肺胞 上皮形成 ^e	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	心筋の線維化	3	3	2	0	0	0	0	1	0	0
	唾液腺	リンパ球・組織球浸潤	6	0 ^a	3	3	4	10	15	13	15	13
		萎縮 ^e	1	0	1	0	3	1	0	0	1	1
	肝臓	類洞のう胞状拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管のう胞	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
		リンパ球・組織球浸潤	4	2	2	3	6	12	7	6	8	12
		脂肪変性	19	17	12	16	12 ^a	30	31	39	21 ^{ac}	2 ^{bd}
		壊死	1	1	1	1	1	1	1	0	2	0
色素沈着		0	0	0	0	0	0	1	0	1	2	
ヘモジデリン沈着		0	0	0	0	0	2	0	0	0	3	
細胞小増殖巣		1	1	0	0	1	1	1	3	1	0	
髄外造血		0	0	0	0	0	3	4	0	0	4	
肝細胞壊死		5	4	6	8	12	19	15	24	9 ^{ac}	13	
肝細胞肥大		13	8	14	15	19	0	2	1	1	4	
クッパー細胞過形成		0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	
膵臓 (外分泌)	過形成	4	2	4	7	14 ^{ac}	3	6	2	3	6	
胃	腺胃 慢性炎症 ^e	5	5	6	0 ^a	2	0	1	0	1	1	
	粘膜 過形成 ^e	5	4	6	0 ^a	3	0	0	0	0	1	
大腸	慢性炎症 ^e	3	2	2	0	1	0	1	0	2	1	
	粘膜 過形成 ^e	2	3	2	0	3	0	1	0	1	1	

統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a: p<0.05, b: p<0.01 (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c: p<0.05, d: p<0.01 (申請者が実施)

e: 統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定) のみ実施

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

表 10-4. 主な非腫瘍性病変(4)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
最終屠殺動物	所見 / 検査動物数		36	33	39	39	45	41	40	46	43	48
	腎臓	のう胞	12	12	17	15	11	0	3	1	0	5
		慢性炎症	0	3	2	0	3	1	1	1	1	1
		リンパ球・組織球浸潤	18	11	16	5 ^{bd}	15	19	15	18	16	26
		慢性進行性腎症	3	3	1	4	3	0	2	0	1	1
		糸球体腎炎	0	1	1	1	0	3	3	0	0	1
		尿管石灰化	1	5	9 ^{ac}	8 ^{ac}	3	0	0	0	0	0
		尿管色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		尿管萎縮	15	15	20	25	23	0	1	1	3	2
		尿管過形成	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		多発性動脈炎 ^e	1	0	1	0	2	1	0	0	0	0
	腎盂 拡張 ^e	2	3	2	1	4	0	0	0	0	0	
	膀胱	リンパ球増生	4	3	2	5	5	11	18	12	16	14
		拡張 ^e	10	7	3 ^a	8	8	0	0	0	0	0
		炎症性細胞浸潤 ^e	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ・組織球浸潤 ^e	3	2	5	4	3	0	0	0	0	1
	前立腺	慢性炎症 ^e	2	3	3	0	2	-	-	-	-	-
		リンパ・組織球浸潤 ^e	0	1	2	1	1	-	-	-	-	-
		腺 過形成 ^e	0	1	0	1	2	-	-	-	-	-
	精囊	拡張 ^e	27	29	39	35	35	-	-	-	-	-
		コレステリン肉芽 ^e	3	3	6	2	3	-	-	-	-	-
		線維化を伴う炎症 ^e	26	24	28	20	16	-	-	-	-	-
		リンパ・組織球浸潤 ^e	0	0	2	2	0	-	-	-	-	-
		間質過形成 ^e	2	2	2	1	0	-	-	-	-	-
	精巣	精細管萎縮	15	10	12	11	14	-	-	-	-	-
		ライディヒ細胞過形成	1	0	1	0	3	-	-	-	-	-
		多発性動脈炎 ^e	0	2	3	3	2	-	-	-	-	-
	精巣上体	リンパ球・組織球浸潤	10	4	9	9	10	-	-	-	-	-
	子宮	拡張	-	-	-	-	-	4	5	8	6	4
		出血	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1
		リンパ球・組織球浸潤	-	-	-	-	-	6	4	7	1	3
		萎縮	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
子宮内膜症		-	-	-	-	-	5	9	9	7	11	
炎症性ポリープ		-	-	-	-	-	3	6	4	5	9	
多発性動脈炎		-	-	-	-	-	0	2	0	2	0	
頸部のう胞		-	-	-	-	-	2	2	6	4	3	
子宮内膜のう胞		-	-	-	-	-	0	0	1	1	3	
子宮内膜のう胞状過形成		-	-	-	-	-	14	14	4 ^{bd}	12	9	
卵巣	のう胞	-	-	-	-	-	0	0	0	1	2	
	萎縮	-	-	-	-	-	2	0	3	2	2	
	セロイド沈着	-	-	-	-	-	0	2	1	1	1	
	多発性動脈炎	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
	下垂体前葉	類洞のう胞状拡張	0	1	1	0	0	0	3	1	4	
	過形成	1	0	0	0	1	0	1	2	0	1	

統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a: p<0.05, b: p<0.01 (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c: p<0.05, d: p<0.01 (申請者が実施)

e: 統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定) のみ実施

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

表 10-5. 主な非腫瘍性病変(5)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
最 終 屠 殺 動 物	所 見 / 検査動物数		36	33	39	39	45	41	40	46	43	48
	副腎	セロイド沈着 ^e	1	1	3	2	4	9	7	9	5	11
		皮質 肥大 ^e	11	10	7	4 ^a	11	0	0	0	0	0
		皮質 過形成 ^e	7	0 ^a	5	11	8	0	0	0	0	0
		被膜下の増殖 ^e	3	8	5	3	8	11	11	10	12	14
	甲状腺	炎症性細胞浸潤 ^e	1	0	0	1	2	3	0	3	2	2
		リンパ・組織球浸潤 ^e	1	2	2	3	1	5	8	7	3	7
	胸腺	萎縮	30	30	36	32	42 ^a	30	28	33	26	37
		リンパ球増生 ^e	2	0	3	2	0	8	6	0 ^b	7	8
	脾臓 (ラ氏島)	過形成	28	14 ^{bd}	20 ^{ac}	12 ^{bd}	18 ^{bd}	3	2	1	3	0
	眼周囲組織	慢性炎症 ^e	3	0	5	2	5	3	1	2	0	3
	網膜	萎縮 ^e	9	10	13	15	15	18	14	13	17	14
	水晶体	白内障 ^e	15	9	6 ^a	7 ^a	7 ^a	5	3	4	6	5
	涙腺	リンパ・組織球浸潤 ^e	0	1	1	1	2	6	10	2	4	2
	ハーダー腺	急性壊死性炎症	8	7	6	11	14	1	0	0	1	0
慢性炎症		4	3	1	2	4	7	3	7	12	4	
慢性壊死性炎症		5	4	5	6	16 ^{ac}	10	20 ^{ac}	10	11	9	
萎縮		5	6	7	6	3	5	5	6	5	8	
過形成		5	2	1	1	7	0	1	1	1	1	

統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）、a : p<0.05, b : p<0.01（申請者が実施）

