

(9)21 日間反復経皮投与毒性

ウサギに対する 3 週間反復経皮投与毒性試験

毒性資料 No. 原体-19

試験機関：

報告書作成年：1980 年

検体の純度：83.5%

供試動物：New Zealand White ウサギ、投与開始時体重：雄 2.48～3.15kg、雌 2.71～3.28kg、1 群雌雄各 6 匹(うち 3 匹は非擦過皮膚に投与、残り 3 匹は擦過皮膚に投与)

投与期間：3 週間 [1979 年 8 月]

投与方法：初回投与 48 時間前に動物の背腹部を剪毛した。うち各群 3 匹については初回投与 24 時間前にサンドペーパーで塗布部位を擦過した。その後は週 2 回剪毛した。検体はポリエチレングリコール #400 で調製(10%及び 50%液)し、これを皮膚(約 6cm×7cm)に 0、50 及び 250mg/kg になるよう塗布した(適用容量は 0.5mL/kg)。塗布は 1 日 6 時間、週 5 回、3 週間(計 15 回。週末除く)にわたり反復塗布した。塗布部はとくに被わなかったが、塗布の間、経口摂取しないように保定器におかれた。塗布時間経過後はその都度洗剤と水で塗布部を清拭した。

観察・検査項目：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を少なくとも 1 日 1 回観察した。

その結果、試験期間を通じて、検体投与に起因したと思われる外徴や行動の変化は観察されなかった。また死亡も認められなかった。

(尚、剖検時に雌 1 例(対照群、擦過区)が雄であったことが判明。ゆえに対照群の擦過区は雄 4 匹、雌 2 匹となる。)

局所皮膚反応：適用部位を毎日観察し、紅斑について Draize の判定基準を用いて採点した。さらに浮腫の指標として各投与日(適用直前)に適用部位中央の皮下脂肪厚を測定した。

非擦過区の動物ではいずれも正常であり、また皮膚の厚さの測定でも浮腫の症状は認められなかった。擦過区では、擦過処理による炎症を認めたが検体に起因したものではなかった。擦過区の皮膚状態は投与開始 7 日後に非擦過区とほぼ同等になった。

体重：投与開始前、投与期間中に週 1 回、全動物の体重を測定した。

各群の投与期間中の体重増加量を表 1 に示した。

表 1. 投与期間中の体重増加量 (g)

性別	雄			雌		
投与量(mg/kg/日)	0	50	250	0	50	250
非擦過区	130	70	160	110	10	60
擦過区	150	60	230	140	-80	150

群間にばらつきがみられるものの、雌雄共に用量に依存した体重増加量の変動はみられなかったことから検体投与の影響はないと考えられた。また擦過の有無による体重増加量の差も認められなかった。

血液学的検査：投与前及び投与終了時（最終投与翌日）に全動物を対象として耳静脈から採血し、以下の項目を測定した。

白血球数、白血球分画、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、血小板数

擦過の有無に係わらず、検体投与に起因したと思われる血液学的検査項目の変動は全く認められなかった。

生化学的検査：試験前(初回投与 1～2 日前)及び試験終了時（最終投与翌日）に全動物を対象として耳静脈から採血し、その血漿または血清を用いて以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、尿素窒素、グルコース、クレアチニン

擦過の有無に係わらず、検体投与に起因したと思われる生化学検査項目の変動は全く認められなかった。

尿検査：試験前及び試験終了時に全動物を対象として、各採血前夜からの 16 時間尿を採取し、以下の項目を測定・検査した。

pH、グルコース、潜血、蛋白、ウロビリノゲン [以上、半定量的検査]、沈渣（赤血球、白血球、上皮細胞、細菌、円柱、結晶）[鏡検]

その結果、雌雄各投与群において投与に関連すると思われる所見は全く認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

臓器重量：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、最終体重から対体重比を算出した。

副腎、腎臓、肝臓、精巣/卵巣、心臓、肺、脾臓、甲状腺

雌雄各投与群の各臓器の実重量及び対体重比において投与に関連すると思われる変動は全く認められなかった。

肉眼的病理検査：試験終了時に全動物を対象として検査した。

対照群と投与群ともに、肝や腎などに炎症性細胞浸潤が認められたが、頻度の差は認められなかったことから、検体に起因する変化は認められなかった。

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た。そして、対照及び250mg/kg/日群についてこれら組織を鏡検した。

副腎、皮膚（適用及び非適用部位）、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣、甲状腺、子宮、肉眼的異常部位

この病理組織学的検査において、投与に関連したと思われる所見は全く認められなかった。

精巣で炎症性細胞浸潤等、また腎臓でのう胞等の所見が散見されたが、いずれも群特異性または用量依存性の変化が見られなかったことから、検体投与には関連しない偶発的な所見であった。

以上、シフルトリンのウサギに対する3週間反復経皮投与毒性試験において、雌雄共に250mg/kg/日でも皮膚の擦過の有無に係わりなく毒性影響は全く認められなかった。従って、本試験における無毒性量は雌雄共に250mg/kg/日であった。

ラットに対する3週間反復経皮投与及び2週間回復試験

毒性資料 No. 原体-20

試験機関：

報告書作成年：1996年 [GLP 対応]

検体の純度：95.5%

供試動物：Sprague-Dawley ラット (Sas:CD(SD)BR)、雄 8 週齢、雌 10 週齢 (投与開始時体重 雄 246~287g、雌 202~238g)、主群雌雄各 8 匹、回復群雌雄各 8 匹 (但し対照群と高用量群のみ)

投与期間：3 週間 (1995 年 5 月~6 月)

投与方法：投与開始前日に動物の背腹部を剪毛した。その後は週 2 回剪毛した。検体をアセトンに溶解後、パッドに体重に応じた塗布面積を考慮した容量を塗布し、これをあらかじめ脱イオン水で湿らせておいた皮膚に適用した。目標投与量は 0、100、340 及び 1000mg/kg/日とした。塗布は 1 日 6 時間、投与開始から 2 週間は週 5 日、最後の週 (3 週目) は毎日反復塗布した (雄:17 回/22 日、雌:18 回/23 日)。塗布部は密着伸延テープで固定し、さらに動物にラット用ジャケットを装着し保定した。塗布時間経過後はその都度洗剤と水で塗布部を清拭した。回復群については同様に 3 週間の経皮投与後、2 週間の休薬期間を設けた。

用量設定根拠：本試験に先立ち、ほぼ同様の試験条件で 1 週間の反復経皮投与試験が行われた。結果は 1000mg/kg/日でも体重増加量への影響はみられず、一般観察及び剖検でも特記すべき所見はみられなかった。これに基づき上記の投与量を設定した。

観察・検査項目：

検体投与量：体重に応じた塗布面積を考慮した容量を塗布する方法をとったことから、各動物の体重を考慮した実際の平均検体投与量は次表のとおりであった。

表 1. 検体投与量 (mg/kg/日、主群)

目標投与量		100	340	1000
検体摂取量	雄	112	373	1072
	雌	113	379	1082

なお、以降の投与量は目標投与量で表記した。

一般観察：一般状態及び生死、さらに投与部位を毎日観察した。

試験期間中に死亡は観察されなかった。
観察された主要な所見を表 1 に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1-1. 一般症状 (雄)

投与量 (mg/kg/日)	主群				回復群	
	0	100	340	1000	0	1000
所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8
痂皮(投与部位)	0	0	0	↑5 (10日)	0	↑6 (11日)
尿による汚れ	0	0	0	1 (12d)	0	0
暗赤色分泌物 (鼻周囲)	0	0	1 (10日)	↑4 (1日)	1 (1日)	2 (3日)

↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

(): 初めに観察された日

表 1-2. 一般症状 (雌)

投与量 (mg/kg/日)	主群				回復群	
	0	100	340	1000	0	1000
所見\検査動物数	8	8	8	8	8	8
痂皮(投与部位)	0	1 (16日)	↑6 (11日)	↑6 (11日)	2 (21日)	6 (17日)
尿による汚れ	0	0	0	2 (2日)	0	2 (1日)

↓↑ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

(): 初めに観察された日

雌雄共に検体投与による全身性の中毒症状や行動の変化は認められなかった。一方、雄の 1000mg/kg/日群、雌の 340mg/kg/日以上投与群で投与部位に投与 10 日以降から痂皮を観察した。これは投与による刺激反応の結果と考えられた。他に尿による汚れや鼻周囲からの暗赤色分泌物が 1000mg/kg/日群で散見された。

体 重：試験期間を通じて週 1 回、全動物の体重を測定した。

体重は雌雄いずれの投与群共対照群とほぼ同様に推移し、投与による影響は認められなかった。

摂餌量：投与開始から毎週、全動物の摂餌量を測定した。

表 2 に示したように雌雄共 1000mg/kg/日群で投与 1 週のみ摂餌量の有意な減少が認められたが、それ以降は対照群と変わらない摂餌量を示した。

表 2. 摂餌量

(週)	投与量 (mg/kg/日)							
	雄				雌			
	100	340	1000	1000R	100	340	1000	1000R
1			↓83	↓90			↓87	↓89

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

↓↑ : p<0.05 (Dunnett 検定)

1000R : 1000mg/kg 回復群

血液学的検査：投与終了時(試験 21 日)に主群動物、回復期間終了時(試験 36 日)に回復群動物を対象として軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

白血球数(WBC)、赤血球数、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、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、平均赤血球容積(MCV)、血小板数、白血球分画(リンパ球(Lym)%, 好中球(Neu)%、赤血球形態

対照群と比較して統計学的有意差を認めた項目について表 3 に示す。

表 3. 血液学的検査

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		100	340	1000	100	340	1000
Hb	投与 3 週				(95)	(96)	↓92
Ht	投与 3 週				↓94	(95)	↓91
MCV	回復 2 週	設定なし			設定なし		
MCH	回復 2 週	設定なし			設定なし		
WBC	投与 3 週					↓65	
Lym%	投与 3 週						↓89
	回復 2 週	設定なし			↓89	設定なし	
Neu%	投与 3 週						↑197
	回復 2 週	設定なし			↑178	設定なし	

↑↓ : p<0.05 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

() : 統計学的有意ではなかったが参考として記載。

投与 3 週後の検査において 1000mg/kg/日群の雌に Hb 及び Ht の統計学的有意な減少がみられた。しかし用量に依存した明らかな変動ではないこと、また実測値(Hb: 15.1g/dL、Ht: 42.7%)からみて生物学的意義が低いことから毒性影響とは捉えられなかった。また同群の雌では WBC には変動がみられなかったが、Lym%の減少と Neu%の増加が統計学的有意に認められた。皮膚の炎症に係わる変動が疑われたが、好中球の左方移動(炎症時にみられる桿状好中球の増加)がみられなかったこと、個体別にみた場合、皮膚所見と白血球分画所見との間に相関がみられなかったことから、検体投与に関与しない非特異

的ストレス反応と考えられた。

回復 2 週後の検査で散見された統計学的有意な変動については、投与後検査でみられていないことから投与に関連しない偶発的な所見と判断した。

生化学的検査；投与終了時(試験 21 日)に主群動物、回復期間終了時(試験 36 日)に回復群動物を対象とし軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血した血漿を用いて以下の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)、クレアチンキナーゼ、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、アルブミン(Alb)、総蛋白、総コレステロール(T.Chol)、グルコース、クレアチニン、尿素窒素(BUN)、尿酸、総ビリルビン、トリグリセライド、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、無機リン、カルシウム、塩素(Cl)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目について表 4 に示す。

表 4. 血液生化学検査

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		100	340	1000	100	340	1000
ALT	投与 3 週		↓ 59				
	回復 2 週	設定なし		↑ 126	設定なし		↑ 122
AST	投与 3 週					↑ 134	
ALP	投与 3 週						↑ 143
LDH	回復 2 週	設定なし			設定なし		↓ 48
BUN	投与 3 週					↑ 135	
T.Chol	回復 2 週	設定なし			設定なし		↑ 132
Alb	回復 2 週						↓ 94
Na	投与 3 週			↓ 97			
K	投与 3 週				↑ 112		
	回復 2 週	設定なし			設定なし		↑ 112
Cl	投与 3 週	↑ 105	↑ 104	↑ 105			↑ 103

↑ ↓ : $p < 0.05$ (Dunnett 検定または Mann-Whitney 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

表に示すように各項目において統計学的有意な変動が散見されたが、用量に依存したものではない、あるいは回復期間後の検査のみで投与後検査ではみられていない、さらに変動巾が小さく生物学的意義は低いという理由から、いずれも検体投与に起因しない偶発的な変動と考えられた。

投与 3 週後検査で雌の 1000mg/kg/日群で ALP 活性の増加が統計学的有意に認められたが、雄では全く変動がみられていないこと、さらに病理組織学的検査を含む他の検査結果との間に関連性がみられないことから毒性影響とは捉

えられなかった。

眼科学的検査：投与開始前及び終了時に全動物を対象に眼科学的検査を実施した。

その結果、主群及び回復群のすべての動物において投与による影響は認められなかった。従って、回復 2 週後の回復群動物に対する検査は行われなかった。

臓器重量：投与終了時(試験 21 日)に主群動物、回復期間終了時(試験 36 日)に回復群動物を深麻酔にて屠殺し、剖検後以下の臓器重量を測定し、最終体重から対体重比を算出した。

副腎、腎臓、肝臓、脳、精巣/卵巣、心臓、肺、脾臓、甲状腺

対照群と比較して統計学的有意差を認めた項目について表 5 に示す。

表 5. 臓器重量

		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		100	340	1000	100	340	1000
投与 3 週後							
腎臓	対体重比						↑ 112
回復 2 週後							
精巣	対体重比	設定なし	↑ 111	/	/	/	
肺	対体重比	設定なし			設定なし		↑ 114

↑ ↓ : p<0.05 (Dunnett 検定または Mann-Whitney 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

投与 3 週後の雌 1000mg/kg/日群で腎臓重量の対体重比が統計学的有意に増加した。しかし、変動巾は小さく、病理組織学的検査では特記すべき所見がみられなかったことから、この変動は投与には関連しない偶発的な変動と考えられた。また回復 2 週後に同群の精巣と雌の肺で対体重比の有意な増加を観察したが、投与後には増加が認められず投与との関連性はないと判断した。

肉眼的病理検査：投与終了時(試験 21 日)に主群動物、回復期間終了時(試験 36 日)に回復群動物を深麻酔にて屠殺し、剖検した。

投与した皮膚の変化を除いては、すべての投与群の雌雄で投与による影響は認められなかった。

投与 3 週後の剖検では 1000mg/kg/日群の雄 3 例と雌 6 例にややこわばった皮膚を観察した。また雌 1 例に投与部の退色を認めた。さらに 340mg/kg/日群でも雌 1 例にややこわばった皮膚を、また雄 1 例に皮膚の肥厚を観察した。回復 2 週後の剖検でも 1000mg/kg/日群の雄 1 例と雌 2 例にややこわばった皮膚を観察した。

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た。そして、対照及び1000mg/kg/日群の全動物については下記の全ての組織を、100及び340mg/kg/日群の全動物については投与皮膚を鏡顕した。さらに肉眼的病理検査でみられた異常部位すべてについても鏡検した。

副腎、大動脈、骨(大腿骨、肋骨、胸骨)、骨髄、皮膚(適用及び非適用部位)、脳(大脳、小脳、脳幹)、関節(大腿骨-脛骨部)、
精巣上部、食道、外涙腺、眼、ハーダー氏腺、心臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、骨格筋、視神経、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精嚢、乳腺、頭蓋、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、気管、膀胱、子宮(子宮頸部を含む)、膾、陰核腺、包皮腺、ジンバル腺、肉眼的異常部位

表6に投与に関連したと思われる所見及び統計学的有意な頻度の増加をみた所見を示した。

表6. 病理組織学的検査

	性別	雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)	0	100	340	1000	0	100	340	1000
投与3週後	組織 / 検査動物数 所見								
	皮膚(投与部位) :	8	8	8	8	8	8	8	8
	棘細胞症	0	0	1	3	0	0	1	↑7
	角化症	0	0	1	3	0	0	1	↑7
	炎症	0	0	1	3	0	0	1	↑7
	潰瘍	0	0	1	3	0	0	1	↑6
	線維化	0	0	0	0	0	0	0	2
	組織 / 検査動物数 所見								
回復2週後	皮膚(投与部位) :	8	設定なし		8	8	設定なし		8
	棘細胞症	0			1	0			3
	角化症	0			2	0			4
	炎症	0			1	0			3
	潰瘍	0			0	0			2
	線維化	0			1	0			3
	ハーダー氏腺 :	8			8	8			8
	出血	0			0	0			↑4

↓↑ : p<0.05 (Fisherの直接確率計算法)

皮膚所見はいずれも軽度以上のものについて表記

雌雄共に 1000mg/kg/日群で投与部位の皮膚に検体投与の影響と考えられる炎症性の変化あるいは治癒過程にある所見を観察した。また 340mg/kg/日群でも雌雄各 1 例に同様の变化をみた。これらの所見は先述の肉眼的病理検査でみられたものと一致していた。

回復群の雌 1000mg/kg/日群でハーダー氏腺の出血所見を統計学的有意にみたが、これは採血に生じたものであり、投与との関連はないと判断した。また、投与部位の変化については回復傾向がみられた。

その他の組織においては検体投与に関連した所見は全く認められなかった。

以上、シフルトリンのラットに対する 3 週間反復経皮投与毒性試験において、雌雄共 1000mg/kg/日で一過性の摂餌量の減少が認められた。また投与部位の炎症性の変化が一般観察、肉眼的及病理組織学的検査で雌雄共に 340mg/kg/日以上で観察された。それ以外の体重、血液学的検査、生化学的検査、眼科学的検査、臓器重量では特記すべき所見はみられなかった。従って、全身性の無毒性量は雌雄共に 340mg/kg/日 (実測値：雄 373mg/kg/日、雌 379mg/kg/日)、投与部位への影響を含む無影響量は雌雄共に 100mg/kg/日 (実測値：雄 112mg/kg/日、雌 113mg/kg/日)と考えられた。

(10) 反復経口投与神経毒性

ラットに対する 90 日間反復経口投与神経毒性試験

毒性資料 No. 原体-21

試験機関：

報告書作成年：2007 年 [GLP 対応]

検体の純度：94.3%

供試動物：Wistar ラット (HAN CRL:WI (HAN))、8 週齢(投与開始時体重：雄 224-283g, 雌 142-176g)、1 群雌雄各 12 匹

投与期間：13 週間 [2006 年 4 月～7 月]

投与方法：検体を 0(対照)、50、200 及び 800ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定の根拠：投与用量は、0、100、300 及び 1000ppm を雌雄のラットに投与した 3 ヶ月間反復経口投与毒性試験(毒性資料 No:原体-16)の結果に基づいた。その試験の主な所見は以下の通りであった：100ppm では、雌雄いずれにも検体に起因する所見はなかった。300ppm における投与関連所見は、雄において血中グルコース濃度の減少のみであった。1000ppm において投与に起因する所見は、雌雄共、歩行異常、流涎、血中グルコース濃度の減少、低体重(最大雄で 14%減、雌で 10%減)及び摂餌量の減少であった。また、雄で顎下腺の対体重比重量が増加した。以上の結果から本試験では 800ppm は亜急性暴露の最大耐量(MTD)として選択し、50ppm は毒性徴候を示さない用量、また 200ppm は両者の中間用量として選択した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：ケージサイド観察は少なくとも 1 日 2 回(休日及び週末は 1 日 1 回)行い、死亡又は瀕死の臨床症状について観察を行った。詳細な身体的観察は 1 週間に 1 回行った。

試験期間を通じて死亡例は認められなかった。

800ppm 群の雄で眼球突出(右眼のみ)[80日]及び肩部のかさぶた[39日～88日]が各 1 匹で認められた。いずれも偶発的なもので検体投与とは関係ないと考えられた。また 800ppm 群の雌 1 匹で頭を傾けて[81日、88日]の回転行動[88日]及び運動失調[88日]を示した。しかし、この症状も試験開始後かなり経過してからであり、1 匹の動物のみに認められたことから、検体投与との関連はないと考えられた。この動物について後日内耳を鏡検したが異常は認められず、この“斜頸”及びこれに伴う所見の原因は特定できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

