

1. 原体を用いた試験成績

(1) 急性毒性

1) ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-01)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度： %

供試動物： SD ラット (8 週齢)、1 群雌雄各 5 匹、体重：雄 188~244 g 雌 145~201 g

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 検体を 1%ポリソルベート 80 を含む 3%コーンスターチ水溶液に懸濁し経口投与した。
投与前に 16~18 時間絶食させた。

観察検査項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、1000、2000、3000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：1453 (933~2263) 雌：1453 (933~2263)
死亡開始時間および終了時間	雄：投与後 3 日から開始 投与後 5 日に終了 雌：投与後 3 日から開始 投与後 4 日に終了
症状発現時期および消失時期	雄：投与後 30 分から開始 投与後 6 日に消失 雌：投与後 30 分から開始 投与後 10 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	なし

中毒症状として全投与群雌雄に活動低下、口の周囲の汚れ、会陰部の汚れ、運動失調、流涙、軟便、低体温、虚脱、血涙、痙縮、流涎、鼻汁、鼻出血、減呼吸、眼瞼下垂等が認められた。生存動物ではこれらの症状は 10 日目までに回復した。剖検所見では主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。2000 mg/kg 投与群の死亡動物で胃に赤色塊、胃壁の暗赤色または赤色化が認められた。

2) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-02)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1990年

検体純度: %

供試動物: ICR マウス (6週齢)、1群雌雄各10匹、体重: 雄 25.0~29.1g 雌 19.7~23.6g

観察期間: 14日間観察

投与方法: 検体とポリソルベート80を混合し、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁して経口投与した。投与前に約17時間絶食させた。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。

死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	0、400、600、890、1340、2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄: 1409 (1100~2141) 雌: 1044 (860~1277)
死亡開始時間および終了時間	雄: 投与後2日から開始 投与後5日に終了 雌: 投与後2日から開始 投与後6日に終了
症状発現時間および消失時間	雄: 投与後10分から開始 投与後14日に消失せず ¹⁾ 雌: 投与後10分から開始 投与後12日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄: 400 雌: 600

¹⁾ 2000mg/kg 投与群の1~2例で投与後14日に尾端の黒色化/消失がみられたが、それ以外の全ての所見は投与後8日に消失した。

中毒症状として、雌雄ともに自発運動の低下、よろめき歩行、腹這い歩行、腹臥、横臥、鎮静、衰弱および消瘦が認められた。

解剖所見では、雌雄とも死亡動物で肺のうっ血、腺胃の出血および糜爛が認められた。生存動物では雌雄の一部に前胃の軽度な肥厚がみられ、2000mg/kg 投与群の雄2例で精巣の萎縮がみられたが、その他の胸腹腔内の各臓器に異常は認められなかった。

3) マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 No.T-46)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体純度： %

供試動物： Tif:MAG f (SPF) マウス、1 群雌雄各 5 匹、体重範囲 20~27g

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 検体をピーナツ油に懸濁して 10mL/kg の液量で 1 回経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。

体重を投与前、並びに投与後 7 および 14 日に測定した。

死亡動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	1000、2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	雄：>2000 雌：>1000
死亡開始時間および終了時間	雄：投与後 2 日に開始および終了 雌：投与後 2 日から開始 投与後 5 日に終了
症状発現時間および消失時間	雄：投与後 1 時間から開始 投与後 8 日に消失 雌：投与後 1 時間から開始 投与後 6 日に消失
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄：1000 雌：なし

中毒症状として、立毛、姿勢異常、呼吸困難、自発運動の低下、よろめき歩行および間代性痙攣が認められた。

体重に対しては、生存例で 14 日間の観察終了時に体重増加が認められた。

肉眼的病理変化は認められなかった。

4) ウサギにおける急性経皮毒性試験

(資料 No.T-03)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度： %

供試動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ (12~13 週齢)、雌雄各 5 匹、
投与開始時体重：1.82~2.42 kg

観察期間： 14 日間観察

投与方法： 検体をエタノールに溶解して側腹部 (240cm²、体表面積の約 10%) に 24 時間経皮適用した。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。また、投与前、検体除去後 30 分および 1 日および試験 7 および 14 日目に皮膚に対する刺激性を観察した。試験終了時に全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2010
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄 > 2010
死亡開始時間および終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現時期および消失時期	雌雄 中毒症状なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2010

死亡例はなく、体重変化および肉眼的所見に異常は認められなかった。

5) ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 No.T-04)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体純度： %

供試動物：SD ラット (Tif:RAIf)、1 群雌雄各 5 匹、体重：188～214 g

観察期間：14 日間

投与方法： 検体を不活性シリカである 5 %Sipernat 50 S と混和し、ブラシーフィードマイクロナイジングジェットミルを用いてエアロゾルとし、4 時間にわたり鼻部暴露させた。対照群には同一条件下で湿潤空気を吸入させた。

暴露条件；

設定濃度	0、3967 mg/m ³
平均実測濃度	3285 mg/m ³
粒子径分布 (%) ¹⁾	
<7 μm	89～95
<3 μm	73～81
エアロゾル粒子の空気力学的質量中位径	1.1～1.5 μm
チャンバー内温度	22.5 °C
チャンバー内湿度	42 %
チャンバー内酸素量	21.0 %
エアロゾル噴射圧	180～260 kPa
チャンバー内通気量	36～48 L/分
チャンバー容積	1L
暴露条件	4 時間鼻部暴露

1) 暴露空気をカスケード・インパクターで 1 時間ごとに採集し、重量測定法で粒子径分布を求めた。

観察・検査項目： 暴露中および暴露後 14 日間、中毒症状および生死を観察し、暴露前並びに暴露後 7 及び 14 日に体重を測定した。

死亡動物および観察期間終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	吸入（鼻部暴露）	
	雄	雌
暴露濃度 (mg/ m ³)	0、3285	
LC ₅₀ 値 (mg/ m ³)	> 3285	> 3285
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし	
症状発現および消失時期	暴露中から開始 投与後 7 日に消失	暴露中から開始 投与後 7 日に消失
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/ m ³)	3285	3285

中毒症状としては、雌雄に関係なく立毛、彎曲姿勢、呼吸困難および自発運動量の低下が観察されたが 7 日以内に回復した。なお、対照群の雌雄で暴露終了直後に立毛及び呼吸困難が認められた。

体重推移については、対照群及び検体投与群の雌雄で観察終了時に体重増加がみられた。なお、雄の検体投与群で暴露後 7 日に体重増加量の低下が、雌の検体投与群で暴露後 14 日に体重増加量の増加が認められた。

肉眼的病理検査では、なんら変化は認められなかった。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

1) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-05)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度： %

供試動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、12～14 週齢、1 群雌雄各 3 匹

観察期間： 3 日間

投与方法： 検体 0.5g をガーゼパッチに適用し、剃毛した背部右側の皮膚（約 2.5×2.5cm）に 4 時間
閉塞貼付した。

観察項目： 暴露終了後 30 分および検体適用後 24、48 および 72 時間目に適用部位の刺激性
変化（紅斑、痂皮および浮腫）の有無を観察し、Draize 法に従って採点した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号・性	観察項目	最高 評点	暴露後時間（時間）			
			0.5	24	48	72
1・雄	紅斑・痂皮	4	1	1	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2・雄	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3・雄	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
42・雌	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
43・雌	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
44・雌	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	1	1	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0.17	0.17	0.00	0.00
	浮腫	4	0.00	0.00	0.00	0.00

暴露終了後 0.5 時間および 24 時間後に 1 匹の雄に軽度の紅斑が認められたが、48 時間後には消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと考えられた。

2) ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No.T-47)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体純度： %

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌雄各 3 匹

体重範囲：雄 2404～2688g、雌 2518～2668g

観察期間：3 日間

投与方法：検体 0.5g を 0.9%食塩水で湿らせてガーゼパッチに適用し、剃毛した背部の皮膚（約 2.5×2.5cm）に 4 時間、半閉塞貼付した。

観察項目：暴露終了後 30 分、並びに 24、48 および 72 時間後に適用部位の刺激性変化（紅斑、痂皮および浮腫）の有無を観察し、Draize 法に従って採点した。

結 果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号・性	観察項目	最高 評点	暴露後時間（時間）			
			0.5	24	48	72
57・雄	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
58・雄	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
59・雄	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
60・雌	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
61・雌	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
62・雌	紅斑	4	1	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑	24	1	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑	4	0.17	0.00	0.00	0.00
	浮腫	4	0.00	0.00	0.00	0.00

暴露終了後 0.5 時間に 1 匹の雌に軽度の紅斑が認められたが、28 時間後には消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと考えられた。

3) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-06)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体純度： %

供試動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、70～90日齢、
30秒後洗眼群；雄1匹 雌2匹
24時間後洗眼群；雄3匹 雌3匹

観察期間： 7日間

投与方法： 検体0.1gをウサギの右眼に適用し、適用30秒後または24時間後に洗眼した。
左眼を無処理対照とした。

観察項目： 適用1、24、48、72および168時間後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、
Draize法に従って採点した。また、適用24、72および168時間後にフルオレセイン
染色法で角膜の変化を観察した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

24 時間後洗眼群 (雄 3 匹、雌 3 匹)

動物番号	観察項目	最高 評点	適用後時間 (時間)					
			1	24	48	72	168	
1M	角膜混濁	4	0	2	1	1	0	
	虹彩	2	0	1	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	1	2	1	0
		浮腫	4	0	1	1	1	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
2M	角膜混濁	4	1	2	1	1	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	2	1	0	0
		浮腫	4	0	1	1	1	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
3M	角膜混濁	4	1	1	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	2	1	0
		浮腫	4	0	2	1	1	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
34F	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	1	1	0	0
		浮腫	4	0	1	1	1	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
35F	角膜混濁	4	1	1	1	1	0	
	虹彩	2	0	1	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	2	2	0	0
		浮腫	4	0	2	2	1	0
		分泌物	3	0	1	0	0	0
37F	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	1	1	1	0
		浮腫	4	0	1	1	1	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
合計	角膜混濁	24	3	6	3	3	0	
	虹彩	12	0	2	0	0	0	
	結膜	発赤	18	2	9	9	3	0
		浮腫	24	0	8	7	6	0
		分泌物	18	0	1	0	0	0
平均	角膜混濁	4	0.5	1.0	0.5	0.5	0.0	
	虹彩	2	0.0	0.3	0.0	0.0	0.0	
	結膜	発赤	3	0.3	1.5	1.5	0.5	0.0
		浮腫	4	0.0	1.3	1.2	1.0	0.0
		分泌物	3	0.0	0.2	0.0	0.0	0.0

動物番号に含まれる M は雄、F は雌を示す。

6 例中 5 例で 48 時間まで投与処理によるフルオレセイン染色の残留がみられた。

30 秒後洗眼群 (雄 1 匹、雌 2 匹)

動物番号	観察項目	最高 評点	適用後時間 (時間)					
			1	24	48	72	168	
4M	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
32F	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	1	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
33F	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
合計	角膜混濁	12	0	0	0	0	0	
	虹彩	6	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	9	2	3	1	0	0
		浮腫	12	0	0	0	0	0
		分泌物	9	0	0	0	0	0
平均	角膜混濁	4	0	0	0	0	0	
	虹彩	2	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	0.7	1.0	0.3	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0

動物番号に含まれる M は雄、F は雌を示す。

24 時間後洗眼群では、軽度から中等度の角膜混濁、虹彩炎、結膜浮腫と分泌物が認められたがいずれも 168 時間後には消失した。30 秒後洗眼群では、結膜発赤が認められたが、72 時間後には消失した。30 秒間後洗眼群でみられた刺激性は、24 時間後洗眼群に比べ、程度および持続性は大幅に減弱していた。また、24 時間後洗眼群では 6 例中 5 例にフルオレセイン染色の陽性反応が 48 時間までみられたが 72 時間後までに消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して中等度の刺激性を有するものと考えられた。

4) ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No.T-48)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体純度： %

供試動物：ニュージーランドホワイト種ウサギ、体重範囲：雄 2452~2674g、雌 2442~2696g

非洗眼群；雌雄各 3 匹

洗眼群；雄 2 匹 雌 1 匹

観察期間：4 日間

投与方法：検体 0.05 g (0.1mL 相当量) をウサギの右眼に適用し、左眼を対照とした。洗眼群については、適用 30 秒後に洗眼した。

観察項目：適用 1、24、48、72 および 96 時間後に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点した。また、適用 72 時間後にフルオレセイン染色法で角膜の変化を観察した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

非洗眼群 (雄 3 匹、雌 3 匹)

動物番号	観察項目		最高 評点	適用後時間 (時間)				
				1	24	48	72	96
11 雄	角膜 混濁	程度	4	0	1 ^c	1 ^c	0	0
		面積	4	0	2	1	0	0
	虹彩		2	0	1 ^d	1 ^d	0	0
	結膜	発赤	3	2 ^a	2 ^a	2	2	0
		浮腫	4	1	2	1	0	0
		分泌物	3	2 ^c	3 ^b	1 ^b	0	0
12 雄	角膜 混濁	程度	4	0	1 ^c	0	0	0
		面積	4	0	1	0	0	0
	虹彩		2	1 ^d	1 ^d	1 ^d	0	0
	結膜	発赤	3	2 ^a	3 ^a	3	2	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0
		分泌物	3	2 ^b	0	0	0	0
13 雄	角膜 混濁	程度	4	0	1 ^c	0	0	0
		面積	4	0	1	0	0	0
	虹彩		2	0	1 ^d	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	3 ^a	2	1	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0
		分泌物	3	1 ^b	1 ^b	0	0	0
14 雌	角膜 混濁	程度	4	0	2 ^c	1 ^c	1	0
		面積	4	0	1	1	1	0
	虹彩		2	0	1 ^d	1 ^d	0	0
	結膜	発赤	3	2 ^a	3 ^a	3	2	0
		浮腫	4	1	2	2	1	0
		分泌物	3	1 ^c	3 ^b	0	0	0
15 雌	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1 ^d	1 ^d	0	0	0
	結膜	発赤	3	2	2	1	0	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0
		分泌物	3	1 ^b	0	0	0	0
16 雌	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1 ^d	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2 ^a	2	2	1	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0
		分泌物	3	3 ^b	1 ^b	0	0	0
合計	角膜 混濁	程度	24	0	5	2	1	0
		面積	24	0	5	2	1	0
	虹彩		12	3	5	3	0	0
	結膜	発赤	18	12	15	13	8	0
		浮腫	24	6	8	6	1	0
		分泌物	18	10	8	1	0	0
平均	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.8	0.3	0.2	0.0
		面積	4	0.0	0.8	0.3	0.2	0.0
	虹彩		2	0.5	0.8	0.5	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	2.0	2.5	2.2	1.3	0.0
		浮腫	4	1.0	1.3	1.0	0.2	0.0
		分泌物	3	1.7	1.3	0.2	0.0	0.0

a : 変色(blanching)、b : 透明分泌物、c : 膿様分泌物、d : 充血、e : 角膜上皮剥離

洗眼群 (雄 2 匹、雌 1 匹)

動物番号	観察項目		最高 評点	適用後時間 (時間)				
				1	24	48	72	96
17 雄	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1 ^d	1 ^d	0	0	0
	結膜	発赤	3	2 ^a	2	1	1	0
		浮腫	4	1	1	1	0	0
		分泌物	3	1 ^b	0	0	0	0
18 雄	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2 ^a	2	2	1	0
		浮腫	4	1	1	0	0	0
		分泌物	3	0	2 ^c	0	0	0
19 雌	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0
		面積	4	0	0	0	0	0
	虹彩		2	1 ^d	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	2 ^a	2	2	1	0
		浮腫	4	1	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
合計	角膜 混濁	程度	24	0	0	0	0	0
		面積	24	0	0	0	0	0
	虹彩		12	2	1	0	0	0
	結膜	発赤	18	6	6	5	3	0
		浮腫	24	3	2	1	0	0
		分泌物	18	1	2	0	0	0
平均	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.7	0.3	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	2.0	2.0	1.7	1.0	0.0
		浮腫	4	1.0	0.7	0.3	0.0	0.0
		分泌物	3	0.3	0.7	0.0	0.0	0.0

a: 変色(blanching)、b: 透明分泌物、c: 膿様分泌物、d: 充血

非洗眼群では、軽度から中等度の角膜混濁、虹彩炎、並びに結膜の発赤/変色、浮腫および分泌物が認められたが、いずれも 96 時間後には消失した。洗眼群では、軽度の虹彩炎、並びに結膜の発赤/変色、浮腫および分泌物が認められたが、72 時間後には結膜発赤を除き全て消失した。

以上の結果から、本剤はウサギの眼に対して中等度の刺激性を有するものと判断されるが、洗眼効果がみられた。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験 (Buehler 法)

(資料 No.T-07)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

供試動物 : Hartley 系雌モルモット、体重 : 278~385 g、1 群 10 匹

観察期間 : 48 時間

試験投与方法 : Buehler 法の変法を用い、検体感作群および非感作群を設定した。陽性対照としてジニトロクロロベンゼン (DNCB) を 20 %エタノールで希釈し 0.05 %溶液として用いた。

投与量設定根拠 : 4 匹のモルモットを用いて予備試験を実施した。検体 0.5 g を各動物の剃毛した背部皮膚に 6 時間閉塞貼付し、その結果を参考にして本試験の投与量を設定した。

感作 : 左腹側部を剃毛し、検体 0.5 g をガーゼパッチに適用し、6 時間閉塞貼付した。暴露後パッチをはずし 95 %アルコールと水で検体を拭きとった。同様の操作を 3、6、8、10、13、15、17、20 および 22 日目に実施した。陽性対照群には 0.5 ml の 0.05 %DNCB を同様の投与方法で適用した。

惹起 : 最終感作の 2 週間後に剃毛した左腹側部に検体 0.5 g をガーゼパッチに適用し、6 時間閉塞貼付した。暴露後パッチをはずし 95 %アルコールと水で検体を拭きとった。陽性対照群には 0.5 ml の 0.05 %DNCB を同様の投与方法で適用した。

観察項目 : 惹起 24、48 時間後に、適用部位の紅斑および浮腫の有無などを肉眼的に観察した。

群	感作		供試動物数	感作動物数										感作率 (%)
				24 時間後の評点 ¹⁾				計	48 時間後の評点 ¹⁾				計	
				0	1	2	3		0	1	2	3		
陰性対照	—	100%検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
検 体	100%検体	100%検体	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
陰性対照	—	0.05% DNCB	10	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0
陽性対照	0.05% DNCB	0.05% DNCB	9 ²⁾	3	6	0	0	6	5	4	0	0	4	67

¹⁾ 0 : 肉眼的変化なし、1 : 軽度の散在性の紅斑、2 : 中等度のび漫性の紅斑、3 : 強度の紅斑と浮腫

²⁾ 試験 12 日に 1 例が死亡したが、死亡前に一般状態に異常はみられず、死因は不明であった。

結果： 検体感作群および非感作群において、いずれの観察時においても皮膚反応は認められず、陽性率は0%であった。

一方、陽性対照群では、明らかに皮膚反応がみられ、感作性を有すると考えられた。

以上の結果、本試験条件下において、本検体のモルモットに対する皮膚感作性は陰性であると判断する。

(4) 急性神経毒性試験

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No.T-08)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

供試動物： Wistar ラット (Alpk:AP₁SD)、1 群雌雄各 10 匹、開始時約 6 週齢、

体重：雄 197~263 g 雌 145~201 g

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体を 1%カルボキシメチルセルロース水溶液に溶解して、0、25、200 および 2000 mg/kg の投与量で単回経口投与した。投与前に一晩絶食した。投与日を試験 1 日に設定した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態の観察； 生死および一般状態を毎日観察した。

死亡は認められなかった。

全ての一般状態の観察結果を次表に示す。

性別	投与量 (mg/kg)	所見	投与後日数*														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
雄	0	尾の損傷	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
	25	開脚反射の低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	200	開脚反射の低下	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		鼻部の汚れ	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2000	つま先歩行	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		活動性の減少	6	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		立毛	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脇腹のへこみ	3	2	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		開脚反射の低下	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		鎮静化	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脊椎上方彎曲	8	6	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
雌	0	開脚反射の低下	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
	25	開脚反射の低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
		膣出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	200	開脚反射の低下	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1
	2000	つま先歩行	8	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		活動性の減少	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		立毛	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脇腹のへこみ	7	6	5	5	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		開脚反射の低下	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
		鼻部の汚れ	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		脊椎上方彎曲	9	8	5	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

*投与日を投与1日と起算したため、14日間の観察終了日は投与15日である。
統計解析は実施していない。

2000 mg/kg 群で投与約6~8時間後に、脊椎上方彎曲、つま先歩行、活動性の減少、立毛、脇腹のへこみおよび鎮静が認められた。これらの変化は、雄では試験5日、雌では試験7日までに全例が回復した。

体重変化：投与開始前、試験1日(投与6~8時間後)、8日、15日に動物の体重を測定した。
体重変化の成績を次表に示す。

性別	雄			雌			
	投与量 (mg/kg)	25	200	2000	25	200	2000
試験1日			↓↓98	↓↓94		↓98	↓↓92
8日				↓↓95			
15日				↓↓97			

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値で表した。
統計解析：Student's t-test (両側)、↓；p<0.05, ↓↓；p<0.01

2000 mg/kg 投与群の雌雄で、試験1日の体重が対照群より減少した。雌の体重は試験8日までに回復した。雄の体重は回復傾向がみられたが、15日まで体重が低かった。

200 mg/kg 投与群では、試験1日の体重が雌雄ともに対照群より減少したが、その差は僅かで、毒性学的意義のない変動と考えられた。

摂餌量； 摂餌量は各ケージ当たりの平均値 (g/匹/日) として1週間間隔で算出した。

摂餌量の成績を次表に示す。

性別	雄			雌		
	25	200	2000	25	200	2000
試験1週			↓↓81			

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値で表した。

統計解析：Student's t-test (両側)、↓↓； $p<0.01$

試験1週で2000 mg/kg 投与群雄に摂餌量低下がみられたが、試験2週には回復した。

詳細な状態の観察； 投与開始前、試験1日（ピーク影響時と考えられる投与後約6～8時間）、8日、および15日に全動物を対象として以下の項目の測定を行った。

ケージ内観察 — 旋回、頭振り、上方探索、後ずさり、横転、肢を振るなどの異常行動および異常発声

ケージから取り出した時の観察 — 接近反応、接触反応（増加、減少）、異常発声

実験台上の観察 — 活動性（増加、減少）、昏睡、衰弱、円背位、異常行動（旋回、頭振り、上方探索、後ずさり、横転、肢を振る）、痙攣（強直性、間代性）、異常発声、運動失調、振戦、安定性低下、異常歩行、開脚歩行、つま先歩行、四肢機能の低下（前肢、後肢）、脊椎上方彎曲、脊椎下方彎曲、立毛、削瘦、粗毛、尿失禁、下痢

ハンドリング時の観察 — 接触反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚の色（蒼白、充血、チアノーゼ）、粗毛、体温上昇、体温低下、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常（呼吸数、呼吸深大、努力呼吸、あえぎ呼吸、不規則呼吸、呻軋音、喘鳴、しわがれ声）、削瘦、脱水、腹部緊張（増加、減少）、尿失禁、下痢。

反射試験 — 正向反射（背面）、音響反応（指を鳴らす/手をたたく音）、開脚反応（尾の根もとで動物を持ち上げた時の開脚の程度）、視覚性置き直し反応（動物を尾の根もとで持ち上げて、ゆっくりと実験台の端の方に下ろしていく）、瞳孔反射（10秒間閉眼させた後の光に対する反射）、眼瞼反射（剛毛を瞼に接触させ、まばたきする反応）、角膜反射（瞳孔反射が観察されなかった時の観察項目、毛を角膜に接触させてまばたきする反応）、耳介反射（剛毛で耳の奥を突く）、後肢屈曲反射（つま先を摘む）。

詳細な状態の観察結果を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	25	200	2000	0	25	200	2000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
試験 1日	つま先歩行	0	0	0	3	0	0	0	8
	活動性減少	0	0	0	6	0	0	0	7
	(軽度)				4				7
	(中等度)				2				
	立毛 (軽度)	0	0	0	3	0	0	0	5
	削瘦 (軽度)	0	0	0	3	0	0	0	7
	脊椎上方彎曲	0	0	0	8	0	0	0	9
(軽度)				7				9	
(中等度)				1					

表中の数字は発現動物数を示す。
(統計解析は実施していない)