Fisher の正確確率検定（片側検定）、c : p<0.05, d : p<0.01（申請者が実施）

e : 統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）のみ実施

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

表 10-6. 主な非腫瘍性病変(6)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
	所見 / 検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	皮膚	潰瘍	0	0	2	1	1	0	0	0	0	1
	毛のう	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	乳腺	腺房 扁平上皮化生 ^e	0	0	0	0	0	1	3	0	3	3
	骨髓	リンパ球増生 ^e	2	1	1	4	2	4	2	0	2	1
		細胞増生 ^e	11	18	12	11	12	7	9	4	7	9
	脾臓	ヘモジデリン沈着	6	9	6	11	6	18	13	17	18	28 ^c
		慢性反応性過形成 ^e	5	7	4	6	2	1	2	1	2	2
		髄外造血	21	16	16	17	24	26	28	21	27	33
		白脾髄の萎縮	1	1	0	0	0	1	1	0	2	1
		白脾髄の過形成	8	2	2	6	9	11	10	11	10	15
		赤脾髄の過形成	0	0	0	0	1	1	3	1	0	1
	腸間膜リンパ節	慢性反応性過形成 ^e	12	6	13	2 ^b	7	5	3	7	7	6
	腋窩リンパ節	慢性反応性過形成 ^e	9	3	7	3	8	8	8	5	11	9
	骨格筋	筋変性	16	6 ^{ac}	15	11	21	22	26	25	24	29
	骨	骨髓線維化 ^e	1	1	0	0	0	0	0	1	3	2
		線維性骨異栄養症 ^e	0	0	0	0	0	0	2	0	1	2
	気管	細気管支 リンパ球増生 ^e	2	0	2	1	1	1	3	0	1	3
	肺	リンパ球・組織球浸潤	2	3	6	3	2	5	2	4	2	6
		うっ血	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0
		出血	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
ヘモジデリン沈着		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
肺胞 浮腫 ^e		2	0	2	1	0	0	0	0	0	0	
肺胞 泡沫細胞集簇 ^e		1	0	2	2	1	0	1	1	0	0	
肺胞 上皮形成 ^e		1	2	1	0	0	2	1	1	0	2	
動	心臓	心筋の線維化	5	5	3	1	0	0	2	0	1	
		心筋の壊死	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
唾腺	リンパ球・組織球浸潤	6	0 ^a	3	3	4	10	16	15	17	14	
	萎縮 ^e	1	0	1	0	3	1	0	0	1	1	
物	肝臓	類洞のう胞状拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		胆管のう胞	0	0	1	0	1	1	0	0	0	1
		うっ血	0	2	1	0	0	0	1	0	0	0
		リンパ球・組織球浸潤	4	2	2	3	6	12	8	7	9	12
		脂肪変性	20	21	15	17	14	32	35	40	21 ^{ac}	3 ^{bd}
		壊死	3	2	1	2	1	1	1	0	2	0
		色素沈着	0	0	0	0	0	0	1	0	1	2
		ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3
		細胞小増殖巣	1	1	1	0	1	1	1	3	1	0
		髄外造血	0	0	0	0	0	4	4	0	0	4
		肝細胞壊死	7	4	7	8	12	19	15	24	9 ^{ac}	13
		肝細胞肥大	13	8	15	15	19	0	2	1	1	4
		クッパー細胞過形成	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	膵臓(外分泌)	過形成	4	4	5	8	14 ^{++a}	3	6	2	4	6
胃	腺胃 慢性炎症 ^e	6	6	6	1	2	0	1	0	1	1	
	粘膜 過形成 ^e	6	5	6	1	3	0	0	0	0	1	
大腸	慢性炎症 ^e	3	2	2	0	1	0	1	0	2	1	
	粘膜 過形成 ^e	2	3	2	0	3	0	1	0	1	1	

統計解析: Peto の検定 (全動物のみ) 二群間の比較、+ : p<0.05, ++ : p<0.01

Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a : p<0.05, b : p<0.01 (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c : p<0.05, d : p<0.01 (申請者が実施)

e : 統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定) のみ実施

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

表 10-7. 主な非腫瘍性病変(7)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
	所見 / 検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全動物	腎臓	のう胞	13	13	20	16	11	0	3	1	0	5 ⁺
		慢性炎症	1	4	2	0	3	1	1	1	1	1
		リンパ球・組織球浸潤	19	12	16	6 ^{bd}	16	20	15	19	17	26
		慢性進行性腎症	3	7	2	6	3	2	3	0	4	3
		糸球体腎炎	1	2	1	1	0	4	5	2	0	1
		尿細管石灰化	4	8	15 ^{bd}	11	3	0	0	0	0	0
		尿細管色素沈着	0	0	0	1	1	0	1	2	0	0
		尿細管萎縮	15	18	23	26 ^{ac}	23	0	2	1	3	2
		尿細管過形成	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	多発性動脈炎 ^e	2	2	1	1	2	1	0	0	0	0	
	腎盂 拡張 ^e	3	4	3	3	5	0	0	0	0	0	
	膀胱	リンパ球増生	4	4	3	5	6	11	18	14	17	15
		拡張 ^e	15	17	11	17	10	0	0	0	0	0
		出血 ^e	4	6	6	5	2	0	0	0	0	0
		炎症性細胞浸潤 ^e	2	0	2	1	1	0	0	0	0	0
		リンパ・組織球浸潤 ^e	3	2	5	5	3	0	0	0	0	1
	前立腺	慢性炎症 ^e	3	5	3	0	3	-	-	-	-	-
		リンパ・組織球浸潤 ^e	0	1	2	1	1	-	-	-	-	-
		腺 過形成 ^e	0	2	0	1	2	-	-	-	-	-
	精囊	拡張 ^e	35	39	48 ^b	44 ^a	37	-	-	-	-	-
		コレステリン肉芽 ^e	3	4	6	2	3	-	-	-	-	-
		線維化を伴う炎症 ^e	33	30	35	27	17 ^b	-	-	-	-	-
		リンパ・組織球浸潤 ^e	0	0	2	2	1	-	-	-	-	-
		間質過形成 ^e	2	3	2	1	0	-	-	-	-	-
	精巣	精細管萎縮	16	13	12	13	16	-	-	-	-	-
		ライディヒ細胞過形成	1	0	1	0	3	-	-	-	-	-
		多発性動脈炎 ^e	1	3	5	3	2	-	-	-	-	-
精巣上体	リンパ球・組織球浸潤	12	4	12	10	10	-	-	-	-	-	
子宮	拡張	-	-	-	-	-	4	5	9	6	4	
	出血	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1	
	リンパ球・組織球浸潤	-	-	-	-	-	6	4	8	1	3	
	萎縮	-	-	-	-	-	0	1	0	2	1	
	子宮内膜症	-	-	-	-	-	5	10	9	7	11	
	炎症性ポリープ	-	-	-	-	-	5	7	4	6	9	
	多発性動脈炎	-	-	-	-	-	0	2	0	3	1	
	頸部のう胞	-	-	-	-	-	2	2	6	4	3	
	子宮内膜のう胞	-	-	-	-	-	0	0	1	1	3	
子宮内膜嚢胞状過形成	-	-	-	-	-	14	15	4 ^a	12	9		
卵巣	のう胞	-	-	-	-	-	0	0	0	1	2	
	萎縮	-	-	-	-	-	2	3	3	5	3	
	セロイド沈着	-	-	-	-	-	0	3	1	1	1	
	多発性動脈炎	-	-	-	-	-	0	1	0	2	2	
下垂体前葉	類洞のう胞状拡張	0	1	1	0	0	0	0	3	1	4	
	過形成	1	0	0	0	1	0	1	2	0	1	

統計解析: Peto の検定 (全動物のみ) 二群間の比較、⁺: p<0.05.

Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a: p<0.05, b: p<0.01 (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c: p<0.05, d: p<0.01 (申請者が実施)

e: 統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定) のみ実施

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

表 10-8. 主な非腫瘍性病変(8)

検査 時期	性 別		雄					雌				
	投 与 群 (ppm)		0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
	所 見 / 検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
全 動 物	副腎	セロイド沈着 ^e	1	1	3	2	4	9	9	10	6	11
		皮質 肥大 ^e	12	12	7	5	11	0	0	0	0	0
		皮質 過形成 ^e	8	3	5	12	8	0	0	0	0	0
		被膜下の増殖 ^e	6	9	6	4	8	14	11	11	12	14
	甲状腺	炎症性細胞浸潤 ^e	1	0	2	1	2	3	0	3	2	2
		リンパ・組織球浸潤 ^e	1	4	2	3	1	7	10	8	3	7
	胸腺	萎縮	40	45	46	42	45	34	35	35	29	38
		リンパ球増生 ^e	2	0	3	2	0	9	8	0 ^b	7	8
	脾臓 (ラ氏島)	過形成	37	23 ^{bd}	29	19 ^{bd}	19 ^{bd}	3	3	1	3	0
	眼周囲組織	慢性炎症 ^e	3	1	5	2	5	3	1	2	0	3
	網膜	萎縮 ^e	10	13	14	16	15	18	14	13	17	14
	水晶体	白内障 ^f	15	9	7	7	7	6	3	5	6	5
	涙腺	リンパ・組織球浸潤 ^e	0	2	1	2	2	6	11	2	4	2
	ハーダー腺	急性壊死性炎症	8	7	6	12	14	1	0	0	1	0
		慢性炎症	4	3	1	2	4	7	3	7	12	4
		慢性壊死性炎症	5	4	5	6	16 ⁺⁺	10	20 ^{ac}	10	11	9
		萎縮	7	7	7	8	3	6	6	6	5	8
		過形成	7	2	3	3	7	0	1	1	1	1

統計解析：Peto の検定（全動物のみ）二群間の比較、 ++ : p<0.01.