体 重：毎週、動物の体重を測定した。灌流固定する動物については屠殺日にも体重を測定した。

図1及び図2に投与期間中の体重推移を示した。また表1に投与期間中の平均体重及び体重増加量を示した。

図1. 雄の体重

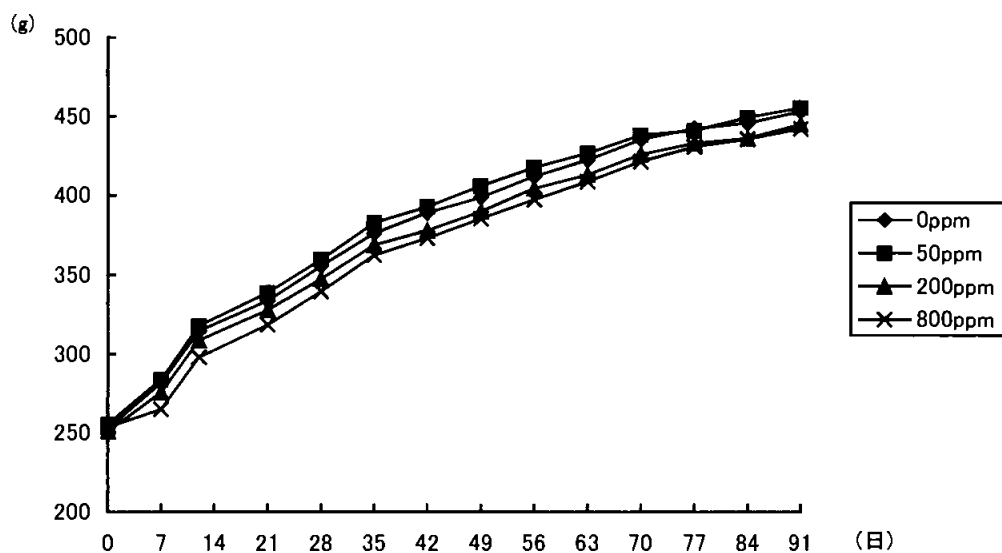


図2. 雌の体重

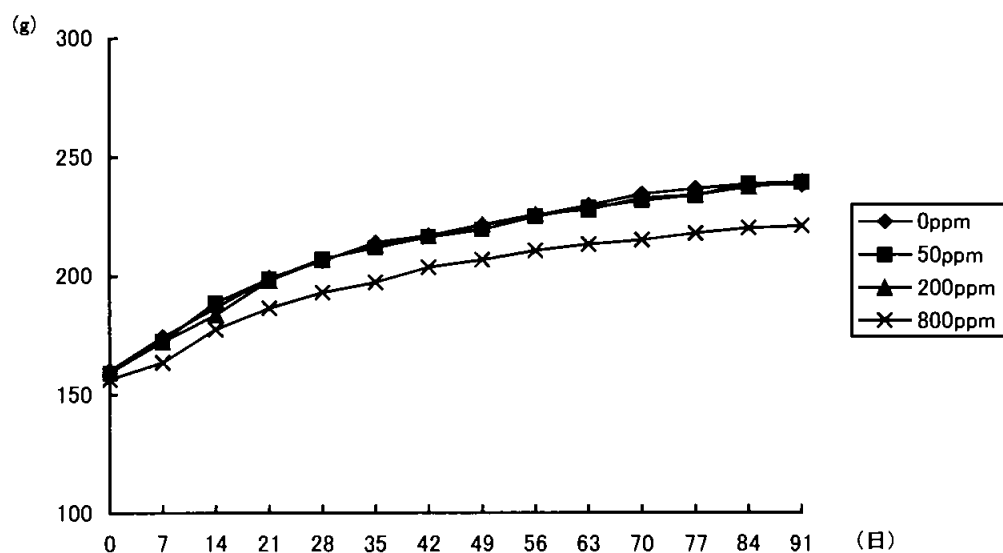


表 1. 平均体重及び体重増加量

性	雄			雌		
投与量(ppm)	50	200	800	50	200	800
平均体重						
1 週			(94)			↓ 94
3 週			(95)			↓ 94
7 週						↓ 93
13 週						↓ 93
体重増加量						
0 - 13 週			(94)			↓ 83

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

↓ ↑ : p<0.05 (Dunnett 検定)

() は統計学的有意ではなかったが参考として記載。

800ppm 群の雌では、試験 1 週から試験終了時まで体重が対照値を 5~8% 下回った (2 週目を除き全時点で統計学的に有意に低下)。さらに、投与期間中の体重増加量が統計学的有意に減少した (対照の 17% 減)。また同群の雄では、体重が 1 週から 4 週にかけて統計学的に有意な差ではなかったものの低下傾向を示し (対照の 5~6% 減)、投与期間中の体重増加量もわずかに対照値を下回った (6% 減)。800ppm 群雌雄と対照群との差は、暴露の初期の摂餌量の減少と呼応しており、検体による悪影響というよりも味の悪さによる餌に対する忌避作用にもとづくものと考えられた。200ppm 以下の投与用量群では雌雄いずれにおいても、体重及び体重増加量について対照値との差は認められなかった。

摂餌量：投与期間を通じて毎週、全動物の摂餌量を記録した。表 2 に有意差の認められた期間の摂餌量を示した。

表 2. 摂餌量(g/動物/日) —統計学的に有意な差の認められた期間—

性	雄			雌		
投与量(ppm)	50	200	800	50	200	800
0-7 日間			↓ 78			↓ 76
14-21 日間						↓ 91
21-28 日間						↓ 91

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

↓ ↑ : p<0.05 (Dunnett 検定)

800ppm 群では、雄及び雌で投与開始初期 (0~7 日間) に摂餌量がそれぞれ 22% 及び 24% と統計学的に有意に減少した。その後雌では試験終了時まで、摂餌量が対照に比べて減少し続けた (最大 9%)。この減少は 2 回 (14~21 日間及び 21~28 日間) の測定時に統計学的に有意であり、その後の減少はわずかであった。同群雄では、7 日目以降、摂餌量に対照群との差はなかった。このような

検体添加飼料の投与に呼応した摂餌量の投与初期における一時的減少は、最高混餌濃度における検体の毒性影響というよりもむしろ味の悪さに起因するものと考えられた。50及び200ppm群では雌雄いずれにおいても、投与による摂餌量への影響はなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

表 3. 検体摂取量

投与量 (ppm)		50ppm	200ppm	800ppm
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.07	12.5	49.1
	雌	3.89	15.3	59.6

機能観察検査 (Functional Observational Battery : FOB) :

投与開始前並びに 2、4、8、及び 13 週目に全動物を対象として以下の項目を観察・測定した。

ホームケージでの観察 [体位、立毛、不随意運動 (間代性、強直性)、歩行異常、異常発声、その他]、ハンドリングによる観察 [ケージからの取り出しやすさ、ハンドリング中の反応、筋緊張、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、鼻汁、汚れ、その他]、オープンフィールドでの観察 [立毛、呼吸異常、体位、不随意運動 (間代性、強直性)、常同行動、奇異行動、歩行異常、異常発声、覚醒、立ち上がり、その他、排便、排尿]、反射/生理学的観察及び測定 [接近反応、接触反応、聴覚反応、テイルピンチ反応、瞳孔径、瞳孔反応、立ち直り反射、握力、体重、体温、着地開脚幅]

機能観察検査 (FOB) に対する検体の影響は、800ppm 群雌で投与開始後のすべての時点における統計学的に有意な体重低下 (7~8%) と、同群雄の 2 週目における統計学的に有意ではない体重低下 (7%) だけであった。低及び中用量の雌雄では、検体に関連性のある所見はみられなかった。

自発運動量及び移動運動量：FOB と同時期に全動物を対象として測定した。測定時間は 90 分間とし、10 分間隔で記録した。さらに、順応性については各測定時間経過による運動量の減少により評価した。

表 4 に 90 分間の自発運動量及び移動運動量の測定結果を示した。

表 4. 自発運動量及び移動運動量

性別 測定時期/投与量 (ppm)		雄			雌		
		50	200	800	50	200	800
自発運動量	投与前	114	92	95	91	87	88
	投与 2 週	112	106	116	102	104	102
	投与 4 週	107	106	108	89	115	109
	投与 8 週	<u>122</u>	117	12	98	104	95
	投与 13 週	<u>136</u>	<u>130</u>	<u>145</u>	105	105	<u>122</u>
移動運動量	投与前	117	90	95	95	94	98
	投与 2 週	114	103	109	103	112	99
	投与 4 週	110	107	105	87	116	91
	投与 8 週	<u>126</u>	117	108	97	106	92
	投与 13 週	<u>137</u>	<u>142</u>	<u>147</u>	103	101	119

ANOVA 検定 (いずれも有意差なし)

太字・下線については正常範囲(±20%)を超えた変動。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

表にみられるように自発運動量の測定値が基準として考えている正常変動範囲(±20%)を超えたことが数回あった [8 週目の低用量雄、13 週目の低、中及び高用量雄及び 13 週目の高用量雌]。また移動運動量についても正常範囲を超えての測定値 [8 週目の低用量雄及び 13 週目の低、中及び高用量雄] を散見した。しかし対照群とのこれらの変動には統計学的に有意な差はみられず、またいずれもその変動の程度は概して小さく、しかも 13 週目の雄では対照値が背景対照の範囲外 (運動能 - 対照群平均値 ; 264, 背景データ ; 270 ~ 420, 移動運動能 - 対照群平均値 ; 169 背景データ ; 173 ~ 219) であったため、いずれも投与に起因するとは考えられなかった。

自発運動量及び移動運動量のデータを 10 分間のインターバルでさらに解析した。その結果、投与群の自発運動量及び移動運動量は、各性、何れの検査時期においても、統計学的な有意差は認められなかった。このように順応性についても雌雄共に検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査 : 投与前及び投与終了前 (第 12 週) に供試動物の眼科的検査を半暗室内で行った。瞳孔反射試験ではペンライトあるいは透光器を用いて行い、さらに散瞳剤を用いて瞳孔を散大させた後、眼瞼、結膜、角膜、眼房水及び水晶体をスリットランプ検眼鏡を用いて検査し、ガラス体液、網膜、脈絡膜及び視神経円板は間接検眼鏡及び集光レンズを用い検査した。

その結果、投与に起因する眼科学的病変は全く観察されなかった。

脳重量：灌流固定を行った各群 6 例について、最終体重及び脳重量を測定した。最終体重は麻酔後、灌流固定前に測定した。脳については、灌流固定後、後固定前に重量を測定した。また体重比重量も求めた。

その結果、雌雄共いずれの検体投与群においても、脳の実重量及び対体重比に对照群と比べ統計学的に有意な変化は認められなかった。

肉眼的病理検査：全動物について投与終了後に剖検(全臓器、体腔、剖面、天然孔及び体表)を行った。組織採取用の動物(各群 6 匹)はペントバルビタールナトリウムを腹腔内投与して麻酔し、アルデヒド固定液の血液灌流(左心室より)によって安楽死させた。灌流固定には 0.7%の亜硝酸ナトリウム・リン酸緩衝液を勢いよく注入後、それに続いて汎用固定液(4% EM 級ホルマリン及び 1% グルタルアルデヒド溶液)を使用した。灌流した動物から脳及び脊髄全体(後根神経節及び脊髄神経根を含む)、視神経を含む両眼、選択した末梢神経(坐骨、脛骨及び腓腹)、ガッセル神経節、腓腹筋、両前肢、神経組織または骨格筋の肉眼的病変部位、個体識別標を摘出し、10%リン酸緩衝ホルマリンに固定した。また灌流固定を行わない残りの動物は炭酸ガスにより窒息死させ、組織を採取することなく剖検した。

剖検の結果、検体投与に起因すると考えられる肉眼的異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査：灌流固定した对照群と最高投与群の雌雄より採取した神経系組織について、鏡検検索を実施した。以下の組織を検査した：

脳(8 部位)、脊髄(4 部位/頸部、胸部、腰部及び馬尾)、ガッセル神経節、後根神経節、脊髄神経根、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、視神経、眼球及び腓腹筋

脳、脊髄、眼、視神経、腓腹筋はパラフィンに包埋し、約 5 μm の切片にし、ヘマトキシリン及びエオシン(H&E)で染色した。脊髄神経根及び後根神経節、ガッセル神経節、末梢神経組織(坐骨、脛骨、腓腹)はメタクリル酸グリコール(GMA)に包埋し、2~3 μm に薄切し、Leeの変法(LEE)で染色した。

病理組織学的検査の結果、検体に関連した所見は 800ppm 群の雌雄共に認められなかった。この結果から、200ppm 及び 50ppm 群については病理組織学的に検査を行わなかった。

以上、シフルトリンのラットに対する 13 週間混餌投与による反復経口投与神経毒性試験において、雌雄共 800ppm で摂餌量の減少による体重増加抑制を観察し、とくに雌では明らかであった。しかしこれらの変化は検体添加飼料の味の悪さに起因した忌避作用の結果であり、検体による毒性作用とはみなさなかった。また、死亡率、一般状態、FOB（体重低下を除く）、自発及び移動運動量、眼科学的検査、脳重量、肉眼的及び病理組織学的検査に対して検体投与の影響はみられなかった。

以上のことから、神経毒性を示唆する所見は全く認められなかった。

従って本試験での総合的な無毒性量及び神経毒性の観点からの無毒性量は、雌雄共に最高用量の 800ppm（雄：49.1mg/kg 体重/日、雌：59.6mg/kg 体重/日）と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(11) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

毒性資料 No. 原体-22

試験成績の提出除外

本農薬原体についての 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑬の規定により提出除外にあてはまる。

除外根拠

本農薬原体は、リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。したがって、本農薬原体は遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため、28 日間反復投与遅発性神経毒性試験の提出は不要であると判断した。

(11) 1 年間反復経口投与毒性および発がん性

ラットに対する慢性毒性および発がん性併合試験 (1)

毒性資料 No. 原体-23

試験機関 :

報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 : 90.4% (使用した 5 バッチの平均)

供試動物 : Wistar ラット (BOR:WISW (SPF Cpb)), 5~6 週齢 (投与開始時体重 : 雄 70~94g、雌 70~93g)、1 群雌雄各 65 匹 (1 年中間殺群各 10 匹、主群各 50 匹、投与開始 1 週間後中間殺群各 5 匹 (肝薬物代謝酵素活性測定用))

投与期間 : 24 ヶ月 [1980 年 9 月~1982 年 9 月]

投与方法 : 検体を Wessalon S と混合して、50%プレミックス (49.7~51.0%) を作製し、このプレミックスに粉末飼料を加え、攪拌、混合し、0、50、150、450ppm の添加飼料を調製した。

観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 : 試験期間中毎日 2 回 (休日は 1 回) 症状を観察した。

検体投与に起因すると考えられる症状の発現は雌雄共に認められなかった。

12、18 および 24 ヶ月時の死亡率 (切迫殺含む) を表 1 に示した。

表 1. 死亡率 (%、主群)

投与量 (ppm)		0	50	150	450
12 ヶ月	雄	2	0	0	2
	雌	0	0	0	0
18 ヶ月	雄	2	2	0	4
	雌	4	2	0	6
最終 24 ヶ月	雄	12	8	4	18
	雌	14	10	10	18

主群 : 雌雄各 50 匹
(Fisher の直接確率計算法、申請者実施、有意差なし)

全期間を通じ累積死亡率において投与群と対照群の間に差は認められなかった。

体重 : 試験開始後 27 週までと 75 週以降は毎週 1 回、27 週から 74 週までは隔週に 1 回の頻度で体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

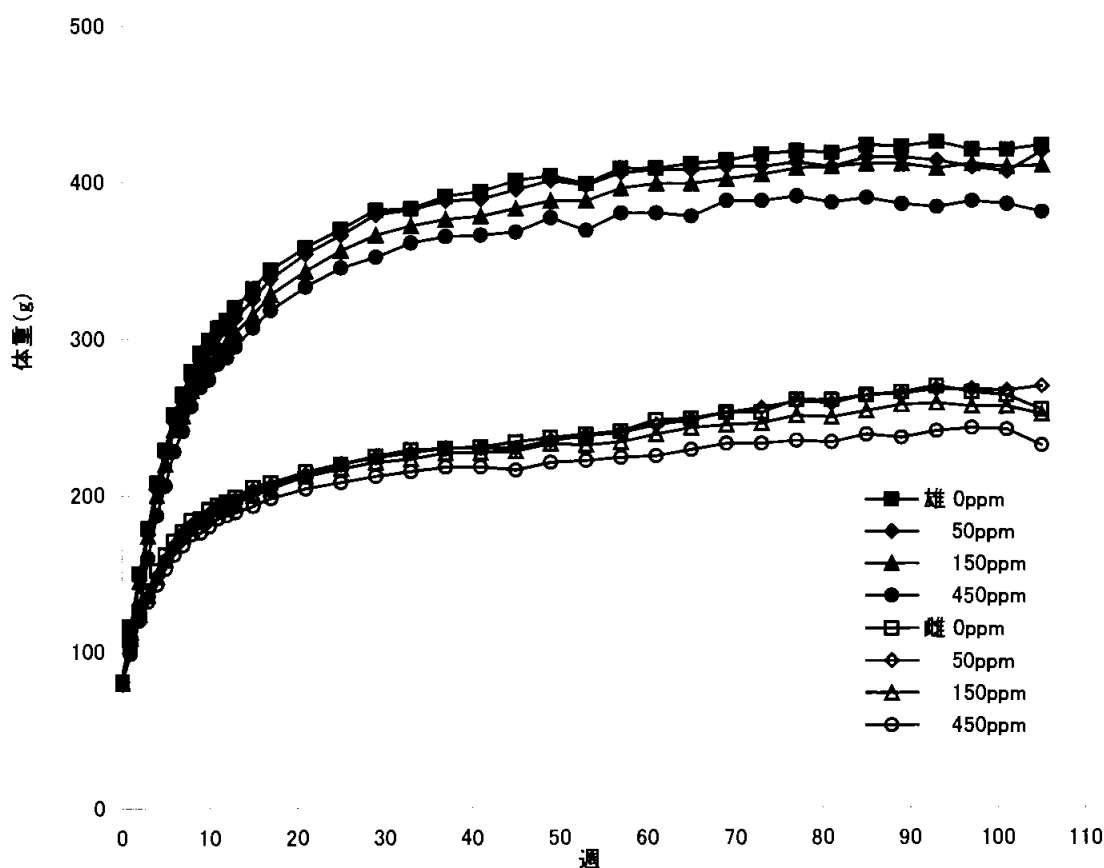
試験 6 カ月、12 カ月、18 ヶ月および 24 ヶ月時の平均体重を表 2 に、また投与期間中の平均体重の推移を次図に示した。

表 2. 平均体重

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	50	150	450	50	150	450
6 ヶ月		↓96	↓94			↓95
12 ヶ月		↓96	↓93			↓92
18 ヶ月			↓93		↓95	↓89
24 ヶ月			↓90			↓91

↓↑ : p<0.05、↓▲ : p<0.01 (Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。



450ppm 群の雌雄で全期間にわたって体重増加の抑制が認められ、150ppm 群の雌雄では一時的な抑制が認められた。50ppm 群では雌雄共、検体に起因した変化は認められなかった。

[申請者註：150ppm 雌雄で一時的に認められた低体重はきわめて軽度(5%以下)であることから毒性とはみなさなかった。この評価は 2006 年における JMPR の評価とも一致している。]

摂餌量：すべての動物について、投与期間を通じて毎週測定した。

摂餌量は、雌雄各投与群とも対照群とほぼ同等であり、検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は表3のとおりであった。

表3. 検体摂取量

投与量 (ppm)		50	150	450
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.02	6.19	19.2
	雌	2.71	8.15	25.5