2000 mg/kg 投与群雌雄において試験 1 日につま先歩行、活動性の減少、立毛、削瘦および脊椎上方彎曲が認められたが、試験 8 日には観察されなかった。

機能検査； 投与開始前、試験 1 日（ピーク影響時と考えられる投与後約 6～8 時間）、8 日、15 日にすべての動物を対象に以下の項目の測定を行った。

着地開脚幅、筋力（前肢および後肢の握力）および知覚（Tail-flick 潜時）。
統計学的有意差がみられた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		25	200	2000	25	200	2000
前肢握力	試験 1 日		↓↓77	↓↓74			
	15 日						↑122
後肢握力	試験 8 日						↑117
	15 日		↓↓79				
Tail-flick 潜時	試験 1 日						↑117

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値で表した。
統計解析：Student's t-test（両側）、↑； $p < 0.05$ ，↓↓； $p < 0.01$

検体投与に関連すると考えられる変化として、2000 および 200 mg/kg 投与群雄で試験 1 日に前肢の握力低下が認められ、また、2000 mg/kg 投与群雌で試験 1 日に Tail-flick 潜時の有意な変化がみられた。

それ以外に 200 mg/kg 群の雄および 2000 mg/kg 群雌で散見された有意な増減は偶発的な変化と考えられた。

自発運動量測定； 投与開始前、試験 1 日、8 日、15 日にすべての動物を対象に自動測定装置を用いて 5 分間隔で 10 回計測した。

自発運動量測定結果を次表に示す。

性別	雄			雌		
	25	200	2000	25	200	2000
試験 1 日						
11-15 分	↑159	↑163	↑151			↓70
21-25 分			↑399			
26-30 分	↑659		↑796			↓30
31-35 分				↓70		↓↓9
36-40 分			↑1556			↓↓33
運動量の合計)						
1-50 分		↑150	↑155			↓↓63
試験 8 日						
6-10 分				↓81		
16-20 分						↓58
21-25 分						↓38
26-30 分			↑341			↓45
36-40 分						↓47
41-45 分			↑1163			
46-50 分			↑266			
運動量の合計)						
1-50 分						↓69
試験 15 日						
11-15 分						↓63
31-35 分	↑398					

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値で表した。

統計解析：Student's t-test（両側）、↓↑； $p < 0.05$ ，↓↓； $p < 0.01$

検体投与に関連する変化として、2000 mg/kg 投与群の雌で試験 1 日および試験 8 日に自発運動量の減少が認められた。いずれの測定時も、5 分間隔の計測で 4 回低値がみられ、測定時間中の運動量の合計が減少した。試験 15 日には影響はみられなかった。

なお、2000mg/kg 投与群の雌で試験 15 日に自発運動量の減少がみられ、25mg/kg 投与群の雌で試験 1 日及び 8 日に自発運動量の減少がみられたが、いずれも単発的（5 分間のみ）であり、偶発的な変化と考えられた。雄では、全検体投与群で試験 1 日に自発運動量の有意な増加がみられたが、一般状態の変化（活動性の減少）と一致せず、各測定時間での変動の程度に用量相関性がないことから、偶発的な変化と考えられた。2000mg/kg 投与群の雄で試験 8 日、25mg/kg 投与群の雄で試験 15 日に自発運動量の有意な増加がみられたが、運動量の合計に有意差はなく、偶発的な変化と考えられた。

臓器重量； 投与期間終了時に各群雌雄 5 例について灌流固定した。また、残りの雌雄各 5 例か

ら脳を採取し、重量を測定した。

脳重量に検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的検査； 灌流固定した 2000 mg/kg 投与群および対照群の雌雄 5 例を対象にして以下の組織から病理標本を作製し鏡検した。

脳（7 切片）、腓腹筋、眼球（視神経および網膜を含む）、背側根線維を含む脊髄（頸膨大部および腰膨大部）、神経節並びに脊髄神経根（背側根線維および腹側根線維）の横断面、脊髄（頸膨大部および腰膨大部）の縦断面（パラフィン包埋、ヘマトキシリン・エオジン染色）、近位坐骨神経、近位脛骨神経および遠位脛骨神経（脛骨神経腓腹筋分岐部）の横断面および縦断面（樹脂包埋、トルイジンブルーで染色）。

病理組織学的検査結果を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	25	200	2000	0	25	200	2000
投与量 (mg/kg)	0	25	200	2000	0	25	200	2000
遠位脛骨神経：脱髄/神経線維変性（軽微）	3	—	—	1	1	—	—	1
腓腹筋：筋変性（軽微）	0	—	—	0	0	—	—	1
近位坐骨神経：脱髄/神経線維変性（軽微）	5	—	—	0	4	—	—	3
近位脛骨神経：脱髄/神経線維変性（軽微）	3	—	—	2	4	—	—	4

—：25 および 200 mg/kg 群は検査せず

検体投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

2000 mg/kg 投与群で影響が認められなかったことから、200 mg/kg 投与群および 25 mg/kg 投与群の検査は実施しなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する急性神経毒性試験の影響として、2000 mg/kg 群の雌雄に一般状態の変化(脊椎上方彎曲、つま先歩行、活動性の減少、立毛、脇腹のへこみおよび鎮静)、体重減少、同群の雄で摂餌量の低下および前肢握力の低下、同群の雌で自発運動量の減少が認められ、200 mg/kg 投与群の雄で前肢の握力低下がみられたので、本剤の無毒性量および急性神経毒性に対する無影響量は、雄で 25 mg/kg、雌で 200 mg/kg であると判断される。

(5) 急性遅発性神経毒性

急性遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-09)

試験成績提出の除外

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、並びに急性毒性試験等の結果に基づき、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。

(6) 反復経口投与毒性

(資料 No.T-10)

1) ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験

試験機関： [GLP 対応]

報告書作成年：1986 年

検体純度： %

供試動物： Wistar ラット、開始時 5 週齢、1 群の雌雄各 10 匹

対照群および高用量群については、回復試験（4 週間）のための衛星群（1 群の雌雄各 10 匹）を設けた。

投与期間： 13 週間（1985 年 5 月 13 日～1985 年 8 月 11/12 日）

回復期間； 4 週間（1985 年 8 月 12 日～1985 年 9 月 8 日）

投与方法： 検体を 0、40、250 および 1500 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂取させた。回復試験供試動物には、13 週間は検体飼料を、その後 4 週間は対照飼料を摂取させた。検体を混入した飼料は 1 ヶ月に 2 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

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。

いずれの投与群においても投与に関連した一般状態の変化および死亡は認められなかった。

体重変化； 投与開始から終了まで毎週 1 回、全動物の体重を測定した。

体重の変化を次表に示す。

投与の影響として、1500 ppm 投与群の雌雄において投与期間を通して有意な体重増加抑制が認められ、回復期間中にも有意差はないものの体重増加抑制がみられた。

表 体重変化

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		40	250	1500	40	250	1500
投与期間	1週	102	102	97	99	102	98
	2週	101	101	96↓	96	99	98
	3週	103	101	96↓	98	99	97
	4週	102	102	96	97	97	95
	5週	102	101	94↓	96	98	93↓↓
	6週	103	101	92↓↓	96	98	92↓↓
	7週	103	101	90↓↓	97	99	92↓↓
	8週	104	101	90↓↓	97	98	91↓↓
	9週	104	101	88↓↓	96	99	91↓↓
	10週	103	100	87↓↓	96	98	91↓↓
	11週	103	99	87↓↓	97	99	91↓↓
	12週	103	99	87↓↓	97	98	90↓↓
	13週	102	98	87↓↓	96	98	90↓↓
回復期間	1週	—	—	88	—	—	95
	2週	—	—	89	—	—	95
	3週	—	—	90	—	—	96
	4週	—	—	91	—	—	96

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、—：該当せず

↓：P<0.05, ↓↓：P<0.01 (Dunnett の検定/Steel の検定)

摂餌量； 全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

摂餌量の変化を下表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		40	250	1500	40	250	1500
投与期間	1-8日	107	105	91	97	102	94
	8-15日	101	100	95	96	94	95
	15-22日	104	102	96	97	93	95
	22-29日	104	102	96	95	91↓	92↓
	29-36日	103	101	89↓↓	92	91	85↓↓
	36-43日	103	98	89↓↓	95	92	88↓
	43-50日	108↑↑	100	91↓↓	94	99	86
	50-57日	106↑	97	90↓↓	97	96	92
	57-64日	103	95	89↓↓	89	93	87↓
	64-71日	104	94↓	91↓↓	93	93	90↓
	71-78日	103	91↓	87↓↓	97	96	85↓↓
	78-85日	103	90↓	90↓↓	96	96	88↓↓
	85-91日	102	93	89↓↓	95	97	89↓↓
回復期間	1-8日	—	—	97	—	—	98
	8-15日	—	—	94	—	—	94
	15-22日	—	—	98	—	—	95
	22-29日	—	—	98	—	—	95

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、—：該当せず

↑：P<0.05, ↑↑：P<0.01 (Dunnett の検定/Steel の検定)

投与の影響として、1500 ppm 投与群の雌雄では投与期間を通して摂餌量の減少が認められた。回復期間中の摂餌量には変化はみられなかった。

また、250ppm 投与群の雄では投与中期以降摂餌量の減少がみられた。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

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。

投与群 (ppm)		40	250	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.3	19.9	120.9
	雌	3.5	21.4	128.5

飲水量； 全動物の 1 日当たりの飲水量を、投与開始から 1 ヶ月間は週 1 回、その後は 1 ヶ月に 1 回測定した。

飲水量の変化を下表に示す。

性 別	投与量 (ppm)	雄			雌		
		40	250	1500	40	250	1500
投与期間	1 週	104	100	100	97	95	94
	2 週	104	94	89↓↓	86↓	89	81↓↓
	3 週	104	95	88↓	86	88	75↓↓
	4 週	105	100	90	91	92	86
	9 週	108	90	83↓↓	83↓	110	75↓↓
回復期間	13 週	103	97	84	95	109	77↓
	4 週	—	—	103	—	—	90

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、該当せず

↓：P<0.05, ↓↓：P<0.01 (Dunnnett の検定/Steel の検定)

1500 ppm 投与群の雌雄で投与期間を通して飲水量の減少が認められた以外、検体投与に伴う変化は認められなかった。

血液学的検査； 13 週間の投与期間終了時および 4 週間の回復試験終了時に、全動物を対象として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

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)、血小板数、網状赤血球数、有核赤血球比、総白血球数、白血球百分率、赤血球形態およびトロンボプラスチン時間。

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与群 (ppm)	40		250		1500			
	雄	雌	雄	雌	雄		雌	
検査時期 (週)	13	13	13	13	13	17 (回復 4)	13	17 (回復 4)
赤血球数					97↓ ^{a)}	97↓ ^{b)}		
ヘモグロビン量				97↓				
血小板数					88↓ ^{c)}			
有核赤血球比	400↑							
総白血球数					84↓ ^{d)}			
トロンボプラスチン時間		102↑						

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、

↑↓：P<0.05 (Dunnnett の検定/Steel の検定)

a) 平均値：9.5T/L、背景データの範囲：7.1~10.9T/L

b) 平均値：9.9T/L、背景データの範囲：8.1~12.0T/L

c) 平均値：838G/L、背景データの範囲：537~1302G/L

d) 平均値：7.0G/L、背景データ：1.9~13.1G/L (平均 5.9G/L)

1500ppm 投与群の雄で赤血球数、血小板数および総白血球数の有意な減少がみられたが、いずれも背景データの範囲内であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった（表の脚注参照）。また、40ppm または 250ppm 投与群の雄または雌のみにみられた変化（ヘモグロビン量の減少、有核赤血球比の増加及びトロンボプラスチン時間の増加）についても 1500ppm 投与群で同様の変化が認められておらず、投与の影響ではないと考えた。

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

グルコース、尿素窒素（BUN）、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、GOT（AST）、GPT（ALT）、乳酸脱水素酵素（LDH）、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、クロール、総蛋白。また、蛋白電気泳動を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与群 (ppm)	40		250		1500			
性別	雄	雌	雄	雌	雄		雌	
検査時期(週)	13	13	13	13	13	17 (回復 4)	13	17 (回復 4)
グルコース			92↓					
BUN					110↑	113↑		
クレアチニン							83↓	
総コレステロール								85↓
LDH						114↑		
ALP					138↑	113↑	148↑	
γ -GT					138↑			
無機リン						108↑	117↑	117↑
ナトリウム							99↓	
カリウム								110↑
クロール	102↑		103↑		102↑			
総蛋白					96↓			95↓
アルブミン(相対)			105↑		110↑			
アルブミン(絶対)			105↑		106↑			92↓
α_1 -グロブリン(相対)		92↓			79↓		92↓	109↑
α_1 -グロブリン(絶対)		91↓			76↓		90↓	
α_2 -グロブリン(相対)			118↑					
α_2 -グロブリン(絶対)			117↑					
総 β -グロブリン(相対)	93↓		87↓		91↓			
総 β -グロブリン(絶対)			86↓		88↓			
A/G 比					122↑			

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。

↑：P<0.05（Dunnnett の検定/Steel の検定）

1500 ppm 投与群の雌雄で ALP の軽度な上昇が、また雄の総蛋白の軽度な低下が認められた。これら以外の変化は、いずれも散発的であり投与の影響ではないと考えられた。

尿検査；13 週間の投与期間終了時および 4 週間の回復期間終了時に全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量（18 時間）、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、
潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与群 (ppm)	40		250		1500	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査時期(週)	13	13	13	13	13	13
尿量		153↑				
比重		99↓				99↓
pH				100↑	86↓	
ケトン体					200↑	
ビリルビン		↓ ^{a)}				
潜血			↓ ^{a)}		↓ ^{a)}	
ウロビリノーゲン			↑ ^{b)}		↑ ^{b)}	
赤血球 (沈渣)				↓ ^{c)}		↓ ^{c)}

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。

↑↑ : P<0.05 (Dunnnett の検定/Steel の検定)

^{a)} 対照群の値が 1、当該群の値が 0

(試験紙による半自動尿分析装置による分類: 0;陰性、1;少量、2;中程度、3;大量)

^{b)} 対照群の値が 0、当該群の値が 1

(試験紙による半自動尿分析装置による分類: 0;1.6~15umol/L、1;16~32umol/L、
2;33~65umol/L、3;66~130umol/L、4;>131umol/L)

^{c)} 対照群の値が 1、当該群の値が 0

(試験紙による半自動尿分析装置による分類: 0;陰性、1;少量、2;中程度、3;大量)

各投与群の雌雄で統計学的に有意な変化が認められたが、いずれも散発的な変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

眼科学的検査; 投与開始前、投与期間終了時および 4 週間の回復試験終了時に全動物を対象として検査した。

各検査時期または各投与群とも、検体投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

聴覚検査; 眼科学的検査を行うときに、1500 ppm 投与群の衛星群および対照群の全動物を対象として検査した。音響刺激 (10kHz、80 デシベル) を 1 回につき 30 秒間で計 5 回 (2 秒間隔) 与え、耳介反射の有無を調べた。

各検査時期で、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量; 投与期間終了時および 4 週間の回復試験終了時に、全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および脳重量比を算出した。

脳、心、肝、胸腺、腎、副腎、精巣および卵巣。

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

投与群 (ppm)		40		250		1500			
性別		雄	雌	雄	雌	雄		雌	
検査時期 (週)		13	13	13	13	13	17 (回復 4)	13	17 (回復 4)
体重						86↓		87↓	
脳	体重比					113↑	114↑	114↑	106↑
	重量					86↓			
心	体重比						108↑		
	重量					118↑		121↑	
肝	体重比			111↑	120↑	123↑		140↑	
	脳重比					120↑		123↑	89↓
	重量						91↓		
腎	体重比				117↑				
	脳重比						91↓		
	重量								
精巣	体重比					116↑			
卵巣	体重比							125↑	

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。
↑: P<0.05 (Dunnett の検体/Steel の検定)

投与期間終了時に 1500 ppm 投与群の雌雄で肝重量の増加がみられ、体重比および脳重量比も増加し、250 ppm 投与群の雌雄においても肝の対体重比が増加し、いずれも検体投与による影響と考えられた。

その他、統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも偶発的な変化であり投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時および 4 週間の回復期間終了時の全動物について肉眼的病理検査を行った。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

病理組織学的検査；投与期間終了時の全動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

肺、肝、腎、眼球および肉眼的病変部

さらに、投与期間終了時の対照群及び 1500ppm 投与群、並びに 4 週間の回復期間終了時の 1500ppm 投与群を対象として、以下の組織の病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、動脈 (胸部)、骨 (胸部)、骨髓 (胸部)、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、回腸、空腸、リンパ節 (腸間膜)、膵、上皮小体、下垂体、前立腺、直腸、坐骨神経、精囊、脊髄、脾、胃、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮

全ての病理組織学的所見を表 1 に示す。

いずれの投与群においても統計学的に有意な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。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による反復投与毒性試験における影響として 1500 ppm 投与群の雌雄に体重増加抑制、摂餌量の減少、飲水量の減少、血清中 ALP の上昇、肝重量の増加、雄に血清中総蛋白の低下、250 ppm 投与群の雌雄に肝の体重比の増加、雄に摂餌量の減少が認められたので、無毒性量は 40 ppm（雄 3.3 mg/kg/日、雌 3.5 mg/kg/日）であると判断された。

表 1. 病理組織学的所見

検査 時期	所 見	雄 (ppm)				雌 (ppm)				
		0	40	250	1500	0	40	250	1500	
13 週 間 投 与 後	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		気腫	2	2	1	0	1	2	0	0
		無気肺	3	3	4	4	4	2	3	2
		血管周囲白血球集簇	2	0	2	2	0	2	2	3
		気管支周囲炎	1	0	0	0	0	0	0	0
		気管支肺炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質性肺炎	3	2	4	3	4	2	3	2
	肝臓 ^{a)}	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		リンパ球浸潤	10	10	10	10	10	10	10	10
		クッパー細胞増加	0	0	0	0	0	1	1	0
		うっ血	2	3	1	4	8	3	4	6
		脂肪化	3	2	2	4	0	0	0	0
		壊死	1	1	0	2	1	0	2	1
		胆管増生	5	1	1	2	4	0	0	0
		線維化	9	10	10	10	10	10	10	10
	腎臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		皮質のう胞	0	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ球浸潤	5	3	4	7	3	4	2	1
		尿細管萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0
		尿細管拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
		石灰化	0	1	0	0	9	6	8	8
		腎盂拡張	2	3	1	0	0	0	1	0
		腎盂炎	1	1	0	1	0	1	1	0
		尿路上皮増生	1	1	0	0	0	0	1	0
	眼	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		角膜炎	0	0	0	1	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	0	1	0
		筋炎	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーター腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		円形細胞浸潤	2	1	1	1	3	2	4	2
		出血	1	0	0	0	0	0	0	0
		炎症	0	0	1	1	1	0	0	1
	心臓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
心筋炎		1	/	/	4	1	/	/	0	
気管	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10	
	腺拡張	4	/	/	1	5	/	/	3	
	リンパ球浸潤	9	/	/	6	10	/	/	10	
胃	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10	
	リンパ球浸潤	0	/	/	1	1	/	/	0	
十二指腸	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10	
	リンパ球浸潤	3	/	/	2	3	/	/	0	
空腸	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10	
	リンパ球浸潤	0	/	/	2	1	/	/	1	
回腸	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10	
	リンパ球浸潤	1	/	/	0	0	/	/	0	

統計解析法：Fisherの検定（有意差なし、申請者が実施）

a)：所見のグレードを表2に示す。

表 1. 病理組織学的所見 (続き)

検査時期	所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)				
		0	40	250	1500	0	40	250	1500	
13 週間 投与 後	盲腸	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		リンパ球浸潤	1	/	/	0	0	/	/	0
	直腸	検査動物数	9	0	0	9	10	0	0	10
		リンパ過形成	0	/	/	0	1	/	/	1
	膵臓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		リンパ球浸潤	1	/	/	0	0	/	/	0
	膀胱	検査動物数	10	0	0	10	10	0	1	10
		リンパ球浸潤	2	/	/	0	0	/	/	0
		炎症	1	/	/	0	0	/	/	1
		尿路上皮増生	1	/	/	0	0	/	/	1
	子宮	検査動物数	/	/	/	/	10	0	1	10
		拡張	/	/	/	/	4	/	/	3
	下垂体	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		のう胞	0	/	/	2	0	/	/	3
	副腎	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		円形細胞浸潤	0	/	/	2	0	/	/	2
	脾臓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		うっ血	10	/	/	10	10	/	/	10
		ヘモジデリン沈着	8	/	/	10	9	/	/	10
	胸腺	検査動物数	10	0	1	10	10	0	0	10
出血		1	/	1	0	2	/	/	0	
腸間膜リンパ節	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10	
	組織球増加	5	/	/	8	8	/	/	9	
	赤血球食細胞増加	0	/	/	1	1	/	/	3	
	類洞拡張	1	/	/	0	0	/	/	0	
肉眼的病変 (リンパ節)	検査動物数	2	3	2	0	1	1	1	0	
	リンパ過形成	2	2	2	/	1	1	1	/	
	赤血球食細胞増加	0	1	0	/	0	0	0	/	
4 週間 回復 後	肺	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		気腫	2	/	/	0	0	/	/	1
		無気肺	5	/	/	1	4	/	/	2
		血管周囲白血球集簇	1	/	/	1	1	/	/	2
		間質性肺炎	2	/	/	1	3	/	/	3
	肝臓 ^{a)}	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		リンパ球浸潤	10	/	/	10	10	/	/	10
		クッパー細胞増加	2	/	/	0	0	/	/	1
		うっ血	3	/	/	4	5	/	/	1
		壊死	4	/	/	0	0	/	/	3
		胆管増生	5	/	/	0	2	/	/	0
		線維化	10	/	/	10	10	/	/	10
	腎臓	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
リンパ球浸潤		6	/	/	3	4	/	/	6	
石灰化		0	/	/	0	6	/	/	7	
腎盂拡張		0	/	/	0	1	/	/	0	
腎盂炎		0	/	/	0	2	/	/	0	

統計解析法: Fisherの検定 (有意差なし、申請者が実施)

a): 所見のグレードを表2に示す。

表 1. 病理組織学的所見 (続き)

検査 時期	所 見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
			0	40	250	1500	0	40	250	1500
4 週 間 回 復 後	眼	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		筋炎	4	/	/	0	1	/	/	0
	ハーダー腺	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10
		円形細胞浸潤	1	/	/	0	2	/	/	1
		炎症	1	/	/	0	1	/	/	0
	心臓	検査動物数	0	0	0	10	0	0	0	10
		心筋炎	/	/	/	2	/	/	/	0
	気管	検査動物数	0	0	0	10	0	0	0	10
		腺拡張	/	/	/	3	/	/	/	4
		リンパ球浸潤	/	/	/	8	/	/	/	8
	十二指腸	検査動物数	0	0	0	10	0	0	0	10
		リンパ球浸潤	/	/	/	2	/	/	/	2
	直腸	検査動物数	0	0	0	10	0	0	0	10
		リンパ過形成	/	/	/	0	/	/	/	1
	膵臓	検査動物数	0	0	0	10	0	0	0	10
		リンパ球浸潤	/	/	/	0	/	/	/	3
	膀胱	検査動物数	0	0	0	10	0	0	0	10
		リンパ球浸潤	/	/	/	1	/	/	/	0
	精巣	検査動物数	0	0	0	10	/	/	/	/
		精細管萎縮	/	/	/	1	/	/	/	/
		石灰化	/	/	/	1	/	/	/	/
		線維化	/	/	/	1	/	/	/	/
	精囊	検査動物数	1 ¹⁾	0	0	10	/	/	/	/
		拡張	1 ¹⁾	/	/	0	/	/	/	/
	子宮	検査動物数	/	/	/	/	0	0	0	10
		拡張	/	/	/	/	/	/	/	2
	下垂体	検査動物数	0	0	0	10	0	0	0	10
		のう胞	/	/	/	0	/	/	/	4
	副腎	検査動物数	0	0	0	10	0	0	0	10
		円形細胞浸潤	/	/	/	0	/	/	/	2
脾臓	検査動物数	0	0	0	10	0	0	0	10	
	うっ血	/	/	/	10	/	/	/	10	
	ヘモジデリン沈着	/	/	/	6	/	/	/	10	
胸腺	検査動物数	/	/	/	10	/	/	/	10	
	出血	/	/	/	1	/	/	/	1	
腸間膜リンパ 節	検査動物数	0	0	0	10	0	0	0	10	
	組織球増加	/	/	/	8	/	/	/	8	
	赤血球食細胞増加	/	/	/	0	/	/	/	1	
	類洞拡張	/	/	/	0	/	/	/	1	

統計解析法: Fisher の検定 (有意差なし、申請者が実施)

1) 肉眼的異常部位

表 2. 肝臓の所見 (グレード別)