Fisher の正確確率検定（両側検定）、 a : p<0.05, b : p<0.01（申請者が実施）

Fisher の正確確率検定（片側検定）、 c : p<0.05, d : p<0.01（申請者が実施）

e : 統計解析：Fisher の正確確率検定（両側検定）のみ実施

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

表 11-1. 腫瘍性病変(1)

検査時期	性別 投与群 (ppm)		雄					雌				
			0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
途 中 死 亡 動 物	所見 / 検査動物数		14	17	11	11	5	9	10	4	7	2
	原発部位不明	肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	分類不可能な癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺表皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ網内系組織	悪性リンパ腫(M)	2	0	0	0	0	3	0	0	1	0
	造血系組織	リンパ性白血病(M)	1	0	0	1	0	3	2	0	2	0
		骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	肺	癌(M)	1	3	2	0	0	0	1	0	0	0
		腺腫(B)	2	4	1	4	0	0	1	0	0	0
	肝臓	良性肝細胞腫(B)	2	6	2	6	1	0	0	1	0	0
		肝細胞癌(M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝芽腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	小腸	組織球性肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大腸	粘液性癌(M)	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0
	前立腺	腺腫(B)	1	2	0	0	0	-	-	-	-	-
	卵巣	血管腫(B)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0
	胸腺	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膵臓(ラ島)	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺	腺腫(B)	1	2	3	1	0	1	0	0	2	0	
最 終 屠 殺 動 物	所見 / 検査動物数		36	33	39	39	45	41	40	46	43	48
	原発部位不明	肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮下組織	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺表皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	リンパ網内系組織	悪性リンパ腫(M)	1	2	1	1	4	8	3	4	1 ^a	4
	造血系組織	悪性肥満細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ性白血病(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	脾臓	組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性肥満細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	癌(M)	2	0	1	3	2	1	0	0	0	1
		腺腫(B)	8	5	6	10	9	3	3	5	7	1
	肝臓	良性肝細胞腫(B)	15	12	11	11	16	0	0	2	3	1
		肝細胞癌(M)	7	2	9	5	5	0	0	0	1	0
		肝芽腫	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
小腸	組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
大腸	粘液性癌(M)	1	2	2	0	1	0	1	0	0	0	
腎臓	癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腎芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計解析 : Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a : p<0.05. (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、有意差なし (申請者が実施)

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

表 11-2. 腫瘍性病変(2)

検査時期	性別 投与群 (ppm)		雄					雌				
			0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000
最終屠殺動物	所見 / 検査動物数		36	33	39	39	45	41	40	46	43	48
	膀胱	平滑筋腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		前立腺	癌(M)	1	0	0	0	1	-	-	-	-
	腺腫(B)		1	2	0	2	0	-	-	-	-	-
	精のう	腺腫(B)	0	1	0	1	0	-	-	-	-	-
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	4	2	2	6	1
		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
		血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		頸部線維腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	卵巣	子宮内膜肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		良性顆粒膜-莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		悪性顆粒膜-莢膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	副腎	皮質腺腫(B)	2	2	2	3	2	0	0	0	0	0
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	3	1	2
	ハーダー腺	癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腺腫(B)		9	2 ^a	10	4	8	2	4	3	0	3	
全動物	所見 / 検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	原発部位不明	癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮下組織	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		分類不可能な癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺表皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0
	リンパ網内系組織	悪性リンパ腫(M)	3	2	1	1	4	11	3 ^{ac}	4	2 ^{ad}	4
	造血系組織	悪性肥満細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ性白血病(M)	1	0	0	1	0	4	2	0	3	0
		骨髄性白血病(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	脾臓	組織球性肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性肥満細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	癌(M)	3	3	3	3	2	1	1	1	0	1
		腺腫(B)	10	9	7	14	9	3	4	5	7	1
	肝臓	良性肝細胞腫(B)	17	18	13	17	17	0	0	3	3	1
		肝細胞癌(M)	7	3	9	5	6	0	0	0	1	0
		肝芽腫	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫(M)	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	小腸	組織球性肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	大腸	粘液性癌(M)	2	4	3	0	1	0	1	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計解析 : Peto の検定 (全動物のみ) 二群間の比較、有差なし

Fisher の正確確率検定 (両側検定)、a : p<0.05. (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、c : p<0.05, d : p<0.01 (申請者が実施)

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

表 11-3. 腫瘍性病変(3)

検査 時期	性 別		雄					雌					
	投 与 群 (ppm)		0	10	150	2000	5000	0	10	150	2000	5000	
	所 見 / 検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
全 動 物	腎臓	癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		腎芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	膀胱	平滑筋腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	前立腺	癌(M)	1	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
		腺腫(B)	2	4	0	2	0	-	-	-	-	-	
	精のう	腺腫(B)	0	1	0	1	0	-	-	-	-	-	
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	4	2	2	6	1	
	動		平滑筋肉腫(M)	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
			血管腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
			頸部線維腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
			子宮内膜肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	物	卵巣	良性顆粒膜-莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
			悪性顆粒膜-莢膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
			血管腫(B)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0
	副腎	皮質腺腫(B)	2	2	2	3	2	0	0	0	0	0	
	胸腺	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	下垂体	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	2	3	1	2	
	膵臓 (ラ島)	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	ハーダー腺	癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腺腫(B)		10	4	13	5	8	3	4	3	2	3		
合 計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50		
	良 性 腫 瘍 数		42	40	35	42	36	11	15	17	20	8	
	悪 性 腫 瘍 数		21	13	20	13	16	20	12	8	9	7	
	総 腫 瘍 数		63	53	55	55	52	31	27	25	29	15	
	担単発腫瘍動物数		15	24	23	20	18	26	17	18	19	10	
	担多発腫瘍動物数		20	12	15	16	14	2	5	3	5	2	
	総担腫瘍動物数		35	36	38	36	32	28	22	21	24	12	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

: 統計解析実施せず

統計解析 : Peto の検定 (全動物のみ) 二群間の比較、有差なし

Fisher の正確確率検定 (両側検定)、有意差なし (申請者が実施)

Fisher の正確確率検定 (片側検定)、有意差なし (申請者が実施)

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

(12) 繁殖毒性および催奇形性

1) ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験

(資料 No.T-22-a)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1993 年 (試験 No.891328)

補足病理組織学的検査報告書作成年 : 1997 年

検体純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley ラット (Tif:RAIf) 、6~7 週齢、1 群雌雄各 30 匹

投与期間 : F0 (P) 世代 ; 投与開始から F1 児離乳時までの 19 週間

F1 世代 ; 離乳時から F2 児離乳時までの 19 週間

(1991 年 1 月 28 日~1991 年 10 月 24 日)

投与方法 : 検体を 0、10、100、1000 および 4000 ppm の濃度で混入した飼料を自由摂取させた。

用量設定根拠 ;

交配・調整・選抜及び観察・検査項目 : 概要を表 1 にまとめた。

一般状態および死亡率 ; 全投与期間を通して全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

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

体重および摂餌量；雄は投与開始前、投与期間中は毎週測定した。雌は投与開始前、交配前および交配期間中は毎週、妊娠期間中は妊娠 0、7、14 および 21 日、哺育期間中は産後 0、7、14 および 21 日に測定した。

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

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

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

交配、妊娠、出産および哺育期間中の観察に基づき、以下の指標を算出した。

$$\text{雌の交尾率 (\%)} = (\text{交尾雌動物数} / \text{同居雌動物数}) \times 100$$

$$\text{雄の交尾率 (\%)} = (\text{交尾雄動物数} / \text{同居雄動物数}) \times 100$$

$$\text{雌の受胎率 (\%)} = (\text{妊娠動物数} / \text{交尾雌動物数}) \times 100$$

$$\text{雄の授精率 (\%)} = (\text{妊娠させた雄動物数} / \text{交尾雄動物数}) \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = (\text{分娩の確認された雌動物数} / \text{妊娠動物数}) \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = (\text{生存児を出産した雌動物数} / \text{妊娠動物数}) \times 100$$

$$\text{性 比 (\%)} = (\text{出産時生存雄数} / \text{出産時生存児数}) \times 100$$

$$\text{出産時生存率 (\%)} = (\text{出産時生存児数} / \text{総出産児数}) \times 100$$

$$\text{生後 4 日哺育児生存率 (\%)}$$

$$= [\text{生後 4 日目の生存児数(間引き前)} / \text{出産時生存児数}] \times 100$$

$$\text{生後 21 日哺育児生存率 (\%)}$$

$$= [\text{生後 21 日目の生存児数} / \text{生後 4 日目の生存児数(間引き後)}] \times 100$$

発育および反射機能の指標；以下の指標について評価した。

耳 介 展 開 ： 両耳介が展開した児動物数 / 腹

立ち直り反射：背臥位にした場合、30 秒以内に四肢で正常の立位に戻る児動物数 / 腹

外耳道開通 ： 両外耳道が開通した児動物数 / 腹

眼 瞼 開 裂 ： 両眼瞼が開裂した児動物数 / 腹

臓器重量；親動物の精巣、卵巣、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺および脳の重量を測定し、体重比を算出した。

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

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

病理組織学的検査；対照群および4000 ppm 群の親動物を対象とし、膣、子宮、卵巣、乳腺部、精巣、精巣上体、精囊、前立腺、下垂体、肝臓および肉眼的異常部位について病理組織標本を作製し、鏡検した。その他の投与群の全親動物についても、肉眼的異常部位および4000 ppm 群で異常が認められた組織の病理組織学的検査を実施した。