血液学的検査：投与開始6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月および24ヶ月に各群雌雄各10匹を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット(Ht)、ヘモグロビン(Hb)、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、白血球分画(分葉核好中球(Seg%)、桿状核好中球、リンパ球(Lym%)、単球、好酸球(Eos%)、好塩基球、形質細胞、未熟顆粒球)、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数(PLT)、トロンボプラスチン時間(TPT、24ヶ月のみ、心臓採血)

統計学的有意差の認められた項目を表4(表4-1, 4-2)に示す。

表4-1. 血液学的検査

検査項目 測定(月)		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	150	450	50	150	450
RBC	12		↑105	↑104			
Hb	12					↓95	
Ht	6		↓96	↓92			
	12		↑104			↓94	
	24			↓96			
MCV	6			↓95			
MCHC	6			↑106	↑102	↑103	↑104
	12		↓96				
PLT	12				↓89	↓83	↓87
TPT	24		↓93			↑118	

↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (Mann-Whitney U検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

表 4-2. 血液学的検査(続き)

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
測定(月)		50	150	450	50	150	450
WBC	6			↑ 130		↑ 118	↑ 116
	18						↓ 84
	24	↓ 77	↓ 79	↓ 79			
Lym%	6					↑ 106	
	12					↓ 92	
	18			↑ 105			
Seg%	6					↓ 60	
	12					↑ 163	↑ 138
	18			↓ 79			
Eos%	18		↓ 44				

↓ ↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (Mann-Whitney U検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

表 4 に示すように赤血球系の項目、白血球系の項目、凝固系に統計学的に有意な変動がいくつかの項目に認められたが、各検査時で一定の傾向がみられなかったり、用量に関連した変動がみられなかったり、病理組織学的検査などに関連する所見がみられなかった。以上のことから、血液学的検査で明らかかな毒性影響は検体の最高用量である 450ppm まで認められなかった。

血液生化学検査：投与開始 6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月および 24 ヶ月に各群雌雄各 10 匹を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総ビリルビン (T. Bil)、グルコース (Glu、尾静脈採血)、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン (Cre)、総コレステロール (T. Chol)、総蛋白質 (TP)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、蛋白分画 (12 ヶ月)

統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

表 5. 血液生化学的検査

検査項目	測定(月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	150	450	50	150	450
ALP	12	↓83					
	18	↓85					
	24					↑120	
AST	6	↓73	↓84	↓73	↓68	↓68	↓68
	12				↓57		↓56
	18	↓62		↓69	↓71	↓65	
	24			↓71			
ALT	6	↓81	↓79	↓84	↓80	↓77	↓81
	18	↓68					
T. Bil	12		↓79				
	18			↓69	↑115		
TP	6		↓96	↓95			
	12		↓95	↓91			
	18	↓96	↓97	↓94		↓94	↓93
	24						↓94
BUN	12			↑117			
	18			↑109			↑120
	24		↓87				
Cre	6		↓77	↓70			
	12	↑121					
	18		↓82				
T. Chol	6			↓79			
	12					↓77	
	18			↓71			
	24						↓85
Glu	6		↓81	↓83	↑114	↑114	↑111
	12					↓86	
	18	↑116	↑118	↑122			
Na	6					↓99	
	12			↑102			
	18	↓98	↓99	↓98			
	24		↑103	↑103		↓99	
K	6		↓90	↓92			
	12		↑111				
Ca	12				↓96	↓94	↓94
	18		↓96	↓95	↓96	↓94	↓92
	24			↓96			
蛋白分画(%) α1-グロブリン	12					↑107	↑109

↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

BUN では投与 12、18 ヶ月時に 450ppm 群の雄、18 ヶ月時に同用量群の雌で統計学的有意な増加がみられた。しかしその変動巾は大きくなく、また 24 ヶ月時に雄では対照群より低値を示していることから、毒性影響とは捉えられなかった。

TP については雌雄共に 450ppm 群で統計学的有意な減少が試験期間を通じて散見された。また 150ppm 群でもその傾向が窺われた。しかし用量に依存した明らかな変化ではないこと、24 ヶ月時の雄では各投与群共に対照群と変わらない値を示した。従って毒性影響とはみなさなかつた。

Ca の統計学的有意な減少が観察された (18 ヶ月、450ppm 雄 2.63mmol/L、雌 2.55mmol/L)。しかしいずれもその変動巾は小さく、また背景対照範囲 (雄 : 2.49~2.97mmol/L、雌 : 2.40~2.92mmol/L) の中にあることから毒性影響ではないと判断した。

その他の項目についてはいずれの検査項目においても、各検査時期で一定の傾向のある変化がみられていない、あるいは用量に依存した変動がみられない、毒性学的に意義のある変化ではないことなどの理由から、検体に起因した変動ではないと判断した。

12 ヶ月目の蛋白分画の検査では 150ppm と 450ppm の雌の α_1 -グロブリン分画比の有意な増加がみられたが、その変動が小さいこと、他に関連した所見がみられないこと、さらには雄で全くその傾向がみられなかったことから、偶発的な所見と考えられた。

以上、血液生化学検査において検体投与による毒性影響は認められなかった。

肝薬物代謝 : 投与 1 週後に雌雄各群 10 匹を対象に屠殺後、肝臓を用いて以下の酵素活性を測定した。

N-デメチラーゼ (N-DEM)、O-デメチラーゼ (O-DEM)、チトクロム P-450

対照群と比較して統計学的有意差を認めた項目について表 6 に示す。

表 6. 肝薬物代謝 (投与 1 週)

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	50	150	450	50	150	450
N-DEM			(126)			▲175
O-DEM						(142)

▲ : $p < 0.01$ /Mann-Whitney の U 検定

表中の数値は変動の目安として空気対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

() : 統計学的有意ではないが参考として記載。

450ppm 群の雌で N-デメチラーゼ活性の統計学的有意な明らかな増加が認められ、雄でも増加傾向が窺われた。さらに、O-デメチラーゼ活性についても

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

雌の 450ppm 群で増加傾向がみられ、検体による肝薬物代謝酵素誘導能が示唆された。

[申請者註：投与開始 1 週目に認められた肝薬物代謝酵素誘導の増加について、統計学的有意差がみられたのは 450ppm の雌の N-デメチラーゼ活性のみであり、1 年後、2 年後に肝に関連する所見が認められないことから、毒性影響とは判断しなかった。]

骨と歯中のフッ素の測定

投与 12 および 24 ヶ月時に各群雌雄 5 匹の歯と骨中のフッ素量を分析した。

その結果、骨中の明らかなフッ素の増加は雌雄共に認められなかった。

尿検査：投与開始 6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月および最終の 24 ヶ月にすべての群について雌雄各 10 匹を対象として、尿検査を実施した。以下の項目を測定・検査した。

[尿試験紙による半定量検査]

pH、ケトン体、糖、ビリルビン、潜血、蛋白質、ウロビリノーゲン

[定量検査]

尿量および蛋白量

[鏡検]

尿沈渣

糖、ケトン体、ビリルビンは尿中に陽性例はみられなかった。尿中の蛋白、潜血の陽性例およびウロビリノーゲン量と pH 値の変動は各投与群とも対照群と同等であった。尿量、蛋白の定量検査、沈渣では検体に起因した変化は認められなかった。

臓器重量：1 年中間殺の各群雌雄各 5 匹と主群の全生存動物（2 年計画殺、灌流固定の 5 匹を除く）を対象として以下の臓器を摘出し、その重量を測定した。また最終体重から対体重比を算定した。

心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣/卵巣

対照群と比較して統計学的有意差を認めた項目について表 7 に示した。

表 7. 臓器重量

群	臓器	項目	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			50	150	450	50	150	450
1 年 中 間 殺	最終体重			↓89	↓85			↓89
	肝臓	実重量			↓83			↓81
		対体重比				↓87	↓85	↓91
	精巣	対体重比		↑115	↑118			
	卵巣	実重量					↑149	
主 群 ・ 2 年 計 画 殺	最終体重				↓91		↓95	↓89
	心臓	実重量						↓93
	肺	対体重比						↑113
	肝臓	実重量			↓91		↓91	↓89
		対体重比	↑105					
	脾臓	対体重比	↑108	↑108				
	腎臓	実重量					↓96	↓93
		対体重比	↑106		↑105			
副腎	対体重比		↑110				↑116	
	卵巣	実重量				↓86		

↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 /Mann-Whitney のU検定

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものを。

統計学的有意な臓器重量の変動を散見したが、いずれも体重の低下に起因した変動、あるいは用量に依存しない変動であり、検体投与による直接の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査：1年中間殺動物、主群の途中死亡動物（切迫殺含む）および計画殺動物について剖検を行った。

いずれの動物にも検体に起因した所見は認められなかった。

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（Experimental Pathology Services AGにて実施）。

副腎、大動脈、眼、骨・骨髄（大腿骨、胸骨）、脳（大脳、小脳、橋/延髄）、食道、心臓、腎臓、腸管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜、非腸間膜）、骨格筋、関節（膝）、卵巣、膝臓、下垂体、前立腺、坐骨神経（灌流固定動物）、精囊、脊髓（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、唾液腺、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（子宮頸部を含む）、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

1年中間殺動物において統計学的有意に出現頻度の増減がみられた非腫瘍性

病変を表 8-1 に、また主群動物の結果を表 8-2 に示した。

主群の計画屠殺動物において、450ppm 群の雄で副腎髄質に過形成、雌で副腎皮質に結節性過形成の頻度の増加が統計学的有意にみられた。しかし、いずれも一方の性のみでみられた所見であること、後述のごとく後日別に実施された慢性毒性発がん性併合試験(毒性資料 No. 原体-24)でこれらの所見に頻度の増加が認められず再現性もみられないことから、検体投与には関連しない偶発的な所見と考えられた。その他、心筋の線維化、肺の血管周囲のリンパ球や大食細胞の集簇、肝臓での炎症像、慢性腎症等の過齢に伴う所見の出現において、統計学的有意な変動が散見された。しかし、用量に依存していない、対照群でもかなりの頻度で見られる、あるいは頻度の減少等で毒性的意義が低いとの理由から、いずれも検体投与に関連しないものと考えられた。

[腫瘍性病変]

1 年中間殺動物で認められたすべての腫瘍性病変を表 9-1 に、主群動物にみられたすべての腫瘍性病変を表 9-2 に示した。

さらに主群動物を対象に腫瘍総数および担腫瘍動物数を表 9-3 に要約した。

本試験において対照群を含む各試験群で各種の腫瘍が散見された。しかし用量に依存した頻度の増加を示す腫瘍の発生は観察されなかった。

[申請者註：表 9-3 に示したように、申請者実施の統計処理で雄の 150ppm 群で良性腫瘍を有した動物数が対照群に比べて統計学的有意に増加した。また雄の 450ppm 群で悪性腫瘍を有した動物数が同様に増加した。しかし、腫瘍別にみた場合、特定の腫瘍を有する動物数の増加はみられず、いずれも投与には関連しない偶発的な変動と考えられた。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本試験において認められた毒性影響を以下に要約した。

用量	雄	雌
450ppm	体重増加抑制	体重増加抑制
150ppm	毒性所見なし	毒性所見なし
50ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

以上、シフルトリンのラットに対する2年間飼料混入による慢性毒性および発がん性併合試験において、450ppmでは雌雄共に体重増加抑制がみられた。しかし一般観察、死亡率、血液学的検査、尿検査、眼科学的検査、さらに死後検査（剖検、臓器重量、病理組織学的検査）においては検体投与の影響は認められなかった。よって本試験における無毒性量は雌雄共に150ppm（雄：6.19mg/kg/日、雌：8.15mg/kg/日）と考えられた。また、本試験の結果から、検体のラットに対する発がん性はないものと考えられた。

[申請者註：試験責任者は150ppm雌雄で認められた低体重を毒性影響ととらえていた。しかし、この低体重は一時的であり、また軽度（5%以下）であることから毒性影響とはみなさなかった。この評価は2006年におけるJMPRの評価とも一致している。]

表 8-1. 病理組織学的検査－主な非腫瘍性病変（1年中間殺動物）

群	性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450	
1年 中間 殺群	組織：検査動物数									
	所見：所見動物数									
	肺：	10	10	10	10	10	10	10	10	
	リンパ球集簇 (血管周囲)	0	3	↑4	2	1	2	1	1	
	膀胱：	10	10	10	10	10	10	10	10	
	膀胱炎	0	↑5	1	0	1	1	0	0	
	精巣：	10	10	10	10					
	精細管萎縮	5	↓0	2	1					
	卵巣：						10	10	10	10
	のう胞						4	5	↑9	4
脾臓：	10	10	10	10	10	10	9	9		
ろ胞過形成	0	3	2	↑4	2	2	3	4		
リンパ節：	10	10	10	10	10	10	10	10		
リンパ過形成	0	↑7	3	↑7	8	6	7	5		
関節(膝)：	6	9	10	10	10	10	10	10		
関節症	0	1	3	0	0	1	↑5	0		

↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisherの直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 8-2a. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変 (主群・死亡/切迫殺動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450
主群・死亡/切迫殺動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	心臓：	5	6	1	9	7	5	5	8
	心筋線維化	1	3	0	6	1	1	3	4
	心筋炎	0	0	0	1	0	0	0	1
	気管：	5	6	1	9	6	5	5	7
	気管炎	0	1	1	2	3	0	0	0
	肺：	5	6	1	9	7	5	5	8
	大食細胞集簇	0	1	0	3	1	2	0	1
	リンパ球集簇 (血管周囲)	1	1	0	1	1	1	0	0
	胃：	5	3	1	9	7	4	3	8
	腺拡張	1	1	0	2	2	2	0	1
	十二指腸：	5	2	1	9	7	4	2	8
	慢性炎症	0	1	0	2	0	0	0	0
	結腸：	5	2	1	8	7	4	2	8
	線虫	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓：	5	6	1	9	7	5	5	8
	うっ血	3	2	0	1	2	3	0	0
	炎症	2	2	1	2	2	1	2	1
	明細胞巢	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓：	5	5	1	9	7	5	5	8
	炎症巢	0	0	0	1	0	0	0	1
	慢性腎症	2	2	1	4	1	3	2	2
	膀胱：	5	4	1	9	7	4	3	8
	膀胱炎	1	3	1	2	1	1	0	2
	甲状腺：	5	4	1	7	6	4	4	7
	ろ胞性のう胞	5	4	1	4	3	3	1	5
	結節性過形成	1	0	0	0	0	1	1	0
	副腎：	5	4	1	9	7	4	5	8
	変性細胞巢	2	2	1	3	0	2	1	0
結節性過形成(皮質)	0	0	0	4	0	1	0	2	
脾臓：	5	4	1	9	7	5	5	8	
ろ胞過形成	1	0	0	2	2	0	0	0	
髓外造血	2	1	1	4	3	0	2	5	
ヘムデリン沈着	1	3	1	0	3	4	2	1	
リンパ節：	5	5	1	9	7	4	3	8	
組織球増殖症	0	0	0	0	1	0	0	1	
関節(膝)：	5	5	1	9	7	5	5	8	
関節症	0	1	0	0	0	2	2	1	

↓↑ : p<0.05、◆▲ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施) n

表 8-2b. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変 (主群・計画殺動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450
	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
主群・計画殺動物	心臓：	44	44	48	41	43	45	45	41
	心筋線維化	24	24	27	26	33	↓16	↓12	↓23
	心筋炎	11	↓0	9	↓3	7	↓1	↓0	2
	気管：	44	44	46	41	43	44	45	41
	気管炎	5	↑14	9	9	3	2	6	5
	肺：	44	44	46	41	43	45	45	41
	大食細胞集簇	9	8	16	8	10	4	4	↓3
	リンパ球集簇 (血管周囲)	17	21	16	↓8	7	12	10	9
	胃：	44	44	48	40	43	44	45	41
	腺拡張	23	23	30	↑33	40	34	37	39
	十二指腸：	44	44	48	40	43	45	45	41
	慢性炎症	1	5	3	5	3	1	5	↑9
	結腸：	44	44	48	40	43	45	45	41
	線虫	0	1	3	↑6	1	1	2	2
	肝臓：	44	44	48	41	43	45	45	41
	うっ血	4	0	↓0	2	4	0	0	1
	炎症	22	19	16	↓12	14	12	9	↓5
	明細胞巢	33	34	32	28	10	↓3	↓1	↓3
	塩基性細胞巢	3	1	5	1	0	↑5	3	2
	腎臓：	44	45	48	41	43	45	45	41
	炎症巢	3	4	9	0	1	1	↑7	↑6
	慢性腎症	36	41	44	34	28	32	32	↓15
	乳頭浮腫	0	0	0	↑5	2	0	0	0
	膀胱：	43	44	48	41	43	45	45	41
	膀胱炎	13	14	13	10	5	5	↑17	6
	甲状腺：	44	44	46	41	43	44	45	40
	ろ胞性のう胞	18	↑32	↑41	↑34	34	↓24	28	↑39
	結節性過形成	7	13	19	10	11	13	↓2	9
副腎：	43	44	48	41	43	45	45	41	
変性細胞巢	21	21	22	14	10	↑22	↑29	14	
結節性過形成(皮質)	10	↑21	14	16	4	8	11	↑16	
過形成(髓質)	4	8	8	↑14	5	4	1	4	
脾臓：	44	44	48	41	43	45	45	41	
ろ胞過形成	6	2	10	6	12	↓3	↓5	5	
髓外造血	26	↓13	↓14	↓14	30	23	↓15	↓18	
ヘミン沈着	1	↑9	↑8	1	21	↑35	↑31	↓6	
リンパ節：	44	44	45	41	43	43	45	41	
組織球増殖症	1	4	↑12	0	5	12	↑19	5	
関節(膝)：	44	45	48	41	43	45	45	41	
関節症	6	↑15	↑18	9	3	6	↑21	0	

↓ ↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 8-2c. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変 (主群・全動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450
主群・全動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	心臓：	49	50	49	50	50	50	50	49
	心筋線維化	25	27	27	32	34	↓17	↓15	27
	心筋炎	11	↓0	9	↓4	7	↓1	↓0	3
	気管：	49	50	47	50	49	49	50	48
	気管炎	5	↑15	10	11	6	2	6	5
	肺：	49	50	49	50	50	50	50	49
	大食細胞集簇	9	9	16	11	11	6	↓4	↓4
	リンパ球集簇 (血管周囲)	18	22	16	↓9	8	13	10	9
	胃：	49	47	49	49	50	48	48	49
	腺拡張	24	24	30	↑35	42	36	37	40
	十二指腸：	49	46	49	49	50	49	47	49
	慢性炎症	1	↑6	3	5	3	1	5	9
	結腸：	49	46	49	48	50	49	47	49
	線虫	0	2	3	↑6	1	1	2	2
	肝臓：	49	50	49	50	50	50	50	49
	うっ血	7	2	↓0	3	6	3	↓0	1
	炎症	24	21	17	↓14	16	13	11	↓6
	明細胞巢	33	34	32	29	10	↓3	↓1	↓3
	塩基性細胞巢	3	1	5	1	0	↑5	3	2
	腎臓：	49	49	49	50	50	50	50	49
	炎症巢	3	4	9	1	1	1	↑7	↑7
	慢性腎症	38	43	↑45	38	29	35	34	↓17
	乳頭浮腫	0	0	0	↑5	2	0	0	0
	膀胱：	48	48	49	50	50	49	48	49
	膀胱炎	14	17	14	12	6	6	▲17	8
	甲状腺：	49	48	47	48	49	48	49	47
ろ胞性のう胞	23	▲36	▲42	▲38	37	↓27	29	↑44	
結節性過形成	8	13	▲19	10	11	14	↓3	9	
副腎：	48	48	49	50	50	49	50	49	
変性細胞巢	23	23	23	17	10	▲24	▲30	14	
結節性過形成(皮質)	10	↑21	14	↑20	4	9	↑11	▲18	
過形成(髓質)	4	8	8	↑14	5	4	1	4	
脾臓：	49	48	49	50	50	50	50	49	
ろ胞過形成	7	2	10	8	14	↓3	↓5	↓5	
髓外造血	28	↓14	↓15	↓18	33	↓23	↓17	↓23	
ヘモデリン沈着	2	▲12	↑9	1	24	▲39	33	↓7	
リンパ節：	49	49	46	50	50	47	48	49	
組織球増殖症	1	4	▲12	0	6	12	▲19	6	
関節(膝)：	49	50	49	50	50	50	50	49	
関節症	6	↑16	▲18	9	3	8	▲23	1	