検査時期	所見	雄 (ppm)				雌 (ppm)				
		0	40	250	1500	0	40	250	1500	
13週間 投与後	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	リンパ球浸潤	合計	10	10	10	10	10	10	10	10
		グレード1	2	2		2	3	1	1	3
		グレード2	6	7	10	7	7	9	9	7
		グレード3	2	1		1				
	クッパー細胞増加	合計	0	0	0	0	0	1	1	0
		グレード1						1	1	
	うっ血	合計	2	3	1	4	8	3	4	6
		グレード1		3	1	2	4	3	3	4
		グレード2	2			2	4		1	2
	脂肪化	合計	3	2	2	4	0	0	0	0
		グレード1	2	1		2				
		グレード2	1		2	2				
		グレード3		1						
	壊死	合計	1	1	0	2	1	0	2	1
		グレード1	1				1		2	1
		グレード2		1		1				
		グレード4				1				
胆管増生	合計	5	1	1	2	4	0	0	0	
	グレード1	4	1	1	1	4				
	グレード2	1			1					
線維化	合計	9	10	10	10	10	10	10	10	
	グレード1	1	6	6	2	2	6	4	7	
	グレード2	8	4	4	8	8	4	6	3	
4週間 回復後	検査動物数	10	0	0	10	10	0	0	10	
	リンパ球浸潤	合計	10			10	10			10
		グレード1	1			2	4			4
		グレード2	6			7	6			5
		グレード3	3			1				1
	クッパー細胞増加	合計	2			0	0			1
		グレード1	2							1
	うっ血	合計	3			4	5			1
		グレード1	1			1	4			1
		グレード2	2			3	1			
	壊死	合計	4			0	0			3
		グレード1	4							3
	胆管増生	合計	5			0	2			0
		グレード1	5				2			
	線維化	合計	10			10	10			10
		グレード1	2			1	6			8
		グレード2	8			9	4			2

所見のグレード (5段階、本試験ではグレード5は該当なし)

グレード1: 軽微/非常に少ない/非常に小さい

グレード2: 軽度/少ない/小さい

グレード3: 中等度/やや多い/中等度の大きさ

グレード4: 強度/多い/大きい

グレード5: 非常に強度/非常に多い/広範囲に及ぶ

(資料 No.T-11)

2) ラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性／代謝試験(申請者注)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度： %

供試動物： SD ラット (CrI:CD)、開始時約 6 週齢

対照群： 毒性試験群；雌雄各 10 匹、代謝試験群；雌雄各 10 匹

検体投与群： 毒性試験群；1 群雌雄各 10 匹、代謝試験群；1 群雌雄各 5 匹

体重範囲： 雄 177.8～209.6g、雌 130.1～158.6g

投与期間： 13 週間 (1985 年 12 月 18 日～1986 年 3 月 24/25 日)

投与方法： 検体を 0、20、200、750、1500 および 3000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂取させた。回復試験供試動物には、13 週間は検体飼料を、その後 4 週間は対照飼料を摂取させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠； 不明

観察・検査項目および結果：

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。

いずれの投与群においても投与に関連した一般状態の変化および死亡は認められなかった。

なお、対照群雌 1 匹、200ppm 投与群雌 1 匹、750ppm 投与群雌 2 匹、1500ppm 投与群雌 1 匹および 3000ppm 投与群雌 2 匹は投与終了時の採血の際に事故死し、200ppm 投与群雄 1 匹は最終屠殺直前に事故死 (ケージに頸部を強打) し、1500ppm 投与群雌 1 匹は 10 週目に死亡したが、いずれも投与とは無関係であった。

[申請者注]

体重変化； 投与開始から終了まで毎週 1 回、全動物の体重を測定した。
 体重の変化を次表に示す。

表 平均体重

性別 投与量 (ppm)	雄						雌					
	20	200	750	1500	3000	傾向 検定	20	200	750	1500	3000	傾向 検定
1 週	98	100	98	99	98	/	100	99	99	100	99	/
2 週	99	100	99	95	88	/	100	99	98	97	91	/
3 週	100	101	100	97	90	/	99	98	95	93	87	/
4 週	100	102	100	98	92	/	100	97	95	93	86	/
5 週	104	103	101	100	93	/	98	95	94	90	85	/
6 週	102	103	101	99	92	/	99	95	93	89	84	/
7 週	100	102	99	97	91	/	99	95	93	88	84	/
8 週	100	102	100	98	92	/	99	93	93	90	83	/
9 週	101	101	101	100	92	/	96	93	94	89	82	/
10 週	101	101	99	98	90	/	96	92	92	86	80	/
11 週	100	101	99	98	91	/	97	93	93	88	81	/
12 週	100	101	98	97	91	/	98	93	92	89	80	/
13 週	101	101	99	99	92	/	99	93	93	89	80	/
0-13 週 ^{a)}	100	100	97	97	↓90	—	99	↓94	↓93	↓89	↓80	—

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) : 0-13 週の累積体重増加量のみ Dunnett の検定 (↓: P<0.05) および Terpstra-Jonckheere のノンパラメトリックな傾向検定 (—: p<0.05) を実施

雌雄ともに 0~13 週の累積体重増加量に有意な減少傾向がみられた。雄では 3000ppm 投与群、雌では 3000、1500、750 および 200ppm 投与群で 0~13 週の累積体重増加量に有意な低値がみられ、検体投与の影響と考えられた。
 20ppm 投与群の雌雄、並びに 200、750 および 1500ppm 投与群の雄では投与の影響はみられなかった。

摂餌量； 全動物の摂餌量を週 1 回測定した。
 摂餌量の変化を次表に示す。

表 平均摂取量

性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	20	200	750	1500	3000	傾向検定	20	200	750	1500	3000
2週	99	95	95	93	98	/	103	97	102	107	103	/
3週	101	96	99	97	93	/	104	97	98	98	94	/
4週	91	98	101	106	97	/	86	94	101	97	97	/
5週	103	100	101	104	98	/	97	92	98	93	94	/
6週	103	99	102	104	97	/	100	94	96	88	96	/
7週	99	96	98	99	94	/	100	95	97	92	91	/
8週	99	97	99	102	96	/	101	96	101	97	94	/
9週	103	97	103	108	98	/	93	94	101	95	93	/
10週	101	99	101	102	94	/	105	99	101	97	94	/
11週	93	95	98	97	90	/	101	96	98	91	86	/
12週	100	97	101	102	96	/	103	97	101	97	87	/
13週	103	99	100	105	99	/	106	96	107	96	87	/
0-13週 ^{a)}	96	93	92	96	87	NS	100	96	98	90	86	-

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) : 0-13週の累積摂取量のみ Dunnett の検定 (有意差なし) および Terpstra-Jonckheere のノンパラメトリックな傾向検定を実施 (- : P<0.05、NS : 有意差なし)

雌で0~13週の累積摂取量に有意な減少傾向がみられた。3000ppm 投与群の雄の平均摂取量は、対照群と比較した場合に低値を示し、検体投与の影響と考えられた。

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)		20	200	750	1500	3000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.34	12.97	50.73	105.12	213.70
	雌	1.67	16.65	65.67	130.97	274.99

血液学的検査 ; 13 週間の投与期間終了時に毒性試験群の全生存動物を対象として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、血小板数、網状赤血球数、白血球数、白血球百分率、赤血球形態、プロトロンビン時間

対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 血液学的検査結果

性別	雄						雌						
	投与量 (ppm)	20	200	750	1500	3000	傾向検定	20	200	750	1500	3000	傾向検定
RBC				↓93	↓90	↓92	-				↓91	↓89	-
Hb				(95)	(96)	(96)	NS				↓95	↓92	-
Ht				↓91	↓89	↓92	-				↓88	↓86	NS

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。括弧内は参考値。

統計解析法 : Dunnett の検定 (↓ : p<0.05) および Terpstra-Jonckheere のノンパラメトリックな傾向検定 (- : P<0.05、NS : 有意差なし)

雄では 750、1500 および 3000ppm 投与群で赤血球数およびヘマトクリット値の有意な低値がみられ、ヘモグロビン量にも有意差はないものの低値がみられた。雌では 1500 および 3000ppm 投与群で赤血球数、ヘモグロビン量およびヘマトクリット値に有意な低値がみられた。

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

グルコース (Glu)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、総ビリルビン (T.Bil)、総コレステロール (Chol)、GOT (AST)、GPT (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、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、クロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン (Glob)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 血液生化学的検査結果

性別	雄						雌					
	20	200	750	1500	3000	傾向 検定	20	200	750	1500	3000	傾向 検定
Glob			↓90	↓90		NS						NS
T.Bil					↓*	NS				↓*	↓*	NS
BUN				↑123	↑138	+						NS
Glu						-						NS
Chol						NS						+
ALT						NS						-

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。括弧内は参考値。
*対照群の平均値が 0.1mg/dL、検体投与群の平均値がそれぞれ 0.0mg/dL のため、算出不能。
統計解析法：Dunnnett の検定 (↑↓：p<0.05) および Terpstra-Jonckheere のノンパラメトリックな傾向検定 (-+：P<0.05、NS：有意差なし)

雄では、750 および 1500ppm 投与群でグロブリンの有意な低値、1500 および 3000ppm 投与群で BUN の有意な高値、並びに 3000ppm 投与群で総ビリルビンの有意な低値がみられ、雌では 1500 および 3000ppm 投与群で総ビリルビンの有意な低値がみられたが、いずれも変化の程度がわずかであり、投与の影響とは考えられなかった。

尿検査； 13 週間の投与期間終了時に毒性試験群の全生存動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

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

検体投与の影響と考えられる項目を次表に示す。

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。

表 尿検査結果

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	20	200	750	1500	3000	0 ^{a)}	20	200	750 ^{a)}	1500	3000
ケトン体	陰性			3		1		7	7	10	7	10	8
	痕跡	6	8	6	7	7	1	2	3		2		2
	1	4	2	1	2	1	4						
	2					1	4						
	3				1		1						
	4												

表中の数字は、発現動物数を程度別に示したもの。空欄は該当がない。

統計解析は実施していない。

マルティスティックスによる程度分け：

陰性：0mg/dL、痕跡：5mg/dL、1：15mg/dL、2：40mg/dL、3：80mg/dL、4：160mg/dL

a)：試料を採取できない個体が1匹いた。

3000ppm 投与群の雄でケトン体の発現の程度に増強がみられ、検体投与の影響と考えられた。

眼科学的検査； 投与開始前および投与期間終了時に全動物を対象として検査した。

投与期間終了時にみられた全ての眼科学的所見を下表に示す（投与開始前には変化はみられなかった）。

表 投与期間終了時にみられた全ての眼科学的所見

性別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	20	200	750	1500	3000	0	20	200	750	1500	3000
検査動物数		20	15	15	15	15	15	20	15	15	15	15	15
結膜	結膜炎(片側)	1											
網膜 / 脈絡膜	限局性網膜脈絡膜変性(片側)		2	1							1		
	び漫性網膜脈絡膜変性(片側)		1								1		1
水晶体	び漫性後面被膜下白内障(両側)						1						
	限局性後面被膜下白内障(片側)									1			

表中の数字は発現動物数を示す。空欄は該当がない。

統計解析は実施していない。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

なお、3000ppm 投与群の雄1匹でび漫性後面被膜下白内障（両側）がみられた。白内障は、約19週齢のラットに通常みられる所見ではないものの、発現例数が雄15匹中1匹のみと非常に少なく、104週間にわたり投与を行った慢性毒性試験（資料 No.T-18）でも白内障を示唆する所見がみられなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。200ppm 投与群の雌1匹で限局性後面被膜下白内障（片側）がみられたが、より高用量では変化がなく、偶発的なものと考えられた。び漫性網膜脈絡膜変性（片側）が20ppm 投与群の雄1匹、

750ppm 投与群の雌 1 匹および 3000ppm 投与群の雌 1 匹でみられたが、発現例数が少ないことおよび片側性の変化であることから、検体投与の影響とは考えられなかった。結膜炎（片側）または限局性網膜脈絡膜変性（片側）が雌雄で散見されたが、いずれも偶発的な変化と考えられた。

臓器重量； 投与期間終了時の毒性試験群の生存動物（最大で各群片性 10 匹）を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。なお、1500ppm 投与群の雌のみは 11 匹（生存動物 9 匹、死亡動物 2 匹）を検査対象としたため、以下には 9 匹のデータを示す。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣および精巣上体、卵巣

対照群と比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

表 臓器重量

性別		雄					雌						
投与量 (ppm)		20	200	750	1500	3000	傾向 検定	20	200	750	1500	3000	傾向 検定
最終体重		(104)	(105)	(103)	(99)	(93)	NS	(102)	(97)	(97)	↓93	↓83	-
肝臓	絶対重量			↑126	↑131	↑130	+			↑125	↑126	↑140	+
	体重比			↑121	↑132	↑140	+		↑121	↑128	↑135	↑167	+
副腎	絶対重量			↓83		↓80	NS						NS
	体重比		↓84	↓79			NS						NS
脳	体重比						NS					↑116	+
心臓	体重比						+						NS
腎臓	体重比						NS						+

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。括弧内は参考値。
統計解析法：Dunnett の検定（↑↓：p<0.05）および Terpstra-Jonckheere のノンパラメトリックな傾向検定（-+：P<0.05、NS：有意差なし）

検体投与に関連する変化として、1500 および 3000ppm 投与群の雌で最終体重の有意な低値がみられ、750、1500 および 3000ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対重量および体重比の有意な高値がみられた。

肉眼的病理検査； 毒性試験群を対象として、途中死亡動物および投与期間終了時の全生存動物（合計で各群片性 10 匹）について肉眼的病理検査を行った。1500ppm 投与群の雌のみは 11 匹（生存動物 9 匹、死亡動物 2 匹）を検査した。

検体投与に関連する変化はみられなかった。

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、以下の組織を 10%緩衝ホルマリン液で固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

脳、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、肺、気管、心臓、大腿骨および骨髄、唾液腺、肝臓、大腿部の筋肉、腎臓、副腎、脾臓、精巣および精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、脾臓、大動

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。

脈、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節（下顎および腸間膜）、坐骨神経、皮膚（乳腺領域）、肉眼的病変部
 肝臓の検体投与に関連すると考えられる病理組織学的所見を表 1、全ての病理組織学的所見を表 2 に示す。

表 1. 肝臓の検体投与に関連すると考えられる病理組織学的所見

所 見	雄 (ppm)						雌 (ppm)					
	0	20	200	750	1500	3000	0	20	200	750	1500	3000
検査動物数	10	10	9 ^{a)}	10	10	10	9 ^{b)}	10	9 ^{b)}	8 ^{b)}	9 ^{c)}	8 ^{b)}
び慢性肝細胞肥大	1	1	0	1	10 ^{**}	10 ^{**}	0	0	1	0	4	8 ^{**}

統計解析法：Fisher の両側検定 (**p<0.01、申請者が実施した)

a)：最終屠殺直前の事故死 1 匹を除く。b)：採血時の事故死例を除く。

c)：臓器重量測定に供した 9 匹の生存動物の所見を示す。

検体投与に関連する変化として、1500 および 3000ppm 投与群の雌雄でび慢性肝細胞肥大が認められた。

[申請者注]

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による反復投与毒性試験/代謝試験における影響として、200ppm 以上の用量で体重増加抑制、摂餌量低下、赤血球系項目の低値、血液生化学的変化 (BUN 上昇、グロブリンおよび総ビリルビン低下)、尿中ケトン体の程度増強、肝重量増加、および/またはび慢性肝細胞肥大がみられた。

したがって、ラットにおける最大耐量は 3000ppm 未満、無影響量 (NOEL) は 200ppm 未満 (雄 12.97mg/kg/日未満、雌 16.65mg/kg/日未満) と判断された。

[申請者注]

表 2. 全ての病理組織学的所見

検査時期	所 見		雄 (ppm)					雌 (ppm)						
			0	20	200	750	1500	3000	0	20	200	750	1500	3000
13 週 間 投 与 終 了 時	検査動物数		10	10	9 ^{a)}	10	10	10	9 ^{b)}	10	9 ^{b)}	8 ^{b)}	9 ^{c)}	8 ^{b)}
	副腎	皮質、うっ血	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
		髓質、壊死	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	気管	限局性単核細胞浸潤	0	1	1	2	1	1	3	0	1	0	0	1
	肺	血管周囲／細気管支 周囲リンパ [*] 増生	10	10	9	10	10	10	9	10	9	8	9	8
		肺泡マクロファージ [*] 空胞化	3	5	5	4	3	3	3	2	2	2	1	1
		うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	心臓	限局性単核細胞浸潤	4	2	2	3	2	3	1	0	0	0	2	1
		心筋症、変性性	2	1	1	0	1	3	0	2	0	0	2	0
	脾臓	被膜のう胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	限局性単核細胞浸潤	10	10	9	10	10	10	9	10	9	8	9	8
		非化膿性胆管周囲炎	10	10	9	10	9	10	9	10	7	7	6	7
		胆管、増生	1	1	0	1	0	2	1	1	0	0	0	0
		び慢性肝細胞肥大	1	1	0	1	10**	10**	0	0	1	0	4	8**
		うっ血	0	0	1	1	1	2	3	5	3	1	2	2
		髓外造血亢進	0	1	1	1	1	2	3	4	5	5	5	4
		壊死	1	0	0	1	1	0	1	0	1	0	2	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腎臓	腎症、慢性進行性	10	10	6	9	10	9	5	7	5	5	6	5
		腎盂拡張	2	0	1	1	0	0	0	0	2	3	1	2
		のう胞	2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		うっ血	1	3	2	2	2	3	4	5	4	1	3	2
		尿細管、微小結石	0	1	0	0	0	0	1	2	2	3	1	5
	胃	前胃、有棘層肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		前胃、過角化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	膵臓	炎症、慢性活動性	1	3	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
		腺房萎縮、限局性	0	2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	結腸	線虫の虫体	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	直腸	線虫の虫体	0	0	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0
		炎症、慢性活動性	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	石灰化	0	0	1	0	0	0						
		精子減少、片側	0	0	1	1	0	1						
	精巣 上体	限局性単核細胞浸潤	8	8	8	8	9	8						
		精子減少	0	0	1	1	0	0						
		精子、形態異常	0	0	1	1	0	0						
	前立腺	炎症、慢性活動性	1	2	4	3	4	2						
	子宮	拡張							2	1	3	1	4	2
	下顎リ ンパ [*] 節	増生、リンパ [*] 網内系	8	5	6	7	7	8	5	7	7	6	7	4
		うっ血	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0	0
	眼	眼球後炎症	4	1	1	0	3	3	2	1	1	2	2	0
眼球後出血		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
視神経変性		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
眼球ろう、片側		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
炎症、角膜縁		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
肉眼的 病変部	皮膚、耳介の軟骨炎症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2	0	
	骨、化骨形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計解析法：Fisherの両側検定 (**p<0.01、申請者が実施した)

a)：最終屠殺直前の事故死1匹を除く。b)：採血時の事故死例を除く。

c)：臓器重量測定に供した9匹の生存動物の所見を示す。

(資料 No.T-12)

3) マウスを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体純度： %

供試動物： ICR マウス (Crj:CD-1)、開始時 5 週齢、1 群の雌雄各 12 匹

投与期間： 13 週間 (1990 年 11 月 8 日～1991 年 2 月 14 日)

方 法： 検体を 0、30、250 および 2000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって
随時摂食させた。対照群には基礎飼料のみを投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

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。

いずれの投与群においても投与に関連した一般状態の変化および死亡は認められなかった。

体重変化； 投与開始から終了まで毎週 1 回、全動物の体重を測定した。

体重変化を次表に示す。

2000 ppm 投与群の雌雄において投与期間を通して体重低下がみられ、とくに投与期間後半で顕著であった。250 ppm 投与群の雄でも投与期間後半で体重低下が認められた。これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

体重増加量は 2000 ppm 投与群の雌雄および 250 ppm 投与群の雄で対照群に比べて低値であり、検体投与による影響と考えられた (2000ppm 投与群雄 28%の減少、2000ppm 投与群雌 37%の減少、250ppm 投与群雄 18%の減少)。

性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	30	250	2000	30	250	2000
1 週	100	97	98↓↓	99	99	93↓
2 週	99	99	99	101	100	94
3 週	99	100	100	99	98	93↓
4 週	99	99	98	99	100	94
5 週	99	97	97	100	102	93↓
6 週	99	96	95	99	102	92↓
7 週	99	95	95	99	103	94
8 週	98	94↓	92↓	98	104	92
9 週	98	95	92↓	99	103	92
10 週	98	94	91↓↓	98	104	90
11 週	97	93↓	90↓↓	97	99	88↓
12 週	98	92↓	89↓↓	95	100	87↓
13 週	99	94	90↓↓	97	104	88↓

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
↓: P<0.05、 ↓↓: P<0.01 (多重比較検定)

摂餌量および食餌効率； 摂餌量を週に 1 回測定し、食餌効率を算出した。

摂餌量の変化を下表に示す。

性 別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	30	250	2000	30	250	2000
1 週	104	94	82	102	98	78↓↓
2 週	98	112	100	98	102	98
3 週	102	112	98	102	105	105
4 週	100	106	98	87	104	102
5 週	100	102	100	94	107	102
6 週	100	106	102	102	107	104
7 週	95	102	98	94	98	96
8 週	96	102	98	100	102	98
9 週	98	102	102	98	105	107
10 週	100	100	100	94	96	94
11 週	102	102	100	109	109	112
12 週	102	106	104	90	90	94
13 週	104	104	108	105	102	110

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
↓↓: P<0.01 (多重比較検定)

2000 ppm 投与群の雌雄で第 1 週に摂餌量の低下が認められたが、以後は対照群と同等であった。

食餌効率については、2000 ppm 投与群の雌雄および 250 ppm 投与群の雄では対照群と比較して低値であり、これらの変化は検体投与による影響と考えられた (2000ppm 投与群雄 23%の減少、2000ppm 投与群雌 37%の減少、250ppm 投与群雄 21%の減少)。

この変化は体重増加量の低下と関連していた。

検体摂取量； 摂餌量および検体の投与濃度から算出した 1 日あたりの検体摂取量 (mg/kg/日) を次表に示す。

投与量 (ppm)		30	250	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.906	34.76	268.8
	雌	4.420	37.21	320.7

血液学的検査； 13 週間の投与期間終了時に、全動物を対象とし、後大静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

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)、白血球数、白血球百分率および血小板数。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)	30		250		2000	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
MCH		103 ↑				
MCV						97 ↓
分葉核好中球率 (%)						50 ↓

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。
↑↓：P<0.05 (多重比較検定)

2000 ppm 投与群の雌で、MCV および分葉核好中球の低下が認められたが、偶発的变化であると考えられた。30ppm 投与群の雌で MCH の増加が認められたが、250ppm 以上の投与群で認められない変化であり、検体投与による変化ではないと考えられた。

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

アルカリホスファターゼ (ALP)、GOT (AST)、GPT (ALT)、総蛋白、グルコース、尿素窒素 (BUN)、総コレステロールおよびカルシウム。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)	30		250		2000	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
GOT			193 ↑			150 ↑↑
GPT					258 ↑↑	270 ↑↑
BUN			137 ↑↑			
総蛋白			94 ↓		91 ↓↓	94 ↓↓
総コレステロール					52 ↓↓	62 ↓↓

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。
↑↓：P<0.05、 ↑↑↓↓：P<0.01 (多重比較検定)

2000 ppm 投与群の雌雄で GOT または GPT の増加、総タンパクおよび総コレステロールの低下が、250 ppm 投与群の雄で GOT の増加および総蛋白の低下が認められた。これらの変化は検体投与による肝臓への影響と考えられた。

250 ppm 投与群の雄で BUN の増加が認められたが、2000ppm 投与群では認められなかったため、検体投与による変化とは考えられなかった。

尿検査； 13 週間の投与期間終了時に全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血およびウロビリノーゲン。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与群 (ppm)	0		30		250		2000	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
pH ^{a)}	6.0	0	1	0	1	0	1	3
	6.5	1	2	0	1	2	1	4
	7.0	3	0	1	4	3	1	3
	7.5	4	3	6	5	3	6	2*
	8.0	1	6	4	0	4	3	0
	8.5	3	0	1	1	0	0	0
蛋白 ^{a)}	-	0	2	0	0	1	0	0
	+	4	8	3	3	3	5	7
	++	8	2	9	9**	9	6	5
比重平均値 ^{b)}	1.058	1.046	1.065	1.071**	1.066	1.065*	1.062	1.069**

a)表中の数字は動物数を示す。

a)統計処理法：Mann-Whitney の U 検定 (p<0.05*、p<0.01**)

b)統計処理法：Dunnett/Scheffé の検定 (p<0.05*、p<0.01**)

2000 ppm 投与群の雌雄で pH の低下傾向がみられ、検体投与によるものと考えられた。

全投与群の雌で比重の増加が認められたが、用量に伴う比重の増加は認められず、雄では認められなかったため、検体投与による毒性影響とは考えられなかった。また、30ppm 投与群の雌で蛋白(++)の発現動物数が有意に増加したが、より高用量の 250 及び 2000ppm 投与群では蛋白の程度に増強がなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