補足的病理組織学的検査；

F0 世代の雄で腎臓および副腎重量が高値であったため、F0 世代雄の対照群および全投与群の腎臓および副腎について病理組織学的検査を実施した。

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

表 1. 試験方法及び試験項目の要約

世代	期 間	作 業 手 順	試 験 項 目
F0 (P)	育 成 (10 週)	1 群雌雄各 30 匹	一般状態、死亡の有無を 1 回(必要に応じて 1 日 2 回) 観察 体重および摂餌量を毎週測定
	交 配 (3 週)	雌雄 1 対 1 で交配、膣垢中の精子の有無により交尾を確認	交配状況の観察
	妊 娠 (3 週)		体重および摂餌量を毎週測定
	出 産	F1	出産児数、生存児数、死産児数、肉眼的異常、性別および体重を測定。親動物の体重を測定
	哺 育 (3 週)	哺育 4 日に各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整 (不可能な場合は計 8 匹)	哺育児の観察、生存児数、体重性別を出産後 4、7、14 および 21 日に測定 児動物の耳介展開、平面正向反射、外耳道開通、眼瞼開裂時期を検査 親動物の体重を 7、14 および 21 日に測定 摂餌量を出産 0~7、7~14、14~20 日に測定 選抜されなかった児動物の肉眼的病理検査
F1	離 乳	離乳後 1 週間に各腹から少なくとも雌雄各 1 匹(各群雌雄各 30 匹)を無作為に選抜し、次世代用とする。	選抜されなかった児動物の肉眼的病理検査
	育 成 (10 週)	(F0 世代に準ずる)	F0 親動物の肉眼的および病理組織学的検査、 精巣、卵巣、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、副腎、胸腺、脳重量の測定 (F0 世代に準ずる)
	交 配 (3 週)	(F0 世代に準ずる)	(F0 世代に準ずる)
	妊 娠 (3 週)		(F0 世代に準ずる)
	出 産	F2	(F0 および F1 世代に準ずる)
	哺 育 (3 週)	(F1 世代に準ずる)	(F0 および F1 世代に準ずる)
	離 乳		(F0 および F1 世代に準ずる)

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

結果：親動物の結果概要を表 7 に、児動物の結果概要を表 8 に示す。

親動物；結果の概要を表 7 に示す。

一般状態および死亡率；F0 世代および F1 世代のいずれにも、投与に関連した一般状態の変化および死亡例はなかった。

体重；F0 世代の雄では、体重については対照群と投与群の間で差はなかった。体重増加量は 4000ppm 群雄で交配前 1～8 日に有意な低値がみられたが、交配前期間を通しての体重増加量には差がなかったため、投与の影響とは考えなかった。F0 世代の雌では、体重については 4000 ppm 群で交配前期間の体重が対照群に比べてわずかに低値であり、71 日(対照群の 93%)に統計学的に有意であった。体重増加量は 4000ppm 群雌で交配前期間を通して低値であり、交配前期間の体重増加量は対照群の 88%であり、投与の影響と考えられた。妊娠期間中の体重増加量には差がなかったが、哺育期間中の体重増加量は有意な高値であり、リバウンドがみられた。

F1 世代では、雌雄とも 4000ppm 群で体重が対照群に比べて低値であり、統計学的に有意であった。これは F1 児体重が低値であったことに起因した変動であった。体重増加量については雌雄とも投与の影響はみられなかった。

摂餌量；F0 世代では、4000ppm 群雄で交配前期間の 1～8 日および 8～15 日の摂餌量は有意な低値であり、同群雌も交配前期間(1～8 日、8～15 日および 22～29 日)および哺育期間(14～21 日)の摂餌量に有意な低値がみられた。

F1 世代では雌雄とも摂餌量に投与の影響はみられなかった。

[申請者注]

検体摂取量；体重、摂餌量および飼料中の検体濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) を下表に示す。

表. 平均検体摂取量 (mg/kg/日)

投与量 (ppm)	F0 世代				F1 世代			
	雄	雌			雄	雌		
		交配前	妊娠期	授乳期		交配前	妊娠期	授乳期
10	0.67	0.83	0.70	1.60	0.75	0.88	0.70	1.46
100	6.73	8.21	7.13	15.9	7.53	8.78	6.90	16.0
1000	68.0	81.2	70.6	151	77.2	93.9	70.6	153
4000	272	326	292	629	332	398	304	633

注：報告書中のデータに基づいて申請者が算出した (有効 3 桁で示した)

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

繁殖性に関する指標；F0 および F1 世代とも、繁殖性に関する指標に検体投与による影響は認められなかった。

F0 世代の 4000 ppm 群では交配日数が対照群に比べて延長したが、平均交配期間がラットの発情周期と比べて長くなく、この群の全ての雌動物が妊娠したことから、また、F1 世代では交配日数に影響がなかったことから、偶発的な変化で検体投与に関連がないと考えられた。

臓器重量；F0 および F1 世代において臓器重量に統計学的有意差がみられた項目を表 2 に示す。

F0 世代では、1000 および 4000 ppm 群の雌雄で肝臓の絶対重量および体重比、雄で腎臓の絶対重量および体重比が対照群に比べて有意な高値であった。

1000 および 4000 ppm 群の雄に副腎の絶対重量および体重比、4000 ppm 群で精巢の絶対重量および体重比が高値であったが、病理組織学的検査で投与に関連した所見は認められず、F1 世代に同様な変動がみられなかったことから、偶発的な変化とみなした。

4000 ppm 群の雄で脾臓の絶対重量および体重比が高値であったが、偶発的な変化と考えられた。〔申請者注〕：

4000 ppm 群雌で胸腺の絶対重量および体重比が低値であったが、この変動は体重増加抑制によるものであり、投与の影響とは考えられなかった。

4000 ppm 群雌雄で心臓の体重比、雌で脳の体重比、1000 および 4000 ppm 群雌で腎臓の体重比、100 ppm 群雄で副腎絶対重量、10ppm 群雄で腎臓体重比が高値であったが、これらの変動は絶対重量あるいは体重比のみの変化であり、体重変動による変化と考えられ、検体投与に関連したものとは考えられなかった。雄の 100 ppm 群で腎臓の絶対重量および体重比が高値であったが、変動幅も小さく、それぞれの測定値が対照群値の範囲にあり、投与の影響とは考えられなかった（表 3）。

その他に、雄では胸腺および心臓の絶対重量に有意差がみられたが、用量に依存しない変化であり、偶発的な変化であると考えられた。

F1 世代では、4000 ppm 群雌雄および 1000 ppm 群雌で肝臓の絶対重量および体重比に有意な高値であった。

4000 ppm 群の雄では胸腺の絶対重量および体重比、脳の絶対重量が対照群に比べて低値であり、また、4000 ppm 群雌雄で心臓の体重比が高値であった。これらの変動は 4000ppm 群において体重が低値であったことによるものであり、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他にみられた変動は、用量に依存しない変化であり、偶発的な変化と考えられた。

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

表 2. 親動物の臓器重量

世 代		親 : F0(P)					児 : F1				
投与量(ppm)		0	10	100	1000	4000	0	10	100	1000	4000
検査動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
最終体重		100	99	102	102	99	100	99	101	101	94 ↓
脾臓	絶対重量	—				107 ↑	—				
	体重比	—				108 ↑↑	—				
心臓	絶対重量	—			104 ↑		—				
	体重比	—				105 ↑	—				106 ↑↑
肝臓	絶対重量	—			111 ↑↑	132 ↑↑	—	89 ↓↓			121 ↑↑
	体重比	—			109 ↑↑	134 ↑↑	—	90 ↓↓	95 ↓		128 ↑↑
腎臓	絶対重量	—		106 ↑	110 ↑↑	115 ↑↑	—				
	体重比	—	105 ↑	104 ↑↑	108 ↑↑	117 ↑↑	—				111 ↑↑
精巣	絶対重量	—				104 ↑	—				
	体重比	—				105 ↑	—				
副腎	絶対重量	—		108 ↑	111 ↑↑	107 ↑	—				
	体重比	—			109 ↑	109 ↑	—				
胸腺	絶対重量	—		116 ↑	110 ↑		—				81 ↓↓
	体重比	—		114 ↑			—				85 ↓
脳	絶対重量	—					—				97 ↓↓
	体重比	—					—				
最終体重		100	102	100	100	95 ↓	100	104	103	101	93 ↓
心臓	絶対重量	—					—				
	体重比	—				109 ↑↑	—				105 ↑
肝臓	絶対重量				108 ↑	114 ↑↑				109 ↑	108 ↑
	体重比				108 ↑↑	120 ↑↑		93 ↓		107 ↑	115 ↑↑
腎臓	絶対重量										
	体重比				104 ↑	109 ↑↑					
胸腺	絶対重量					82 ↓↓					
	体重比					85 ↓		89 ↓			
脳	絶対重量										
	体重比					106 ↑					

統計解析 : Kruskal-wallis+Mann-Whitney U test, ↑↓:p<0.05, ↑↑↓↓:p<0.01.

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示した

表 3. F0 世代雄の腎臓絶対重量および体重比

投与量 (ppm)		0	10	100	1000	4000
腎臓 絶対重量	平均値	3.060	3.189	3.237 ↑	3.368 ↑↑	3.529 ↑↑
	標準偏差	0.304	0.289	0.313	0.340	0.375
	個体値範囲	2.411~3.829	2.659~3.742	2.562~4.019	2.765~4.067	2.762~4.489
	対照群平均値から+2S.D.を超えた動物数		1	1	5	10
体重比	平均値	0.5842	0.6122 ↑	0.6081 ↑↑	0.6307 ↑↑	0.6819 ↑↑
	標準偏差	0.0486	0.0502	0.0395	0.0406	0.0472
	個体値範囲	0.491~0.758	0.512~0.711	0.500~0.669	0.519~0.749	0.564~0.758

統計解析 : Kruskal-Wallis+Mann-Whitney U test, ↑:p<0.05, ↑↑:p<0.01.