↓↑ : p<0.05、↓▲ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 9-1. 病理組織学的検査—腫瘍性病変（1年中間殺動物）

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450
	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
1 年 中 間 殺 群	心臓：	10	10	10	10	10	10	10	9
	心内膜腫瘍(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	子宮：					10	10	10	10
	間質ポリープ(B)					3	1	1	0
	下垂体：	10	10	10	10	10	9	10	9
	腺腫(B)	0	1	0	1	0	0	2	0

B；良性，M；悪性，↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01（Fisherの直接確率計算法、申請者実施）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 9-2a. 病理組織学的検査—腫瘍性病変（主群・途中死亡および切迫殺動物）

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450
	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
主群・途中死亡及び切迫殺動物	脳：	5	6	1	9	7	5	5	8
	星細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓：	5	6	1	9	7	5	5	8
	心内膜肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓：	5	6	1	9	7	5	5	8
	癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣：	5	5	1	9				
	中皮腫(B)	1	0	0	1				
	子宮：					7	5	5	8
	間質ポリープ(B)					1	0	2	2
	腺癌(M)					2	0	3	1
	下垂体：	3	5	1	8	7	5	5	8
	腺腫(B)	0	3	1	0	3	5	1	1
	甲状腺：	5	4	1	7	6	4	4	7
	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	上皮小体：	1	0	0	4	1	0	2	2
	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎：	5	4	1	9	7	4	5	8
	褐色細胞腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	血液・リンパ系：	5	6	1	9	7	5	5	8
	悪性組織球腫(M)	0	1	0	2	0	0	0	0
	悪性リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ節：	5	5	1	9	7	4	3	8
	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺：	0	0	0	0	2	0	0	3
	線維腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	3
皮膚/皮下織：	1	0	0	4	2	2	0	4	
脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
線維腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	
悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0	
骨：	5	6	1	9	7	5	5	8	
骨軟骨腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

B；良性， M；悪性， Fisher の直接確率計算法、申請者実施

表 9-2b. 病理組織学的検査—腫瘍性病変（主群・計画殺動物）

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450
主群・計画殺動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
脳：		44	44	48	41	43	45	45	41
	髄膜腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	星細胞腫(B)	0	0	0	0	2	0	1	0
心臓：		44	44	48	41	43	45	45	41
	大動脈体腫瘍(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	心内膜腫瘍(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
膵臓：		43	44	48	41	43	45	44	41
	外分泌腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫(B)	0	0	2	0	0	0	0	0
腎臓：		44	44	48	41	43	45	45	41
	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫様腫瘍(B)	0	1	1	0	0	0	1	0
膀胱：		43	44	48	41	43	45	45	41
	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	3
精巣：		44	44	48	41				
	ライディット細胞腫瘍(B)	3	5	5	3				
	中皮腫(B)	0	0	0	1				
卵巣：						43	45	45	41
	顆粒-卵胞膜細胞腫瘍(B)					3	0	2	2
子宮：						43	45	45	41
	間質ポリープ(B)					13	7	18	15
	腺癌(M)					3	4	1	2
下垂体：		44	44	46	39	42	45	43	40
	腺腫(B)	10	8	18	6	11	18	9	11
甲状腺：		44	44	46	41	43	44	45	40
	腺腫(B)	3	2	2	1	2	1	1	0
	癌(M)	0	2	0	1	0	0	2	0
上皮小体：		14	6	6	10	13	14	11	13
	腺腫(B)	2	1	0	0	0	0	0	0
副腎：		43	44	48	41	43	45	45	41
	癌(皮質)(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫(B)	2	2	5	3	0	2	1	1
	褐色細胞腫(M)	1	0	0	2	0	0	0	0
血液・リンパ系：		44	44	48	41	43	45	45	41
	悪性組織球腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0

B；良性， M；悪性， Fisher の直接確率計算法、申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(続き) 表 9-2b. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (主群・計画殺動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450
主群・ 計画殺動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	脾臓：	44	44	48	41	43	45	45	41
	血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺：	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺：	0	0	1	0	3	5	4	2
	線維腺腫(B)	0	0	0	0	3	3	3	0
	腺癌(M)	0	0	0	0	1	1	0	0
	皮膚/皮下織：	0	2	0	1	2	8	4	0
	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	扁平細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	脂肪腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	1	1	0

B ; 良性, M ; 悪性, Fisher の直接確率計算法、申請者実施

表 9-2c. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (主群・全動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450
主群・全動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	脳：	49	50	49	50	50	50	50	49
	髄膜腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	星細胞腫(B)	0	1	0	0	2	0	1	0
	心臓：	49	50	49	50	50	50	50	49
	大動脈体腫瘍(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	心内膜腫瘍(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	心内筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓：	49	50	49	50	50	50	50	49
	癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓：	48	48	49	50	50	50	49	49
	外分泌腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫(B)	0	0	2	0	0	0	0	0
	腎臓：	49	49	49	50	50	50	50	49
	腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫様腫瘍(B)	0	1	1	0	0	0	1	0
	膀胱：	48	48	49	50	50	49	48	49
	乳頭腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	3
	精巣：	49	49	49	50				
	ライディッヒ細胞腫瘍(B)	3	5	5	3				
	中皮腫(B)	1	0	0	2				
	卵巣：					50	50	49	49
	顆粒-卵胞膜細胞腫瘍(B)					3	0	2	2
	子宮：					50	50	50	49
	間質ポリープ(B)					14	7	20	17
	腺癌(M)					5	4	4	3
	下垂体：	47	49	47	47	49	50	48	48
	腺腫(B)	10	11	19	6	14	23	10	12
	甲状腺：	49	48	47	48	49	48	49	47
腺腫(B)	4	2	2	1	2	1	1	0	
癌(M)	0	2	0	1	0	0	3	0	
上皮小体：	15	6	6	14	14	14	13	15	
腺腫(B)	2	1	0	0	0	0	1	0	
副腎：	48	48	49	50	50	49	50	49	
癌(皮質)(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
褐色細胞腫(B)	3	3	5	3	0	2	1	1	
褐色細胞腫(M)	1	0	0	3	0	0	0	0	
血液・リンパ系：	49	50	49	50	50	50	50	49	
悪性組織球腫(M)	0	1	0	2	0	1	0	0	
悪性リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	

B；良性， M；悪性， ↓↑：p<0.05、↓▲：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(続き) 表 9-2c. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (主群・全動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450
主群・全動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	脾臓：	49	48	49	50	50	50	50	49
	血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	胸腺：	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	リンパ節：	49	49	46	50	50	47	48	49
	血管腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺：	0	0	1	0	5	5	4	5
	線維腺腫(B)	0	0	0	0	5	3	3	3
	腺癌(M)	0	0	0	0	1	1		
	皮膚/皮下織：	1	2		5	4	10	4	4
	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	扁平細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	脂肪腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	1
	線維腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維肉腫(M)	0	0	0	2	0	2	1	0
	骨：	49	50	49	50	50	50	50	49
骨軟骨腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

B ; 良性, M ; 悪性, ↓↑ : p<0.05、◆▲ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 9-3. 病理組織学的検査—腫瘍性病変の総数 (主群・全動物)

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	50	150	450	0	50	150	450
検査動物数	49	50	49	50	50	50	50	49
腫瘍数								
良性	25	31	36	17	40	36	40	39
悪性	2	3	0	10	7	11	10	4
腫瘍総数	27	34	36	27	47	47	50	43
担腫瘍動物数	22	25	31	25	38	32	33	29
担腫瘍動物数								
良性	20	23	↑31	16	34	30	30	26
悪性	2	3	0	↑10	7	10	9	4
良性および悪性	0	1	0	1	3	8	6	1

↓↑ : p<0.05、◆▲ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

ラットに対する慢性毒性及び発がん性併合試験（2）

毒性資料 No. 原体-24

試験機関：

報告書作成年：1997年[GLP 対応]

検体の純度：94.7%（5回の分析の平均値）

供試動物：F344 ラット (CDF[F-344]/BR)、8 週齢（投与開始時体重：雄 141～209g、雌 105～144g）、主群：1 群雌雄各 50 匹、1 年中間殺群：対照及び高用量群雌雄各 20 匹、低用量及び中間用量群雌雄各 10 匹（他に各群につき 5 匹の代替動物を設定。投与開始 1 ヶ月以内に検体投与に起因せず死亡あるいは疾病動物を補完した。結果として計 10 匹が代替された。）

投与期間：24 ヶ月 [1994 年 5 月～1996 年 5 月]

投与方法：検体をアセトンとコーン油でプレミックスし、それに粉末飼料を加え、攪拌、混合して、0、50、225 及び 450ppm の添加飼料を調製した。飼料調製は週 1 回の割合で実施した。

用量設定の根拠：前に行われたラットの慢性毒性試験（毒性資料 No. 原体-23、0-50-150-450ppm）、及び 2 本のラットの世代試験（毒性資料 No. 原体-29、0-50-150-450ppm 及び原体-30-1、0-50-125-400ppm）において、400 あるいは 450ppm の投与で雄では対照に比し 6～9%減、雌では 5～11%減の体重増加抑制が観察された。これらの結果を参考に上記の用量を設定した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：投与期間中毎日 2 回（休日は 1 回）死亡及び症状を観察した。また行動や呼吸、排泄物等の詳細な観察は週 1 回実施した。

表 1 に示したように 450ppm 群の雌雄で脱毛所見の頻度の増加が統計学的有意に認められた。

表 1. 一般症状（主群）

性別	雄				雌			
	0	50	225	450	0	50	225	450
投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
脱毛	17	16	17	▲30	30	35	34	▲43

▲：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

その他には検体投与に関連した所見は投与期間を通じて観察されなかった。

[申請者註：脱毛の増加の原因に関して報告書ではとくに言及されていないが、おそらくは栄養状態等が対照群と相対的に異なり、結果として頻度がやや高く出たと考えられ、検体投与による特異的な作用によるものではないと判断する。]

12、18 及び 24 ヶ月時の死亡率（切迫殺含む）を表 2 に示した。

表 2. 累積死亡率（%、主群）

投与量 (ppm)		0	50	225	450
12 ヶ月	雄	0	2	2	2
	雌	2	2	2	0
18 ヶ月	雄	2	8	6	4
	雌	8	4	10	2
最終 24 ヶ月	雄	46	38	30	↓18
	雌	26	38	32	34

雌雄各 50 匹

↓↑ : $p < 0.01$ (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

全期間を通じて、検体投与による累積死亡率の増加は認められなかった。むしろ 450ppm 群の雌で最終 24 ヶ月における死亡率が統計学的有意に減少した。しかし検体投与に関連しない偶発的な変動と考えられた。

体重：投与期間を通じて、すべての生存動物について毎週体重を測定した。試験 3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月及び 24 ヶ月時の体重を表 3 に、また投与期間中の体重の推移を次図に示した。

表 3. 体重（主群）

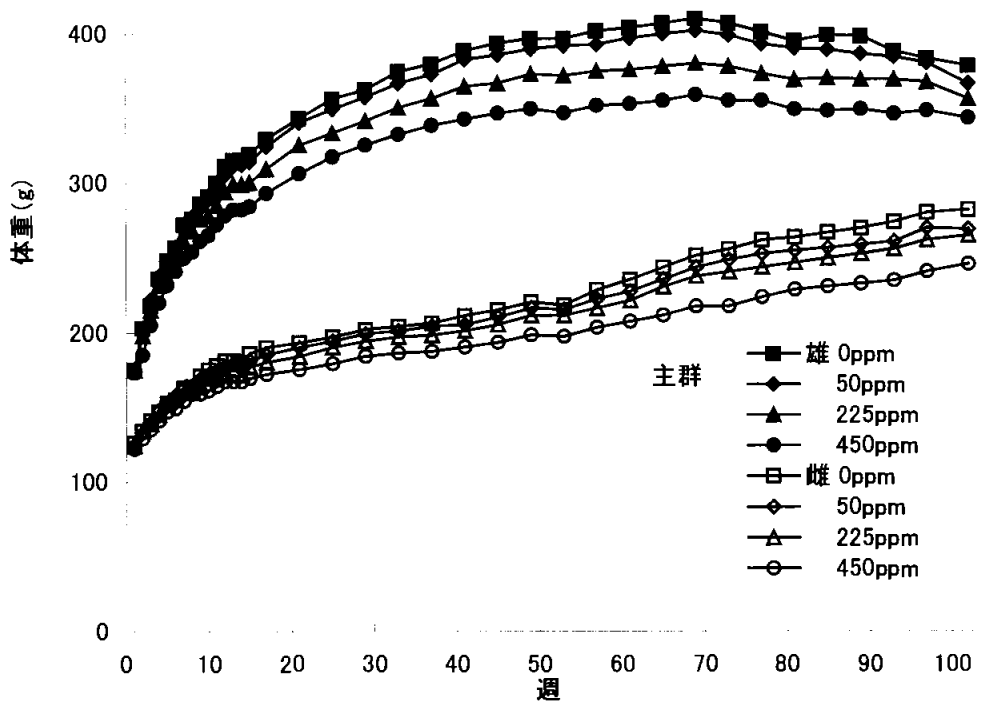
性別	雄			雌		
	50	225	450	50	225	450
3 ヶ月		↓95	↓90		↓96	↓93
6 ヶ月		↓94	↓89		↓97	↓92
12 ヶ月		↓94	↓87		↓97	↓90
18 ヶ月		↓93	↓87		↓94	↓86
24 ヶ月		↓95	↓92		↓94	↓87
平均*		94	89		95	89

↓↑ : $p < 0.05$ (Dunnett 検定または Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

* : 統計処理せず

雌雄共 225ppm 以上の投与群で投与期間を通じ、統計学的有意に対照群に比し低値を示し、検体投与による体重への影響が観察された。また、投与期間の平均体重は 450ppm 群では雌雄共に対照の 11%減、225ppm でも雄で 6%減、雌で 5%減であった。



摂餌量：すべての動物について、投与期間を通じて毎週測定した。

雌雄各投与群とも対照群とほぼ同等であり、検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は表4のとおりであった。

表4. 検体摂取量（主群）

投与量 (ppm)		50	225	450
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.6	11.6	22.8
	雌	3.3	14.4	28.3

血液学的検査：投与開始3、6、12、18及び24ヶ月に主群動物の各群雌雄各20匹（動物番号順）を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット(Ht)、ヘモグロビン(Hb)、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、白血球分画（分葉核好中球(Seg%)、桿状核好中球、リンパ球(Lym%)、単球(Mon%)、好酸球、好塩基球、形質細胞、未熟顆粒球)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、赤血球粒度分布幅(RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅(HDW)、赤血球形態、網

状赤血球数、ハイツ小体

統計学的有意差の認められた項目を表5に示す。

表5. 血液学的検査

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
測定(月)		50	225	450	50	225	450
RBC	3	↓98	↓97	↓96			
	6			↓97			↓98
	24			↑114			
Hb	3	↓98	↓97	↓96			
	6			↓98			↓97
	12		↓96				
Ht	3	↓97	↓97	↓96			↓97
	6			↓97			
	12		↓96				
MCV	3					↓99	
	18			↓98			
	24			↓95			
MCH	3					↓99	
	24			↓95			
MCHC	12	↑101		↑101			
RDW	3		↓96	↓94			
	6	↓98					
HDW	3		↓98	↓98			
	6				↓97		
	18			↓94			↓93
	24			↓87			
WBC	3						↑112
Lym%	3		↑106	↑106			
Seg%	3		↓86	↓85			
Mon%	12						↓80

↓ ↑ : p<0.05 (Dunnett 検定または Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものを。

検体の 450ppm でも血液学的検査で雌雄ラットに明らかな毒性影響は認められなかった。

統計学的有意な変動が各項目について散見されたが、用量や時間経過に依存していない、また背景対照の範囲内の増減であるとの理由から、投与に関連しない偶発的な変動あるいは毒性影響とは捉えられない変動と考えられた。

背景対照範囲との比較*

HDW 及び RDW を除き全ての値が背景データ範囲内であった (HDW 及び RDW については背景データなし。)

参考のため、24ヶ月において 450ppm で有意差の認められた項目について、対照群

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

および 450ppm 群の平均値及び背景データを下記に記載する。

項目	性別	0ppm	450ppm	背景対照範囲	
				平均 ± 2SD	最低値～最高値
RBC (10 ⁶ mm ³)	雄	8.95	↑10.23	52.1±4.2	47.5～61.5
MCV (μm ³)	雄	51.0	↓48.5	18.0±1.6	16.4～23.2
MCH (pg)	雄	17.7	↓16.9	2.32±1.0 [#]	2.82～4.60 [#]
HDW (g/dL)	雄	3.32	↓2.90		

↓ ↑ : p<0.05 (Dunnett 検定または Mann-Whitney U 検定) #: 対照群の値

血液生化学検査：投与開始 3、6、12、18 及び 24 ヶ月に主群動物の各群雌雄各 20 匹(動物番号順)を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)、γ-トランスペプチダーゼ(GTP)、クレアチンキナーゼ(CK)、総ビリルビン、総蛋白質(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン、尿素窒素(BUN)、クレアチニン、尿酸(UA)、グルコース(Glu)、総コレステロール(T. Chol)、トリグリセリド(TG)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、クロール(Cl)、カルシウム(Ca)、無機リン

統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

表 6-1. 血液生化学的検査

検査項目	測定(月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	225	450	50	225	450
ALP	3	↓92	↓89	↓86			
	6		↓91	↓85			
	12		↓87	↓84			
AST	3	↓91	↓86	↓87			
	6	↓84	↓85	↓80			
	12	↓82	↓84	↓84		↓82	↓80
ALT	3	↓87	↓87	↓89			
	6	↓88		↓85		↓81	↓76
	12	↓86	↓78	↓77			
LDH	3			↓55			
	6		↓53	↓53			
	12	↓61				↓59	↓52
	18			54			
	24	↓49	↓68	↓56			↓47
GTP	6	↓0*	↓1*	↓0*			

↓ ↑ : p<0.05 (Dunnett 検定または Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

* : GTP のみ実測値を記載 U/L で表示、対照群 2 U/L

表 6-2. 血液生化学的検査(続き)

検査項目	測定(月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	225	450	50	225	450
CK	6		↓62	↓65			
	12	↓80				↓63	↓63
TP	3	↓96	↓96	↓95			
	6						↓96
Alb	3	↓97	↓95	↓95			
	6					↓97	↓95
BUN	3						↑112
	6	↓94					
	12			↑113			↑111
	18			↑106			
UA	12				↑100		
Glu	12			↓92			
	24				↑113	↑116	↑117
T. Chol	3	↓92	↓86	↓88			
	12			↓86			
	24			↓67			
TG	3		↓65	↓64			
	6			↓70		↓75	↓76
	12			↓59			
	18			↓63			↓61
	24			↓58			
Na	3		↓99	↓99			
	6					↓99	↓99
	12			↑101			
	18			↑101			
Cl	3			↑101			
	6						↑101
	12					↑102	↑103
	18		↑102	↑102			
	24			↑102			
Ca	6					↓98	↓97

↓ ↑ : p<0.05 (Dunnett 検定または Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

() : 統計学的有意ではないが参考として記載。

検体の 450ppm でも血液生化学検査で雌雄ラットに明らかな毒性影響は認められなかった。

表にみられるように、450ppm 群の雄で投与期間を通じて TG の統計学的有意な減少、雌でも投与後半で TG の減少またはその傾向が認められたが、最終時には統計学的な有意差は認められなかった。さらに、450ppm 群の雄では