眼科学的検査； 投与開始前は全動物、投与後 13 週時には対照群および 2000 ppm 投与群の動物を対象として検査した。

投与後 13 週時に対照群の雄 1 例および 2000 ppm 投与群の雌 1 例に角膜混濁が認められたが、検体投与による影響とは考えられなかった。

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

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、心、肝、胸腺、脾、腎、副腎、精巣および卵巣。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		30		250		2000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重						90↓	88↓
脳	体重比						111↑
心	体重比						112↑↑
肝	重量				114↑	145↑↑	155↑↑
	体重比			117↑↑	110↑	161↑↑	175↑↑
副腎	重量				83↓		
	体重比				78↓		
腎	体重比						114↑

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。
 ↓: p<0.05、 ↓↓↓: p<0.01 (多重比較検定)

2000 ppm および 250 ppm 投与群の雌雄で、肝臓の重量または体重比の増加がみられ、検体投与による影響と考えられた。

250 ppm 投与群の雌で副腎重量および体重比の低下が認められたが、対応する組織学的変化がないことおよび 2000 ppm 投与群で副腎重量に異常がなかったことから検体投与によるものとは考えられなかった。他の臓器にも統計学的有意差が認められたが、低体重による二次的変化、または偶発的変化であると考えられた。

肉眼的病理検査； 試験終了時に全動物を対象として、肉眼的病理検査を行った。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		0		30		250		2000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
肝臓	腫大	0	0	0	0	0	0	11**	10**
	小葉像明瞭化	0	0	0	0	0	0	4*	0
	暗色化	0	0	0	0	0	0	5*	0
	白色斑	0	0	0	0	0	0	1	0

表中の数値は動物数を示す。
 p<0.05*、 p<0.01** (Fisher の検定)

2000 ppm 投与群の雌雄に肝腫大が認められ、同群の雄の肝臓では小葉像明瞭あるいは暗色化が認められた。

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、鏡検した。

脳、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺 (上皮小体を含む)、副腎、脾、骨および骨髄 (胸骨および大腿骨)、リンパ節 (頸部、腸間膜)、心、大動脈、唾液腺、食道、胃 (前胃、腺胃)、肝、胆のう、膵、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎、膀胱、精巢、精巢上体、前立腺、精囊および凝固腺、卵巣、子宮、膣、眼およびハ

一ダ腺、骨格筋、皮膚（腰背部）、乳腺（雌のみ）および肉眼的病変部。

肝の病理組織学的所見を次表に示し、それ以外の臓器の所見を表1に示す。

性別	雄				雌			
	0	30	250	2000	0	30	250	2000
投与群 (ppm)	0	30	250	2000	0	30	250	2000
検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	12**	12**	0	0	7**	12**
肉芽腫	3	1	2	2	5	3	5	2
単核細胞集簇	1	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞壊死	0	1	0	2	0	0	0	0
限局性肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	3	6**

p<0.01** (Fisherの検定)

2000 ppm および 250 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められた。また、2000 ppm 投与群の雌では限局性肝細胞空胞化が有意に増加し、これらの変化は検体投与による影響と考えられた。

その他にも種々の病変が認められたが、検体投与によるものではないと考えられた。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験において、2000ppm 投与群の雌雄で体重増加量の低下、食餌効率の低下、尿 pH の低下、血清中 GPT の上昇、血清中総蛋白、血清中総コレステロールの低下、肝臓の重量および体重比の増加、肝腫大、小葉中心性肝細胞肥大が認められ、同群の雌のみで血清中 GOT の上昇がみられた。250 ppm 投与群の雄で体重増加量の低下、食餌効率の低下、血清中 GOT の上昇および血清中総蛋白の低下、また、同群の雌雄に肝臓の重量または体重比の増加および小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

従って、無毒性量は 30 ppm (雄 3.906 mg/kg/日、雌 4.420 mg/kg/日) と判断された。

表 1. 病理組織学的所見（肝臓を除く）

所見		雄 (ppm)				雌 (ppm)			
		0	30	250	2000	0	30	250	2000
検査動物数		12	12	12	12	12	12	12	12
脳	コレステリン結晶沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
	泡沫状細胞集簇	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性血管周囲脂肪化	0	0	0	1	0	0	0	0
心臓	限局性心筋炎	0	0	2	0	0	0	0	0
	限局性心外膜炎	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	限局性尿細管萎縮	1	1	4	2	2	0	3	0
	限局性尿細管拡張	1	0	2	1	1	0	1	0
	硝子円柱	2	1	2	2	1	0	1	0
	のう胞	0	0	0	0	0	0	1	2
	近位尿細管上皮空胞化	2	0	0	0	0	0	0	0
	限局性単核細胞集簇	2	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	髓外造血亢進	0	0	2	0	1	0	0	0
	線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
卵巣	のう胞	/	/	/	/	2	0	0	1
精巣	限局性精細管萎縮	2	4	4	2	/	/	/	/
胸腺	萎縮	1	0	0	0	0	0	0	0
副腎	皮髄境界部褐色色素沈着	3	4	2	1	1	2	2	4
	皮髄境界部脂肪化	0	0	0	0	6	6	6	3
	被膜下細胞増殖	2	2	0	0	4	3	5	5
下垂体	前葉のう胞	0	2	0	0	0	0	0	0
	ラトケ囊	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	上皮小体のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0
	のう胞状濾胞拡張	0	0	0	1	0	1	0	0
唾液腺	単核細胞集簇	2	0	0	0	1	0	2	0
	炎症	0	0	0	0	0	1	1	0

統計解析法：Fisherの検定（有意差なし）

(資料 No.T-13)

4) イヌにおける飼料混入投与による 28 週間反復経口投与毒性試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度： %

供試動物：ビーグル犬、開始時 5～6 ヶ月齢、1 群雌雄各 3 匹、

投与期間： 28 週間（1985 年 9 月 30 日～1986 年 4 月 16 日）

投与方法： 検体を 0、100、1000、3000 および 6000 ppm の濃度で混入した飼料を 1 日当たり約 400g、3～4 時間の給餌時間で 28 週間にわたり与えた。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

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。

6000 ppm 投与群の全例および 3000 ppm 投与群の雌 1 例に第 20～29 週に水晶体の混濁がみられ、病理組織学的検査で白内障が認められた。その他に散発的な自然発生的な変化（嘔吐、皮膚炎、軽度の糞便変化）がほとんどの群の個体で認められた。

投与期間を通して死亡は認められなかった。

体重変化； 投与開始日の投与前、その後は週 1 回および剖検前にすべての動物の体重を測定した。得られた体重から体重増加率（体重増加量の投与開始日体重に対する百分率）を算出した。

主な時期における体重変化を次表に示す。

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。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		100	1000	3000	6000	100	1000	3000	6000
平均 体重 ^{a)}	投与 7 日 (1 週)	101	96	105	89	102	101	102	85
	投与 35 日 (5 週)	101	93	98	77↓	104	105	101	75↓
	投与 70 日 (10 週)	99	95	74	74↓	105	105	95	72↓
	投与 105 日 (15 週)	100	89	93	72↓	107	105	95	70↓
	投与 140 日 (20 週)	101	92	93	68↓	107	104	96	69↓
	投与 175 日 (25 週)	100	92	91	68↓	102	103	91	68↓
	投与 196 日 (28 週)	100	93	92	70↓	100	101	91	68↓
平均累積体重増加量(kg)		2.366	20.67	1.166	-1.000	1.767	1.633	0.367	-1.134

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) : ↓ : p<0.05 (Dunnett の検定)

投与期間を通して、6000 ppm 投与群の雌雄で有意な体重の低値が認められ、
投与の影響と考えられた。

[申請者注]

体重増加率 (体重増加量/投与開始日体重×100、%) を下表に示す。

性 別	雄					雌				
	0	100	1000	3000	6000	0	100	1000	3000	6000
投与量 (ppm)										
投与 196 日 (28 週)	+28.4	+27.1	+25.4	+12.6	-11.7↓↓	+20.7	+24.6	+21.2	+4.2	-15.1↓

↓ : p<0.05、↓↓ : p<0.01 (Dunnett の検定)

投与終了時の体重増加率は、対照群では雄で+28%、雌で+21%であったの
に対して、6000 ppm 投与群では雄で-12%、雌で-15%であった。

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

主な時期における摂餌量の変化を次表に示す。

性 別	雄				雌			
	100	1000	3000	6000	100	1000	3000	6000
投与量 (ppm)	100	1000	3000	6000	100	1000	3000	6000
投与 7 日 (1 週)	103	75	50↓	13↓↓	108	95	72	23↓
投与 14 日 (2 週)	100	72↓	77↓	22↓↓	99	86	77	32↓↓
投与 21 日 (3 週)	103	72↓	80	32↓↓	99	106	73	46↓↓
投与 28 日 (4 週)	98	74↓↓	84↓↓	55↓↓	95	104	101	60↓↓
投与 35 日 (5 週)	100	72↓	86	48↓	87	96	94	74
投与 42 日 (6 週)	101	68↓↓	81	55↓↓	101	106	103	72↓
投与 63 日 (9 週)	101	73↓	83	61↓↓	97	87	86	63↓
投与 105 日 (15 週)	96	78	86	59↓	87	85	93	62↓
投与 140 日 (20 週)	97	81	85	50↓	100	96	106	71↓
投与 175 日 (25 週)	99	82↓	88	59↓	83	97	89	69↓
投与 196 日 (28 週)	115	94	102	65↓	100	82	97	73

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
↓: p<0.05、↓↓: p<0.01 (Dunnnett の検定)

投与期間中の大部分において 6000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量の低下が認められ、投与終了時の摂餌量は対照群の 65% (雄) 及び 73% (雌) であった。3000 ppm の雄で投与開始後 7、14 および 21 日、1000 ppm 投与群の雄で投与開始後 14~42 日、63 日及び 175 日に統計学的に有意な低下が認められた。これらの変化は用量相関性が認められることから投与の影響と考えられた。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投 与 量 (ppm)		100	1000	3000	6000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.61	31.3	96.6	158
	雌	3.34	34.8	111	204

血液学的検査； 投与 17 および 28 週に全動物を対象として採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、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)、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間。
なお、6000 ppm 投与群および対照群について 28 週時に網状赤血球数およびハインツ小体も測定した。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目及び検体投与の影響と考えられる項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	100				1000				3000				6000			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
検査時期(週)	17	28	17	28	17	28	17	28	17	28	17	28	17	28	17	28
赤血球数	112	105	90	93	106	97	98	100	114	101	91	96	101	93	80	81
ヘマトクリット値	102	104	89	95	99	99	99	106	101	100	93	101	94	93	83	86
ヘモグロビン量	102	104	90	94	99	97	98	105	100	100	94	102	94	90	82	84
血小板数	116	166	71	89	130	179	87	92	107	133	92	99	160↑	221↑	147	132
単球(%)	61	46↓	63	83	64	57	67	111	86	54↓	83	78	96	61	108	78
好酸球(%)	109	276	100	29	136	451↑	100	29	154	376	67	94	46	226	122	41

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。

↑↓ : p<0.05 (Dunnnett の検定)

6000 ppm 投与群雌雄で 28 週時に統計学的に有意ではないが赤血球数、ヘマトクリット値およびヘモグロビン量の低下が認められ、体重および体重増加量の低下に伴う二次的変化と考えられた。

3000 および 100 ppm 投与群雄の 28 週時に単球の有意な低下、1000 ppm 投与群雄の 28 週時に好酸球の有意な増加が認められたが、偶発的な変化と考えられた。

[申請者注]

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

尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、クレアチンホスフォキナーゼ (CPK)、GOT、GPT、グルコース、総ビリルビン、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総蛋白、アルブミン (A)、グロブリン (G)、A/G 比、コレステロール、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リンおよびクロール。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	100				1000				3000				6000			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
検査時期 (週)	17	28	17	28	17	28	17	28	17	28	17	28	17	28	17	28
総蛋白					93↓	93↓										85↓
GOT					64↓								62↓			
ALP											343↑	554↑↑	236↑↑			387↑↑
BUN							71↓	68↓			73↓					
LDH				25↓												
カルシウム																83↓↓

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。

↓ : p < 0.05, ↑↑ : p < 0.01 (Dunnnett の検定)

6000 ppm 投与群の雌の 28 週時に総蛋白およびカルシウムの有意な減少が認められた。6000ppm 投与群では、雌雄ともに摂餌量の低下がみられ、雌では約 15% の体重低下もみられたことから低栄養状態が示唆された。また、これらの項目の平均値および個体別値は、成熟ビーグル犬の生理的変動の範囲^{引用-1~4)}と同等であったことから、総蛋白およびカルシウムの低下は、検体投与の直接的な影響ではなく、摂餌量の低下に伴う二次的変化と考えられた。6000 ppm 投与群の雌雄および 3000 ppm 投与群の雌で ALP の有意な上昇あるいは上昇傾向が認められた。この変化は雌では肝重量の増加と相関していた。

その他にも、対照群と比較して統計学的に有意な変化が認められたが、用量相関性が認められず投与による影響とは考えられなかった。

尿検査：投与後 18 および 29 週に全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白、グルコース、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血および沈渣。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	100				1000				3000				6000			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌	
検査時期 (週)	18	29	18	29	18	29	18	29	18	29	18	29	18	29	18	29
尿円柱															↑400	
蛋白											↓0@				↓40	

表中の数字は対照群に対する変動率 (%) を示す。

統計解析法：Dunn の検定 (↑p < 0.05)

@ : 変動率が算出できないため、0~4 段階のスコアの数値(0)を示す (対照群の値は 2.5)。

6000ppm 投与群の雄で 29 週時に尿円柱の有意な増加がみられ、3000ppm 及び 6000ppm 投与群の雌で 18 週時に蛋白の有意な低下がみられた。

[申請者注]

眼科学的検査；投与後 2、5、7、9、11、13、15、17、19、21、24、26 および 28 週に全動物を対象として検査した。認められた所見を次表に示した。

性別	投与群 (ppm)	所見	検査時期 (週) #								
			11	13	15	17	19	21	24	26	28
雄	6000	水晶体：混濁	3	3	3	3	3	3	3	3	3
雌	3000	水晶体：混濁	1	1	1	1	1	1	1	1	1
		虹彩：縮瞳	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		不規則瞳孔縁	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	6000	水晶体：混濁	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		虹彩：縮瞳	0	0	0	0	0	1	1	1	0
		不規則瞳孔縁	0	0	0	0	0	0	0	1	1

#：投与後 2 から 9 週は変化なし

0、100 および 1000ppm 投与群の雌雄では変化は認められなかった。
6000 ppm 投与群の全例および 3000 ppm 投与群の雌 1 例に水晶体混濁が認められた。雌では虹彩の変化（不規則な瞳孔縁、縮瞳）も認められた。

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

副腎、脳（脳幹を含む）、心、腎、肝、肺、下垂体、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、顎下腺、脾、精巣、精巣上体、前立腺および卵巣。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		100		1000		3000		6000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重								69 ↓	69 ↓
脳	重量						114 ↑		
	体重比							134 ↑	133 ↑
心	重量							70 ↓	
	脳重比							75 ↓	
前立腺	重量							39 ↓↓	
	体重比							55 ↓	
	脳重比							40 ↓	
顎下腺	重量							72 ↓	
	脳重比							76 ↓	
腎	体重比								151 ↑
肝	重量						127 ↑↑		
	体重比						141 ↑		165 ↑↑

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。

↓ : $p < 0.05$ 、↑↑ : $p < 0.01$ (Dunnett の検定)

6000 ppm 投与群の雌の肝の体重比の増加、3000 ppm 投与群の雌の肝重量および体重比の統計学的に有意な増加が認められ、投与の影響と考えられた。その他の臓器でみられた変化については、病理学的検査において異常が認められなかったため、投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与期間終了時の剖検時に全動物を対象として肉眼的病理検査を行った。

6000 ppm 投与群の雌雄各 1 例および 3000 ppm 投与群の雌 1 例に投与に関連した両眼混濁が認められた。これ以外に投与による影響と考えられる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作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、脳（大脳、小脳、脳幹）、盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸、直腸、食道、胃、気管、舌、下顎腺、眼、涙腺、視神経、大腿骨、大腿骨髄、大腿筋、胸骨（骨髄を含む）、胆のう、心、腎、肝、肺、リンパ節（腋窩）、乳腺（雌）、腹部皮膚、坐骨神経、卵巣、子宮、膈、精巣、精巣上体、前立腺、脾、下垂体、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、膀胱および肉眼的病変部。

表 1 に病理組織学的所見をまとめる。

6000 ppm 投与群の全動物および 3000 ppm 投与群の雄 1 例並びに雌全例に投与に関連した水晶体の混濁が認められた。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 28 週間飼料混入投与による反復経口投与毒性試験における影響として、6000 ppm 投与群雌雄で体重低下、摂餌量の低下、赤血球数の低下、ヘマトクリット値の低下、ヘモグロビン量の低下、血小板数の増加および血清中 ALP の上昇、3000 ppm 以上の投与群雌で肝臓重量の増加、3000 ppm 投与群の雌で ALP の上昇、3000ppm と 1000 ppm 投与群の雄で摂餌量の低下が認められ、3000ppm 以上の投与群の雌雄で白内障が発生した。

従って、無毒性量は雄では 100 ppm (3.61 mg/kg/日)、雌では 1000 ppm (34.8 mg/kg/日) であると判断された。

[申請者注]

表 1. 全ての病理組織学的所見

臓器	所見	雄					雌				
		0	100	1000	3000	6000	0	100	1000	3000	6000
検査動物数		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
肝臓	急性化膿性炎症	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
胆嚢	単核細胞巣	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肺	単核細胞巣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	慢性化膿性炎症	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
	泡沫状マクロファージ集簇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肉芽腫様炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	髄外造血	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1
眼	毛様体のび慢性急性化膿性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	毛様体のう胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	白内障	0	0	0	1	3**	0	0	0	3*	3**
前立腺	単核細胞巣	1	1	0	0	0	/	/	/	/	/
精巣	慢性化膿性炎症	1	0	0	0	0	/	/	/	/	/
	変性	1	0	1	0	0	/	/	/	/	/
精巣上体	慢性リンパ球性炎症	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
	精子肉芽腫	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
卵巣	のう胞	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
下顎腺	単核細胞巣	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	石灰沈着	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	単核細胞巣	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
上皮小体	のう胞	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
下垂体	のう胞	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1
リンパ節	髄外造血	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胸腺	壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎	のう胞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

統計解析法：Fisher の検定 (*p<0.05、**p<0.01)

(7) 反復経皮投与毒性

1) ウサギにおける 22 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-14)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

検体純度 : %

供試動物 : ニュージーランドホワイト種ウサギ (開始時 14~16 週齢)、1 群雌雄各 5 匹
体重 ; 雄 2.41~3.41 kg、雌 2.31~3.21 kg

投与期間 : 最低 22 日間
(投与開始日[1986 年 3 月 26 日]から剖検終了日[1986 年 4 月 18 日]まで投与を
継続)

投与方法 : 検体を 0.5、5 または 50 %エチルアルコール溶液に溶解し、10、100 または 1000
mg/kg/日の用量で 22 日間にわたり剃毛した背部皮膚に局所的に閉塞条件下で
貼付投与した。1 日の投与時間は 6 時間とした。
試験部位はガーゼで覆い、非刺激性の粘着テープで貼り付けた。暴露終了後、
ガーゼを除去し、処理部位を 95 %アルコールおよび水道水で洗浄し、ペーパー
タオルで乾燥させた。また、溶媒対照群と無処置対照群を設け、前者には投与
群と同容量のエチルアルコールを適用し、後者は何ら処置しなかったがガーゼ
とテープを適用した。

[用量設定根拠]

観察・検査項目および結果 :

(以降特記しない限り、結果の統計学的検定については、無処置対照群と投与群間
で実施した。)

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。

投与期間を通して死亡はみられず、また投与に関連した一般状態の変化は認め
られなかった。

体重変化 ; 投与開始時、その後週 1 回および剖検時に全動物の体重を測定した。また、得
られた体重から体重増加率 (体重増加量の投与開始日体重に対する百分率) を
算出した。

体重変化を下表に示す。

性 別 投与量 (mg/kg)	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
7 日	103	100	100	95	101	91
14 日	105	99	98	94	98	87
21 日	107	101	98	94	100	85↓

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
↑↓ : p<0.05 (Dunnnett 検定)

1000mg/kg 投与群の雌において投与 21 日の体重に有意な低下がみられた。

体重増加率 (体重増加量/投与開始日体重×100、%) を下表に示す。

性 別 投与量 (mg/kg)	雄					雌				
	0 ¹⁾	0 ²⁾	10	100	1000	0 ¹⁾	0 ²⁾	10	100	1000
7 日	+2.19	+4.89	+2.21	-0.64	-5.95↓↓	+3.71	+4.55	+2.21	+1.17	-6.51↓↓
14 日	+4.55	+8.14	+7.11	+1.26	-5.63↓↓	+8.58	+7.47	+5.53	+3.08↓	-5.75↓↓
21 日	+5.51	+9.87	+9.73	+3.78	-4.51↓↓	+10.72	+11.07	+8.60	+6.42	-6.92↓↓

1)無処置対照、2)溶媒対照

↓ : p<0.05、↓↓ : p<0.01 (Dunnnett の検定)

1000mg/kg 投与群の雌雄では投与期間を通じて体重増加抑制がみられ、体重増加率が有意に低下した。また、100mg/kg 投与群の雌では投与 14 日に体重増加率に有意な低下がみられた。

摂餌量； 全動物の摂餌量を毎週測定した。

摂餌量の変化を下表に示す。

性 別 投与量 (mg/kg)	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
7 日	106	78	61↓↓	85	103	58↓↓
14 日	116	91	77↓	85	96	73↓↓
21 日	121↑	107	91	93	104	72↓↓

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
↓ : p<0.05、↓↓ : p<0.01 (Dunnnett の検定)

摂餌量の有意な減少が 1000mg/kg 投与群の雌雄で認められ、これらは体重低下と合致していた。100mg/kg 投与群では変化はなかった。

10 mg/kg 投与群の雄で投与 21 日に摂餌量の有意な増加がみられ、偶発的な変化と考えられた。

血液学的検査； 投与前 13 日および投与後 19 日に全動物を対象として採血し以下の項目の測定を行った。

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)、

白血球数、白血球百分率および血小板数。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	10		100		1000	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
好中球 (%)						213↑↑
リンパ球 (%)						75↓↓

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
↑↑、↓↓ $p < 0.01$ (Bartlett の検定)

1000 mg/kg 投与群の雌において好中球の増加およびリンパ球の低下が認められた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一時期に全動物を対象として採血し以下の項目の測定を行った。

クレアチニン、尿素窒素 (BUN)、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルカリホスファターゼ (ALP)、GOT、GPT、カルシウム、クロール、無機リン、カリウムおよびナトリウム。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	10		100		1000	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
総ビリルビン						221↑↑
カリウム					84↓	
クロール						98↓

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
↓ $p < 0.05$ 、↑↑ $p < 0.01$ (Bartlett の検定)

1000 mg/kg 投与群の雄にカリウムの低下が認められ、また同群の雌にクロール低下および統計学的に有意な総ビリルビンの上昇が認められた。しかし、これらの変化は、投与前値の範囲内であったことから投与に関連しないものと考えられた。

他の項目は全て対照群と同等であった。

[申請者注]

聴覚検査；投与前 17 日および投与 22 日に全動物を対象として実施した。

眼科学的検査； 投与前7日および投与17日に全動物を対象として実施した。

いずれの動物にも投与による影響は認められなかった。

皮膚観察； 投与初日の投与前、各投与前および各投与時間終了（洗浄後）後約30分ならびに剖検前に全動物を対象として、紅斑・痂皮、皸、落屑、亀裂、壊死および被毛成育の度合を Draize 法に準じて観察した。

下表に観察期間中に変化が観察された動物の総数を示す。

性別		雄					雌				
投与量 (mg/kg)		0 ¹⁾	0 ²⁾	10	100	1000	0 ¹⁾	0 ²⁾	10	100	1000
動物数		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
観察項目	紅斑	0	0	1	5	5	0	0	4	5	5
	皸	0	0	0	1	5	0	0	0	5	5
	落屑	0	0	0	2	5	0	0	1	5	3
	乾燥	0	1	5	5	5	0	5	5	5	5
	亀裂	0	0	0	1	1	0	0	3	3	1
	肥厚	0	0	0	1	5	0	0	3	4	5
	痂皮	0	0	2	1	2	0	2	3	3	3

1)：無処置対照 2)：溶媒対照
(統計解析は実施していない)