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

肉眼的病理検査；4000 ppm 群雄で肝臓の腫大が F0 世代では 30 例中 11 例に、F1 世代では 30 例中 13 例に認められた（表 4）。

表 4. 肝臓にみられた肉眼的所見

世 代		F0					F1				
		0	10	100	1000	4000	0	10	100	1000	4000
投与量 (ppm)		0	10	100	1000	4000	0	10	100	1000	4000
検査動物数		30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
腫大	雄	0	0	0	0	11**	0	0	0	0	13**
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
小型化	雄	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	雌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
嚢胞 (<1cm)	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統計解析：カイ二乗検定 + Fisher の正確確率検定、**: $p < 0.01$.

病理組織学的検査；F0 および F1 世代とも、膣、子宮、卵巣、乳腺部、精巣、精巣上体、精嚢、前立腺、下垂体および肉眼的異常部位に投与に関連した変化は認められなかった。

上述の肉眼的病理検査において、雄の 4000 ppm 群で肝臓に腫大がみられたが、病理組織学的検査では肝臓に検体投与の影響と考えられる所見は認められなかった。表 5 に肝臓に認められた病理組織所見を示した。

<F0 世代雄の腎臓および副腎の補足病理組織学的検査>：

F0 世代の雄では、腎臓および副腎の重量が対照群との比較で有意な高値であったことから、F0 世代雄の腎臓および副腎について病理組織学的検査を実施した。その結果を表 6 に示した。

F0 世代雄の腎臓では、4000 ppm 群で尿細管好塩基性化の発生頻度が増加した^[申請者注 1]。1000 ppm 以下の投与群でも尿細管好塩基性化がみられたが、発生頻度は対照群と同等であった。

副腎では皮質空胞化、肥大および鉍質沈着などがみられたが、対照群と投与群との間において発生頻度に差はみられず、副腎重量の高値を示唆する病理組織所見は認められなかった。

[申請者注 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シンジェンタジャパン株式会社にある。

表 5. F0 および F1 世代の肝臓にみられた病理組織学的所見

性別	世代	F0					F1				
	投与量 (ppm)	0	10	100	1000	4000	0	10	100	1000	4000
雄	検査動物数	30	1	1	-	30	30	1	-	1	30
	炎症性細胞浸潤	23	0	1	-	18	22	1	-	0	14
	髓外造血亢進	0	0	0	-	3	7	0	-	0	4
	胆管増生	4	0	0	-	6	2	0	-	0	1
	巣状壊死	0	1	0	-	4	0	0	-	0	0
	肝細胞単細胞壊死	1	0	0	-	0	0	0	-	0	0
	淡明細胞巣	2	0	0	-	0	2	0	-	0	0
	肝細胞の変性(門脈周囲)	0	0	0	-	0	0	1	-	0	1
嚢胞	0	0	0	-	0	0	0	-	1	0	
雌	検査動物数	30	-	-	-	30	30	-	1	1	30
	炎症性細胞浸潤	22	-	-	-	22	23	-	0	1	25
	髓外造血亢進	0	-	-	-	1	0	-	0	0	0
	胆管増生	1	-	-	-	4	1	-	0	0	1
	巣状壊死	0				0	0	-	0	0	1
	淡明細胞巣	0	-	-	-	2	0	-	0	0	2
	肝細胞空胞化(門脈周囲)	0	-	-	-	0	0	-	1	0	0

—: 検査せず

統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定) で有意差なし (対照群と 4000ppm 群間を比較、申請者が実施)

表 6. F0 世代雄の腎臓および副腎にみられた病理組織学的所見

世代	F0				
投与量 (ppm)	0	10	100	1000	4000
検査動物数	30	30	30	30	30
腎臓:					
尿細管好塩基性化	9	11	15	13	19 ^{#**}
遠位尿細管好酸性小体	6	10	11	7	10
皮質尿細管褐色色素沈着	0	0	0	0	1
腎乳頭鉍質沈着	0	2	0	0	1
尿路上皮過形成	0	2	0	0	1
水腎症	0	2	0	1	0
炎症	0	1	0	0	0
出血	0	1	0	0	0
壊死	0	1	0	0	0
副腎:					
皮質空胞化	27	25	25	24	25
限局性肥大	1	1	2	1	1
限局性鉍質沈着	12	14	5	8	9
白血球集簇	0	1	0	0	0
巣状過形成	0	1	0	0	0

統計解析: Fisher の正確確率検定 (両側検定)、#; p<0.05. (申請者が実施)

統計解析: Fisher の正確確率検定 (片側検定)、**; p<0.01. (申請者が実施)

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

児動物；結果の概要を表 8 に示す。

一般状態および死亡率；F1 および F2 世代のいずれにも検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。哺育中の同腹児数、出産時生存率および生後 22 日生存率のいずれにも F1 および F2 世代ともに検体投与の影響はなかった。

体重； F1 および F2 世代の雌雄ともに、4000 ppm 群では児体重が低値であり、体重増加量抑制が認められた。F1 世代では生後 7 日から、F2 世代では生後 14 日から対照群に比べて統計学的に有意であった。

反射機能および発育の指標；F1 世代および F2 世代とも、対照群と比較して差は認められなかった。

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

[申請者注]

以上の結果より、検体を 2 世代にわたってラットに混餌投与した場合、親動物については、F0 世代雌では 4000 ppm 群で摂餌量の低値を伴う体重増加抑制、1000 ppm 以上の投与群雌雄で肝臓重量の高値、雄で腎臓重量の高値がみられた。F1 世代では、4000ppm 群雌雄および 1000 ppm 群雌で肝臓重量の高値がみられた。病理組織学的検査では、F0 世代雄の 4000 ppm 群で尿細管好塩基性の発生頻度が増加した。肝臓および副腎については投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

繁殖性に関しては、繁殖能力への影響はなく、生殖器系の病理組織学的検査でも投与の影響は認められなかった。

児動物については、F1 および F2 世代とも 4000 ppm 群雌雄で哺育中の児体重に増加抑制が認められた。

従って、親動物に対する無毒性量は、雌雄とも 100 ppm（雄：F0 世代 6.73mg/kg/日、F1 世代 7.53mg/kg/日、雌：F0 世代 8.21mg/kg/日、F1 世代 8.78 mg/kg/日）であり、児動物に対する無影響量は、雌雄とも 1000 ppm（雄：F0 世代 68.0 mg/kg/日、F1 世代 77.2 mg/kg/日、雌：F0 世代 81.2 mg/kg/日、F1 世代 93.9 mg/kg/日）であると判断される。

繁殖については最高投与量である 4000 ppm（雄：F0 世代 272 mg/kg/日、F1 世代 332 mg/kg/日、雌：F0 世代 326 mg/kg/日、F1 世代 398 mg/kg/日）でも影響は認められなかった。

[申請者注]：

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

表 7. 親動物の試験結果

世 代		親 : F0(P)					親 : F1					児 : F2				
投与量(ppm)		0	10	100	1000	4000	0	10	100	1000	4000	0	10	100	1000	4000
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
一般状態		投与に関連した影響なし										投与に関連した影響なし				
死亡数	雄	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重変化	雄	交配前	100	99~100	96~101	100~101	96~100	100	97~100	99~101	94~102	82↓~94↓				
		交配前	100	100~103	99~101	98~101	93↓c~100	100	100~104	99~103	94~101	82↓~92↓				
	雌	妊娠期間(妊娠0日)	100	102	101	99	96	100	105	102	101	93↓				
		(妊娠7日)	100	101	100	99	97	100	105	102	101	94↓				
		(妊娠14日)	100	101	100	98	97	100	105	101	101	94↓				
		(妊娠21日)	100	100	99	97	96	100	103	102	101	95				
	雌	哺育期間(哺育0日)	100	100	100	98	93	100	105	102	100	91↓				
		(哺育7日)	100	100	99	98	97	100	103	100	100	94↓				
		(哺育14日)	100	101	99	98	95	100	103	100	101	93↓				
		(哺育21日)	100	100	100	100	100	100	104	101	101	97				
体重増加量	雄	1~8日	100	98	101	103	84↓	100	104	101	99	95				
		1~85日 ^{a)}	100	98	101	100	94	100	97	102	103	99				
	雌	交配前 1~68日	100	103	100	97	88↓	100	109	104	109	100				
		妊娠期間 0~7日	100	93	89	90	102	100	107	92	106	107				
		7~14日	100	95	95	93	99	100	99	98	97	99				
		14~21日	100	100	98	91	93	100	97	106	102	99				
		0~21日	100	98	96	91	96	-	-	-	-	-				
		哺育期間 0~7日	100	92	94	108	190↑↑	100	53	65	111	188				
		7~14日	100	132	99	95	87	100	95	107	128	73				
		14~21日 ^{b)}	-12.7	-14.7	-10.4	-5.8	3.6↑↑	-6.2	-4.3	-4.1	-7.1	6.0↑↑				
0~21日	100	105	106	168	303↑↑	-	-	-	-	-						
摂餌量	雄	1~8日	100	99	98	98	91↓	有意差なし								
		8~15日	100	99	98	97	93↓									
	雌	交配前 1~8日	100	102	99	94	85↓	100	103	95	106	99				
		8~15日	100	102	100	94	90↓	100	110↑	108↑	108↑	104				
		22~29日	100	104	100	98	93↓	100	105	103	102	96				
		妊娠期間 0~7日	100	98	99	96	100	100	105	102	105	109				
		7~14日	100	99	97	97	97	100	101	100	103	100				
		14~21日	100	97	100	94	94	100	98	98	97	96				
		哺育期間 0~7日	100	95	99	93	104	100	99	104	102	106				
		7~14日	100	102	101	94	93	100	104	109	104	98				
14~21日	100	100	99	92	91↓	100	104	108	101	95						
交配日数(日) ^d	3.2	3.3	3.2	4.4	5.1*	4.3	4.5	5.9	5.6	2.9						
妊娠動物数 ^f	27	27	26	28	29	25	23	24	26	28						
全胚吸収動物数	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1						
全児死亡母動物数 ^f	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0						
生存胎児を出産した動物数 ^f	26	27	25	27	29	25	22	24	26	27						
交尾率 ^f (%)	雄	100	96.6	93.3	96.7	100	93.3	93.3	80.0	96.7	96.7					
	雌	100	96.7	93.3	96.7	100	93.3	93.3	80.0	96.7	96.7					
受胎率(%) ^f	90.0	93.1	92.9	96.6	96.7	89.3	82.1	100	89.7	96.6						
授精率(%) ^f	90.0	92.9	92.9	96.6	96.7	89.3	82.1	100	89.7	96.6						
出産率(%) ^f	96.3	100	96.2	100	100	100	95.7	100	100	96.4						
妊娠率(%) ^f	96.3	100	96.2	96.4	100	100	95.7	100	100	96.4						
妊娠期間(日) ^d	22.1	22.2	22.2	22.3	22.2	22.3	22.3	22.2	22.1	22.2						
着床数/腹 ^d	13.2	15.6	14.0	14.0	14.9	14.2	14.5	15.3	16.1	15.4						
臓器重量	結果の項に記載															
肉眼的病理検査	結果の項に記載															
病理組織学的検査	結果の項に記載															