T. Chol の統計学的有意な減少を散見した。しかしこれらの変動は背景対照範囲*にあること、また病理組織学的検査を含む他の検査結果との関連みられないことから、毒性影響とは捉えられなかった。

その他の項目についてはいずれの検査項目においても、各検査時期で一定の傾向のある変化がみられていない、あるいは用量に依存した変動がみられない、毒性学的に意義のある変化ではないことなどの理由から、検体に起因した変動ではないと判断した。

背景対照範囲との比較*

TG (mg/dL)

測定 (月)	投与量 (ppm)				背景対照範囲	
	0	50	225	450	平均 ± 2SD (最低値～最高値)	
雄						
3	85	85	↓55	↓54	86 ± 48	(46～145)
6	90	98	76	↓63	123 ± 76	(52～219)
12	123	149	105	↓72	166 ± 92	(57～258)
18	122	125	99	↓77	173 ± 118	(69～391)
24	218	216	199	↓127	219 ± 234	(33～529)
雌						
6	51	46	↓38	↓39	54 ± 32	(26～112)
18	108	118	91	↓66	113 ± 84	(29～261)
24	155	230	163	107	160 ± 152	(67～390)

T. Chol (mg/dL) / 雄

測定 (月)	投与量 (ppm)				背景対照範囲	
	0	50	225	450	平均 ± 2SD (最低値～最高値)	
3	51	↓47	↓44	↓45	49 ± 16	(32～80)
12	92	89	86	↓79	83 ± 34	(37～127)
24	163	153	144	↓109	147 ± 96	(55～257)

尿検査：投与開始 3、6、12、18 及び 24 ヶ月に主群動物の各群雌雄各 20 匹(動物番号順)を対象として、尿検査として以下の項目を測定・検査した。

[尿試験紙による半定量検査] pH、ケトン体(Ket)、糖、ビリルビン、潜血、
蛋白質(Pro)、ウロビリノーゲン(Uro)、亜硝酸、白血球

[目視] 透明度、色調

[定量検査] 尿比重

[鏡検] 尿沈渣

統計学的有意差の認められた項目を表 7 に示す。

表 7. 尿検査

検査項目	測定(月)	雄			雌		
		50ppm	225ppm	450ppm	50ppm	225ppm	450ppm
Ket	3						↑ 400 ¹⁾
	6			↓ 58			
Pro	12			↓ 74			
	18						↓ 47
	24						↓ 69
Uro	12					↑ 250 ²⁾	

↓ ↑ : p<0.05 (Dunnett 検定または Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

1) 4 mg/dL (対照 1 mg/dL), 2) 0.5 Eu/dL (対照 0.2 Eu/dL)

いくつかの項目で統計学的有意な変動が散見されたが、各検査時期で一定の傾向のある変化がみられていないこと、あるいは病理組織学的検査を含む他の検査結果との関連みられないことの原因からいずれも偶発的変動、あるいは毒性学的意義の乏しい所見と判断した。

眼科学的検査：投与前に全動物を対象に眼科的検査を実施した。また 1 年投与後に中間殺群の全生存動物、及び 2 年投与後に主群の全生存動物を対象に眼科学的検査を実施した。

その結果、投与に起因する眼科学的病変は全く観察されなかった。

臓器重量：1 年中間殺群及び主群の全生存動物を対象として以下の臓器を摘出し、その重量を測定した。また最終体重から対体重比を算定した。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣/卵巣

対照群と比較して統計学的有意差を認めた項目について表 8 に示した。

表 8-1. 臓器重量 (1 年間中間殺群)

群	臓器	項目	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			50	225	450	50	225	450
1 年 中間 殺群	最終体重			(95)	↓ 93		(98)	↓ 93
	副腎	対体重比			↑ 108			
	脳	対体重比			↑ 109		↑ 106	↑ 111
	腎臓	対体重比		↑ 106	↑ 109			↑ 108
	肝臓	対体重比			↑ 108			
	心臓	対体重比						↑ 109
	肺	対体重比						↑ 106
	脾臓	対体重比						↑ 105
	精巣	対体重比			↑ 110			

↓ ↑ : p<0.05 (Dunnett 検定または Mann-Whitney の U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

() : 統計学的有意ではないが参考として記載。

表 8-2. 臓器重量(主群)

群	臓器	項目	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			50	225	450	50	225	450
主群・2年計画殺	最終体重			↓94	↓93		↓93	↓86
	副腎	実重量		↓82	↓80			
		対体重比					↑115	↑119
	脳	対体重比		↑105	↑107		↑107	↑118
	腎臓	実重量		↓93	↓92			
		対体重比					↑108	↑115
	肝臓	実重量		↓87	↓81			
		対体重比			↓86			
	心臓	対体重比					↑113	↑117
	肺	対体重比					↑113	↑123
脾臓	対体重比						↑142	
卵巣	対体重比						↑113	

↓↑ : p<0.05 (Dunnett 検定または Mann-Whitney の U 検定
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

統計学的有意な臓器重量の変動を散見したが、いずれも体重の低下に起因した変動であり、検体投与による直接の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査：1年中間殺群動物、主群の途中死亡動物（切迫殺含む）及び計画殺動物について剖検を行った。

対照群と比較して統計学的有意差を認めた項目について表 9 に示した。

表 9-1. 肉眼的病理検査(1年間中間殺群)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
	組織：検査動物数 所見：所見動物数								
1年群	眼：	20	10	10	20	20	10	10	20
	混濁	5	2	2	1	7	2	1	↓1

↓ : p<0.05 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 9-2. 肉眼的病理検査(主群)

主 群	肝臓：	50	50	50	50	50	50	50	50	
	小葉構造変化	8	8	6	↓2	2	5	2	1	
	眼：	50	50	50	50	50	50	50	50	
	混濁	27	24	20	↓16	43	41	40	42	
	外部観察：	45	47	47	48	43	46	45	46	
	流涙	34	31	32	↓18	38	34	34	37	
	外部観察：	45	47	47	48	43	46	45	46	
	鼻排泄物	6	↓0	2	1	1	0	2	0	
	乳腺：	50	50	50	50	50	50	50	50	
	塊	3	↑10	4	3	9	16	12	10	
	精巣：	50	50	50	50					
	固さの異常	10	6	4	↓3					
	大きさの減少	12	7	5	↓3					
	甲状腺：	50	50	50	50	50	50	50	50	
	塊	0	↑5	1	0	3	5	0	2	

↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisherの直接確率計算法、申請者実施)

統計学的有意な出現頻度の増減を示す所見を散見したが、いずれも用量に依存しておらず投与との関連性がない、あるいは出現頻度の減少であり毒性影響と捉えられない肉眼所見であった。

病理組織学的検査：1年中間殺群動物、主群の途中死亡動物(切迫殺含む)及び計画殺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た。

副腎、大動脈、骨(大腿骨、肋骨/関節部、胸骨)、骨髓、脳(大-中脳、小脳、橋/延髄)、食道、眼、ハーダー氏腺、心臓、関節(大腿骨-脛骨)、腎臓、咽頭、腸管(十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、肝臓、肺、リンパ節(腸間膜、頸部)、乳腺、骨格筋、神経(坐骨神経、視神経)、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊、皮膚、頭蓋、脊髓(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、気管、膀胱、子宮(子宮頸部を含む)、肉眼的異常部位

主群については全動物を対象にすべての組織について鏡検した。1年中間殺群については対照群と高用量群はすべての組織について、低及び中間用量群は肺、肝臓、腎臓、脾臓及び肉眼的異常部位、さらに投与との関連が疑われた組織について鏡検した。

[非腫瘍性病変]

1年中間殺群動物において統計学的有意に出現頻度の増減がみられた非腫瘍性病変を表10-1に、また主群動物の結果を表10-2に示した。

1年中間殺群及び主群共に、統計学的有意な出現頻度の増減を示す所見を散見した。しかし、いずれも用量に依存しておらず投与との関連性がない、あ

るいは出現頻度の減少で毒性影響と捉えられない光顕所見であり、検体投与に関連したものではないと考えられた。

[腫瘍性病変]

1年中間殺群動物で認められたすべての腫瘍性病変を表 11-1 に、主群動物にみられたすべての腫瘍性病変を表 11-2 に示した。さらに主群動物を対象に腫瘍総数及び担腫瘍動物数を表 11-3 に要約した。

本試験において対照群を含む各試験群で各種の腫瘍が散見された。しかし用量に依存した頻度の増加を示す腫瘍の発生は観察されなかった。

表 11-3 に示したように、良性及び悪性の両腫瘍を有する動物数が雌の 50 及び 450ppm 群で統計学的有意に増加した。しかし各々の腫瘍を有する動物数に増加はみられず、また腫瘍総数に用量に依存した増加がみられないことから、雌でみられた両腫瘍を有する動物数の統計学的有意な増加は投与には関連しない偶発的な変動と考えられた。

本試験において認められた毒性影響を以下に要約した。

用量	雄	雌
450ppm	・脱毛	・脱毛
225ppm 以上	・体重増加抑制	・体重増加抑制
50ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

以上、シフルトリンのラットに対する 2 年間飼料混入による慢性毒性及び発がん性併合試験において、225ppm 以上で雌雄共に体重増加抑制が認められた。また 450ppm で脱毛所見が増加した。よって本試験における無毒性量は雌雄共に 50ppm (雄: 2.6mg/kg/日、雌: 3.3mg/kg/日) と考えられた。また、本試験の結果から、検体のラットに対する発がん性はないものと考えられた。

[申請者註: 毒性資料 No. 原体-23 のラットに対する 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験の NOAEL は、雌雄共に 150ppm (雄: 6.19mg/kg/日、雌: 8.15mg/kg/日) であったことから、ラットに対する 1 年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験の総合的な NOAEL は、雄: 6.19mg/kg/日、雌: 8.15mg/kg/日と判断した。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 10-1. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変（1年中間殺群・全動物）

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
1 年 中 間 殺 群 ・ 全 動 物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	副腎：	20	0	0	20	20	10	10	20
	過形成(皮質)	0			4	4	0	0	5
	大動脈：	20	0	0	20	20	10	10	20
	炎症(慢性)	0			0	1	2	2	↓6
	骨(胸骨)：	20	0	0	20	20	10	10	20
	軟骨変性	3			1	2	0	0	3
	眼：	20	2	2	20	20	2	1	20
	鉍質沈着(角膜)	13	1	1	13	7	2	1	13
	心臓：	20	0	0	20	20	10	10	20
	変性/線維化	3			3	6	↓0	↓0	↓1
	腎臓：	20	10	10	20	20	10	10	20
	鉍質沈着(実質)	18	8	9	19	15	8	9	14
	肝臓：	20	10	10	20	20	10	10	20
	空胞化	19	7	8	15	1	1	0	3
	小肉芽	11	6	4	9	10	2	↓1	9
	肺：	20	10	10	20	20	10	10	20
	炎症(慢性)	5	2	3	7	1	↑4	0	4
	脈管炎	7	3	5	9	8	1	5	4
	脾臓：	20	0	0	20	20	0	0	20
	萎縮/線維化(腺房)	5			6	3			4
	下垂体：	20	0	1	20	20	0	0	20
	過形成	4			1	1			1
	前立腺：	20	0	0	20				
	炎症(慢性)	9			9				
	頭蓋：	20	0	0	20	20	0	0	20
	炎症(急性)	2			5	7			↓1
脾臓：	20	10	10	20	20	10	10	20	
色素沈着	9	1	4	9	0	0	0	1	
精巣：	20	1	0	20					
過形成(間質細胞)	13			18					
甲状腺：	20	0	0	20	20	10	10	20	
鉍質沈着	17			18	11	↓0	↓0	6	
子宮：					20	1	1	20	
拡張					4			2	

↓↑ : p<0.05、↓▲ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 10-2-a. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変（主群・途中死亡及び切迫殺動物）

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
主群・途中死亡及び切迫殺動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	副腎：	23	19	15	9	13	19	16	17
	過形成(皮質)	12	5	7	4	7	12	10	9
	過形成(髄質)	9	10	2	2	3	5	3	5
	骨(肋骨/関節部)：	23	19	14	9	13	19	16	17
	軟骨変性	4	0	0	0	0	2	1	2
	脳：	23	19	15	8	13	19	16	17
	水頭症	3	1	2	2	0	3	2	1
	精巣上体：	23	19	15	9				
	空胞化	17	17	11	6				
	眼：	23	19	15	9	13	19	16	17
	脈管新生	5	3	0	1	0	4	3	0
	鉍質沈着(角膜)	14	14	7	6	5	13	9	10
	変性(網膜、末梢側)	1	1	1	0	4	1	↓0	3
	ハーダー氏腺：	23	19	15	9	13	19	16	17
	炎症(慢性)	2	3	4	1	6	10	5	8
	心臓：	23	19	15	9	13	19	16	17
	変性/線維化	21	14	8	5	10	15	9	12
	腎臓：	23	19	15	9	13	19	16	17
	慢性腎症	21	14	10	4	2	4	3	2
	鉍質沈着(腎盂)	9	7	7	4	6	9	6	3
	肝臓：	23	19	15	9	13	19	16	17
	脈管拡張	2	4	0	1	0	0	0	0
	過形成/線維化(胆管)	13	11	7	4	1	5	4	4
	変性(のう胞)	2	1	2	0	0	0	0	0
	小肉芽	3	3	2	0	2	5	4	2
	肺：	23	19	15	9	13	19	16	17
	炎症(慢性)	2	3	1	2	1	1	6	5
	脈管炎	0	1	0	1	2	1	0	2
	炎症(肉芽)	5	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ節(頸部)：	22	19	15	9	13	19	16	17
	のう胞	8	9	6	2	6	8	6	8
	乳腺：	23	19	15	9	13	19	16	17
	乳腺のう胞	9	10	5	6	7	14	11	9
	脾臓：	23	19	15	9	13	19	16	17
	萎縮/線維化(腺房)	7	4	6	2	3	7	2	3
	下垂体：	23	19	15	9	13	19	16	17
	過形成	6	3	2	3	2	1	1	2
	頭蓋：	23	19	15	9	13	19	16	17
	炎症(急性)	15	12	10	4	7	11	5	8
	子宮：					13	19	16	17
	拡張					3	0	0	1

↓↑：p<0.05、◆▲：p<0.01 (Fisherの直接確率計算法、申請者実施)

表 10-2-b. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変 (主群・計画殺動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
主群・計画殺動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	副腎：	27	31	35	40	37	31	34	33
	過形成(皮質)	19	24	24	27	36	30	31	↓25
	過形成(髓質)	12	14	19	19	5	4	3	6
	骨(肋骨/関節部)：	27	31	35	41	37	31	34	33
	軟骨変性	3	0	1	3	1	0	2	4
	脳：	27	31	35	41	37	31	34	33
	水頭症	6	↓1	3	5	1	1	0	1
	精巣上体：	27	31	35	41				
	空胞化	26	29	34	36				
	眼：	27	31	35	41	37	31	34	33
	脈管新生	7	↓2	6	5	7	7	8	8
	鉍質沈着(角膜)	13	22	14	26	19	16	17	15
	変性(網膜、末梢側)	5	8	8	8	14	11	9	7
	ハーダー氏腺：	27	31	35	41	37	31	34	33
	炎症(慢性)	8	4	7	17	23	19	21	17
	心臓：	27	31	34	41	37	31	34	33
	変性/線維化	25	28	28	31	26	28	26	25
	腎臓：	27	31	35	41	37	31	34	33
	慢性腎症	27	30	34	38	23	17	16	↓11
	鉍質沈着(腎盂)	18	22	21	19	15	11	14	7
	肝臓：	27	31	35	41	37	31	34	33
	脈管拡張	8	8	8	8	0	0	1	1
	過形成/線維化(胆管)	14	21	25	27	10	3	7	3
	変性(のう胞)	4	3	4	3	0	0	0	0
	小肉芽	6	11	8	12	24	19	23	19
	肺：	27	31	35	41	36	31	34	33
	炎症(慢性)	6	4	4	11	10	10	11	10
脈管炎	10	7	6	7	6	4	2	5	
炎症(肉芽)	6	3	↓1	↓2	0	1	0	0	
リンパ節(頸部)：	27	31	35	41	37	31	34	33	
のう胞	11	18	21	28	17	14	13	17	
乳腺：	27	29	35	41	37	31	34	33	
乳腺のう胞	8	11	11	7	24	23	24	20	
脾臓：	27	31	35	41	37	31	34	33	
萎縮/線維化(腺房)	11	10	17	20	8	13	↑16	↑15	
下垂体：	27	31	35	41	37	31	34	33	
過形成	3	7	2	6	6	3	3	6	
頭蓋：	27	31	35	41	37	31	34	33	
炎症(急性)	21	↓13	↓17	↓15	14	15	12	11	
子宮：					37	31	34	33	
拡張					5	0	3	3	

↓↑ : p<0.05、↓◆ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 10-2-c. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変 (主群・全動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
主群・全動物	副腎：	50	50	50	49	50	50	50	50
	過形成(皮質)	31	29	31	31	43	42	41	34
	過形成(髓質)	21	24	21	21	8	9	6	11
	骨(肋骨/関節部)：	50	50	49	50	50	50	50	50
	軟骨変性	7	↓0	↓1	3	1	2	3	6
	脳：	50	50	50	49	50	50	50	50
	水頭症	9	↓2	5	7	1	4	2	2
	精巣上体：	50	50	50	50				
	空胞化	43	46	45	42				
	眼：	50	50	50	50	50	50	50	50
	脈管新生	12	5	6	6	7	11	11	8
	鉍質沈着(角膜)	27	↑36	21	32	24	29	26	25
	変性(網膜、末梢側)	6	9	6	5	18	12	↓9	10
	ハーダー氏腺：	50	50	50	50	50	50	50	50
	炎症(慢性)	10	7	11	18	29	29	26	25
	心臓：	50	50	49	50	50	50	50	50
	変性/線維化	46	42	↓36	↓36	36	43	35	37
	腎臓：	50	50	50	50	50	50	50	50
	慢性腎症	48	44	44	42	25	21	19	↓13
	鉍質沈着(腎盂)	27	29	28	23	21	20	20	↓10
	肝臓：	50	50	50	50	50	50	50	50
	脈管拡張	10	12	8	9	0	0	1	1
	過形成/線維化(胆管)	27	32	32	31	11	8	11	7
	変性(のう胞)	6	4	6	3	0	0	0	0
	小肉芽	9	14	10	12	26	24	27	21
	肺：	50	50	50	50	49	50	50	50
	炎症(慢性)	8	7	5	13	11	11	17	15
	脈管炎	10	8	6	8	8	5	↓2	7
炎症(肉芽)	11	↓3	↓1	↓2	0	2	1	0	
リンパ節(頸部)：	49	50	50	50	50	50	50	50	
のう胞	19	27	27	↑30	23	22	19	25	
乳腺：	50	48	50	50	50	50	50	50	
乳腺のう胞	17	21	16	13	31	37	35	29	
膵臓：	50	50	50	50	50	50	50	50	
萎縮/線維化(腺房)	18	14	23	22	11	↑20	18	18	
下垂体：	50	50	50	50	50	50	50	50	
過形成	9	10	4	9	8	4	4	8	
頭蓋：	50	50	50	50	50	50	50	50	
炎症(急性)	36	↓25	↓27	↓19	21	26	17	19	
子宮：					50	50	50	50	
拡張					8	↓0	3	4	

↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 11-1. 病理組織学的検査—腫瘍性病変（1年中間殺群・全動物）

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
1 年 中 間 殺 群	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	下垂体：	20	0	1	20	20	0	0	20
	腺腫(B)	1		1	0	2			3
	皮膚(フ ^o トコル外)：	0	1	0	0	0	0	0	1
	角化棘細胞腫(B)								1
	平滑筋肉腫(M)		1						
	精巣：	20	1	0	20				
	間質細胞腫瘍(B)	4			3				
	子宮：						20	1	1
ホ ^o リーフ ^o (内膜/間質)(B)						0	1		0

B；良性，M；悪性，(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 11-2-a. 病理組織学的検査—腫瘍性病変（主群・途中死亡及び切迫殺動物）