観察した溶媒対照群を含む全投与群の投与部位に刺激性変化が認められた。

これらの皮膚変化は投与の影響と考えられたが、溶媒対照群でも同様の皮膚変化が認められたため、溶媒による影響もあると考えられた。無処置対照群ではいずれの動物にも皮膚の変化は認められなかった。

臓器重量； 剖検時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し体重比および脳重比を算出した。

副腎、脳（脳幹を含む）、心、腎、肝、卵巣、下垂体および精巣。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		10		100		1000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌
最終体重							84↓
副腎	重量						154↑
	体重比						155↑
	脳重比						181↑
心	体重比						119↑
腎	体重比						116↑
肝	体重比						125↑
卵巣	重量				162↑		
	体重比				164↑		

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。

↑↓ : p<0.05、(Dunnett の検定)

1000 mg/kg 投与群の雌で副腎の重量、体重比および脳重比が、また肝、心および腎の体重比が上昇した。

100 mg/kg 投与群の雌で卵巣の重量および体重比が軽度が増加したが、1000 mg/kg 投与群では認められなかったことから投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査； 投与期間終了時の全動物について剖検を行った。

投与による影響は認められなかった。

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

肝、腎、皮膚（背部、下腹部および大腿部）、肉眼的病変または大きさに変化の認められた臓器。

認められた主な所見を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		0 (無処置対照)		0 (溶媒対照)		10		100		1000	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
肝臓	肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4*
皮膚	急性化膿性炎症	0	0	0	0	2	1	0	0	2	3
	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3
	表皮肥厚	0	0	0	0	1	1	5**	4*	4*	5**
	角化亢進	0	0	1	5**	5**	5**	5**	4*	5**	5**
	うっ血	0	0	0	0	0	0	4*	3	5**	4*

*p<0.05、** : p<0.01 (Fisher の検定)

投与による全身的な影響として、1000 mg/kg 投与群の雌で統計学的に有意な肝細胞空胞化の増加が認められた。

局所的な影響として、処置部位に局限した、皮膚の角化亢進、急性化膿性炎症、皮膚の表皮肥厚、うっ血および出血が認められ、いずれも検体あるいは溶媒の刺激による影響と考えられた。

以上の結果から、本剤のウサギにおける 22 日間反復経皮投与毒性試験において、1000mg/kg 投与群の雌で体重の低下、同群雌雄で体重増加率の低下と摂餌量の低下が認められ、100 mg/kg 投与群の雌で体重増加率の低下がみられた。血液生化学的変化として 1000mg/kg 投与群の雄でカリウムの低下、雌で総ビリルビンの増加及びクロールの低下が認められた。1000 mg/kg 投与群の雌で副腎重量の増加および肝細胞空胞化が増加した。以上から、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

[申請者注]

2) ラットにおける 4 週間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-49)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2000 年

検体純度： %

供試動物： Wistar 系ラット (Han1bm:WIST) (開始時約 9 週齢)、1 群雌雄各 10 匹
体重；雄 213～253g、雌 152～181g

投与期間： 4 週間 (1999 年 6 月 15 日～7 月 13 日に投与、7 月 14/15 日に屠殺)
[投与開始日を試験 1 日と起算]

投与方法： 検体を 1%カルボキシメチルセルロース/0.1% Tween 80 を含有する蒸留水に懸濁し、0、10、100 または 1000 mg/kg/日の用量を 5mL/kg の液量で 4 週間 (週 5 日間、最終週のみ 7 日間) にわたり剃毛した背部皮膚 (体表面積の約 10%相当の範囲) に閉塞条件下で貼付投与した。1 日の投与時間は 6 時間とした。

[用量設定根拠]

観察・検査項目および結果：

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、詳細な状態観察 (ホームケージ内およびオープンフィールド) を毎週実施した。

投与に関連する死亡や一般状態の変化は認められなかった。

なお、100mg/kg 群の雌 2 匹で胸部の外傷が試験 8～20 日または試験 7～22 日の間にみられたが、貼付投与が原因と考えられ、検体とは無関係であった。

対照群の雄 1 匹では、試験 27 日に活動性低下および横臥が認められ、試験 28 日に死亡した。体重および摂餌量には変化がなく、病理組織学的検査では種々の臓器に変化がみられたものの (病理組織学的所見参照)、死因は不明であった。

体重変化；投与開始時、その後週 1 回全動物の体重を測定した。

統計学的有意差はなく (分散分析)、検体投与に関連すると考えられる変化もなかった。

摂餌量； 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率を算出した。
結果を表 1 に示す。

表 1. 摂餌量

性 別	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
投与量 (mg/kg)	10	100	1000	10	100	1000
試験 1 週	96	95	90↓↓	99	99	99
試験 2 週	101	102	100	102	95	104
試験 3 週	101	103	102	95	98	96
試験 4 週	116	111	115	100	98	109

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
↓↓：p<0.01 (分散分析および Dunnett の検定)

摂餌量および食餌効率ともに、検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

なお、1000mg/kg 群の雄で試験 1 週に摂餌量の有意な低値がみられたが、その後の期間は対照群と同等の値であり、偶発的なものと考えられた。

血液学的検査； 投与期間終了時に全ての生存動物を対象として眼窩静脈叢から採血し以下の項目の測定を行った。

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)、赤血球粒度分布幅 (RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、白血球数、白血球分画および血小板数。

統計学的有意差はなく (分散分析または Kruskal-Wallis のノンパラメトリック検定)、検体投与に関連すると考えられる変化もなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査の項で得られた血液から血漿を分取し、以下の項目の測定を行った。

クレアチニン、尿素、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、コレステロール、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ (ALP)、GOT、GPT、カルシウム、クロール、無機リン、カリウムおよびナトリウム。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を表 2 に示す。

表 2. 血液生化学的検査結果

性 別	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
投与量(mg/kg)						
総ビリルビン			63**			
グロブリン			92**			
A/G 比			111@@			
カルシウム			96**			
GPT	(108)	(107)	(115)	129*	(112)	(109)

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。
括弧内は参考値。

* : p<0.05、** : p<0.01 (分散分析および Dunnett の検定)

@@ : p<0.01 (Kruskal-Wallis のノンパラメトリック検定および Dunn の検定)

検体投与に関連する変化として、1000mg/kg 群の雄で総ビリルビン、グロブリンおよびカルシウムの有意な低値、並びに A/G 比の有意な高値がみられた。なお、10mg/kg 群の雌で GPT の有意な高値がみられたが、用量依存的な変化でないことから、投与とは無関係な偶発的なものと考えられた。

眼科学的検査； 投与開始前および投与期間終了前に対照群および 1000mg/kg 群の生存動物を対象として実施した。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

臓器重量； 剖検時に全動物を対象として、放血後、以下の臓器重量を測定し体重比および脳重比を算出した。

副腎、脳、心、腎、肝、脾、胸腺、卵巣、子宮、精巣および精巣上体。
対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を表 3 に示す。

表 3. 臓器重量

性 別	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
投与量(mg/kg)						
最終体重	(97)	(96)	(97)	(96)	(97)	(99)
肝	絶対重量		112*			(109)
	体重比		116**			111**
	脳重量比		111*			(109)

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。
括弧内は参考値。

* : p<0.05、** : p<0.01 (分散分析および Dunnett の検定)

投与に関連する変化として、1000mg/kg 群の雌雄の肝の絶対重量および相対重量に増加が認められた。

肉眼的病理検査； 投与期間終了時の全動物について剖検を行った。

投与による影響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ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した。

副腎、大動脈、腋窩リンパ節、骨髄 (大腿骨および胸骨)、脳、精巣上体、

食道、眼球、大腿骨、ハーダー腺、心、関節（大腿骨）、涙腺、大腸（盲腸、結腸および直腸）、肝、肺、乳腺、腸間膜リンパ節、鼻鏡部、視神経、卵巣、卵管、膵、上皮小体、パリエル板、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、適用部位の皮膚、皮膚/皮下組織、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管および咽頭、膀胱、腎、子宮、陰、ジンバル腺および肉眼的病変。

検体投与に関連する所見を表4に示す。

表4. 検体投与に関連する病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
肝： 小葉中心性肝細胞肥大	程度1	2	1	2	7	1	1	1	7
	計	2	1	2	7	1	1	1	7
適用部位の皮膚： 角化亢進	程度1	2	4	2	6	3	7	2	8
	程度2	0	0	0	1	1	0	4	2
	計	2	4	2	7*	4	7	6	10*
甲状腺： ろ胞細胞肥大	程度1	4	4	4	1	5	4	4	3
	程度2	3	1	4	6	2	2	3	6
	程度3	1	1	1	1	0	0	0	0
	計	8	6	9	8	7	6	7	9

表中の数字は発現動物数

所見の程度分けは5段階

*p<0.05 (傾向検定(Armitage/Cochran))

投与による全身的な影響として、1000 mg/kg 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大および甲状腺ろ胞細胞肥大の発現頻度に増加が認められた。

局所的な影響として、適用部位の皮膚に角化亢進が認められた。

なお、試験28日に死亡した対照群の雄1匹に以下の変化がみられた：

大動脈および腎の異所性石灰化 (metastatic mineralization)、腎の急性尿細管病変および腎盂出血、腸間膜リンパ節のリンパ萎縮、精囊の化膿性炎症、脾の白脾髄萎縮、甲状腺ろ胞細胞空胞化、並びに膀胱の出血。

以上の結果から、本剤のラットにおける4週間反復経皮投与毒性試験において、1000mg/kg 群の雌雄で肝重量（絶対重量および相対重量）の増加、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞細胞肥大、並びに適用部位の皮膚の角化亢進が認められ、雄で総ビリルビン、グロブリンおよびカルシウムの低値、並びにA/G比の高値がみられた。

したがって、本試験における無影響量は雌雄ともに100mg/kg/日であるが、みられた変化は適応反応によるものと考えられることから、無毒性量は雌雄ともに1000mg/kg/日であった。

[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。

(8)反復吸入毒性

ジフェノコナゾールの 90 日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-15)

試験成績提出の除外

急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入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。

(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-16)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2006 年

検体純度 : %

供試動物 : Wistar ラット (Alpk:AP_rSD)、開始時約 6 週齢、1 群雌雄各 12 匹

投与期間 : 90 日間 (2005 年 6 月 14 日 ~ 2005 年 9 月 16 日)

投与方法 : 検体を飼料に 0、40、250 および 1500 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって随時摂取させた。

用量設定根拠 :

観察・検査項目および結果 :

一般状態観察および死亡率 ; すべての動物について、一般状態および生死を毎日観察した。死亡はなく、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。

体重 ; 投与開始前 (-1 週)、試験 1 日 (混餌投与開始直前) から投与期間終了時まで毎週 1 回測定した。
1500 ppm 投与群の雌雄で投与期間を通じて低体重が認められた。

摂餌量および食餌効率 ; 摂餌量は各ケージ当たりの平均値 (g/匹/日) として 1 週間間隔で算出した。
摂餌量に関し、対照群と比較して統計学的に有意差の認められた結果を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
週	40	250	1500	40	250	1500
9						93↓
13					93↓↓	93↓↓

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

1500 ppm 投与群の雌の投与 9 および 13 週の摂餌量に有意な低値が認められた。
250 ppm 投与群の雌の投与 13 週で有意な摂餌量の減少がみられたが、雄では認

められず、体重増加にも変化がなかったため、投与の影響ではないと考えられた。

投与 1~4、5~8、9~13 および 1~13 週の各ケージ当たりの摂餌量 100 g の体重増加量として算出した。

食餌効率に関し、対照群と比較して統計学的に有意差の認められた結果を下表に示す。

性別	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
週	40	250	1500	40	250	1500
5-8			81↓			
9-13			79↓			
1-13			80↓			

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。

統計解析 Student's t-test : ↓ : p < 0.05

1500 ppm 投与群の雄で投与期間を通じて低下が認められた

検体摂取量 ; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		40	250	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.8	17.3	107.0
	雌	3.2	19.5	120.2

詳細な状態の観察 ; 投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に全動物を対象に以下の項目の測定を行った。

ケージ内観察 — 異常行動 (旋回、頭振り、上方探索、後方歩行、横転、肢を振る)、異常発声

ケージからの取り出し時の観察 — 接近反応、接触反応 (増加、減少)、異常発声

実験台上の観察 — 活動性 (増加、減少)、昏睡、衰弱、円背位、異常行動 (旋回、頭振り、上方探索、後方歩行、横転、肢を振る)、痙攣 (強直性、間代性)、異常発声、運動失調、振戦、安定性低下、異常歩行、開脚歩行、つま先歩行、四肢機能の低下 (前肢、後肢)、脊椎上方彎曲、脊椎下方彎曲、立毛、削瘦、粗毛、尿失禁、下痢

ハンドリング時の観察 — 接触反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚の色 (蒼白、充血、チアノーゼ)、粗毛、体温上昇、体温低下、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常 (呼吸数、呼吸深大、努力呼吸、あえぎ呼吸、不規則呼吸、呻軋音、喘鳴、

しわがれ声)、削瘦、脱水、腹部緊張 (増加、減少)、尿失禁、下痢。

反射試験 — 正向反射 (背面)、音響反応 (指を鳴らす/手をたたく音)、開脚反応 (尾の根もとで動物を持ち上げた時の開脚の程度)、視覚性置き直し反応 (動物を尾の根もとで持ち上げて、ゆっくりと実験台の端の方に下ろしていく)、瞳孔反射 (10秒間閉眼させた後の光に対する反射)、眼瞼反射 (剛毛を瞼に接触させ、まばたきする反応)、角膜反射 (瞳孔反射が観察されなかった時の観察項目、毛を角膜に接触させてまばたきする反応)、耳介反射 (剛毛で耳の奥を突く)、後肢屈曲反射 (つま先を摘む)。

データの解釈を容易にするその他の観察についてもすべて記録した。

詳細な状態観察において、検体と関連した所見は認められなかった。

機能検査 ; 投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週に全動物を対象に以下の項目の測定を行った。

着地開脚幅、筋力 (前肢および後肢の握力) および知覚 (Tail-flick テスト)。

着地開脚幅に検体投与の影響はみられなかった。

後肢の握力測定結果として、対照群と比較し統計学的に有意差の認められた結果を次表に示す。

性別	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
週	40	250	1500	40	250	1500
2	79↓↓		77↓↓			
5						
9			82↓			
14		80↓	73↓↓			

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。

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

1500 ppm 投与群の雄で投与 9 および 14 週に握力の低下が認められた。

なお、1500 および 40 ppm 投与群の雄で投与 2 週に認められた低値については、用量相関性が明確でないことおよび投与 5 週ではいずれの投与群でも影響が認められなかったことから、投与による影響ではないと考えられた。250 ppm 投与群の雄で投与 14 週に認められた低値については 1 測定時のみの変動であったことから、投与の影響ではないと考えられた。

Tail-flick 潜時および前肢握力に関し、対照群と比較し統計学的に有意差の認められた結果を次表に示す。

性別		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
週		40	250	1500	40	250	1500
Tail-flick 潜時	5						140↑
	14	139↑					
前肢握力	9				116↑		124↑↑

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。

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

統計学的に有意な変動が散発的に認められたが、これらの変動は経時的な一貫性がなく、用量関連性も認められなかったことから、投与の影響と考えなかった。

自発運動量測定； 投与開始前、試験 2、5、9 および 14 週にすべての動物を対象に自動測定装置を用いて 5 分間隔で 10 回計測した。

自発運動量に関し、対照群と比較し統計学的に有意差の認められた結果を次表に示す。

性別		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		40	250	1500	40	250	1500
5 週	6-10 分	120↑					
	46-50 分	12↓↓	37↓				
9 週	11-15 分			57↓↓			
	16-20 分			56↓			
14 週	6-10 分					117↑	
	46-50 分				133↑	133↑	
	(運動量の合計) 1-50 分					119↑	

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。

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

統計学的に有意な変動が散見されたが、一貫性のない変動または用量関連性がない変動であったことから投与の影響と考えなかった。

臓器重量； 投与期間終了時に各群の雌雄各 5 匹について灌流固定し、残りの雌雄各 5 匹から脳を採取し重量を測定した。灌流固定をしなかった動物については 1500 ppm 投与群および対照群の肝重量を測定した。

脳重量に検体投与の影響は認められなかった。

肝重量および体重比については 1500 ppm 投与群の雌雄で有意な増加が認められた。

肝重量の測定結果を次表に示す。

性別	雄	雌
投与量 (ppm)	1500	1500
重量	128↑↑	136↑↑
体重比	138↑↑	145↑↑

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。
統計解析 Student's t-test : ↑↑ : p < 0.01

病理組織学的検査；投与期間終了時の 1500 ppm 投与群および対照群の雌雄各 5 匹を対象にして、灌流固定した以下の組織から病理標本を作製し鏡検した。

脳（7 切片）、腓腹筋、眼球（視神経および網膜を含む）、背側根線維を含む脊髄（頸膨大部および腰膨大部）および神経節並びに脊髄神経根（背側根線維および腹側根線維）の横断面、脊髄（頸膨大部および腰膨大部）の縦断面（パラフィン包埋しヘマトキシリン・エオジン染色）、近位坐骨神経、近位脛骨神経および遠位脛骨神経（脛骨神経腓腹筋分岐部）の横断面および縦断面（樹脂包埋しトルイジンブルー染色）。

病理組織学的検査結果を次表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	40	250	1500	0	40	250	1500
遠位脛骨神経：脱髄/神経線維変性（軽微）	2	-	-	2	1	-	-	0
眼球：網膜変性（軽微）	0	-	-	0	0	-	-	1
腓腹筋：筋変性（軽微）	0	-	-	0	1	-	-	0
単球の浸潤（軽微）	0	-	-	0	0	-	-	1
近位坐骨神経：脱髄/神経線維変性（軽微）	4	-	-	3	4	-	-	3
近位脛骨神経：脱髄/神経線維変性（軽微）	3	-	-	1	3	-	-	1

- : 40 および 250 ppm 投与群は検査せず

1500 ppm 投与群で遠位脛骨神経、腓腹筋、近位坐骨神経および／または近位脛骨神経に認められた所見はいずれも軽微な変化であり、対照群でもみられている変化であったことから、投与の影響ではないと考えられた。1500ppm 投与群の雌 1 例で網膜変性が認められたが、発現頻度は背景データと同等であり（20 試験中 1 試験で雄 5 匹中 1 匹、別の 1 試験で雌 5 匹中 1 匹に発現）、検体投与とは無関係と考えられた。

1500 ppm 投与群で影響が認められなかったことから、250 ppm および 40 ppm 投与群の検査を実施しなかった。

以上の結果から、本剤のラットにおける 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験において、1500 ppm 投与群では雌雄で体重減少および肝臓重量の増加、雄で食餌効率の低下および後肢の握力低下が認められたので、本試験における無毒性量および神経毒性に対する無影響量は 250 ppm（雄 17.3 mg/kg/日、雌 19.5 mg/kg/日）であると判断される。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

ジフェノコナゾールの反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-17)

試験成績提出の除外

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、並びに急性毒性試験等の結果に基づき、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。

(11) 1年間反復投与経口毒性および発がん性試験

1) イヌを用いた飼料混入投与による 52 週間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体純度： %

供試動物： ビーグル犬、開始時約 5 カ月齢、1 群雌雄各 4 匹

投与期間： 52 週（1986 年 8 月 19 日～1987 年 8 月 20 日）

投与方法： 検体を 0、20、100、500 および 1500 ppm の濃度で飼料に混入し、52 週間にわたって毎日 400g 給餌した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

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。

死亡は認められなかった。

一般状態を次表にまとめる。

所見	雄 (ppm)					雌 (ppm)				
	0	20	100	500	1500	0	20	100	500	1500
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
嘔吐	1	1	1	1	0	0	1	2	2	1
餌の嘔吐	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
粘液便	1	2	0	0	1	0	0	2	1	0
血便	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下痢	0	0	1	1	1	0	0	2	1	0
軟便	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0

表中の数字は、投与期間中に当該所見がみられた動物数である。
統計解析は実施していない。

全群の動物に嘔吐、軟便、下痢等が散見されたが、検体投与によるものとは考えられなかった。

体重変化； 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は毎月 1 回、全動物の体重を測定した。また、投与開始日の体重を基準とし、測定日の体重の割合を体重増加率として算出した（投与期間中の体重増加量／投与開始日の体重×100；％）。主な時期における体重変化を下表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	20	100	500	1500	20	100	500	1500
投与 91 日 (13 週)	95	97	94	97	115	101	104	101
投与 189 日 (27 週)	104	103	100	102	118	103	99	99
投与 357 日 (51 週)	108	106	98	102	122	105	98	96

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
Dunnett の検定（有意差なし）

体重については雌雄とも投与期間を通して有意な差は認められなかった。

主な時期における体重増加率を下表に示す。

性 別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	20	100	500	1500	0	20	100	500	1500
投与 7 日 (1 週)	+2.841	+3.095	+3.783	+2.930	+1.251	+4.580	+1.491	+1.156↓	+2.310	+0.395↓
投与 91 日 (13 週)	+28.940	+25.060	+34.885	+30.591	+27.911	+33.300	+29.206	+29.454	+25.236	+27.227
投与 189 日 (27 週)	+30.274	+38.427	+45.424	+40.774	+36.302	+42.351	+40.661	+41.473	+27.581	+32.365
投与 357 日 (52 週)	+35.142	+48.630	+54.298	+42.558	+40.944	+41.685	+44.932	+43.491	+24.873	+32.365

↑↓：p<0.05（Dunnett の検定）

雄では試験期間を通して体重増加率に検体投与の影響は認められなかった。雌では 1500 および 500ppm 投与群で体重増加率の低下が認められ、試験終了日（投与 357 日）までの体重増加率は、対照群に比較して 1500ppm 投与群で 13%、500ppm 投与群で 17%の減少であり、投与の影響と考えられた。100ppm 投与群の雌では投与 7 日に体重増加率が有意に低下したが、試験終了時の体重増加量は対照群と同等であり、一時的な変化であった。またこれは 1 例の投与初期体重増加率が低下したことによるものであった。

[申請者注]

摂餌量； 全動物の摂餌量を、投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は毎月 1 回測定した。

摂餌量の変化を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	20	100	500	1500	20	100	500	1500
投与量 (ppm)	20	100	500	1500	20	100	500	1500
投与 7 日 (1 週)	106	89	84	80	91	87	92	77↓
投与 14 日 (2 週)	110	95	90	86	100	90	96	84
投与 35 日 (5 週)	100	93	88	92	91	99	93	81↓
投与 49 日 (7 週)	114	105	104	107	109	111	101	90
投与 70 日 (10 週)	107	102	95	99	94	101	98	76↓
投与 91 日 (13 週)	106	100	98	100	91	104	101	78
投与 189 日 (27 週)	102	92	92	97	96	106	120	85
投与 217 日 (31 週)	100	93	91	100	96	109	108	67
投与 357 日 (51 週)	112	102	92	105	86	88	98	71↓

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
↓: $p < 0.05$ (Dunnett の検定)

1500ppm 投与群の雌で投与と関連した摂餌量の減少が認められ、投与後 7、35、70 および 357 日には対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた。217 日の摂餌量が対照群と比べて最少であり (67.2%)、同群では投与期間中を通して対照群より摂餌量が少なかったため、投与の影響と考えられた。500 ppm 以下の投与群の雌、あるいは雄動物には摂餌量に影響はみられなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		20	100	500	1500
検体摂取量 (mg/kg /日)	雄	0.71	3.4	16.4	51.2
	雌	0.63	3.7	19.4	44.3

血液学的検査； 投与開始前、投与開始後 13、26、52 週時に全動物を対象として投与前空腹時に頸静脈から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数およびプロトロンビン時間。なお、1500 ppm 投与群および対照群については、網状赤血球数およびハイツ小体も測定した。統計学的に有意差のみられた項目を次表に示す。

性	投与量 (ppm)	20			100			500			1500		
		検査時期 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26
雌	好酸球率 (%)	68	32	88	37↓	73	69	116	64	163	53	32	106
	網状赤血球数	/	/	/	/	/	/	/	/	/	96	168	41↓

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。

↓: p<0.05、↓: p<0.01 (Dunnett の検定)

1500 ppm 投与群の雌の 52 週時に網状赤血球および 100 ppm 投与群の雌の 13 週時に好酸球の統計学的に有意な減少が認められた。これらの変化は偶発的と考えられた。

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

総蛋白、アルブミン (A)、グロブリン (G)、A/G 比、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、グルコース、コレステロール、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ (ALP) およびクレアチンホスフォキナーゼ (CPK)。

統計学的に有意差のみられた項目を下表に示す。

性	投与量 (ppm)	20			100			500			1500		
		検査時期 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26
雄	BUN						71↓						73↓
	総ビリルビン						232↑						
	ナトリウム						98↓						
	カリウム					118↑							
	カルシウム						92↓						
	ALP								155↑	142↑	198↑	243↑	
雌	ナトリウム												103↑