統計解析：体重、体重増加量、摂餌量；Dunnett-test、↑↓:p<0.05, ↑↑↓↓:p<0.01.

d;Dunnett-test、f;Fisher's exact test、*:p<0.05.

a): F0世代は第1~85日、F1世代は投与開始から120日間

b): 増加量が負であるため実数で示した

c): 第71日のみ有意差がみられた

体重、体重増加量および摂餌量については、変動の目安として対照群を100とした場合の値を示した

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

表8. 児動物の試験結果

世 代		親:P 児:F ₁					親:F ₁ 児:F ₂					
投与量(ppm)		0	10	100	1000	4000	0	10	100	1000	4000	
腹 数		26	27	25	27	29	25	22	24	26	27	
一般状態		投与に関連した影響なし					投与に関連した影響なし					
産児数/腹 ^d		13.0	13.7	12.8	12.4	13.7	12.8	12.7	14.0	14.0	14.5	
早期死亡率(%)		1.5	11.9	9.1	11.5	8.1	10.4	12.5	8.2	13.2	6.0	
後期死亡率(%)		0.9	1.1	0.0	0.3	1.8	0.3	0.4	1.8	0.6	1.5	
産児生存率		99.1	98.9	100	98.3	98.2	99.7	99.6	98.2	99.4	98.2	
同 腹 児 数	生後0日	12.9	13.6	12.8	12.6	13.4	12.7	12.6	13.8	13.9	14.2	
	生後4日(間引き前)	12.5	13.2	12.4	12.2	13.1	12.3	12.5	13.6	13.7	14.0	
	生後4日(間引き後)	7.8	8.0	7.8	7.7	7.7	7.6	7.8	8.0	8.0	7.8	
	生後7日	7.8	8.0	7.8	7.7	7.7	7.6	7.8	8.0	7.8	7.8	
	生後14日	7.8	8.0	7.7	7.7	7.7	7.6	7.8	8.0	7.8	7.8	
	生後21日	7.8	8.0	7.7	7.7	7.7	7.6	7.8	8.0	7.8	7.8	
生存率 ^f	4日、間引き前	97.3	97.5	97.2	92.7	97.7	96.9	99.3	94.6	98.3	98.2	
	(%) 21日、間引き後	99.5	100	98.5	99.5	100	100	100	100	98.6	100	
性比 (雄%)		48.7	48.4	47.3	47.8	47.2	50.6	51.8	46.2	50.4	51.3	
体 重 (g)	生後0日	雄	6.6	6.5	6.6	6.5	6.5	6.7	6.6	6.5	6.5	6.2
		雌	6.3	5.9	6.1	6.1	6.0	6.3	6.2	6.1	6.1	5.8*
	生後4日 (間引き前)	雄	10.4	10.1	10.7	10.4	9.7	10.1	10.6	10.2	10.1	9.4
		雌	9.9	9.6	10.2	10.0	9.3	9.7	10.1	9.8	9.6	9.0
	生後4日 (間引き後)	雄	10.4	10.2	10.7	10.5	9.7	10.4	10.9	10.4	10.3	9.6
		雌	10.0	9.7	10.3	10.1	9.4	9.9	10.5	10.1	9.8	9.3
	生後7日	雄	16.9	16.3	17.3	16.5	15.5**	16.1	17.1	16.7	16.5	15.3
		雌	16.2	15.6	16.5	16.0	15.2*	15.7	16.5	16.1	15.8	14.7
	生後14日	雄	33.1	32.6	33.9	32.1	29.2**	31.8	33.3	33.3	32.5	29.4**
		雌	31.9	31.4	32.5	31.3	28.7**	31.4	32.2	32.6	31.5	28.6**
生後21日	雄	57.8	56.7	58.9	55.3	48.0**	56.6	58.7	58.3	55.6	48.8**	
	雌	54.9	53.5	55.3	52.8	46.9**	54.5	55.6	56.1	53.3	46.9**	
眼瞼 開裂	検査動物数	26	27	25	26	29	25	22	23	26	27	
	平均日数 ^d	14.9	14.8	14.7	14.9	14.8	15.0	14.9	15.0	15.0	15.1	
	達成率(%)	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
耳介 展開	検査動物数	26	27	25	27	29	25	22	23	26	27	
	平均日数 ^d	2.9	2.9	2.9	2.8	2.9	2.8	2.8	2.9	2.9	3.0	
	達成率(%)	100	100	100	99	99	99	100	95	100	100	
平面 正向 反射	検査動物数	26	27	25	27	29	25	22	24	26	27	
	平均日数 ^d	1.4	1.5	1.6	1.5	1.5	1.4	1.5	1.6	1.6	1.6	
	達成率(%)	100	99	100	99	98	100	100	98	99	99	
外耳道 開通	検査動物数	26	27	25	26	29	25	22	23	26	27	
	平均日数 ^d	12.1	12.4	12.2	12.2	12.3	12.3	12.3	12.4	12.4	12.4	
	達成率(%)	100	100	99	100	100	100	100	100	100	100	
肉眼的 病理 検査	検査動物数	275	305	249	270	330	311	278	335	360	386	
	低体温	投与に関連した影響なし					0	0	15**	0	0	
	胃に乳汁なし	投与に関連した影響なし					0	6*	4	9**	3	
	膀胱の拡張	投与に関連した影響なし					6	2	7	8	0**	

統計学的解析方法：同腹児数、児体重Dunnnett-test、*p<0.05、**p<0.01.

d:Dunnnett-test、*p<0.05、**p<0.01.

肉眼的病理検査：カイ二乗検定+ Fisher's exact test、*p<0.05、**p<0.01

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

- 2) ラットを用いた2世代繁殖試験で認められた腎尿細管の細胞増殖能の検討 (PCNA 染色)
(資料 No.T-22-b)

試験機関 : Novartis Crop Protection (スイス国)

報告書作成年 : 1997年 (CB 97/52)

試験目的 : ラットを用いた2世代繁殖試験 (資料 No.T-22-a) において、F0世代雄で腎臓の絶対および相対重量の増加が1000ppmと4000ppmにみられ、F0世代雄の病理組織学的検査で尿細管好塩基性の発生頻度が増加、およびその程度が増強した。

本試験では、雄ラットの腎尿細管の細胞増殖に対する本検体の影響の可能性を明らかにするために、F0世代雄の腎臓を用いて、増殖細胞核抗原 (PCNA) による免疫組織化学的/形態学的解析を行った。

試験材料および方法 : 2世代繁殖毒性試験 (資料 No.T-22-a) におけるF0世代雄ラットの全動物の腎臓のパラフィンブロックから連続切片を作製した。切片をそれぞれ、HEおよびPAS染色 (組織学的検査用)、PCNA-免疫組織化学的/ヘマトキシリン染色 (形態学的計測検査用) および抗PCNA抗体を用いないPCNA-免疫組織化学的染色 (陰性対照) を施し、定量的に増殖細胞能を検討した。さらに対照群の精巣の切片をPCNA染色の陽性対照とした。

細胞増殖能の定量的解析 ;

- 1) 正常な尿細管における平均細胞核数および細胞増殖活性 :