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
主群・途中死亡及び切迫殺動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	副腎：	23	19	15	9	13	19	16	17
	褐色細胞腫(B)	5	2	2	3	0	0	3	1
	褐色細胞腫(M)	0	0	2	1	0	0	0	0
	脳：	23	19	15	8	13	19	16	17
	神経膠腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	1
	子宮頸部：					13	19	13	16
	平滑筋肉腫(M)					1	0	0	0
	精巣上体：	23	19	15	9				
	肉腫(M)	1	0	0	0				
	心臓：	23	19	15	9	13	19	16	17
	神経鞘腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓：	23	19	15	9	13	19	16	17
	扁平細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓：	23	19	15	9	13	19	16	17
	肝細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	2
	肝細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺：	23	19	15	9	13	19	16	17
	癌(肺胞/気管支)(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺：	23	19	15	9	13	19	16	17
	線維腺腫(B)	0	2	0	0	2	2	3	1
	全身性/血液網内系：	23	19	15	9	13	19	16	17
	中皮腫(B)	2	0	2	0	0	0	0	0
	白血病(単核細胞)(M)	8	11	5	5	5	12	8	9
	悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	0
	脾臓：	23	19	15	9	13	19	16	17
	腺腫(島細胞)(B)	1	1	0	1	0	0	1	0
	下垂体：	23	19	15	9	13	19	16	17
	腺腫(B)	7	6	4	4	5	11	12	8
癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
頭蓋：	23	19	15	9	13	19	16	17	
歯牙腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
癌(扁平細胞)(M)	3	1	1	1	0	0	0	0	
脊髄：	23	19	15	9	13	19	16	17	
神経膠腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
精巣：	23	19	15	9					
間質細胞腫瘍(B)	19	18	14	6					
甲状腺：	22	19	15	9	13	19	16	17	
腺腫(C細胞)(B)	1	0	2	0	0	0	0	0	
癌(C細胞)(M)	1	1	0	0	0	0	0	0	

B；良性，M；悪性，(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(続き) 表 11-2-a. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (主群・途中死亡及び切迫殺動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
主群・途中死亡及び切迫殺動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	膀胱：	23	19	15	9	13	19	16	17
	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	子宮：					13	19	16	17
	ポリープ(内膜/間質)(B)					2	2	3	6
	肉腫(内膜/間質)(M)					1	0	0	0
	悪性神経鞘腫(M)					1	1	0	0
	陰核腺：					0	0	1	1
	腺腫(B)							1	
	癌(扁平細胞)(M)								1
	腸間膜：	0	0	2	0	0	0	0	0
	肉腫(M)			1					
	包皮腺：	1	1	0	0				
	腺癌(M)	1							
	皮膚(その他)：	3	4	2	0	3	3	1	5
	腺腫(B)			1					
線維腫(B)		1					1	1	
基底細胞癌(M)	1		1						
癌(扁平細胞)(M)		1							
線維肉腫(M)		1							
肉腫(M)					1				
肉腫(組織球)(M)		1							
腺：					0	1	1	2	
悪性神経鞘腫(M)								1	
ジンバル腺：	1	0	1	1	0	0	2	0	
癌(M)	1		1	1			2		

B；良性，M；悪性，(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 11-2-b. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (主群・計画殺動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
主群・ 計画殺動物	副腎：	27	31	35	40	37	31	34	33
	褐色細胞腫(B)	7	5	7	7	1	1	0	0
	褐色細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腺腫(B)	0	0	0	1	1	2	↑8	3
	脳：	27	31	35	40	37	31	34	33
	神経膠腫(B)	1	1	1	0	0	0	1	0
	盲腸：	27	31	35	41	37	31	34	33
	腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓：	27	31	34	41	37	31	34	33
	神経鞘腫(B)	0	1	1	1	0	0	0	0
	腎臓：	27	31	35	41	37	31	34	33
	癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓：	27	31	35	41	37	31	34	33
	肝細胞腫(B)	0	0	1	2	1	0	1	0
	乳腺：	27	29	35	41	37	31	34	33
	線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維腺腫(B)	1	2	0	1	7	↑13	6	3
	腺癌(M)	0	1	0	1	1	0	0	4
	全身性/血液網内系：	27	31	35	41	37	31	34	32
	中皮腫(B)	0	2	3	2	0	0	0	0
	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	白血病(単核細胞)(M)	7	10	8	7	5	6	9	7
	卵巣：					37	31	34	33
	顆粒細胞腫瘍(B)					1	0	0	0
	脾臓：	27	31	35	41	37	31	34	33
	腺腫(腺房細胞)(B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	腺腫(島細胞)(B)	1	0	2	2	3	1	0	0
	上皮小体：	26	29	35	39	35	29	31	26
腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
下垂体：	27	31	35	41	37	31	34	33	
腺腫(B)	13	11	16	19	22	19	21	15	
癌(M)	0	0	1	0	1	1	0	0	
前立腺：	27	31	35	41					
腺腫(B)	0	0	0	1					
直腸：	24	31	33	39	37	31	33	32	
乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
唾液腺：	27	31	35	41	37	31	34	33	
腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
皮膚(フプロトコル)：	27	29	35	41	37	31	34	33	
毛嚢上皮腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	

B；良性，M；悪性，↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(続き) 表 11-2-b. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (主群・計画殺動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
主群・計画殺動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
主群・計画殺動物	頭蓋：	27	31	35	41	37	31	34	33
	軟骨腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	顆粒細胞腫瘍(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳頭腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	癌(扁平細胞)(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣：	27	31	35	41				
	腺腫(B)	1	0	0	0				
	間質細胞腫瘍(B)	27	30	34	39				
	間質細胞腫瘍(M)	0	0	0	1				
	腺癌(M)	0	1	0	0				
	甲状腺：	27	30	35	41	37	31	34	33
	腺腫(ろ胞)(B)	0	0	0	0	1	0	1	0
	腺腫(C細胞)(B)	2	6	2	1	2	6	1	3
	癌(ろ胞)(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	癌(C細胞)(M)	1	3	0	0	0	1	0	0
	膀胱：	27	31	35	41	37	31	34	33
	乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	1	0
	子宮：					37	31	34	33
	ポリープ(内膜/間質)(B)					9	11	11	9
	肉腫(内膜/間質)(M)					1	0	0	0
	陰核腺：					1	1	2	1
	腺腫(B)						1	1	
	包皮腺：	0	3	0	1				
	腺腫(B)		1						
	腺癌(M)				1				
	皮膚(耳)：	1	0	0	1	0	0	0	0
線維肉腫(M)	1								
皮膚(その他)：	3	5	3	7	8	2	3	2	
線維腫(B)	1	1		2	1				
角化棘細胞腫(B)		1							
脂肪腫(B)								1	
乳頭腫(B)	1	1			1				
基底細胞癌(M)			1	1			1		
悪性神経鞘腫(M)			1						
皮膚(尾)：	4	2	4	9	2	0	3	1	
線維肉腫(M)			1						

B；良性，M；悪性，(Fisherの直接確率計算法、申請者実施)

表 11-2-c. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (主群・全動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
群	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
主群・全動物	副腎：	50	50	50	49	50	50	50	50
	褐色細胞腫(B)	12	7	9	10	1	1	3	1
	褐色細胞腫(M)	0	1	2	1	0	0	0	0
	腺腫(B)	0	0	0	1	1	2	↑8	3
	脳：	50	50	50	49	50	50	50	50
	神経膠腫(B)	2	1	2	0	0	0	1	1
	盲腸：	50	50	50	50	50	50	50	50
	腺癌(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮頸部：					50	50	50	50
	平滑筋肉腫(M)					1	0	0	0
	精巣上体：	50	50	50	50				
	肉腫(M)	1	0	0	0				
	心臓：	50	50	49	50	50	50	50	50
	神経鞘腫(B)	0	2	1	1	0	0	0	0
	腎臓：	50	50	50	50	50	50	50	50
	癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓：	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞腫(B)	0	0	1	2	1	0	1	2
	肝細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺：	50	50	50	50	45	50	50	50
	癌(肺泡/気管支)(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節(腸間膜)：	50	49	50	50	50	50	50	50
血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
乳腺：	50	48	50	50	50	50	50	50	
線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
線維腺腫(B)	1	4	0	1	9	15	9	4	
腺癌(M)	0	1	0	1	1	0	0	4	
全身性/血液網内系：	50	50	50	50	50	50	50	49	
中皮腫(B)	2	2	5	2	0	0	0	0	
血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
白血病(単核細胞)(M)	15	21	13	12	10	18	17	16	
悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	0	1	0	0	
卵巣：					50	50	50	50	
顆粒細胞腫瘍(B)					1	0	0	0	
膵臓：	50	50	50	50	50	50	50	50	
腺腫(腺房細胞)(B)	2	0	0	0	0	0	0	0	
腺腫(島細胞)(B)	2	1	2	3	3	1	1	0	
上皮小体：	48	46	50	47	48	48	44	41	
腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	

B；良性，M；悪性，↓↑：p<0.05、↓▲：p<0.01 (Fisherの直接確率計算法、申請者実施)

(続き) 表 11-2-c. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (主群・全動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
主群・全動物	下垂体：	50	50	50	50	50	50	50	50
	腺腫(B)	20	17	20	23	27	30	33	23
	癌(M)	0	0	1	0	1	2	0	0
	前立腺：	50	50	50	50				
	腺腫(B)	0	0	0	1				
	直腸：	46	50	48	48	49	50	49	49
	乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	唾液腺：	49	50	50	50	50	50	50	50
	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚(プロトコル)：	50	48	50	50	50	50	50	50
	毛嚢上皮腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	頭蓋：	50	50	50	50	50	50	50	50
	軟骨腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	顆粒細胞腫瘍(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	歯牙腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳頭腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	癌(扁平細胞)(M)	3	1	2	1	0	0	0	0
	骨肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脊髄：	50	50	50	49	49	50	50	50
	神経膠腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣：	50	50	50	50				
	腺腫(B)	1	0	0	0				
	間質細胞腫瘍(B)	46	48	48	45				
	間質細胞腫瘍(M)	0	0	0	1				
	腺癌(M)	0	1	0	0				
	甲状腺：	49	49	50	50	50	50	50	50
	腺腫(ろ胞)(B)	0	0	0	0	1	0	1	0
	腺腫(C細胞)(B)	3	6	4	1	2	6	1	3
癌(ろ胞)(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
癌(C細胞)(M)	2	4	0	0	0	1	0	0	
膀胱：	50	50	50	50	50	50	50	50	
乳頭腫(B)	1	1	0	0	0	0	1	0	
子宮：					50	50	50	50	
ホリープ(内膜/間質)(B)					11	13	14	15	
肉腫(内膜/間質)(M)					2	0	0	0	
悪性神経鞘腫(M)					1	1	0	0	
陰核腺：					1	1	3	2	
腺腫(B)						1	2		
癌(扁平細胞)(M)								1	

B；良性，M；悪性，(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

(続き) 表 11-2-c. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (主群・全動物)

群	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
主群・全動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	腸間膜： 肉腫(M)	0	0	2 1	1	0	0	0	0
	包皮腺： 腺腫(B) 腺癌(M)	1 1	4 1	0	1				
	皮膚(耳)： 線維肉腫(M)	1 1	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚(その他)： 腺腫(B) 線維腫(B) 角化棘細胞腫(B) 脂肪腫(B) 乳頭腫(B) 基底細胞癌(M) 癌(扁平細胞)(M) 線維肉腫(M) 肉腫(M) 肉腫(組織球)(M) 悪性神経鞘腫(M)	6 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	9 2 1	5 1	7 2 1	11 1 1 1 1 1 1 1	5	4 1	7 1 1
	皮膚(尾)： 線維肉腫(M)	9	6	8 1	10	2	3	4	2
	膈： 悪性神経鞘腫(M)					0	1	1	2 1
	ジンバル腺： 癌(M)	1 1	0	1 1	1 1	0	0	2 2	0

B; 良性, M; 悪性, (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 11-3. 病理組織学的検査—腫瘍性病変の総数 (主群・全動物)

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	50	225	450	0	50	225	450
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数 良性	97	95	96	95	59	69	76	54
腫瘍数 悪性	28	33	25	21	17	23	23	23
腫瘍総数	125	128	121	116	76	92	99	77
担腫瘍動物数	50	50	50	50	46	48	47	46
腫瘍数 良性	50	49	50	49	39	43	41	43
腫瘍数 悪性	23	32	23	19	16	23	21	23
腫瘍数 良性及び悪性	23	31	23	18	9	↑18	15	↑20

↓↑ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

マウスに対する発がん性試験 (1)

毒性資料 No. 原体-25

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体の純度：90.4% (平均値；5 バッチ使用)

供試動物：CF1 マウス (BOR:CF1/W74 (SPF))、5~6 週齢 (投与開始時体重：雄 21~32g、雌 19~25 g)、1 群雌雄各 50 匹

投与期間：23 ヶ月 [1980年11月~1982年10月]

投与方法：検体を Wessalon S と混合して、50%プレミックス (49.7~51.0%) を作製し、このプレミックスに粉末飼料を加え、攪拌、混合し、0、50、200、800ppm の添加飼料を調製した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：試験期間中毎日 2 回 (休日は 1 回) 症状を観察した。

一般及び詳細観察において、投与期間中、雌雄各投与群共に検体投与に起因した所見は全く認められなかった。

試験 12、18 及び 23 ヶ月 (99 週) 時の死亡率を表 1 に示す。

表 1. 死亡率 (%)

投与量 (ppm)		0	50	200	800
6 ヶ月	雄	4	2	2	4
	雌	2	0	8	10
12 ヶ月	雄	14	14	12	16
	雌	4	2	↑ 20	↑ 18
18 ヶ月	雄	46	42	44	44
	雌	30	28	38	38
23 ヶ月	雄	80	78	82	88
	雌	52	60	↑ 74	68

↓ ↑ : p<0.05 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

雄においては死亡率に対する検体投与の明らかな影響はみられなかった。雌では投与 12 ヶ月時の 200 及び 800ppm 群、23 ヶ月時の 200ppm 群で統計学的有意な死亡率の増加はみられた。しかし、いずれも用量に依存した増加ではなく、また投与 18 ヶ月時には明らかな増加がみられなかったことから、投与に関連しない偶発的な変動と考えられた。

体 重：投与期間を通じて、すべての生存動物について毎週体重を測定した。

試験 6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月及び 24 ヶ月時の体重を表 2 に、また投与期間中の体重の推移を次図に示した。

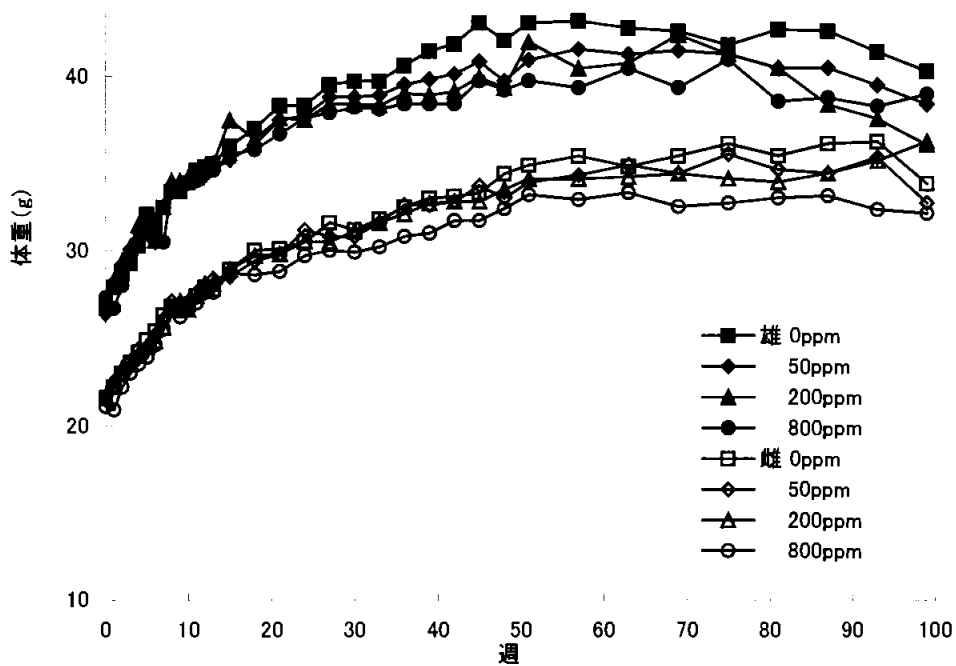
表 2. 体 重

性別	雄			雌		
	50	200	800	50	200	800
6 ヶ月						↓95
12 ヶ月			↓92			↓95
18 ヶ月			↓91			↓91
24 ヶ月						(95)

↓ ↑ : $p < 0.05$ 、↓↑ : $p < 0.01$ (Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

() : 統計学的有意ではないが参考として記載。



雌雄共 200ppm 以下の投与群では検体投与による体重への影響は観察されなかった。一方、800ppm 群では雌雄共にほぼ投与期間を通じて体重増加抑制が認められた。

摂餌量：すべての動物について、投与期間を通じて毎週測定した。

雌雄各投与群とも対照群とほぼ同等であり、検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は表3のとおりであった。

表3. 検体摂取量

投与量 (ppm)		50	200	800
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	11.6	45.8	194
	雌	15.3	63.0	260

血液学的検査：投与6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月及び最終の23ヵ月(99週)にすべての群について雌雄各10匹を選抜し、血液学的検査を実施した。血液は眼窩静脈叢から採取し、以下の項目を測定・検査した。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、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(WBC)、白血球分画(リンパ球:Lym%、分葉核好中球球:Seg%)、血小板数(PLT)、

対照群と比較して統計学的有意差を認めた項目について表4に示す。

表4-1. 血液学的検査

検査項目	測定(月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	200	800	50	200	800
RBC	12	↓92			↓94		↓91
	23		↓93				
Hb	12				↓96		
	23		↓93		↑111		
Ht	12		↓96		↓93		
	23	↓89					
MCV	6		↓98	↓96			
	12						↑104
MCH	12	↑106	↑107	↑105			↑106
	18	↓93					
MCHC	6		↑103	↑103			
	12	↑103	↑106	↑105	↑103	↑102	
	18	↓96					
	23	↑104					

↓↑: p<0.05、↓↑: p<0.01 (Mann-Whitney U検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

表 4-2. 血液学的検査(続き)

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
測定(月)		50	200	800	50	200	800
WBC	18		↓75				
	23			↓58			
Lym%	18				↑202	↑151	▲170
Seg%	18				↓85	↓91	▼89
PLT	12			↑121	▲136	↑124	↑116

↓↑ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Mann-Whitney U検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

赤血球系項目において各測定時において統計学的有意な変動を散見したが、用量に依存した変動ではない、あるいは一貫した所見として捉えられないことから、いずれも検体投与には関連しない偶発的な変化と考えられた。

23ヶ月時の雄800ppm群で統計学的有意なWBCの減少が観察された(3.9 GIGA/L)。しかし他の測定時には観察されず、また背景対照範囲(3.6~7.8 GIGA/L; 1982年)内にあることから、毒性学的意義は低いと考えられた。白血球分画では18ヶ月時の雌、PLTについては12ヶ月時の雌雄で統計学的に有意な変動を見たが、他の検査時に同様の変動がみられないこと、用量に依存した明らかな変動ではないことから検体に起因した変化とは考えられなかった。

血液生化学検査：投与開始6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月及び23ヶ月に各群雌雄各10匹を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、総ビリルビン(T. Bil)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Cre)、総コレステロール(T. Chol)

統計学的有意差の認められた項目を表5に示す。

表 5. 血液生化学的検査

検査項目	測定(月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	200	800	50	200	800
ALP	6	↑136	▲154	▲244			
	12	↑137		▲174			
	18		↑161	▲166		↑160	
	23		▼15				
ALT	6			↑131			
	12	▼65					
	18			▲178		↑166	
T. Bil	6				▼76		
	12				▼65	▼71	
	18	▲173	▲180				
BUN	6					↑129	
	18	↓76				↑114	
	23				▼77		
Cre	18	▼50	↓57				
	23	↓82	↓78				
T. Chol	6					↑119	↑121
	12		↓84				↑129
	23	↓73					