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。

↑: p<0.05、↑: p<0.01 (Dunnett の多重比較)

500 および 1500 ppm 投与群の雄で、ALP 値の上昇がみられ、投与の影響と考えられた。

その他、1500ppm 投与群の雌で 52 週時のみにナトリウムの軽度な増加がみられたが、他の電解質に変化はないことから、投与の影響とは考えられなかった。100 及び 1500ppm 投与群の雄で 52 週時に BUN の有意な減少がみられたが、500ppm では有意差はなく、用量に依存した変化ではなかった。100ppm 投与群の雄で 26 または 52 週時に総ビリルビン、ナトリウム、カリウム及びカルシウムの有意な変化がみられたが、より高用量では変化がなく、投与の影響とは考えられなかった。

尿検査； 投与開始前、投与開始後 13、26、52 週時に、全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣。

いずれの検査項目においても、対照群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

身体および聴覚検査； 全ての動物について投与開始前、投与開始後 14、25、39 および 52 週時に心拍数及び直腸温度の測定を含む詳細な身体検査を実施した。聴覚検査では、呼びかけに反応した場合に正常と判断した。

結果を以下にまとめる。

投与量 (ppm)	動物番号	性別	所見 (発現時期；週)
0	3	雄	顔面の皮膚炎(26)
	4	雄	顎下リンパ節肥大(52)
20	6	雄	体温上昇(52)、扁桃炎/咽頭炎(13、26)
	27	雌	指間ののう胞(52)
100	9	雄	顎下リンパ節肥大(39)、扁桃炎/咽頭炎(26)
	10	雄	扁桃炎/咽頭炎(26)
	29	雌	扁桃炎/咽頭炎(13、26)
	32	雌	体温上昇(52)
500	13	雄	体温上昇(52)、扁桃炎/咽頭炎(13)
	14	雄	体温上昇(52)、扁桃炎/咽頭炎(26)
1500	17	雄	顎下リンパ節肥大(39、52)
	18	雄	扁桃炎/咽頭炎(13)
	19	雄	顔面の皮膚炎(26)
	20	雄	体温上昇(52)、顎下リンパ節肥大(39、52)、扁桃炎/咽頭炎(26)
	37	雌	扁桃炎/咽頭炎(13)

顎下リンパ節肥大、扁桃炎/咽頭炎等が対照群を含む各群でみられたが、発現動物数や発現時期に一貫性はなく、偶発的なものと考えられた。

聴覚検査についても異常は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前、投与開始後 11、27、39 および 52 週時に全動物を検査した。

1500 ppm 投与群の雌雄については、さらに 5、9、15、20、22、31、35、44 および 48 週時にも検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

イヌにおける飼料混入投与による 28 週間反復経口投与毒性試験 (資料 No.T-12) でみられた白内障は本試験では認められなかった。

臓器重量； 投与終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し対体重比および対脳重比を算出した。

心、脾、肝、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、胸腺、副腎、腎、精巢 (精巢上体を含む)、卵巣および脳 (脳幹を含む)。

統計学的に有意差のみられた臓器を下表に示す。

性		雄				雌			
投与量 (ppm)		20	100	500	1500	20	100	500	1500
最終体重		109	103	99	99	121	105	99	97
副腎	重量	75↓							
	脳重比	71↓							
	体重比	69↓		79↓					
甲状腺	重量					144↑			
	脳重比					144↑			

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。

↑↓ : p < 0.05、 ↓ : p < 0.01 (Dunnett の検定)

副腎あるいは甲状腺重量が統計学的に有意な変化を示した。しかし、これらの変化は、高用量では認められなかったため、投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査； 投与期間終了時に、全動物について剖検を行った。

検体投与に関連する所見は認められなかった。

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

気管、肺、心、大動脈、脾、胸腺、リンパ節（腋窩、腸間膜）、唾液腺（顎下）、肝、膵、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胆嚢、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、副腎、腎、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、陰、脳（大脳皮質、小脳皮質、脳幹）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、眼（視神経を含む）、皮膚（腹部乳腺部）、乳腺、骨格筋、胸骨（骨髄）、大腿骨（骨髄、関節部）および肉眼的病変部。

認められた主な所見は、次表の通りである。

性		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	20	100	500	1500	0	20	100	500	1500
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肺	肉芽腫性炎症	1	1	0	1	3	2	0	1	1	1
	リンパ球性炎症	0	0	0	1	0	2	1	0	1	0
	化膿性炎症	0	2	1	0	1	0	0	1	0	0
リンパ節	外因性色素沈着	1	0	1	2	0	0	0	0	0	1
甲状腺	C-細胞増生	0	0	0	0	2	1	2	0	3	0
膀胱	うっ血	1	1	2	1	1	0	0	0	0	0
脳	側脳室拡張	0	1	0	1	1	2	0	0	0	0

数値は観察動物数

Fisher の検定 (有意差なし)

検体投与に起因すると考えられる所見はみられなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する飼料混入投与による 52 週間反復経口投与慢性毒性試験における影響として、1500 ppm 投与群の雌に摂餌量の減少を伴った体重増加率の低下および同群の雄で ALP 値の増加が、また、500 ppm 投与群の雌では体重増加率の低下および同群の雄で ALP 値の増加がみられたので、本試験における無毒性量は 100 ppm (雄 3.4 mg/kg/日、雌 3.7 mg/kg/日) と判断される。

[申請者注]

2) ラットにおける飼料混入投与による 104 週間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料 No.T-19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989 年

検体純度： %； 投与1～20週
%； 投与21～106週

供試動物： SD ラット、開始時約 8 週齢、1 群雌雄各 80 (10、20 および 500ppm 投与群)
または 90 匹 (2500 ppm 投与群および対照群)
投与後 52 週時に、各群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。
2500 ppm 投与群および対照群の雌雄各 10 匹の動物には、52 週間投与後、4 週間無処理飼料を与え、中間屠殺時の回復群とした。

投与期間： 104 週間 (1986 年 4 月 16 日～1988 年 4 月 26 日)

投与方法： 検体を 0、10、20、500 および 2500 ppm の濃度で飼料に混入し、104 週にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は、2 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

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。触診を毎週 1 回行った。
一般状態の異常として全群に軟便、脱毛および流涙等が認められた。
なお、投与群の雄で不整咬合がみられた動物数が多かったが、原因は不明であった。
試験終了時の補正死亡率(事故による死亡動物を除いて計算)を下表に示す。
死亡率には検体投与による影響はみられなかった。

投与量 (ppm)		0	10	20	500	2500
死亡率 (%)	雄	39 (43/70)	50 (35/70)	43 (40/70)	39 (43/70)	36 (45/70)
	雌	52 (33/69)	50 (35/70)	56 (31/70)	39 (42/69)	42 (40/69)

括弧内は生存動物数/1 群動物数 (事故による死亡動物を除く)

統計は National Cancer Institute のパッケージを用いて実施し、有意差は認められなかった

体重変化； 投与開始から 16 週間は週 1 回、それ以後は 4 週間に 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。統計解析は、体重については 52、76 および 104 週時、累積体重増加量については 13、24、52 および 104 週時のみ実施した。

主要な時期の体重変化および累積体重増加量を下表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		10	20	500	2500	10	20	500	2500
体 重 変 化	13 週	100	99	97	90	98	99	95	86
	24 週	100	99	97	89	101	101	94	84
	52 週 ^{a)}	100	100	97	90↓	100	101	94↓	77↓
	76 週 ^{a)}	100	99	99	92↓	102	101	96	78↓
	104 週 ^{a)}	102	104	105	94	104	105	98	78↓
累 積 体 重 増 加 量	0- 13 週 ^{a)}	96	95↓	93↓	78↓	97	98	89↓	67↓
	0- 24 週 ^{a)}	97	97	93↓	78↓	103	100	90↓	68↓
	0- 52 週 ^{a)}	99	98	94↓	80↓	101	103	90↓	60↓
	0- 76 週	99	97	97	86	104	101	94	63
	0- 104 週 ^{a)}	102	106	108	89↓	108	107	95	63↓

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) : 統計解析を実施した週

↓ : $p < 0.05$ (Dunnett の検定)

検体投与の影響として、2500 ppm 投与群の雌雄および 500 ppm 投与群の雌で、対照群に比較して体重の低下が認められた。また、累積体重増加量は、2500ppm 投与群の雌雄では投与期間を通して対照群に比べて低値（対照群に対して雄では 11~22%、雌では 32~40%の低値）であり、500ppm 投与群の雌雄でも対照群に比べて低値（対照群に対して雄では 6~7%、雌では 10~11%の低値）を示した。

摂餌量； 全ての生存動物の摂餌量を投与開始から 16 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回測定した。統計解析は 52、76 および 104 週時に実施した。

主要な時期の摂餌量の変化を下表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		10	20	500	2500	10	20	500	2500
13 週		98	100	96	90	101	98	98	92
24 週		103	103	101	94	102	102	97	89
52 週 ^{a)}		99	98	97	93↓	101	101	95	87↓
76 週 ^{a)}		98	98	98	95↓	100	98	98	89↓
104 週 ^{a)}		105	106	102	99↓	100	97	95	86↓

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) : 統計解析を実施した週

↓ : $p < 0.05$ (Dunnett の検定)

2500 ppm 投与群の雌雄で、群平均摂餌量の減少が認められ、投与の影響と考えられた。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	20	500	2500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.48	0.96	24.12	123.76
	雌	0.64	1.27	32.79	169.67

血液学的検査； 投与開始前(試験に割り当てられなかった動物から雌雄各 10 匹を供試)、投与開始後 28、53、79 および 105 週時に各群雌雄各 20 匹の眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、および平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)。なお、2500 ppm 投与群および対照群については白血球分画、赤血球形態検査及び補正白血球数の算出も行った。

対照群と比較して統計学的に有意な差のみられた項目を次表に示す。

2500 ppm 投与群の雄で、ヘマトクリット値、白血球数および MCV の減少、および MCH および MCHC の増加が認められた。同群雌では、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数および MCV の減少、および MCHC の増加がみられた。また、500 ppm 以上の投与群の雄で、血小板数の減少が認められた。

その他、28 週時に 20ppm 投与群の雄でヘモグロビン量の増加、20 及び 500ppm 投与群の雌でヘモグロビン量の減少がみられたが、他の赤血球系項目に変化はなく、その後の検査時期には変化がなかったことから、投与の影響ではないと考えられた。

性	投与量 (ppm)	10				20				500				2500			
		28	53	79	105	28	53	79	105	28	53	79	105	28	53	79	105
雄	ヘモグロビン量					108↑											
	ヘマトクリット値													90↓			
	白血球数																70↓
	補正白血球数 ^{a)}	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				70↓
	分葉核好中球数	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				72↓
	リンパ球	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				69↓
	血小板数									91↓	86↓			82↓	76↓	76↓	81↓
	MCV			96↓											97↓	94↓	
	MCH													104↑	105↑		
	MCHC													103↑	109↑	116↑	
雌	赤血球数													91↓	90↓		
	ヘモグロビン量					96↓				95↓				92↓	93↓		
	ヘマトクリット値													87↓	87↓		92↓
	白血球数																64↓
	補正白血球数 ^{a)}	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				64↓
	分葉核好中球数	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/				51↓
	MCV													96↓	96↓	94↓	
	MCHC													105↑	108↑	108↑	

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。

↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01 (Dunnett の検定)

a) : 補正白血球数 = 総白血球数 - 絶対有核赤血球数 (絶対値)

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

総蛋白、アルブミン (A)、グロブリン (G)、A/G 比、尿素窒素 (BUN)、グルコース、総コレステロール、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、GOT、GPT、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GT) およびクレアチンキナーゼ (CK)。

対照群と比較して統計学的に有意な差のみられた項目を次表に示す。

性	投与量 (ppm)	10				20				500				2500			
		28	53	79	105	28	53	79	105	28	53	79	105	28	53	79	105
雄	総蛋白							106↑									
	アルブミン													105↑	105↑	106↑	121↑
	グロブリン													90↓	88↓	83↓	
	A/G 比													114↑	118↑	120↑	148↑
	グルコース													88↓			
	総コレステロール													123↑			148↑
	総ビリルビン													50↓			
	GPT									142↑				215↑			
雌	アルブミン													107↑			
	BUN													121↑			
	グルコース													92↓			
	総ビリルビン													-↓	33↓	-↓	
	総コレステロール													128↑			
GPT									59↓				41↓	68↓			

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。

↓ : p < 0.05 (Dunnett の検定)。 - : 検査値が 0 のため、計算不可能。

2500 ppm 投与群の雄で、アルブミンの増加、グロブリンの減少、その結果による A/G 比の増加がみられ、投与の影響と考えられた。

その他にも統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも一過性であり、投与の影響ではないと考えられた。

尿検査； 投与開始前（試験に割り当てられなかった動物から雌雄各 10 匹を供試）、投与後 27、52、78 および 104 週時に、各群雌雄各 20 匹から採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲンおよび沈渣。

いずれの検査項目および検査時期に関しても、投与群と対照群との間に統計学的な有意差は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前には全動物、投与後 28、52、78 および 104 週時には 2500 ppm 投与群および対照群の全生存動物を対象として検査した。

いずれの検査時期においても、検体の投与による影響と考えられる変化は認められなかった。

臓器重量； 投与後 53 週時の中間屠殺動物、投与後 57 週時の回復試験群屠殺動物および投与後 104 週時の最終屠殺動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

心、脾、肝、下垂体、副腎、脳（脳幹を含む）、腎、精巣（精巣上体を含む）および卵巣。

対照群と比較して統計学的に有意な差のみられた項目を下表に示す。

性	雄									雌								
	10		20		500		2500			10		20		500		2500		
検査時期(週)	53	104	53	104	53	104	53	57	104	53	104	53	104	53	104	53	57	104
最終体重							89↓									79↓		78↓
心 体重比																115↑		
脾 重量																		↓58
肝 体重比							114↑									148↑		143↑
副腎 重量							76↓											
脳 体重比																125↑		137↑
腎 体重比																130↑		
卵巣	重量																	189↑
	体重比										143↑				213↑			234↑

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。

↑↓: p < 0.05 (Dunnett 多重比較)。

2500 ppm 投与群の雌雄で肝重量の体重比が上昇した。対照群と比較した数値を次表に示す。

2500 ppm 投与群の雌雄で、肝重量が増加し、投与の影響と考えられた。

性	投与群 (ppm)	10		20		500		2500		
	検査時期 (週)	53	104	53	104	53	104	53	57	104
雄	肝絶対重量	99	106	105	95	99	100	102	95	110
	体重比	99	95	103	96	102	90	114*	101	118
雌	肝絶対重量	104	82	90	87	103	92	116	99	106
	体重比	99	95	95	96	114	114	148*	107	143*

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。

* : $p < 0.05$ (Dunnett の検定)。

その他に臓器重量の有意な変化が散見されたが、次表に示すように、2500 ppm 投与群雌の心臓、脳及び腎臓の体重比増加は、体重の低値によるものであり、絶対重量には変化はなかった。また、2500ppm 投与群の雄で 53 週時のみに副腎の有意な低下、雌で 57 週時のみに脾臓の有意な低下がみられたが、いずれも他の検査時期には変化がなく、投与との関連性はないものと考えられた。

[申請者注]

< 体重比に有意差がみられた臓器の絶対重量 (単位: g) >

性	臓器	検査時期 (週)	0ppm	10ppm	20ppm	500ppm	2500ppm	
雄	最終体重	53	651.7	653.7	665.9	629.4	582.2	
		57	636.5				593.8	
		104	576.5	578.4	594.6	599.8	545.1	
	副腎	53	0.068	0.064	0.072	0.056	0.052*	
		57	0.053				0.104	
		104	0.074	0.079	0.084	0.082	0.067	
	雌	最終体重	53	401.7	403.3	377.3	364.5	317.1*
			57	391.2				352.5
			104	401.6	415.5	433.3	390.3	313.2*
心臓		53	1.22	1.21	1.16	1.17	1.11[↑]	
		57	1.18				1.14	
		104	1.36	1.37	1.50	1.33	1.30	
脾臓		53	0.56	0.62	0.60	0.58	0.54	
		57	0.61				0.50*	
		104	0.68	0.81	0.62	0.63	0.66	
脳		53	2.07	2.03	2.04	2.10	2.04[↑]	
		57	2.05				2.08	
		104	2.06	2.03	2.05	2.07	2.05[↑]	
腎臓		53	2.46	2.47	2.09	2.33	2.49[↑]	
		57	2.28				2.26	
		104	3.09	2.60	2.72	2.69	2.65	
卵巣		53	0.152	0.138	0.158	0.155	0.143	
		57	0.103				0.087	
		104	0.100	0.123[↑]	0.101	0.185[↑]	0.189*[↑]	

* : p < 0.05 (Dunnnett の検定)。

[↑]: 体重比にみられた有意差を示す ; p < 0.05 (Dunnnett の検定)

肉眼的病理検査 ; 投与 52 週時の各群雌雄各 10 匹、投与後 57 週時の回復試験群、投与 104 週時の全生存動物および途中死亡動物について剖検を行った。

投与に関連した影響はみられなかった。

病理組織学的検査 ; 全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

頸部脊髄、胸部中央脊髄、腰部脊髄、脳 (脳幹を含む)、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、胸腺、気管、肺、心、唾液腺 (顎下腺)、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣/精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、膈、子宮、乳腺 (雌のみ)、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、皮膚、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、坐骨神経、骨髓 (大腿骨)、骨格筋、眼、胸大動脈および肉眼的病変部。

非腫瘍性病変 : 主な非腫瘍性病変は肝に認められた。肝における非腫瘍性病変を次表に示す。

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。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	20	500	2500	0	10	20	500	2500
検査動物数		90	80	80	80	90	90	80	80	80	90
肝	肝細胞肥大	7	5	8	29**	39**	4	0	0	17**	36**
	色素沈着マクロファージ	12	8	12	18	19	21	23	28	23	32
	胆管増生	66	51	59	56	66	43	36	38	43	36

数値は観察された動物数

** p<0.01 (χ^2 検定、申請者による)

2500 および 500 ppm 投与群の雌雄で、肝細胞の肥大が高頻度に認められ、投与の影響と考えられた。

肝細胞肥大の程度分けしたものを下表に示す。

肝細胞肥大の程度分け

所見	雄					雌					
投与群(ppm)	0	10	20	500	2500	0	10	20	500	2500	
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
肝細胞肥大	合計	7	5	8	29**	39**	4	0	0	17**	36**
	軽度	7	4	5	25	7	4	0	0	11	19
	中等度	0	1	3	3	27	0	0	0	6	10
	重度	0	0	0	1	5	0	0	0	0	7

**p<0.01 (χ^2 検定、申請者による)

その他の臓器および組織に認められた非腫瘍性病変には、検体投与との関連性は認められなかった。

腫瘍性病変 : 認められたすべての腫瘍性病変を別表に示す。

いずれの投与群の雌雄でも、腫瘍性病変の発生頻度の増加はなく、統計学的有意差もなかった。

各群における担腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性および良性腫瘍数は次表の通りであり、腫瘍の発生頻度に検体投与による影響は認められなかった。

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	20	500	2500	0	10	20	500	2500
検査動物数		90	80	80	80	90	90	80	80	80	90
腫瘍数	良性	77	57	74	65	53	81	75	73	81	67
	悪性	43	41	36	39	29	57	50	60	55	43
腫瘍総数		120	98	110	104	82	138	125	133	136	110
担単発腫瘍動物数		30	39	34	28	34	28	28	30	25	31
担多発腫瘍動物数		35	24	31	31	21	42	39	40	43	31

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験において、2500 ppm 投与群雌雄で摂餌量の減少および肝重量体重比の増加、2500 ppm 投与群の雄で、ヘマトクリット値、白血球数および MCV の減少、および MCH ならびに MCHC の増加、同群雌では、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数および MCV の減少、ならびに MCHC の増加がみられた。500 ppm 以上の投与群の雄で、血小板数の減少が認められた。500ppm 以上の投与群雌雄で肝細胞の肥大および体重増加抑制が認められた。

以上から無毒性量は 20 ppm (雄 0.96 mg/kg/日、雌 1.27 mg/kg/日) であると判断された。また、催腫瘍性はないものと考えられた。

別表 腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	10	20	500	2500	0	10	20	500	2500
0-52 週 死亡・ 切迫 屠殺	(検査動物数)	(3)	(2)	(3)	(2)	(4)	(2)	(0)	(2)	(3)	(1)
	下垂体：癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺、雌：癌 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	造血器の腫瘍：悪性リンパ腫 (リンパ球型) (M)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	頭部、前頭部：神経線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織：扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (M) 肉腫 (M)、分類不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
中間 屠殺	(検査動物数)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
	脳/脳幹：星細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体：腺腫 (B)	1	1	2	2	1	1	1	2	3	0
	副腎：神経節細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	良性褐色細胞腫、片側性 (B)	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺：C細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣：良性間細胞腫 (B)	0	0	2	0	0	—	—	—	—	—
	子宮：内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	乳腺、雌：線維腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
頭部、前頭部、扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
回復 群	(検査動物数)	(10)	(0)	(0)	(0)	(10)	(10)	(0)	(0)	(0)	(10)
	下垂体：腺腫 (B)	0	—	—	—	0	1	—	—	—	1
	副腎：腺腫 (B)、皮質	0	—	—	—	0	0	—	—	—	1
	精巣：間細胞腫 (B)	0	—	—	—	1	—	—	—	—	—
	乳腺、雌：線維腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	—	—	—	0
皮膚、他*：扁平上皮乳頭腫 (B)	1	—	—	—	0	0	—	—	—	0	
53-78 週 死亡・ 切迫 屠殺	(検査動物数)	(4)	(8)	(3)	(5)	(3)	(9)	(11)	(12)	(7)	(5)
	脳/脳幹：星細胞腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体：腺腫 (B)	0	2	0	0	0	3	2	4	2	1
	癌 (M)	2	4	2	1	2	4	6	3	2	1
	副腎：腺腫 (B)、皮質	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	癌 (M)、皮質	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	良性褐色細胞腫、片側性 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺：C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	
肝：肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

*：指定検索部以外の皮膚の意味。

統計解析法：Fisherの検定（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。

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	10	20	500	2500	0	10	20	500	2500
53-78 週 死亡・ 切迫 屠殺	卵巣 : 乳頭腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	子宮 : 内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	内膜肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0
	膣 : 平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	胸腺 : 胸腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺、雌 : 線維腺腫 (B)	—	—	—	—	—	2	0	1	0	0
	線維腺腫 (B)、多発性 癌 (M)	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0
	造血器の腫瘍: 悪性リンパ腫(リンパ球型)(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
	腔 : 中皮腫、腹腔 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮下組織 : 扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫 (M)、分類不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	(検査動物数)	(23)	(29)	(24)	(20)	(19)	(27)	(24)	(30)	(19)	(26)
79-104 週 死亡・ 切迫 屠殺	脳/脳幹 : 星細胞腫 (M)	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0
	脊髄、頸部 : 星細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体 : 腺腫 (B)	6	5	9	2	7	6	9	10	3	6
	癌 (M)	10	13	11	12	5	14	13	14	14	12
	副腎 : 腺腫 (B)、皮質 癌、皮質 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	1	3
	良性褐色細胞腫、片側性 (B)	1	5	2	3	2	1	1	1	1	0
	良性褐色細胞腫、両側性 (B)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺 : 濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	4	1	0	0	0	1	1	2
	C細胞腺腫 (B)	1	0	2	1	0	0	2	3	2	1
	濾胞細胞癌 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	C細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
	副甲状腺 : 腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺 : 線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心 : 神経線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝 : 肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
傍神経節腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
膵 : ラ氏島細胞腺腫 (B)	1	1	1	1	0	1	0	0	1	0	
ラ氏島細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

統計解析法 : Fisher の検定 (有意差なし)

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌						
		0	10	20	500	2500	0	10	20	500	2500		
79-104 週 死亡・ 切迫 屠殺	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
	精巣：良性間細胞腫 (B)	0	1	0	1	1	-	-	-	-	-		
	前立腺：癌 (M)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-		
	膀胱：移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
	卵巣：平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0		
		良性顆粒膜/夾膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
	子宮：内膜ポリープ (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1		
		内膜肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	3	0	1	0	
		血管肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
		線維腫 (B)、頸部	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
		膣：平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	
		胸腺：胸腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		乳腺、雌：線維腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	1	
			線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	12	0↓↓	7	7	10
			線維腺腫 (B)、多発性	-	-	-	-	-	1	1	4	1	0
			腺腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
			癌 (M)	-	-	-	-	-	5	3	4	1	4
			癌 (M)、多発性	-	-	-	-	-	1	1	1	0	1
		造血器の腫瘍：悪性リンパ腫 (B) (リンパ球型)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	
			組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	3	0	0	0	0	1
			悪性リンパ腫 (B) (組織球型)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
			白血病 (M) (顆粒球型)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		皮膚、他 ^a ：線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
			角化棘細胞腫 (B)	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0
			基底細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
			神経線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
			扁平上皮癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
			基底扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		頭部、前頭部：扁平上皮癌 (M)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	
		腔：線維肉腫 (M) (腹腔)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
			中皮腫 (M) (腹腔)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	皮下組織：線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		神経線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	筋、他 ^b ：線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
	乳腺：線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	-	-	-	-	-		
		癌 (M)	0	0	1	0	0	-	-	-	-		