対照群および最高投与量の4000ppm群から無作為に選択した各5匹について、各動物のPCNA免疫染色/ヘマトキシリン染色した腎臓標本を用いて、皮質および髄質 (髄質外帯外層) の正常な尿細管を1動物当たり0.07mm²の面積についてPCNA陽性細胞核数およびPCNA陰性細胞核数を計数し (倍率 : 約600倍)、1mm²当たりの尿細管の細胞核数を計測した。

2) さらに、全動物についてPCNA免疫染色/ヘマトキシリン染色標本を用いて、皮質および髄質 (髄質外帯外層) の正常な尿細管を1動物当たり0.94mm²の面積についてPCNA陽性尿細管細胞核数を計数し (倍率 : 約200倍)、1mm²当たりの尿細管の細胞核数を計測した。

- 3) 尿細管好塩基性化における細胞増殖活性 :

HE染色標本で尿細管好塩基性化を確認し、その変化と一致した尿細管ならびに隣接する正常な尿細管についてPCNA免疫染色/ヘマトキシリン染色標本でPCNA陽性細胞核数および陰性細胞核数を計測した。標識指数は全細胞核数に対するPCNA陽性細胞核数の割合 (%) で示した。

結 果；

細胞増殖活性：

1) 正常な尿細管の単位面積当たりの細胞核数（表 1）

皮質および髓質とも 4000 ppm 群の単位面積当たりの尿細管細胞核数は対照群との間で有意な差はなく、検体投与の影響はなかった。また、皮質と髓質の間の尿細管細胞核数についても差はなかった。

2) 正常な尿細管の細胞増殖活性（表 2）：

単位面積当たりの PCNA 陽性細胞核数は皮質および髓質とも対照群と投与群間で差はなく、検体投与の影響はみられなかった。

PCNA 陽性を示す尿細管細胞核数は、髓質に比べて皮質に多くみられた。

3) 尿細管好塩基性化における PCNA 陽性標識指数（表 3）：

尿細管好塩基性化の PCNA 陽性標識指数は、正常な尿細管と比較して対照群および投与群ともに 10 倍以上の高値を示した ($p < 0.001$)。しかし、尿細管好塩基性化あるいは正常な尿細管の PCNA 陽性標識指数、およびその比は、対照群と投与群との間で差はなく、検体投与の影響はなかった。

表 1. 正常な尿細管における平均細胞核数 (/mm²)

投 与 量	0 ppm	4000 ppm
検査動物数	5	5
腎皮質	3065.80 ± 490.35	2897.20 ± 326.55
髓質外帯外層	2400.20 ± 270.06	2508.80 ± 214.99
合計（皮質＋髓質）	2733.20 ± 326.51	2703.20 ± 257.78

統計解析： 繰り返し分散分析で有意差なし

表 2. 正常な尿細管における PCNA 陽性細胞の平均細胞核数 (/mm²)

投与量 (ppm)	0	10	100	1000	4000	
検査動物数	29	29	30	30	30	
皮質	平均値	17.04	16.31	15.84	17.50	17.61
	標準偏差	7.32	6.75	5.90	6.60	5.75
髓質外帯外層	平均値	15.36	11.25	11.94	12.08	13.32
	標準偏差	6.65	4.42	4.75	4.58	6.16
合計（皮質＋髓質）	平均値	16.20	13.78	13.89	14.79	15.46
	標準偏差	5.97	4.30	3.75	3.89	4.36

統計解析： 繰り返し分散分析で有意差なし

表 3. 尿細管好塩基性化および隣接する正常な尿細管における PCNA 陽性標識指数 (%)

投与量 (ppm)	0	10	100	1000	4000	
検査動物数	13	9	11	9	18	
好塩基性尿細管	平均値	18.40	18.48	20.95	15.09	21.94
	標準偏差	8.56	10.71	18.26	4.20	13.14
正常な尿細管	平均値	1.28	1.69	1.02	1.28	1.35
	標準偏差	0.85	1.81	1.01	0.67	0.91
比 率	14.4	10.9	20.5	11.8	16.3	

統計解析： 繰り返し分散分析で有意差なし

病理組織学的検査：

細胞増殖能の検討のために新たに薄切した切片の HE/PAS 染色標本を鏡検した。

腎臓にみられた所見を表 4 に示す。

尿細管好塩基性化の発生頻度および程度（平均グレード）は、対照群と投与群との間で統計学的に有意ではなかったが、4000 ppm 群で尿細管好塩基性化の程度（平均グレード）が対照群に比べてやや高値であり（ $p=0.0676$ ）、4000 ppm 群で所見の程度に増強がみられることが示唆された。

尿細管好塩基性化（主に皮質および髄質外帯外層でみられた）は、細胞質の好塩基性化、淡青色で凝縮した核、基底膜の肥厚を特徴とした。

またリンパ球浸潤、好酸性顆粒を伴った尿細管の拡張が認められたが、対照群と投与群との間で発生頻度や程度に有意な差はなかった。

これら認められた尿細管好塩基性化や関連して観察された変化は、退行性／再生性の尿細管あるいは慢性腎症の初期の形態と解釈されている自然発生性でラットに加齢に伴ってみられる変化と類似したものであった。

申請者注：

表 4. F0 世代雄の腎臓の病理組織学的所見（上段：発生数、下段：平均グレード）

投与量 (ppm)	0	10	100	1000	4000
検査動物数	30	29	30	30	30
尿細管好塩基性化	15 (1.33)	13 (1.31)	15 (1.20)	14 (1.42)	18 (1.61) [#]
1.軽微	10	9	12	8	8
2.軽度	5	4	3	6	9
3.中等度	0	0	0	0	1
水腎症	0	1 (2.0)	0	1 (1.0)	0
リンパ球浸潤	7 (1.14)	7 (1.0)	6 (1.0)	4 (1.0)	7 (1.14)
鉍質沈着	1 (1.0)	1 (1.0)	0	3 (1.0)	1 (1.0)
尿細管拡張／好酸性顆粒の沈着	14 (1.21)	12 (1.17)	10 (1.20)	14 (1.29)	18 (1.22)
尿路上皮過形成	0	1 (1.0)	0	0	1 (2.0)

統計解析：発生頻度、Exact Cochran-Armitage-Mantel 傾向検定、有意水準 0.05 で有意差なし

所見の程度、Cochran-Armitage-Mantel 傾向検定、有意水準 0.05 で有意差なし

#；p 値 0.0676

所見の程度は 5 段階分類：

（グレード 1；軽微、グレード 2；軽度、グレード 3；中等度、グレード 4；顕著、グレード 5；重度）

以上のことから、検体の投与により腎臓の尿細管好塩基性化の程度に増強がみられたが、尿細管好塩基性化および正常な尿細管ともに細胞増殖活性に検体投与の影響はみられなかった。このことから、尿細管好塩基性化の変化は退行性的変化と考えられた。

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

3) ラットにおける催奇形性試験

(資料No.T-23)

試験機関 : Ciba-Geigy (スイス国)

[GLP対応]

報告書作成年 : 1991年 (試験No.891327)

検体純度 : %

供試動物 : Sprague-Dawley妊娠ラット (Tif:RAIf)、約2か月齢、1群24匹

投与期間 : 妊娠6日から妊娠15日までの10日間

(1990年4月2日投与開始～1990年4月17日屠殺開始)

投与方法 : 検体をコーンスターチ水溶液に懸濁し、0、20、200および1000 mg/kgの投与量で妊娠6日目から15日目までの10日間、毎日1回経口投与した。投与液量は10mL/kgとした。なお、対照群にはコーンスターチ水溶液のみを同様に投与した。

膣栓あるいは膣垢中に精子を認めた日を妊娠0日とした。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目 :

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

生存胎児 ; 体重を測定し、性別を判定した。また外表異常の観察を行った。

各同腹児の半数の胎児についてDawson法により骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児についてはWilson法により内臓異常の有無を検査した。

結果 : 概要を表1-1および1-2に示す。

[親動物]

最高投与量の1000mg/kg群で1例に自発運動低下が妊娠16日目に認められた。他の母動物には検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

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

1000mg/kg群では、投与翌日から体重が有意な低値を示し、試験終了時まで体重の低値が継続した。投与期間中の体重増加量も低値であったが、投与終了後は対照群と同等の増加量を示した。また、妊娠子宮重量、妊娠21日の母動物体重から妊娠子宮重量を除いた正味の体重、正味の体重増加量も対照群に比べて低値であった。摂餌量も投与期間を通して低値であった。これらは検体投与の影響と考えられた。

200mg/kg群では、投与期間前半に摂餌量が対照群に比べて低値であった。しかし、その程度は軽度で、投与期間後半の摂餌量は対照群と同等であり、一時的な変動であること、体重増加量に影響がなかったことから、毒性学的意義はないと考えられる。

検体投与に関連した肉眼的病理所見はいずれの群でも認められず、妊娠率および着床所見においても対照群との間に差がなく、流産もみられなかった。

[胎児動物]

胎児体重は1000mg/kg群で有意な低値を示し、この胎児体重の低値は検体投与に関連した胎児発育遅延と考えられた。

外表異常および内臓異常には検体投与による影響は認められなかった。

骨格異常の検査では、奇形は認められなかった。異常または変異として、1000 mg/kg群で第5中手骨、踵骨、第1蹠骨、前指近位指骨（第2、4、5）および後指近位指骨（第2、3、4、5）末骨化の発生率が増加し、骨化遅延がみられた。また、頸椎椎体二分の発生率が低値であった。