↓↑ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものを。

雄では ALP 活性の増加が統計学的有意に認められた。ただ最終の 23 ヶ月時には増加はみられず、また雌では 800ppm でもなんらの変化もみられなかったこと、さらに病理組織学的検査を含む他の検査で関連した変化がみられなかったことから、毒性影響とは捉えられなかった。また ALT 活性の増加が 6 及び 18 ヶ月時の雄 800ppm 群で統計学的有意にみられたが、他の検査時ではみられない、また肝臓の病理組織学的検査で特記すべき所見がみられなかったことから、ALP と同様に毒性影響とは捉えられなかった。その他の項目で雄にみられた統計学的有意な変動については用量に依存した変動ではなく、いずれも投与には関連しない偶発的なものと考えられた。

雌については T. Chol の統計学的有意な増加が 6 ヶ月時の 200ppm 以上、12 ヶ月時の 800ppm でみられた。しかし、それ以降の検査では有意な増加はみられていない、また肝臓の病理組織学的検査で特記すべき所見がみられなかったことから毒性影響とは捉えられなかった。その他の項目で雄にみられた統計学的有意な変動については用量に依存しておらず、いずれも検体投与には関連しない偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

骨と歯中のフッ素の測定：投与 23 ヶ月時に各群雌雄 5 匹の歯と骨中のフッ素量を分析した。

その結果、骨中の明らかなフッ素の増加は雌雄共に認められなかった。

臓器重量：投与最終の 23 ヶ月時にすべての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、最終体重から対体重比を算出した。

心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、精巣/卵巣

対照群と比較して統計学的有意差を認めた項目を表 6 に示す。

表 6. 臓器重量

臓器	項目	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	200	800	50	200	800
心臓	実重量				↓ 93		
肝臓	実重量		↓ 72				
脾臓	実重量					↑ 120	
	対体重比					↑ 117	
腎臓	対体重比	↓ 97	↑ 101				
卵巣	実重量				↑ 367		

↓ ↑ : p<0.05、↓◆ : p<0.01 /Mann-Whitney の U 検定

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものを。

雌雄共に統計学的有意な臓器重量の変動をみたが、いずれも用量に依存しておらず、検体投与に関連しない偶発的な変動と考えられた。

肉眼的病理検査：途中死亡・切迫屠殺動物並びすべての生存動物を対象として検査した。

雌雄マウス共に、検体に起因した肉眼的異常所見は認められなかった。

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 (Experimental Pathology Services AG にて実施)。

副腎、大動脈、眼、骨 (膝関節含む)、骨髄、脳、食道、精巣上部、心臓、腎臓、十二指腸、空腸、回腸、結腸、肝臓、肺、リンパ節、骨格筋、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊、脊髄、脾臓、胃、唾液腺、精巣、甲状腺、気管、膀胱、子宮、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

統計学的有意に出現頻度の増減がみられた非腫瘍性病変を表7に示した。

各組織で統計学的に有意な所見頻度の増減を散見した。しかしその多くが用量に依存した頻度の変動を示さず、検体投与との関連性はないと考えられた。また、高用量群で統計学的有意な頻度の増減をみたが、他の検査成績との関連が明らかではなく、いずれも毒性影響とは捉えられなかった。

なお、1993年にバイエル社毒性研究所においてすべてのマウスを対象に、脳（大脳、小脳及び脳幹）、脊髄、盲腸、直腸及び上皮小体について本試験で得られた標本を再検査している。その結果、雌雄いずれの投与群においても統計学的有意な頻度の増減は認められず、検体投与に関連した影響は観察されなかった。

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表8に示した。さらに腫瘍総数及び担腫瘍動物数を表9に要約した。

表8に示したように用量に依存して増加した腫瘍の発生は認められず、検体投与に関連した変化は認められなかった。また表9にみられるごとく雌雄共に腫瘍数の増加や担腫瘍動物数の増加は認められなかった。

本試験において認められた毒性影響を以下に要約した。

用量	雄	雌
800ppm	・体重増加抑制	・体重増加抑制
200ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

以上、シフルトリンのマウスに対する23ヶ月間飼料混入による発がん性試験において、800ppmでは雌雄共に体重増加抑制がみられた。しかし一般観察、死亡率、血液学的検査、さらに死後検査（剖検、臓器重量、病理組織学的検査）においては検体投与の影響は認められなかった。よって本試験における無毒性量は雌雄共に200ppm（雄：45.8mg/kg/日、雌：63.0mg/kg/日）と考えられた。また、本試験の結果から、検体のマウスに対する発がん性はないものと考えられた。

表 7-a. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変（死亡及び切迫殺動物）

性別	雄				雌				
	0	50	200	800	0	50	200	800	
投与量 (ppm)	0	50	200	800	0	50	200	800	
組織：検査動物数									
所見：所見動物数									
死亡・ 切迫 殺動物	心臓：	37	32	39	38	23	25	35	29
	心筋変性	14	↑21	↑25	11	6	10	11	9
	気管：	19	20	30	29	14	22	33	22
	円形細胞浸潤	4	3	4	13	6	3	10	3
	肺：	36	33	40	42	24	25	35	31
	肺胞浮腫	11	10	20	6	2	2	8	7
	顆粒球増多	4	1	↓0	2	2	4	1	1
	リンパ球増生	6	3	3	1	7	5	4	5
	胃：	29	27	36	40	23	24	31	30
	円形細胞浸潤	2	1	6	2	2	6	6	0
	粘膜過形成	0	0	0	3	4	2	1	3
	小囊腺拡張	0	1	0	3	3	4	1	3
	出血様びらん	3	4	2	8	3	2	2	10
	肝臓：	34	32	39	39	23	25	34	30
	炎症	3	1	5	5	6	2	3	5
	壊死	0	0	1	↑5	1	5	5	0
	脂肪変化	1	0	0	0	2	0	0	4
	リンパ球浸潤	4	7	5	1	5	7	7	5
	膵臓：	32	28	37	37	23	23	33	28
	リンパ球浸潤	2	5	8	1	6	9	8	3
	腎臓：	35	32	40	37	24	25	37	30
	糸球体のう胞	9	8	11	8	2	3	0	1
	尿細管変性	12	5	8	7	2	2	1	1
	間質線維化	7	8	↓1	7	4	0	1	1
	精巣上体：	35	33	40	40				
	円形細胞浸潤	11	↓1	8	↓3				
	精囊：	36	31	40	41				
	円形細胞浸潤	4	0	2	1				
	卵巢：					24	24	35	30
	のう胞					8	5	6	8
甲状腺：	32	30	38	35	24	24	34	29	
微小膿瘍	0	0	0	0	2	0	2	0	
副腎：	34	32	38	40	24	24	34	30	
セロイド細胞変性	1	0	0	3	12	18	16	12	
脾臓：	34	30	38	37	24	24	34	29	
赤血球増生	2	3	↑10	7	10	11	10	13	
萎縮様白脾髄	0	↑5	2	1	0	2	4	1	
ろ胞過形成	2	3	4	2	4	0	1	6	
顆粒球増生	5	1	4	5	3	↑9	5	4	

↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(続き) 表 7-a. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変 (死亡及び切迫殺動物)

性別	雄				雌				
	0	50	200	800	0	50	200	800	
死亡・切迫殺動物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	骨髄 (胸骨)：	32	29	36	30	18	25	33	29
	顆粒球造血増加	1	↑7	4	2	4	6	6	4
	リンパ節：	32	26	36	31	24	23	35	24
	過形成	12	7	↓5	↓4	11	13	13	14
	眼：	15	25	33	24	21	18	22	21
網膜萎縮	2	0	0	2	2	0	3	0	

↓↑ : p<0.05、↓▲ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 7-b. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変（最終計画殺動物）

性別	雄				雌				
	0	50	200	800	0	50	200	800	
投与量 (ppm)	0	50	200	800	0	50	200	800	
組織：検査動物数									
所見：所見動物数									
最終 計画 殺動物	心臓：	10	11	9	6	24	20	13	16
	心筋変性	6	10	8	1	8	↑13	6	8
	気管：	9	10	8	6	23	20	12	16
	円形細胞浸潤	3	2	4	3	16	8	6	8
	肺：	10	11	9	6	24	20	13	16
	顆粒球増多	1	1	0	0	0	1	0	0
	リンパ球増生	0	1	0	0	1	5	2	3
	胃：	9	11	9	6	24	20	13	16
	円形細胞浸潤	1	3	3	1	6	10	8	2
	粘膜過形成	1	4	2	1	11	7	5	5
	小囊腺拡張	1	▲8	3	1	7	6	7	2
	肝臓：	10	11	9	6	24	20	13	16
	炎症	1	0	2	0	9	7	4	4
	壊死	0	0	0	0	1	0	1	0
	脂肪変化	1	0	0	0	3	1	0	0
	リンパ球浸潤	1	4	0	0	1	▲8	4	2
	脾臓：	10	11	9	6	24	20	13	15
	リンパ球浸潤	0	3	0	0	4	3	3	2
	腎臓：	10	11	9	6	24	20	11	16
	糸球体のう胞	5	9	5	4	5	2	1	2
	尿細管変性	6	8	5	5	6	7	0	3
	間質線維化	0	0	0	0	1	0	0	0
	精巣上体：	10	11	9	6				
	円形細胞浸潤	4	5	1	1				
	精囊：	10	11	9	6				
	円形細胞浸潤	3	2	1	0				
	卵巣：					24	20	13	16
	のう胞					14	12	5	8
甲状腺：	10	11	9	6	24	20	13	16	
微小膿瘍	0	0	0	0	5	1	2	0	
副腎：	10	11	9	6	24	20	13	16	
セロイド細胞変性	1	1	0	0	18	↓8	9	7	
脾臓：	10	11	9	6	24	20	13	16	
赤血球増生	2	6	4	2	12	↑16	10	9	
萎縮様白脾髄	0	0	1	0	0	0	0	0	
ろ胞過形成	3	2	1	0	5	2	2	5	
顆粒球増生	0	1	1	0	0	↑4	0	1	

↓↑：p<0.05、◆▲：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(続き) 表 7-b. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変 (最終計画殺動物)

性別	雄				雌				
	0	50	200	800	0	50	200	800	
最終 計 画 殺 動 物	組織：検査動物数								
	所見：所見動物数								
	骨髓（胸骨）：	10	11	9	3	19	20	12	16
	顆粒球造血増加	0	0	0	0	2	1	0	0
	リンパ節：	10	11	9	6	24	20	13	15
	過形成	4	4	3	1	12	8	8	5
	眼：	8	11	8	6	22	19	13	16
	網膜萎縮	0	0	0	0	10	↓0	3	2

↓↑：p<0.05、↓◆：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 7-c. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変 (全動物)

性別	雄				雌			
	0	50	200	800	0	50	200	800
投与量 (ppm)								
組織：検査動物数								
所見：所見動物数								
心臓：	47	43	48	44	47	45	48	45
心筋変性	20	▲31	▲33	↓12	14	↑23	17	17
気管：	28	30	38	35	37	42	45	38
円形細胞浸潤	7	5	8	16	22	▼11	↓16	▼11
肺：	46	44	49	48	48	45	48	47
肺胞浮腫	11	10	20	6	2	2	↑8	7
顆粒球増多	5	2	↓0	2	2	5	1	1
リンパ球増生	6	4	3	↓1	8	10	6	8
胃：	38	38	45	46	47	44	44	46
円形細胞浸潤	3	4	9	3	8	↑16	14	↓2
粘膜過形成	1	4	2	4	15	9	↓6	8
小嚢腺拡張	1	▲9	3	4	10	10	8	5
出血様びらん	3	4	2	8	3	2	2	↑10
肝臓：	44	43	48	45	47	45	47	46
炎症	4	1	7	5	15	9	↓7	9
壊死	0	0	1	↑5	2	5	6	0
脂肪変化	2	0	0	0	5	1	↓0	4
リンパ球浸潤	5	11	5	1	6	↑15	11	7
全動物 脾臓：	42	39	46	43	47	43	46	43
リンパ球浸潤	2	↑8	8	1	10	12	11	5
腎臓：	45	43	49	43	48	45	48	46
糸球体のう胞	14	17	16	12	7	5	↓1	3
尿細管変性	18	13	13	12	8	9	↓1	4
間質線維化	7	8	↓1	7	5	↓0	1	1
精巣上体：	45	44	49	46				
円形細胞浸潤	15	↓6	9	▼4				
精囊：	46	42	49	47				
円形細胞浸潤	7	2	3	↓1				
卵巣：					48	44	48	46
のう胞					22	17	↓11	16
甲状腺：	42	41	47	41	48	44	47	45
微小膿瘍	0	0	0	0	7	↓1	4	▼0
副腎：	44	43	47	46	48	44	47	46
セロイド細胞変性	2	1	0	3	30	26	25	↓19
脾臓：	44	41	47	43	48	44	47	45
赤血球増生	4	9	↑14	9	22	27	20	22
萎縮様白脾髄	0	↑5	3	1	0	2	4	1
ろ胞過形成	5	5	5	2	9	↓2	3	11
顆粒球増生	5	2	5	5	3	▲13	5	5

↓ ↑ : p<0.05、▼ ▲ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(続き) 表 7-c. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変 (全動物)

性別	雄				雌				
	0	50	200	800	0	50	200	800	
投与量 (ppm)									
組織：検査動物数									
所見：所見動物数									
全動物	骨髓 (胸骨)：	42	40	45	33	37	45	45	45
	顆粒球造血増加	1	↑7	4	2	6	7	6	4
	リンパ節：	42	37	45	37	48	43	48	39
	過形成	16	11	↓8	↓5	23	21	21	19
	眼：	23	36	41	30	43	37	35	37
	網膜萎縮	2	0	0	2	12	↓0	6	↓2

↓ ↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 8-a. 病理組織学的検査—腫瘍性病変（途中死亡及び切迫殺動物）

性別	雄				雌			
	0	50	200	800	0	50	200	800
投与量 (ppm)	0	50	200	800	0	50	200	800
組織：検査動物数								
所見：所見動物数								
肺：	36	33	40	42	24	25	35	31
細気管支/肺胞腫瘍 (B)	4	4	6	4	4	2	3	3
細気管支/肺胞腫瘍 (M)	1	4	2	3	1	0	5	0
胃：	29	27	36	40	23	24	31	30
肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
回腸：	15	15	18	23	15	14	18	22
平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
結腸：	23	22	31	26	20	15	25	26
ポリープ (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓：	34	32	39	39	23	25	34	30
肝細胞腺腫 (B)	0	1	2	3	0	0	1	0
肝細胞癌 (M)	2	6	4	2	0	0	1	1
精巣：	36	31	40	41				
ライディッヒ細胞腫瘍 (B)	1	0	0	0				
子宮：					24	25	35	30
間質ポリープ (B)					0	1	3	0
間質肉腫 (M)					1	0	0	0
平滑筋腫 (B)					1	0	0	0
平滑筋肉腫 (M)					2	1	1	0
癌 (M)					0	0	1	0
下垂体：	32	25	33	33	20	23	31	22
腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	2	1
甲状腺：	32	30	38	35	24	24	34	29
腺腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	1
副腎：	34	32	38	40	24	24	34	30
皮質腫瘍(被膜内) (B)	0	2	2	1	0	0	0	0
皮質腫瘍(被膜外) (B)	2	1	2	1	0	1	1	0
褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
血液・リンパ系：	36	34	40	43	24	26	36	31
悪性リンパ腫 (M)	7	4	9	3	9	7	8	9
唾液腺：	32	30	40	37	23	24	34	30
平滑筋上皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺：	0	0	0	0	2	2	0	0
癌 (M)					2	2		
皮膚及び皮下織：	1	4	1	10	6	9	9	10
平滑筋肉腫 (M)						2	1	
癌 (M)							1	
多形性肉腫 (M)				1				
体腔：	1	0	1	1	1	0	2	3
平滑筋肉腫 (M)			1			2		

途中死亡・切迫殺動物

B；良性，M；悪性，(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 8-b. 病理組織学的検査—腫瘍性病変（最終計画殺動物）

性別	雄				雌				
	0	50	200	800	0	50	200	800	
投与量 (ppm)	0	50	200	800	0	50	200	800	
組織：検査動物数									
所見：所見動物数									
最終計画殺動物	肺：	10	11	9	6	24	20	13	16
	細気管支/肺胞腫瘍(B)	4	3	2	1	12	↓1	3	9
	細気管支/肺胞腫瘍(M)	1	2	1	0	1	2	0	0
	胃：	9	11	9	6	24	20	13	16
	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓：	10	11	9	6	24	20	13	16
	肝細胞腺腫(B)	0	1	1	1	3	2	3	0
	肝細胞癌(M)	4	4	1	2	2	1	0	2
	腎臓：	10	11	9	6	24	20	13	15
	尿管癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	卵巣：					24	20	13	16
	顆粒-卵胞膜細胞腫瘍(B)					3	1	2	2
	子宮：					24	20	13	16
	間質ポリープ(B)					0	1	0	1
	平滑筋腫(B)					1	0	0	0
	平滑筋肉腫(M)					0	0	0	1
	癌(M)					0	1	1	0
	下垂体：	8	8	9	6	24	18	12	15
	腺腫(B)	0	0	0	0	4	1	0	0
	甲状腺：	10	11	9	6	24	20	13	16
	腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	副腎：	10	11	9	6	24	20	13	16
	皮質腫瘍(被膜内)(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	皮質腫瘍(被膜外)(B)	2	1	0	1	1	0	0	0
	褐色細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血液・リンパ系：	10	11	9	6	24	20	13	16
	悪性リンパ腫(M)	0	1	0	0	3	4	2	3

B；良性，M；悪性，↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisherの直接確率計算法、申請者実施)

表 8-c. 病理組織学的検査—腫瘍性病変（全動物）

性別	雄				雌				
	0	50	200	800	0	50	200	800	
投与量 (ppm)	0	50	200	800	0	50	200	800	
組織：検査動物数									
所見：所見動物数									
全動物	肺：	46	41	49	48	48	45	48	47
	細気管支/肺胞腫瘍(B)	8	7	8	5	14	↓3	↓6	12
	細気管支/肺胞腫瘍(M)	2	6	3	3	2	2	5	0
	胃：	38	38	45	46	47	44	44	46
	肉腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	0
	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	回腸：	25	26	27	29	39	34	31	38
	平滑筋肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	結腸：	33	33	40	32	44	35	38	42
	ポリープ(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓：	44	43	48	45	47	45	47	46
	肝細胞腺腫(B)	0	2	3	4	3	2	4	0
	肝細胞癌(M)	6	10	5	4	2	1	1	3
	腎臓：	45	43	49	43	48	45	48	46
	尿細管癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣：	46	42	49	47				
	ライディット細胞腫瘍(B)	1	0	0	0				
	卵巣：					48	44	48	46
	顆粒-卵胞膜細胞腫瘍(B)					3	1	2	2
	子宮：					48	45	48	46
	間質ポリープ(B)					0	2	3	1
	間質肉腫(M)					1	0	0	0
	平滑筋腫(B)					2	0	0	0
	平滑筋肉腫(M)					2	1	1	1
	癌(M)					0	1	2	0
	下垂体：	40	33	42	39	44	41	43	37
	腺腫(B)	0	0	1	1	4	1	2	1
	甲状腺：	42	41	47	41	48	44	47	45
	腺腫(B)	1	0	0	1	1	0	0	2
	副腎：	44	43	47	46	48	44	47	46
皮質腫瘍(被膜内)(B)	0	2	2	1	0	1	0	0	
皮質腫瘍(被膜外)(B)	4	2	2	2	1	1	1	0	
褐色細胞腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	0	
血液・リンパ系：	47	45	49	49	48	46	49	47	
悪性リンパ腫(M)	7	5	9	3	12	11	10	12	

B；良性，M；悪性，↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(続き) 表 8-c. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (全動物)