B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

^a：指定検索部以外の皮膚の意味

^b：指定検索部以外の筋の意味

↓↓：対照群と比較して有意に減少、p<0.01 (Fisher の検定)

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。

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	10	20	500	2500	0	10	20	500	2500
	(検査動物数)	(40)	(31)	(40)	(43)	(44)	(32)	(35)	(26)	(41)	(38)
最終 屠殺	脳/脳幹：星細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体：腺腫 (B)	20	14	15	17	16	13	19	10	17	18
	癌 (M)	7	2	1	6	4	12	8	12	16	10
	副腎：腺腫 (B)、皮質	1	0	0	0	1	1	1	1	3	1
	癌 (M)、皮質	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1
	良性褐色細胞腫、片側性 (B)	9	4	9	7	0	4	1	1	2	0
	良性褐色細胞腫、両側性 (B)	3	3	2	2	0	1	1	1	1	0
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	0	1	1	1	0	0	0	0
	甲状腺：濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	2	2	5	1	2	2	1	1
	C細胞腺腫 (B)	5	2	6	4	4	6	3	1	4	1
	濾胞細胞癌 (M)	2	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	C細胞癌 (M)	2	2	1	5	1	2	0	1	2	1
	傍神経節腫 (B)、非クロム親和性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	上皮小体：腺腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	2	0	0
	心：心内膜下紡錘細胞肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脾：血管肉腫 (M)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	肝：肝細胞腺腫 (B)	4	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	胃：癌、腺胃 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸：平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	空腸：癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵：ラ氏島細胞腺腫 (B)	1	4	7	3	4	2	2	1	0	1
	ラ氏島細胞癌 (M)	0	3	1	2	3	0	1	2	3	0
	腺房細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸：平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
	精巣：良性間細胞腫 (B)	7	1	2	7	5	—	—	—	—	—
	悪性中皮腫 (M)	0	0	2	0	0	—	—	—	—	—
	膀胱：移行上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣：良性顆粒膜/夾膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1
子宮：内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	2	3	2	6	2	
癌 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0	
平滑筋腫 (B)、頸部	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	
扁平上皮癌 (M)、頸部	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1	

B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

統計解析法：Fisherの検定（有意差なし）

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	10	20	500	2500	0	10	20	500	2500
最終 屠殺	腫 : 顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	顎下腺 : 線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	眼 : 線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺、雌 : 線維腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	線維腺腫 (B)	—	—	—	—	—	9	11	5	11	8
	線維腺腫 (B)、多発性	—	—	—	—	—	2	2	2	4	1
	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	2	4	0
	癌 (M)	—	—	—	—	—	7	5	4	5	2
	癌 (M)、多発性	—	—	—	—	—	2	0	3	1	0
	造血器の腫瘍: 悪性リンパ腫(リンパ球型) (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性リンパ腫(組織球型) (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚、他 ^a : 線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	角化棘細胞腫 (B)	3	6	4	4	2	0	0	1	0	0
	基底細胞癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	神経線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0
	基底細胞腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ節、他 ^c : 血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	頭部、前頭部 : 扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腔 : 傍神経節腫 (B)、非クロム親和性	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織 : 線維腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨原性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	神経線維肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺 : 癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺 : 線維腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

^a : 指定検索部以外の皮膚の意味

^c : 指定検索部以外のリンパ節の意味

統計解析法 : Fisher の検定 (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。

検査 時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	10	20	500	2500	0	10	20	500	2500
	(検査動物数)	(90)	(80)	(80)	(80)	(90)	(90)	(80)	(80)	(80)	(90)
	脳/脳幹：星細胞腫 (M)	3	1	0	3	1	0	0	0	2	0
	脊髄、頸部：星細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体：腺腫 (B)	27	22	26	21	24	24	31	26	25	26
	癌 (M)	19	19	14	19	11	30	27	30	32	23
	副腎：腺腫 (B)、皮質	1	0	0	0	1	1	2	2	4	6
	癌 (M)、皮質	0	0	0	0	0	1	0	3	1	1
	良性褐色細胞腫、片側性 (B)	10	9	13	11	2↓	5	2	3	4	0
	良性褐色細胞腫、両側性 (B)	6	3	2	2	0↓	1	1	1	1	0
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	3	0	1	1	2	0	0	0	0
	神経節細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺：濾胞細胞腺腫 (B)	2	1	6	3	5	1	2	3	2	3
	C細胞腺腫 (B)	6	2	8	6	4	7	5	5	6	2
	濾胞細胞癌 (M)	2	0	1	2	2	0	0	0	0	0
	C細胞癌 (M)	2	2	2	5	1	3	0	1	3	1
	傍神経節腫 (B)、非クロム親和性	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	副甲状腺：腺腫 (B)	1	1	1	0	0	0	0	2	0	1
全動 物	肺：線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心：心内膜下紡錘細胞肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	神経線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾：血管肉腫 (M)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
	肝：肝細胞腺腫 (B)	4	1	0	0	0	3	1	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	1	3	1	1	1	0	0	0	0	0
	傍神経節腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	胃：癌 (M)、腺胃	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸：平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	空腸：癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵：ラ氏島細胞腺腫 (B)	2	5	8	4	4	3	2	1	1	1
	ラ氏島細胞癌 (M)	0	4	2	2	3	0	2	2	3	0
	腺房細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	盲腸：平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節：血管腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣：良性間細胞腫 (B)	7	2	4	8	7	—	—	—	—	—
	悪性中皮腫 (M)	0	0	2	0	0	—	—	—	—	—
	前立腺：癌 (M)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—

B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

↓：対照群と比較して有意に減少、P<0.05 (Fisherの検定)

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。

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	10	20	500	2500	0	10	20	500	2500
全動 物	膀胱 : 移行上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	卵巣 : 平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	乳頭腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	子宮 : 良性顆粒膜/夾膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	1	0	1
	内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	2	3	3	7	3
	内膜肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	4	1	1	0
	血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	癌 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	線維腫 (B)、頸部	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)、頸部	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	扁平上皮癌 (M)、頸部	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	膣 : 平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	—	2	0	0	0	0
	顎下腺 : 線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胸腺 : 胸腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	眼 : 線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺、雌 : 線維腫 (B)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	2
	線維肉腫 (M)	—	—	—	—	—	25	19	13	18	18
	線維肉腫 (M)、多発性	—	—	—	—	—	4	4	6	5	1
	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	2	4	1
	癌 (M)	—	—	—	—	—	14	10	11	7	6
	癌 (M)、多発性	—	—	—	—	—	3	1	4	1	1
	造血器の腫瘍 : 悪性リンパ腫 (リンパ球型) (M)	2	0	1	0	3	0	1	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	1	1	0	0	3	1	0	0	1	2
	悪性リンパ腫 (組織球型) (M)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	白血病 (M) (顆粒球型)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮膚、他* : 角化棘細胞腫 (B)	5	8	5	5	3	0	0	1	0	0
基底細胞癌 (M)	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
神経線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	
扁平上皮癌 (M)	0	2	1	0	0	0	0	0	0	1	
基底扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
扁平上皮乳頭腫 (B)	2	0	0	2	0	0	0	0	1	0	
基底細胞腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	

B : 良性腫瘍、M : 悪性腫瘍

* : 指定検索部以外の皮膚の意味

統計解析法 : Fisher の検定 (有意差なし)

検査 時期	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	10	20	500	2500	0	10	20	500	2500
全動 物	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ節、他 ^c ：血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	頭部、前頭部：神経線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腔：傍神経節腫 (B)、非クロム親和性 線維肉腫 (M) (腹腔)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	中皮腫 (M) (腹腔)	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0
	皮下組織：線維腫 (B)	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	線維肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	1	0	1
	横紋筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨原性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	神経線維肉腫 (M)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	神経線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉腫 (M)、分類不能	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	筋、他 ^b ：線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺：癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺：線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	癌 (M)	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
線維腫 (B)	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—	

B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

^b：指定検索部以外の筋の意味

^c：指定検索部以外のリンパ節の意味

統計解析法：Fisher の検定 (有意差なし)

3) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No.T-20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体純度： %； 投与1～20週
； 投与21～80週

供試動物： ICR マウス、開始時 8 週齢、1 群雌雄各 60 (10、30 および 300ppm 投与群) あるいは 70 匹 (対照群、2500/3000 および 4500ppm 投与群)

群構成と使用動物数を下表に示す。投与後 53 週に各群雌雄 10 匹を中間屠殺した。また、回復試験として、投与後 57 週 (4 週間の回復期間後) に対照群、2500/3000 および 4500 ppm 投与群の雄 10 匹、2500/3000 ppm 投与群の雌 10 匹を屠殺した。

なお、4500 ppm 投与群の雌は投与開始 2～3 週間に全例が死亡あるいは切迫屠殺された。

投与量 (ppm)	0		10		30		300		2500/3000		4500	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
試験群	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50**
53 週時 中間屠殺群	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10**
57 週時 回復試験群	10	10*	—	—	—	—	—	—	10	10	10	10**

* 雌の 2500/3000ppm 以上の投与群では第 1 週で死亡が多発したため、78 週間の動物数維持のため、投与第 3 週から対照群の回復試験群の 10 匹を 2500/3000ppm 投与群に再度割り当てたため、結果として対照群雌の回復試験群は該当しない。

** 雌の 4500ppm 投与群では第 3 週までに全例が死亡あるいは切迫屠殺されたため、開始時に動物は割り当てられたが、結果には該当しない (一般状態あるいは死亡率以外)。

試験期間： 78 週 (1986 年 4 月 22 日～1987 年 11 月 4 日)

投与方法： 検体を 0、10、30、300、2500 (第 1 週中は 3000) および 4500 ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間にわたって随時摂取させた。回復試験用の動物には 52 週間は検体を混入した飼料を、その後 4 週間は対照飼料を摂取させた。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

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。

投与開始 2～3 週間以内に 4500 ppm 投与群の雌で全例、雄で 11 例が死亡あるいは切迫屠殺された。3000 ppm 投与群では投与後第 1 週に雌の 15 例が死亡しあるいは切迫屠殺された。従って、投与第 2 週より雌雄の用量を 2500 ppm に減じ、2500/3000 ppm 投与群の雌の動物数を確保するために、投与第 3 週時に対照群の雌 10 匹を同群へ移動した。

投与終了時における Kaplan-Maier 法による補正死亡率を下表に示す。

投与群 (ppm)		0	10	30	300	2500/3000	4500
死亡率 (%)	雄	38.1	35.6	45.6	51.3	32.0	63.1**
	雌	50.7	29.3	39.9	30.5	35.4	—

**p<0.01 (Cox 検定および Gehan-Breslow 検定)

一般状態として消瘦、うずくまり姿勢および粗毛が 4500 ppm 投与群の雌雄および 2500/3000 ppm 投与群の雄で多く認められ、投与によるものと考えられた。

体重変化； 投与開始から 16 週間は週に 1 回、その後は 4 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

主要な時期における体重変化を下表に示す。

性 別	雄					雌				
	投与量(ppm)	10	30	300	2500/3000	4500	10	30	300	2500/3000
1 週		101	100	98	88↓	80↓	98	100	98	81↓
4 週		101	99	97↓	93↓	87↓	99	99	97	94↓
8 週		102	100	99	96↓	88↓	97↓	99	99	94↓
13 週		101	100	98	97↓	90↓	97	100	97↓	94↓
28 週		101	99	96↓	95↓	93↓	97↓	99	98	93↓
40 週		102	99	96↓	95↓	94↓	98	99	99	94↓
52 週		102	99	97	95↓	94↓	96↓	99	97↓	93↓
76 週		103	99	98	98	95	97	96	98	92↓

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
↓: p<0.05 (Dunnett の検定)

検体投与の影響として、ほぼ全投与期間を通して 4500 ppm 投与群の雄および 2500/3000 ppm 投与群の雌雄で体重の有意な低値がみられた。また 300 ppm 投与群雌雄で体重の低値が散見された。

30ppm 以下の投与群では雌雄ともに体重に投与の影響は認められなかった。
申請者注：

主要な期間における累積体重増加量の変化を下表に示す。

性別	雄					雌			
	10	30	300	2500/ 3000	4500	10	30	300	2500/ 3000
0-4 週	100	97	59↓	28↓	-1.3 ^{a)} ↓	104	96	81	35↓
0-8 週	105	102	91	66↓	-0.1 ^{a)} ↓	89	96	92	62↓
0-13 週	100	97↓	85↓	81↓	36↓	93	100	85↓	67↓
0-28 週	101	93	80↓	75↓	61↓	94	95	94	71↓
0-40 週	106	95	81↓	76↓	66↓	94	97	98	76↓
0-52 週	105	95	85↓	79↓	68↓	92	98	92	77↓
0-76 週	106	94	88	91	66↓	95	88	93	78↓

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) : 体重増加量が負であるため変動率の計算ができないので、実数を記載した

↓ : $p < 0.05$ (Dunnett の検定)

検体投与の影響として、4500 ppm 投与群の雄および 2500/3000 ppm 投与群の雌雄ではほぼ投与期間を通して、300 ppm 投与群の雄では投与 52 週まで、また 300 ppm 投与群の雌では投与 13 週まで、それぞれ有意な累積体重増加量の減少が認められた。

30ppm 以下の投与群では雌雄ともに累積体重増加量に投与の影響は認められなかった。

摂餌量； 全ての生存動物の摂餌量を投与開始から 16 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回測定した。

投与初期、4500 ppm および 2500/3000 ppm 投与群の全ての生存動物は飼料を多量にこぼしたため、摂餌量に及ぼす検体投与の影響が明らかでなかったが、それ以外は検体投与に伴う変化は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)		10	30	300	2500/3000	4500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.51	4.56	46.29	423.16	818.87
	雌	1.90	5.63	57.79	512.61	—

血液学的検査； 投与前に無作為に選出した雌雄 10 匹、投与後 53 および 79 週に対照群 および 4500 ppm 投与群の雄ならびに 2500/3000 ppm 投与群の雌のそれぞれ 10 匹、回復供試動物投与後 57 週および瀕死状態で発見された動物全例を対象として、尾より採血し、以下の項目の測定を行った。

白血球分画および赤血球の形態（投与前は除く）。

投与 79 週時に、2500/3000 ppm 投与群の雌で好中球分画の増加およびリンパ球分画の減少が認められた。また同時期、4500 ppm 投与群の雄および 2500/3000 ppm 投与群の雌で好酸球分画の減少が認められた。投与の影響と考えられたが、白血球数を測定していないため、いずれの変化も毒性学的な意味は明らかではなかった。

血液生化学検査； 投与後 53 および 79 週に各投与群雌雄 10 匹、回復供試動物（投与後 57 週）全例を対象として腹大動脈より採血し、血清を用いて以下の項目の測定を行った。

ソルビトール脱水素酵素（SDH）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GT）、GPT、アルカリホスファターゼ（ALP）、および総ビリルビン。
対照群と比べ、統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

投与群 (ppm)	10				30				300				2500/3000						4500			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄			雌			雄			
検査時期(週)	53	79	53	79	53	79	53	79	53	79	53	79	53	57	79	53	57	79	53	57	79	
GPT													↑					↑	↑			↑
													347					628	380			411
ALP																						↑
																						496
SDH			↓				↓		↑				↑		↑			↑	↑			↑
			43				36		198				398		225			260	478			453

↑↑: $p < 0.05$ (Dunnett の検定)

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。

4500 ppm 投与群の雄で、投与後 53 週および 79 週時に GPT と SDH の上昇、投与 79 週時に ALP の上昇が認められた。2500/3000 ppm 投与群では、雄で投与 53 週時に GPT と SDH の上昇および投与後 79 週時に SDH の上昇、雌で投与 79 週時に GPT と SDH の上昇が認められ、また 300 ppm 投与群の雄の投与 53 週時で SDH の上昇が認められ検体投与によるものと考えられた。投与 53 週時に認められた 30 および 10 ppm 投与群の雌の SDH の減少は一貫した変化ではなく投与の影響ではないと考えられた。

眼科学的検査； 投与前の全動物、投与後 27、53 および 78 週に対照群ならびに 4500 ppm 投与群の雄、2500/3000 ppm 投与群の雌の全生存動物について検査した。

各検査時期また各投与群とも、検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量； 投与 53 週時の中間屠殺動物、投与 57 週時の回復供試動物および試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

肝（胆のうを含む）、腎、心、脾、脳（脳幹を含む）、精巣（精巣上体を含む）、副腎、下垂体および卵巣。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 1 に示す。

4500 ppm 投与群の雄および 2500/3000 ppm 投与群の雌雄で投与後 53 および 79 週時に、300 ppm 投与群の雌で投与 53 週時に肝重量の有意な増加がみられ、体重比も同様に増加しており検体投与によるものと考えられた。投与 57 週時の回復供試動物では有意な増加はなかった。

そのほかの変化は、一過性のもので、投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査； 投与 53 週時の中間屠殺動物、投与 57 週時の回復供試動物、試験終了時の全生存動物および途中死亡動物を対象として、検査を行った。

試験終了時の 4500 ppm 投与群の雄および 2500/3000 ppm 投与群の雌で肝の腫大、退色域および腫瘤の発現頻度が対照群に比して高く、検体投与の影響と考えられた。

その他の計画屠殺動物においては検体に起因すると考えられる変化は認められなかった。

肝臓に認められた主要な肉眼的病理所見

性別	雄						雌						
	投与量 (ppm)							投与量 (ppm)					
	0	10	30	300	2500/3000	4500	0	10	30	300	2500/3000	4500	
途中死亡動物													
(検査動物数)	(20)	(18)	(23)	(26)	(16)	(34)	(36)	(15)	(21)	(15)	(21)	(70)	
退色域	0	0	1	0	0	13**	1	0	0	2	6**	13*	
腫大	2	3	6	2	4	14*	2	0	2	4	5*	3	
腫瘤	0	3	2	4	7	10**	0	1	0	0	4**	0	
投与 53 週時の中間屠殺動物													
(検査動物数)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	—	
退色域	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	—	
腫大	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	—	
腫瘤	0	1	2	0	1	2	0	0	0	0	1	—	
投与 57 週時の回復試験動物													
(検査動物数)	(10)	(0)	(0)	(0)	(10)	(10)	(0)	(0)	(0)	(0)	(10)	—	
腫瘤	0	—	—	—	1	3	—	—	—	—	0	—	
投与 79 週時の最終屠殺動物													
(検査動物数)	(31)	(32)	(27)	(24)	(34)	(16)	(24)	(35)	(29)	(5)	(29)	—	
退色域	1	1	1	0	12**	9**	0	3	0	4	12**	—	
腫大	5	0	0	0	8	8	0	3	0	1	13**	—	
腫瘤	3	5	5	3	5	7	0	0	1	1	8**	—	

** p<0.01, * p<0.05 (χ²検定、申請者による)

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（4500 ppm 投与群の雌は除く）として、下記の組織について病理標本を作製し鏡検した。

脊髄（頸部、胸部、腰部）、甲状腺、胸腺、気管、肺、唾液腺、胸大動脈、膵臓、前立腺、精囊、膣、子宮、乳腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、直腸、膀胱、皮膚、リンパ節（腸間膜、下顎）、坐骨神経、骨髄、骨格筋、眼、腫瘤および肉眼的病変部。

非腫瘍性病変： 肝臓に認められた主要な非腫瘍性病変を表 2 に示す。

4500 ppm 投与群の雄および 2500/3000 ppm 投与群の雌雄で、肝臓に単細胞壊死、巣状/多発性巣状壊死（雄のみ）、肝細胞肥大、脂肪変性ならびに胆汁のうっ滞が、対照群に比べ統計学的に有意に高頻度で認められた。また、300 ppm

投与群の雄でも単細胞壊死および肝細胞肥大が対照群に比べ統計学的に有意に高頻度で認められた。これらの変化は検体投与によるものと考えられた。投与後 57 週時の回復供試動物では、肝細胞の単細胞壊死、肥大および脂肪変性の発現頻度の低下（投与後 53 週時と比し）が認められた。その他の臓器および組織に認められた非腫瘍性病変には、検体投与との関連性は認められなかった。

表 2 肝臓の主要な非腫瘍性病変

時期	性 別 投与量 (ppm)	雄						雌					
		0	10	30	300	2500 /3000	4500	0	10	30	300	2500 /3000	4500
死亡および 切迫屠殺	(検査動物数)	(20)	(17)	(23)	(26)	(16)	(34)	(26)	(14)	(21)	(15)	(21)	(70)
	炎症、慢性	0	0	0	0	2	1	0	1	0	0	1	—
	化膿性	1	0	1	1	1	0	0	0	0	0	2	—
	肉芽腫性	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	—
	梗塞	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	—
	アミロイドーシス	11	10	11	12	7	5	15	8	9	6	3	—
	白血球増多	0	1	1	3	0	0	1	2	0	0	0	—
	壊死、単細胞	0	1	0	3	11	31	0	0	0	1	9	—
	巣状/多発性巣状	1	1	4	3	5	11	1	1	0	0	3	—
	肝細胞肥大	4	9	7	14	15	34	1	1	1	3	14	—
	胆汁うっ滞	0	0	0	0	12	21	0	0	0	3	6	—
脂肪変性	0	0	0	1	1	15	0	0	0	0	1	—	
過形成、肝細胞	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	—	
53週中間屠殺	(検査動物数)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)
	壊死、単細胞	0	1	1	3	10	10	0	0	0	3	10	—
	巣状/多発性巣状	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1	0	—
	肝細胞肥大	0	1	0	1	10	10	0	0	0	0	10	—
	胆汁うっ滞	0	0	0	0	3	10	0	0	0	0	6	—
	脂肪変性	1	1	0	2	5	9	0	0	2	1	3	—
	限局性	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	—
	梗塞	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	—
	アミロイドーシス	2	1	0	2	0	1	0	1	1	0	0	—
	炎症、化膿性	0	0	0	3	0	0	1	1	1	2	0	—
肉芽腫性	0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	0	—	
57週回復群	(検査動物数)	(9)	(0)	(0)	(0)	(10)	(10)	(0)	(0)	(0)	(0)	(10)	(0)
	壊死、単細胞	1	—	—	—	6	3	—	—	—	—	0	—
	肝細胞肥大	1	—	—	—	4	2	—	—	—	—	1	—
	胆汁うっ滞	0	—	—	—	9	6	—	—	—	—	9	—
	炎症、慢性	1	—	—	—	4	4	—	—	—	—	2	—
化膿性	2	—	—	—	0	0	—	—	—	—	1	—	
最終屠殺	(検査動物数)	(31)	(32)	(27)	(24)	(34)	(16)	(24)	(35)	(29)	(35)	(29)	(0)
	壊死、単細胞	4	3	1	7	25	9	3	0	0	2	8	—
	巣状/多発性巣状	3	1	0	1	5	5	3	1	0	6	3	—
	肝細胞肥大	12	6	8	11	32	11	1	6	1	4	28	—
	胆汁うっ滞	1	0	0	3	32	13	0	0	0	0	29	—
	脂肪変性	0	0	0	1	7	7	0	0	0	1	4	—
	限局性	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	—
	過形成、肝細胞	1	0	2	0	2	1	0	0	0	0	2	—
	炎症、慢性	11	4	5	5	12	2	11	10	4	15	6	—
	化膿性	4	0	3	4	0	0	6	2	2	4	1	—
	肉芽腫性	4	0	1	0	2	0	0	1	0	2	0	—
アミロイドーシス	12	13	5	8	9	1	10	16	9	12	7	—	
全動物(回復群含む)	(検査動物数)	(70)	(59)	(60)	(60)	(70)	(70)	(60)	(59)	(60)	(60)	(70)	(0)
	壊死、単細胞	5	5	2	13↑	52↑	53↑	3	0	0	6	27↑	—
	巣状/多発性巣状	4	2	4	6	11↑	16↑	4	4	0	7	6	—
	肝細胞肥大	17	16	15	26↑	61↑	57↑	2	7	2	7	53↑	—
	胆汁うっ滞	1	0	0	3	56↑	50↑	0	0	0	3	50↑	—
	脂肪変性	1	1	0	4	13↑	31↑	0	0	2	2	8↑	—
	限局性	1	0	0	0	0	0	0	1	0	2	1	—
	過形成、肝細胞	1	0	2	0	2	2	0	0	0	0	2	—
	炎症、慢性	12	4	5	5	18	7	11	11	4	15	9	—
	化膿性	7	0	4	8	1	0	7	3	3	6	4	—
	肉芽腫性	4	1	1	0	2	0	0	1	0	2	0	—
	アミロイドーシス	32	24	16	22	16	7	25	25	19	18	10	—
	梗塞	0	0	1	0	0	5	2	0	0	0	0	—
白血球増多	0	1	1	3	0	0	1	2	0	0	0	—	