[申請者註]：

以上の結果より、検体を妊娠ラットに投与した場合の親動物に対する影響として、1000 mg/kg群で自発運動低下ならびに、摂餌量、体重、体重増加量および妊娠子宮重量の低値が認められた。胎児に対する影響として、1000mg/kg群で胎児体重の低値がみられ、検体投与に関連した胎児発育遅延と考えられた。骨化遅延として中手骨、踵骨および指骨の末骨化が認められた。

従って、親動物および胎児動物における無毒性量は200 mg/kg/日であった。

最高投与量である 1000 mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性は認められなかった。

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

表1-1. 結果の概要

投与量(mg/kg/日)		0	20	200	1000		
1群当たりの動物数		24	24	24	24		
死亡率 (%)		1 ^a (4.2)	0	0	0		
一般状態： 自発運動低下		0	0	0	1		
親 重	妊娠 6日	100	100	100	99		
	妊娠 7日	100	100	98	96↓		
	妊娠 11日	100	101	99	89↓↓		
	妊娠 16日	100	100	99	84↓↓		
	妊娠 21日	100	99	98	87↓↓		
親 増 加 量 (g)	妊娠 0日～6日	29.6	29.4	29.7	27.9		
	妊娠 6日～11日	26.6	27.5	24.9	1.4↓↓		
	妊娠 11日～16日	41.4	40.7	41.4	22.1↓↓		
	妊娠 6日～16日	68.0	68.2	66.3	23.5↓↓		
	妊娠 16日～21日	78.9	73.5	75.2	78.0		
親 摂 餌 量 (g)	妊娠 0日～6日	21	21	21	20		
	妊娠 6日～11日	24	24	21↓↓	14↓↓		
	妊娠 11日～16日	25	25	25	17↓↓		
	妊娠 16日～21日	26	25	26	27		
動物	妊娠子宮重量(g)	109.3	100.8	100.8	89.4↓↓		
動物	正味の体重 ^c (g)	268.9	273.1	270.9	241.0↓↓		
肉眼的病理検査		検体投与に関連した異常所見なし					
動物	妊娠率 (%)	22/23 (96)	20/24 (83)	22/24 (92)	20/24 (83)		
動物	流産数 (%)	0/22 (0)	0/20 (0)	0/22 (0)	0/20 (0)		
全胚吸収母動物数		0	0	0	0		
着 床 所 見 ／ 腹	検査動物数	22	20	22	20		
	黄体数	17.7	16.2	17.2	16.3		
	着床数	15.6	14.8	15.0	14.8		
	着床前胚損失率 (%)	11.8	8.4	14.7	9.2		
	着床後前胚損失率 (%)	4.2	4.6	5.5	7.9		
	早期吸収胚数	0.4	0.6	0.9	1.1		
	後期吸収胚数	0.1	0.0	0.0	0.1		
	生存胎児数	14.4	14.1	14.0	13.7		
死亡胎児数		0	0	0	0		
胎 児 動 物	性 比 (雄%)		50.6	45.7	54.0	51.6	
	体 重 (g)	雄	5.4	5.5	5.6	4.8↓	
		雌	5.1	5.1	5.2	4.6↓	
	外 表 異 常	検査胎児数		322	282	309	273
		奇 形	膈ヘルニア	0	0	0	1
			胎児発生率 (%)	0/332(0)	0/282(0)	0/309(0)	1/273(0.4)
			腹発生率 (%)	0/22(0)	0/20(0)	0/22(0)	1/20(5)
		内 臓 異 常	検査胎児数		160	138	150
	胎児発生率 (%)		0/160(0)	0/138(0)	0/150(0)	0/131(0)	
	腹発生率 (%)		0/22(0)	0/20(0)	0/21(0)	0/20(0)	

a : 事故死 b : 対照群に対する変動率で示した

c : 妊娠21日の母動物体重から妊娠子宮重量を引いた値

統計解析：体重、体重増加量、摂餌量はDunnettの検定 ↓ : p<0.05、↓↓ : p<0.01

妊娠率、着床所見、性比、外表および内臓異常の発生頻度は、Fisherの正確確率検定

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

表 1-2. 結果の概要

投与量(mg/kg/日)		0	20	200	1000			
1群当たりの動物数		24	24	24	24			
胎 児 骨 格 異 常 動 物	奇形	検査胎児数	171	144	159	142		
		胎児発生率 (%)	0/171(0)	0/144(0)	0/159(0)	0/142(0)		
	常	腹発生率 (%)	0/22(0)	0/20(0)	0/22(0)	0/20(0)		
		第1,2胸骨分節癒合	1	0	0	1		
	異	第1 胸骨分節非対称	0	1	0	0		
		第1 胸骨二分骨化	0	0	0	1		
		第2 胸骨二分骨化	0	1	0	2		
		第3 胸骨二分骨化	0	0	1	0		
		第3 胸骨分節非対称	0	0	0	1		
		第4 胸骨分節非対称	0	1	1	0		
		第4 胸骨二分骨化	0	0	0	1		
		第5 胸骨分節非対称	1	2	0	1		
		常	第5 胸骨二分骨化	0	0	0	1	
			第6 胸骨分節非対称	1	1	1	2	
			頭頂骨不規則骨化	0	0	0	1	
			第5 中手骨未骨化	0	0	0	4*(2.8) ^a	
		異	第5 中手骨不完全骨化	0	0	0	2	
			胸椎椎体二分骨化	0	0	1	0	
	常	胎児発生率 (%)	3/171(1.8)	2/144(1.4)	3/159(1.9)	10/142*(7.0)		
		腹発生率 (%)	3/22(14)	2/20(10)	3/22(14)	5/20(25)		
		第1 胸骨骨化不全	1	0	0	0		
		第5 胸骨骨化不全	0	0	0	1		
		第5 胸骨未骨化	0	0	0	1		
		第6 胸骨骨化不全	0	0	0	1		
		異	前肢踵骨未骨化	154(90.1)	136(94.4)	150(94.3)	142**(100)	
			前肢踵骨骨化不全	5	5	4	1	
		常	第1 蹠骨未骨化	25(14.6)	16(11.1)	16(10.1)	69**(48.6)	
			第1 蹠骨骨化不全	8	4	5	7	
		異	頸椎椎体未骨化	171(100)	137**(95.1)	156(98.1)	142(100)	
			頸椎椎体骨化不全	27(15.8)	19(13.2)	11*(6.9)	18(12.7)	
			亜鈴型頸椎椎体	3	5	3	4	
			頸椎椎体二分	20(11.7)	18(12.5)	10(6.3)	4**(2.8)	
			亜鈴型胸椎椎体	2	3	3	1	
			亜鈴型胸椎椎体	2	3	3	1	
			胸椎椎体未骨化	0	0	0	1	
			常	第13肋骨短小	21	15	16	16
				第13肋骨未骨化	1	3	3	3
			異	前第2 指近位指骨未骨化	8(4.7)	3(2.1)	2(1.3)	35**(24.6)
				前第2 指近位指骨骨化不全	6	3	1	11
				前第3 指近位指骨未骨化	0	0	0	3
前第4 指近位指骨未骨化				0	0	0	5*(3.5)	
前第4 指近位指骨骨化不全				1	0	0	0	
前第5 指近位指骨未骨化		14(8.2)		13(9.0)	6(3.8)	50**(35.2)		
前第5 指近位指骨骨化不全		11		3	4	9		
前第5 指遠位指骨未骨化		2		0	0	0		
前第5 指遠位指骨骨化不全		1		0	1	0		
後第1 指遠位指骨未骨化		1		0	0	0		
後第1 指遠位指骨骨化不全		1		0	0	0		
後第2 指近位指骨未骨化		65(38.0)		36*(25.0)	34**(21.4)	100**(70.4)		
後第2 指近位指骨骨化不全		12		12	11	9		
後第3 指近位指骨未骨化	45(26.3)	20**(13.9)		21**(13.2)	97**(68.3)			
後第3 指近位指骨骨化不全	13	9		6	13			
後第4 指近位指骨未骨化	46(26.9)	20**(13.9)		19**(11.9)	96**(66.2)			
後第4 指近位指骨骨化不全	12(7.0)	12(8.3)		1**(0.6)	15(10.6)			
後第4 指遠位指骨未骨化	0	0		0	1			
後第5 指近位指骨未骨化	96(56.1)	65*(45.1)		74(46.5)	121**(85.2)			
後第5 指近位指骨骨化不全	16	23		26	11			
後第5 指遠位指骨未骨化	1	0	0	1				
胎児発生率 (%)		171/171(100)	144/144(100)	159/159(100)	142/142(100)			
腹発生率 (%)		22/22(100)	20/20(100)	22/22(100)	20/20(100)			

a : ()内は発生率を示す。有意差がみられた場合にのみ記載した。

統計解析：骨格異常の発生頻度はFisherの正確確率検定、*:p<0.05、**:p<0.01。