↑: p<0.01, ↑: p<0.05 (Fisherの検定、統計解析は全動物について実施した)

腫瘍性病変：本試験でみられた良性および悪性腫瘍を死亡時期別に表3に示し、肝細胞腫瘍の発現頻度を次表にまとめた。

4500 ppm 投与群の雄および 2500/3000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腺腫、および 4500 ppm 投与群の雄で肝細胞癌が、対照群に比し統計的に有意に高頻度で認められ、検体投与によるものと考えられた。

性別	雄						雌					
	0	10	30	300	2500/3000	4500	0	10	30	300	2500/3000	4500
検査動物数	70	60 ^a	60	60	70	70	60	60 ^a	60	60	70	70
肝細胞腺腫												
53週時中間屠殺	0/10	1/10	2/10	0/10	1/10	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	—
57週時回復群	0/9	—	—	—	0/10	3/10	0/10	—	—	—	0/10	—
死亡・切迫屠殺	0/20	3/18	1/23	2/26	9/16††	6/34†	0/26	0/15	0/21	0/15	5/21†	—
79週時最終屠殺	4/31	6/32	5/27	7/24	3/34	9/16††	0/24	0/35	0/29	1/35	10/29††	—
全動物	4/70	10/60	8/60	9/60	13/70†	20/70††	0/60	0/60	0/60	1/60	16/70††	—
肝細胞癌												
53週時中間屠殺	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	2/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	—
57週時回復群	0/9	—	—	—	1/10	1/10	0/10	—	—	—	0/10	—
死亡・切迫屠殺	0/20	0/18	1/23	0/26	1/16	4/34	0/26	0/15	0/21	0/15	2/21	—
79週時最終屠殺	1/31	0/32	0/27	0/24	3/34	6/16†	0/24	0/35	1/29	0/35	2/29	—
全動物	1/70	0/60	1/60	0/60	5/70	13/70†	0/60	0/60	1/60	0/60	4/70	—

a: 1例が自己融解のため検査ができなかった

††: p<0.01, †: p<0.05 (Fisherの検定)

他の臓器、組織で認められた腫瘍性病変は、いずれも検体投与によるものではなかった。

各群における担腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性および良性腫瘍数は次表の通りである。

性別	雄						雌					
	0	10	30	300	2500/3000	4500	0	10	30	300	2500/3000	4500
検査動物数	70	60	60	60	70	70	60	60	60	60	70	70
良性腫瘍数	18	27	18	15	17	24	11	11	10	9	19	0
悪性腫瘍数	4	4	4	3	6	13	5	8	12	15	8	0
総腫瘍数	22	31	22	18	23	37	16	19	22	24	27	0
担単発腫瘍動物数	13	13	17	14	17	23	12	14	13	16	17	0
担多発腫瘍動物数	4	8	2	2	3	6	2	2	4	4	5	0

以上の結果から、本剤の78週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4500 ppm 投与群で雌の全例死亡および雄の死亡率増加、4500ppm 投与群雄および2500/3000ppm 投与群雌雄で瘠せ削瘦、うずくまり姿勢および粗毛の多発がみられ、300ppm 以上の投与群の雌雄で体重増加抑制が認められた。4500ppm 投与群の雄でGPT、SDHおよびALP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。

増加、2500/3000ppm 投与群の雌雄で GPT および SDH の増加がみられた。4500ppm 投与群の雄並びに 2500/3000ppm 投与群の雌雄で肝臓の肉眼的腫大、重量増加および病理組織学的変化（肝細胞の肥大、壊死、脂肪変性、胆汁のうっ滞）がみられた。300ppm 投与群でも雄で SDH の増加並びに肝細胞肥大および単細胞壊死が認められ、雌で肝臓の重量増加がみられた。

従って、無毒性量は 30 ppm（雄 4.56 mg/kg/日、雌 5.63 mg/kg/日）であると判断された。

また、4500 ppm 投与群の雄および 2500/3000 ppm 投与群の雌雄で肝細胞腫瘍の発現率の増加が認められた。

[申請者注]：

表 3 腫瘍性病変

時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	10	30	300	2500 /3000	4500	0	10	30	300	2500 /3000	4500
0-52 週 死亡・ 切迫 屠殺	(検査動物数)	(2)	(2)	(2)	(4)	(0)	(14)	(3)	(3)	(4)	(4)	(11)	(70)
	下垂体：腺腫 (B)	1	0	0	0	—	0	1	0	0	0	0	0
	癌 (M)	0	1	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺：濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0
	C細胞癌 (M)	1	1	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0
	肺：肺泡/細気管支腺腫 (B)	0	0	0	0	—	0	0	1	0	0	0	0
	子宮：癌 (M)	—	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	0
	造血器の腫瘍： 悪性リンパ腫 (組織球型) (M)	0	0	0	0	—	0	0	0	0	1	0	0
	悪性リンパ腫 (リンパ球型) (M)	0	0	0	0	—	0	1	0	1	3	0	0
中間 屠殺	(検査動物数)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)
	肺：肺泡/細気管支腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	—
	肝：肝細胞腺腫 (B)	0	1	2	0	1	2	0	0	0	0	1	—
	肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	—
	ハーダー腺：腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	造血器の腫瘍： 悪性リンパ腫 (組織球型) (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	—
回復群	(検査動物数)	(9)	(0)	(0)	(0)	(10)	(10)	(0)	(0)	(0)	(0)	(10)	(0)
	肺：肺泡/細気管支腺腫 (B)	0	—	—	—	1	2	0	—	—	—	0	—
	肝：肝細胞腺腫 (B)	0	—	—	—	0	3	0	—	—	—	0	—
	肝細胞癌 (M)	0	—	—	—	1	1	0	—	—	—	0	—
	膀胱：移行上皮癌 (M)	1	—	—	—	0	0	0	—	—	—	0	—
	ハーダー腺：腺腫 (B)	1	—	—	—	0	0	0	—	—	—	0	—
53 週 最終 屠殺 前 死亡 ・ 切迫 屠殺	(検査動物数)	(18)	(16)	(21)	(22)	(16)	(20)	(23)*	(12)	(17)	(11)	(10)	(0)
	下垂体：腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	—
	甲状腺：C細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	—
	C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	—
	肺：肺泡/細気管支腺腫 (B)	2	2	3	1	0	0	2	2	1	0	0	—
	骨原性肉腫 (M)、原発部位不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	—
	肝：肝細胞腺腫 (B)	0	3	1	2	9††	6†	0	0	0	0	5†	—
	肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	1	4	0	0	0	0	2	—
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	—
	血管肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	—
	胃、腺胃：扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	—
	卵巣：血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	—	0	1	1	0	—
	良性顆粒膜/夾膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	—	—	0	0	0	1	—
	子宮：内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	—	—	0	0	1	0	—
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0	—
	筋、骨格：横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	—
	ハーダー腺：腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	—
	造血器の腫瘍： 悪性リンパ腫 (組織球型) (M)	0	0	0	0	0	0	2	0	2	1	0	—
	悪性リンパ腫 (リンパ球型) (M)	1	1	1	0	0	0	1	1	0	2	1	—

B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

*：1例が自己融解のため検査ができなかった。

††：p<0.01、†：p<0.05 (Fisher の検定)

時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	10	30	300	2500 /3000	4500	0	10	30	300	2500 /3000	4500
最終 屠殺	(検査動物数)	(31)	(32)	(27)	(24)	(34)	(16)	(24)	(35)	(29)	(35)	(29)	(0)
	副腎、皮質：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	—
	副腎、髄質：良性褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	—
	甲状腺：濾胞細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	—
	肺：肺泡/細気管支腺腫 (B)	4	9	7	3	2	0	3	3	4	3	1	—
	肺泡/細気管支癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	—
	脾臓：血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	—
	肝臓：肝細胞腺腫 (B)	4	6	5	7	3	9††	0	0	0	1	10††	—
	肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	3	6†	0	0	1	0	2	—
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	—
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	—
	腎臓：尿細管細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	—
	胃、前胃：扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	胃、腺胃：骨原性肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	十二指腸：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	—
	精巣：セルトリ細胞腫瘍 (B)	1	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	卵巣：血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	—
	嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0	—
	子宮：内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0	—
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0	—
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	2	0	—
	平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	0	0	1	1	1	—
	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	—
	血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	—
	子宮、頸部：平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0	—
	皮膚、他*：線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	—
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	—
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	—
	乳腺、雌：線維腺腫 (B)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	—
	ハーダー腺：腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	—
	包皮腺、腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	造血器の腫瘍：												
	悪性リンパ腫 (組織球型) (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	—
	悪性リンパ腫 (リンパ球型) (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	—
	悪性リンパ腫 (混合型) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	—
	体腔、腹腔：血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	—

B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

*：指定検索部以外の皮膚の意味。

††：p<0.01、†：p<0.05 (Fisherの検定)

時期	性別	雄						雌					
	投与量 (ppm)	0	10	30	300	2500 /3000	4500	0	10	30	300	2500 /3000	4500
全動物	(検査動物数)	(70)	(60) ^a	(60)	(60)	(70)	(70)	(60)	(60) ^a	(60)	(60)	(70)	(70)
	下垂体：腺腫 (B)	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0
	癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎、皮質：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎、髓質：良性褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	甲状腺：濾胞細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	C細胞癌 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	C細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺：肺泡/細気管支腺腫 (B)	6	11	10	4	3	2	5	6	5	4	1	0
	肺泡/細気管支癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
	骨原性肉腫 (M)、原発部位不明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓：血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓：肝細胞腺腫 (B)	4	10	8	9	13 [†]	20 ^{††}	0	0	0	1	16 ^{††}	0
	肝細胞癌 (M)	1	0	1	0	5	13 [†]	0	0	1	0	4	0
	血管腫 (B)	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
	腎臓：尿細管細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胃、前胃：扁平上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃、腺胃：骨原性肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣：セルトリ細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	膀胱：移行上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣：血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	0	1	2	0	0	0
	良性顆粒膜/夾膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	0
	嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	1	0	0
	子宮：癌 (M)	—	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	0
	内膜ポリープ (B)	—	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0	0
	血管腫 (B)	—	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0	0
	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	2	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	0	0	1	1	1	0
	腺腫 (B)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	0
	血管肉腫 (M)	—	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0	0
	子宮、頸部：平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0	0
	筋、骨格：横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺、雌：線維腺腫 (B)	—	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	0
	ハーダー腺：腺腫 (B)	3	3	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0
	皮膚、他 ^b ：線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	包皮腺：腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	—
	体腔、腹腔：血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	造血器の腫瘍：												
	悪性リンパ腫 (組織球型) (M)	0	0	1	1	0	0	2	0	2	2	0	0
	悪性リンパ腫 (リンパ球型) (M)	1	1	1	1	0	0	2	1	1	7	1	0
	悪性リンパ腫 (混合型) (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0

B：良性腫瘍、M：悪性腫瘍

^a：1例が自己融解のため検査ができなかった。

^b：指定検査部以外の皮膚の意味。

††：p<0.01、†：p<0.05 (Fisherの検定)

(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-21)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体純度： %

供試動物： SD ラット (CRCD) (投与開始時 6 週齢)

1 群雌雄各 30 匹

投与開始時体重 雄；160～192 g、雌；127～172 g

投与期間： F0 世代；投与開始から F1 児離乳時までの 20 週間

F1 世代；離乳時から屠殺時までの 23 週間

F2 児は離乳後に屠殺。40 匹を解剖。投与はしていない

(1986 年 4 月 7 日～1987 年 2 月 17 日)

投与方法： 検体を 0、25、250 および 2500 ppm の濃度で飼料に混入し、随時摂食させた。

用量設定根拠；

交配・調整・選抜および観察・検査項目： 概要を次頁の表にまとめた。

一般状態および死亡率； 一般状態は全動物について検査期間中毎日観察した。生死については 1 日 2 回観察した。

体重変化； 雄については、投与期間中毎週および屠殺時に測定した。雌については、交配前の期間は毎週、妊娠 0、7、14 および 20 日並びに哺育 0、4、7、14 および 21 日に測定した。

摂餌量； 検査期間中、全動物について毎週測定した。ただし、妊娠動物については、妊娠 0、7、14 および 20 日に測定した。

検体摂取量； 摂餌量および検体の飼料中濃度から 1 日当りの平均検体摂取量 (mg/kg/日) を算出した。

交配および妊娠の確認； 交配は雌雄 1:1 で同居させ、翌日膣栓または膣垢中の精子の有無により交尾を確認し、交尾確認日を妊娠 0 日と起算した。

試験の概要

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F0	生育 (11 週)	1 群雌雄各 30 匹	一般状態を毎日、死亡の有無を 1 日 2 回観察。 体重、摂餌量を毎週測定。
	交配 (3 週)	雌雄 1:1 で交配。膣栓または膣垢中の精子の有無で交尾を確認。	交配状況の観察。
	妊娠 (3 週)		体重、摂餌量を 0、7、14 および 20 日に測定。
	F1 出産		出産児数、生存児数、死産児数、外表異常、性別を調査。
	F1 哺育 (3 週)	哺育 4 日に各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整 (不可能な場合は計 8 匹)。	哺育 0、4、7、14 および 21 日に生存児数の調査、児体重の測定。間引き児の肉眼的内臓観察。
	F1 離乳	次世代用に 1 群雌雄各 30 匹を無作為に選抜。	親動物の屠殺、臓器重量測定、病理組織学的検査。
F1	生育 (14 週)	} F0 世代に準ずる。	F0 世代に準ずる。
	交配 (3 週)		F0 世代に準ずる。
	妊娠 (3 週)		F0 世代に準ずる。
F2	F2 出産		F0 世代に準ずる。
	F2 哺育 (3 週)		F1 世代に準ずる。
	F2 離乳		親動物は F1 世代に準ずる。児動物は 40 匹 (5 匹/性/群) を剖検し、病理組織学的検査を実施。

繁殖性に関する指標；分娩日に、雌親動物ごとに出産児数、生存児数および性別を調査し、肉眼的に外表異常を検査した。児動物については、生死を観察し、哺育0、4、7、14および21日に体重および生存児数を調べた。

交配、妊娠、出産および哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

着床後死亡数 = 着床数 - 生存児数

$$\text{着床後死亡率 (\%)} = \frac{\text{着床数} - \text{生存児数}}{\text{着床数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾雌動物数}} \times 100$$

$$\text{雌交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾雌動物数}}{\text{同居雌動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠指数 (\%)} = \frac{\text{生存児を分娩した動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

$$\text{妊孕率 (\%)} = \frac{\text{妊孕動物数}}{\text{交尾雄動物数}} \times 100$$

$$\text{雄交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾雄動物数}}{\text{同居雄動物数}} \times 100$$

$$\text{間引き前生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育4日の生存児数 (間引き前)}}{\text{哺育0日の生存児数}} \times 100$$

(生後0~4日)

$$\text{間引き後生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育21日の生存児数}}{\text{哺育4日の生存児数 (間引き後)}} \times 100$$

(生後4~21日)

$$\text{性比 (\%)} = \frac{\text{出世時生存雄数}}{\text{出世時生存児数}} \times 100$$

眼科学的検査； F0 世代については、投与前および投与後約 10 週、F1 世代については 20～28 日齢に実施した。また、次世代用に選抜された F1 動物は交配前約 2 週に実施した。

臓器重量； F0 および F1 世代の全生存親動物について精巣および卵巣重量を測定し、体重比を算出した。

肉眼的病理検査； F0 および F1 世代の全生存親動物について検査を実施した。F1 の間引き児、F2 の離乳児についても実施した。

病理組織学的検査； F0 および F1 世代の全生存親動物並びに各群雌雄各 5 匹の F2 児を対象として、全肉眼的異常病変並びに膈、子宮頸部、子宮、卵巣、精巣、精巣上体、精のう、前立腺、凝固腺および下垂体について病理標本を作製し、鏡検した。

結 果：

親動物； 概要を次頁の表に示す。

一般状態および死亡率； F0 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はみられなかった。死亡については、F0 世代で対照群の雄 1 例（投与 109 日）、25 ppm 投与群の雌 1 例（投与 118 日）に死亡したが、これらは自然発生的な死亡と考えられた。F1 世代で 25 ppm 投与群の雌 1 例（泌乳 2 日）、2500 ppm 投与群の雌 2 例（泌乳 1 日と 5 日）がいずれも出産後に死亡したが、投与の影響ではなく難産あるいは分娩に関連した死亡と考えられた。

体重変化； いずれの世代においても対照群と比較した場合、2500 ppm 投与群の雌雄でほぼ投与期間を通して体重の有意な低値（最終時体重：F₀ 雄 9% 低、F₁ 雄 16% 低、F₀ 雌（交配前）15% 低、F₁ 雌（交配前）22% 低）および増加量の有意な抑制がみられた。

25 および 250 ppm 投与群で対照群と比較して体重増加量の有意な低値あるいは高値がみられたが、いずれも一時的であり、累積体重増加量については対照群より高く、また、摂餌量の変化と関連がなかったことから、投与との関連はないと考えられた。F1 世代の 250 ppm 投与群雄で有意な体重増加量の抑制が断続的にみられたが、摂餌量の変動とは関連なく、また累積体重増加量には影響はなかったので投与の影響ではないと考えられた。

摂餌量； いずれの世代においても 2500 ppm 投与群の雌雄で摂餌量が低く、投与に関連した変化であると考えられた。その他の投与群では、F1 世代の 250 ppm 投与群の雌で一時的に摂餌量の低値がみられたが、翌週は対照群と同様のあるいはそ

れ以上の摂餌量がみられたため、投与の影響ではないと考えられた。

親動物の試験結果

世代		F0 親動物				F1 親動物			
投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500
動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30
死亡数	雄	1	0	0	0	0	0	0	0
	雌	0	1	0	0	0	1	0	2
体重変化 ^D	雄				↓(最大 9%)				↓(最大 29%)
	雌				↓(最大 16%)				↓(最大 22%)
摂餌量 ^D	雄				↓(最大 14%)				↓(最大 14%)
	雌				↓(最大 16%)				↓(最大 21%)
妊娠率 (%) ^M		89.7	96.6	96.7	100.0	80.0	89.3	85.2	80.0
妊娠期間 (日) ^M		23.2	23.3	23.2	23.3	23.4	23.6	23.3	23.2
雌交尾率 (%) ^M		96.7	96.7	100	100	83.3	93.3	90.0	100
妊娠指数 (%) ^M		100	89.3	100	96.7	95.0	100	91.3	95.8
妊孕率 (%) ^M		89.7	96.6	96.7	100	80.0	89.3	85.2	80.0
雄交尾率 (%) ^M		96.7	96.7	100	100	83.3	93.3	90.0	100
着床後死亡数 ^C		0.77	2.93	1.52	1.80	1.37	1.80	0.96	1.67
着床後死亡率 (%) ^C		6.23	21.87	9.83	11.75	16.84	20.18	13.55	13.38
雄	精巣体重比重量 ^D				109↑				114↑
雌	卵巣体重比重量 ^D								133↑

空欄は異常なし。

D: Dunnett の多重比較

M: Mantel の傾向検定

C: Chi-Bar Squared 検定

↑↓: 対照群と比較して有意に増減、 $p \leq 0.05$

臓器重量の値は、対照群の値を 100%とした場合の相対値

検体摂取量； 交配前の摂取量および検体投与濃度から算出（申請者が計算）した 1 日当たりの平均検体摂取量（mg/kg/日）を下表に示す。

投与群 (ppm)	P (F0)		F1	
	雄	雌	雄	雌
25	1.79	1.99	1.55	1.76
250	17.71	19.64	15.89	17.87
2500	172.43	191.61	170.40	184.94

繁殖性に関する指標； いずれの世代においても、繁殖性の指標には対照群との間に差はみられなかった。

眼科学的検査； いずれの世代においても変化はみられなかった。

臓器重量； いずれの世代も精巣および卵巣の実重量に差はみられなかった。F0 世代の 2500 ppm 投与群の精巣体重比および F1 世代の 2500 ppm 投与群の精巣並びに卵巣体重比が対照群と比較して統計学的に有意に高かったが、最終体重の低値に起因したものであると考えられた。

肉眼的病理検査； いずれの世代も投与に関連した所見はみられなかった。

病理組織学的検査； いずれの世代においても投与に関連した所見はみられなかった。

児動物； 概要を次頁の表に示す。

死亡率および体重； F1 および F2 世代のいずれの世代も 2500 ppm 投与群の雌雄で、出生日の雌を除いた全ての測定日で対照群と比較して体重が統計学的に有意に低く、投与に関連した変化であると考えられた。F1 世代の 250 ppm 投与群雄の 21 日目で統計学的に有意な体重増加抑制がみられたが、軽度であり、その他の測定時期に体重の変化がみられなかったので、投与による影響ではないと考えられた。両世代の他の群では対照群と同等であった。

死亡率については、F1 世代の 2500 ppm 投与群の雄で間引き前の生存率が有意に低かった。

一般状態および奇形； いずれの世代も投与に関連した一般状態の変化および奇形はみられなかった。

眼科学的検査； 投与に起因すると考えられる変化は F1 世代においてみられなかった。

肉眼病理検査； 投与に関連した肉眼的病理所見はいずれの世代においてもみられなかった。

病理組織学的検査； F2 世代新生児には投与に関連した所見はみられなかった。

児動物の試験結果

世代		F1 児動物				F2 児動物				
投与量 (ppm)		0	25	250	2500	0	25	250	2500	
腹数		26	25	29	29	19	25	21	23	
平均生児数 ^M		13.12	13.32	13.03	12.45	12.05	8.96	13.71	11.39	
平均死産児数 ^M		0.19	0.32	0.38	0.13	0.25	0.88	0.39	1.21	
性比 (雄%) ^M		51.3	48.6	50.5	47.6	44.1	56.3	47.9	51.9	
間引き前生存率 (%) ^C	雄	98.7	100	99.6	95.2*	98.3	91.4	97.4	93.8	
	雌	97.6	98.2	98.8	95.3	94.2	96.0	100	93.9	
間引き後生存率 (%) ^C	雄	99.0	98.2	100	97.3	98.6	100	90.5	95.5	
	雌	100	100	99.1	100	98.6	98.8	89.3	95.5	
体重	出生時 ^H	雄	6.53	6.71	6.35	6.20*	6.61	6.77	6.42	6.07*
		雌	6.15	6.46	6.06	5.82	6.25	6.46	6.15	5.79*
	間引き前 ^H	雄	10.00	9.83	9.46	8.71*	9.99	10.23	9.58	8.58*
		雌	9.38	9.55	9.11	8.33*	9.47	9.70	9.29	8.23*
	間引き後 ^H	雄	10.07	9.84	9.52	8.71*	10.07	10.22	9.57	8.61*
		雌	9.42	9.60	9.10	8.37*	9.51	9.71	9.36	8.19*
	7日 ^H	雄	16.54	16.30	15.48	12.81*	16.07	15.66	15.46	12.77*
		雌	15.43	15.68	14.73	12.28*	15.21	15.12	15.06	12.18*
	14日 ^H	雄	32.49	32.07	30.93	23.56*	31.76	30.75	30.80	23.45*
		雌	30.67	31.30	29.82	22.65*	30.34	30.15	30.02	22.58*
	21日 ^H	雄	52.44	51.54	48.82*	36.85*	50.99	50.11	52.00	34.22*
		雌	49.00	49.45	46.76	35.00*	48.35	49.02	50.63	32.99*
	外表異常					無尾(1)		無尾(1)		
	病理学的検査									

空欄は異常なし。

H: Healy の検定

M: Mantel の傾向検定

C: Chi-Bar Squared 検定

* : 対照群と比較して有意な差、 $p \leq 0.05$

以上の結果、本剤をラットの2世代にわたって摂食させた影響として、親動物に対して2500 ppm 投与群で摂餌量および体重の低値がみられた。児動物に対しては、2500 ppm 投与群で哺育期間を通して体重の低値がみられ、F1世代の2500 ppm 投与群の雄では間引き前の生存率が低かった。

従って、無毒性量は親動物・児動物ともに250 ppm (F0 雄: 17.71mg/kg/日、F0 雌: 19.64mg/kg/日、F1 雄: 15.89 mg/kg/日、F1 雌: 17.87 mg/kg/日)と考えられ、最高用量2500ppmでも繁殖性に影響はみられなかった。