性別	雄				雌				
	0	50	200	800	0	50	200	800	
投与量 (ppm)	0	50	200	800	0	50	200	800	
組織：検査動物数									
所見：所見動物数									
全動物	唾液腺：	42	41	49	43	47	44	47	45
	平滑筋上皮腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	乳腺：	0	0	0	0	2	2	0	0
	癌(M)					2	2		
	皮膚及び皮下織：	1	4	1	10	7	9	9	10
	平滑筋肉腫(M)						2	1	
	癌(M)							1	
	多形性肉腫(M)				1				
	体腔：	1	0	1	1	1	1	4	4
	平滑筋肉腫(M)			1				2	

B；良性，M；悪性，(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

表 9. 病理組織学的検査—腫瘍性病変の総数 (全動物)

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	50	200	800	0	50	200	800
検査動物数	47	45	49	49	48	46	49	47
腫瘍数								
良性	14	14	16	15	29	11	18	18
悪性	16	21	19	12	21	21	25	16
腫瘍総数	30	35	35	27	50	32	43	34
担腫瘍動物数	24	25	25	22	33	25	26	25
担腫瘍動物数								
良性	14	13	15	12	20	↓9	13	17
悪性	15	19	16	12	18	19	21	15
良性及び悪性	5	7	6	2	5	3	8	7

↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

マウスに対する発がん性試験 (2)

毒性資料 No. 原体-26

試験機関：

報告書作成年：1998 年 [GLP 対応]

検体の純度：94.7% (平均値；3 バッチ使用)

供試動物：CD-1 マウス (Charles River Research Lab.)、約 8 週齢 (投与開始時体重：雄 21~35g、雌 16~29g)、1 群雌雄各 50 匹 (他に各群につき 6 匹の代替動物を設定。投与開始 1 ヶ月以内に検体投与に起因せず死亡あるいは疾病動物を補完した。結果として計 39 匹が代替された。)

投与期間：18 ヶ月 [1995 年 11 月~1997 年 4 月]

投与方法：検体をアセトンとコーン油でプレミックスし、それに粉末飼料を加え、攪拌、混合して、0、200、750 及び 1400ppm/1600ppm (雄/雌) の添加飼料を調製した。飼料調製は週 1 回の割合で実施した。

用量設定の根拠：先に実施したマウスを用いた 2 年間発がん性試験 (毒性資料 No. 原体-25、0-50-200-800ppm) 及び 6 週間混餌投与による用量設定試験 (0-1200-1600-2000ppm) の結果を考慮して設定した。発がん性試験では雌雄 800ppm で体重増加抑制のほかには供試した用量範囲で検体による明確な影響は認められなかった。6 週間用量設定試験では 1200、1600 及び 2000ppm 群雌雄で体重への影響、2000ppm 群雌雄で死亡率の増加が認められた。ゆえに雄では 1400ppm、雌では 1600ppm が最大耐量と推定し、これを最高用量とした。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：試験期間中毎日 2 回 (週末、休日は 1 回)、生死及び一般症状を観察した。また触診を含む詳細な検査を試験期間を通じて毎週実施した。

1400ppm 群雄及び 1600ppm 群雌で粗毛の発生頻度が対照群に比べ増加した。また 1600ppm 群雌で円背位 (体をまるめた姿勢)、痂皮及び発赤の頻度が増加した。痂皮および発赤の多くは耳介に認められた。

750ppm および 1400ppm 群雄及び 1600ppm 群雌ではけいれんの発生頻度が対照群に比べ統計学的有意に減少した。原因は不明だが毒性影響とは捉えられなかった。

[申請者註：粗毛は 200ppm 群雄でも対照群に比べ統計学的有意に増加したが、750ppm 群では有意な変化は認められず、明らかな用量に依存した頻度の増加がみられなかったことから投与の影響とは判断しなかった。]

試験 12 及び 18 ヶ月 (最終 78 週) 時の死亡率を表 2 に示す。

18 ヶ月時で 750ppm 以上の投与群で雌雄共に死亡率の増加傾向が窺われたが、

統計学的に有意ではなく用量に明らかに依存した増加ではないことから検体投与に関連しない偶発的な変動と判断した。

表 1. 一般症状

性別	雄				雌			
	0	200	750	1400	0	200	750	1600
投与量 (ppm)	0	200	750	1400	0	200	750	1600
所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
粗毛	9	↑18	16	↑30	9	5	7	↑20
円背位	0	1	1	0	0	3	0	↑5
発赤(主に耳介)	4	1	2	4	0	2	1	↑5
痂皮(主に耳介)	16	16	22	20	2	7	7	↑22
けいれん	24	21	↓13	↓11	11	9	5	↓1

↓ ↑ : p<0.05 (Fisher の直接確率計算法)

試験 12 及び 18 ヶ月 (最終 78 週) 時の死亡率を表 2 に示す。

表 2. 死亡率 (%)

投与量 (ppm)		0	200	750	1400/1600
12 ヶ月	雄	0	0	2	4
	雌	2	0	6	6
18 ヶ月	雄	8	7	18	16
	雌	16	12	22	28

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

体 重 : 投与期間を通じて、すべての生存動物について毎週体重を測定した。

投与 3、6、12 及び 18 ヶ月時の体重を表 3 に、また投与期間中の体重の推移を次図に示した。

750ppm 以上の雄で投与期間を通じ、統計学的有意に対照群に比し低い体重を示した。また雌では投与 3 ヶ月で 1600ppm、6 ヶ月で 750ppm 以上、12 ヶ月以降は 200ppm を含むすべての投与群で対照群と比較して統計学的有意な低体重が観察された。また投与期間の平均体重増加量は雄の 750 及び 1400ppm 群で対照の 4%及び 9%減、雌の 200、750、1600ppm 群で各々対照の 4%、7%、15%減であった。

[申請者註 : 報告書ではとくに言及されていないが、上記の結果から平均体重の減少が 5%未満である雄の 750ppm、雌の 200ppm については毒性影響とは捉えなかった。]

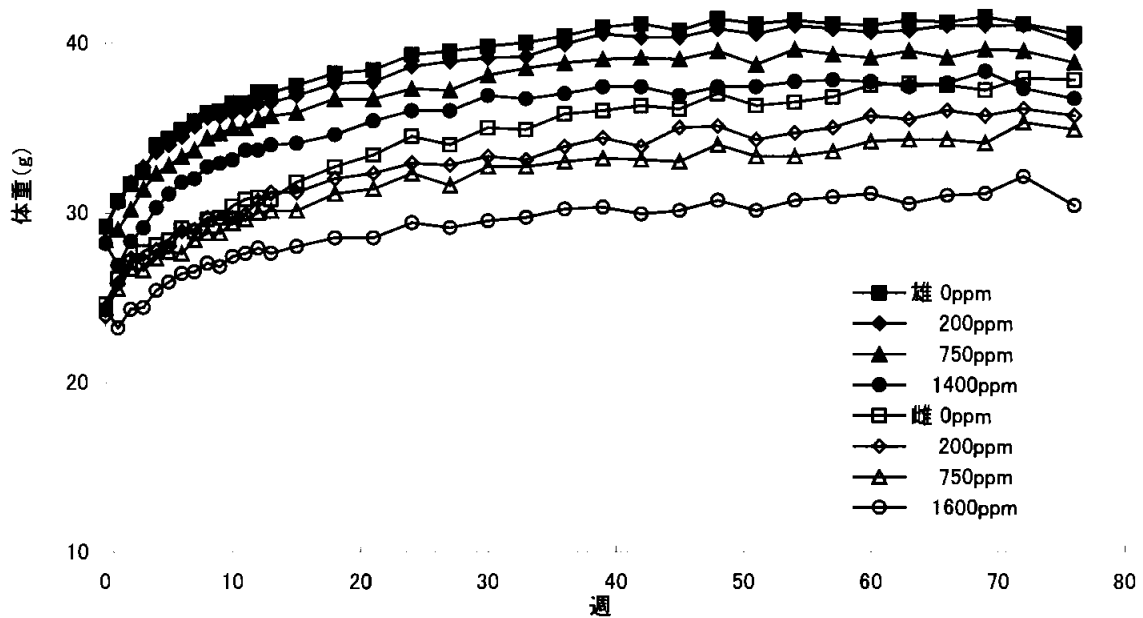
表 3. 体重

性別	雄			雌		
	200	750	1400	200	750	1600
3ヶ月		↓96	↓92			↓90
6ヶ月		↓95	↓91		↓94	↓87
12ヶ月		↓94	↓90	↓94	↓91	↓81
18ヶ月		↓96	↓91	↓94	↓92	↓80
平均*		96	91	96	93	85

↓↑ : p<0.05 (Dunnett または Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

* : 統計処理せず



摂餌量：すべての動物について、投与期間を通じて毎週測定した。

投与 4 週、3、6、12 及び 18 ヶ月時の摂餌量(動物当たり)を表 4 に示した。

表 4. 摂餌量

性別	雄			雌		
	200	750	1400	200	750	1600
4 週		↓89	↓91		↓92	↓86
3ヶ月		↓93				
6ヶ月						
12ヶ月						↓91
18ヶ月				↓91	↓90	↓89

↓↑ : p<0.05 (Dunnett または Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

雌雄各投与群とも対照群とほぼ同等であり、検体投与による毒性影響は認められなかった。

(申請者註:750ppm以上の雌雄における摂餌量が投与開始4週で統計学的有意に低下した。投与によるものと考えられるが、投与初期の変動でありまた単発的であったこと、またその以降、用量に依存した明らかな減少がみられなかったことから毒性影響とは捉えなかった。)

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は表5のとおりであった。

表5. 検体摂取量

投与量 (ppm)		200	750	1400/1600
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	31.9	115	233
	雌	38.4	141	310

血液学的検査：投与12ヶ月及び最終の18ヶ月時にすべての群について雌雄各10匹を選抜し、血液学的検査を実施した。血液は眼窩静脈叢から採取し、以下の項目を測定・検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、ヘモグロビン分布幅(HDW)、白血球数(WBC)、白血球分画(好酸球:Eos%、単球:Mon%)、血小板数、赤血球形態、網状赤血球、ハインツ小体

対照群と比較して統計学的有意差を認めた項目について表6に示す。

表6. 血液学的検査

検査項目	測定(月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	750	1400	200	750	1600
MCH	18			↓94			
MCHC	12		↓97				
	18			↓96			
WBC	18				↓58	↓60	
HDW	18				↓91	↓95	
Eos%	18						↑200
Mon%	18			↑136		↑158	

↓↑: p<0.05 (Dunnett または Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

12ヶ月目検査において750ppm群雄でMCHCが対照群に比べ統計学的有意に減少したが、用量に依存した変動がみられず他に関連する変化を伴わなかったことから投与の影響とは考えられなかった。

18ヶ月目検査においては1400ppm群雄でMCH及びMCHC、200及び750ppm群雌でWBCおよびHDWの値が対照群に比べ統計学的有意に減少し、1400ppm群雄のMono%、750ppm群雌のMon%および1600ppm群雌のEos%の値が対照群に比べ統計学的有意に上昇した。しかし、これらの変化は用量に依存しない、あるいは他の検査結果との関連が全くみられないことから投与には関連しない偶発的変動と考えられた。

臓器重量：投与最終の18ヵ月時にすべての生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、最終体重から対体重比を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、精巣/卵巣

対照群と比較して統計学的有意差を認めた項目を表7に示す。

表7. 臓器重量

臓器	項目	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		200	750	1400	200	750	1600
最終体重			(96)	↓91	↓93	↓91	↓82
脳	実重量						↓97
	対体重比			↑108	↑107	↑110	↑119
心臓	実重量						↓85
	対体重比		↑108	↑110			
腎臓	対体重比			↑107		↑103	↑107
肝臓	実重量				↓91		↓89
	対体重比			↑104			↑110
肺	対体重比					↑108	↑108
脾臓	実重量			↓73	↓74		↓62
精巣	対体重比		↑111	↑111			
卵巣	実重量				(131)	(112)	↓75
	対体重比				(147)	(127)	↓84

↓↑ : p<0.05 (Dunnett または Mann-Whitney U 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

() : 統計学的有意ではないが参考として記載。

1400ppm群雄および全投与群雌の最終体重が対照群に比べ統計学的有意に減少し投与の影響と考えられた。

750ppm以上の投与群雄および全投与群雌で脳、心臓、腎臓、肝臓、肺及び精巣で対照群に比べ実重量の減少及び/または対体重比の増加が認められた。これらの変化は最終体重に伴う変動と考えられた

1600ppm 群雌で卵巣の実重量および対体重比が対照群に比べ低下した。しかし 750ppm 以下の用量では実重量、対体重比とも対照群に比べ増加傾向を示しており、用量との関連性が明らかではなく、また病理組織学的検査において関連した所見がみられなかったことから投与の影響ではないと判断した。

[申請者註：雌 200ppm で最終体重の統計学的有意な減少がみられたが、体重の項で記載したように、投与期間の平均体重が 5%未満であったことから最終体重の変動は毒性影響とみなさなかつた。]

肉眼的病理検査：途中死亡・切迫屠殺動物並びすべての生存動物を対象として検査した。統計学的有意に認めた所見を表 8 に示す。

表 8. 肉眼的病理検査

性別	雄				雌			
	0	200	750	1400	0	200	750	1600
投与量 (ppm)	0	200	750	1400	0	200	750	1600
所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
粗毛	7	12	13	↑22	8	6	7	16
痂皮(耳介皮膚)	5	8	11	12	1	6	2	↑13
腹側部の汚れ	0	1	2	↑7	4	4	1	3

↓ ↑ : p<0.05 (Fisher 直接確率計算法)

750ppm 以上の投与群雄および 1600ppm 群雌で耳介皮膚の痂皮形成、1400ppm 群雄および 1600ppm 群雌で粗毛、1400ppm 群雄で腹側部の汚れの発生頻度が対照群に比べ増加または増加傾向を示した。

その他では投与に関連したと思われる肉眼的異常所見は観察されなかつた。

病理組織学的検査：以下の臓器／組織を採取した。

皮膚、乳腺、骨格（大腿骨、肋骨/軟骨接合部、胸骨）、関節（大腿/脛）、筋肉、頭蓋骨、肺、咽頭、気管、心臓、大動脈、脾臓、骨髄、リンパ節（頸部、腸間膜）、胸腺、肝臓、盲腸、結腸、食道、胆嚢、膵臓、直腸、唾液腺、小腸（十二指腸、回腸、空腸）、胃、腎臓、卵巣、精巣、子宮頸部、陰核腺、精巣上体、包皮腺、前立腺、精囊、膀胱、子宮、膣、副甲状腺、下垂体、甲状腺、脳（小脳、大脳-中脳、脳髄/脳橋）、視神経、坐骨神経、脊髄（頸部、腰部、胸部）、外涙腺、眼、ハーダー腺、ジンバル腺、肉眼的異常部位、個体識別部位（尾の刺青）

個体識別部位、膣、ジンバル腺、外涙腺、陰核腺、包皮腺を除く全ての組織について病理スライドを作成し、H&E 染色を施し顕微鏡検査を実施した。

[非腫瘍性病変]

統計学的有意に出現頻度の増減がみられた非腫瘍性病変を表 9 に示した。

投与に関連した所見として、750ppm 以上の投与群雄および 1600ppm 群雌で、表皮肥厚、慢性炎症(活性型)、組織屑、潰瘍、出血、角化亢進及び/または壊死等の頻度が増加した。耳介皮膚は肉眼的異常部位として検査したものであり、肉眼的所見がみられなかった動物について光顕所見も認められなかったと仮定しての統計学的解析(Fisher 直接確率計算法)では上記のいくつかの所見で頻度の有意な増加が認められた。

その他に認められた統計学的有意な所見頻度の増減については、用量に依存した変動がみられない、あるいは所見頻度の減少であり毒性的意義が乏しいとの理由から、いずれも検体投与による毒性影響とは捉えられなかった。

[腫瘍性所見]

認められたすべての腫瘍性病変を表 10 に示した。さらに腫瘍総数及び担腫瘍動物数を表 11 に要約した。

表 10 に示したように用量に依存して増加した腫瘍の発生は認められず、検体投与に関連した変化は認められなかった。また表 11 にみられるように雌雄共に腫瘍数の増加や担腫瘍動物数の増加は認められなかった。

[申請者註：申請者実施による統計処理の結果、750ppm 以上の雄で担腫瘍動物数の減少が統計学的有意に観察された。しかし用量に依存した変動はみられず、検体投与に関連しない偶発的なものと考えられた。]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

本試験において認められた毒性影響を以下に要約した。

用量	雄	雌
1400ppm(雄) 1600ppm(雌)	<ul style="list-style-type: none">・一般観察：粗毛・体重増加抑制・剖検：粗毛、腹側部の汚れ	<ul style="list-style-type: none">・一般観察：粗毛、円背位、発赤・痂皮(主に耳介)・剖検：粗毛、耳介皮膚病変(痂皮)・病理：耳介皮膚病変(炎症等)
750ppm 以上	<ul style="list-style-type: none">・剖検：耳介皮膚病変(痂皮)・病理：耳介皮膚病変(炎症等)	<ul style="list-style-type: none">・体重増加抑制
200ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

以上、シフルトリンのマウスに対する 18 ヶ月間飼料混入による発がん性試験において、雄の 1400ppm では約 10%減の体重増加抑制がみられ最大耐量(MTD)に達していると考えられた。また雌の 1600ppm では約 15%減の体重増加抑制を示し MTD を超える毒性影響がみられた。しかし雌雄共に発がん性を示唆する腫瘍頻度の増加は全く認められず、検体のマウスに対する発がん性はないものと考えられた。

[申請者註：報告書には言及されていないが、上表の結果から本試験における無毒性量は、雌雄共に 200ppm(雄 31.9mg/kg/日、雌 38.4mg/kg/日)と推察される。]

表 9-a. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変（死亡及び切迫殺動物）

性別	雄				雌			
	0	200	750	1400	0	200	750	1600
組織：検査動物数								
所見：所見動物数								
脳：	3	4	9	7	8	6	10	14
鉍質沈着	2	0	3	1	2	1	2	0
空胞化	1	0	1	0	0	0	1	1
肝臓：	4	4	9	7	8	6	11	14
アミロイド沈着	0	1	↑6	2	0	1	0	4
小肉芽	1	1	1	1	0	1	3	3
肺：	4	4	9	8	8	6	11	14
うっ血	0	1	3	4	0	1	1	1
卵巣：					7	6	11	14
のう胞					3	4	5	5
上皮小体：	4	3	9	7	8	6	10	14
アミロイド沈着	0	1	3	1	0	1	1	3
唾液腺：	4	4	9	8	8	6	11	14
リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	2	0
頭蓋：	4	4	9	8	8	6	11	14
のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0
胃：	4	4	9	8	8	6	11	14
のう胞	0	0	0	0	0	0	0	1
脊髄：	4	4	9	8	8	6	11	14
軸索変性	0	0	0	0	0	0	1	0
胸腺：	4	2	6	7	8	6	10	12
リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	1	0
甲状腺：	4	4	9	8	8	6	11	14
のう胞性ろ胞	1	2	2	1	2	0	2	2
子宮：					8	6	11	14
ろ胞過形成					4	4	5	3
拡張					2	1	1	0
耳介皮膚#：	0(4)	0(4)	5(9)	2(8)	0(8)	0(6)	1(11)	4(14)
表皮肥厚			5	1			1	4
慢性炎症(活性型)			3	1				2
炎症(全タイプ計)			3	2				3
組織層			4	2				2
潰瘍			3	1				
角化亢進							1	
出血			1					

死亡・切迫殺動物

↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

#：耳介皮膚の所見については検査しなかった動物は所見なしとみなして統計処理を実施。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 9-b. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変（最終計画殺動物）

性別	雄				雌			
	0	200	750	1400	0	200	750	1600
投与量 (ppm)								
組織：検査動物数								
所見：所見動物数								
骨髓：	46	46	41	42	42	44	39	36
色素沈着	0	0	0	1	0	0	↑5	0
脳：	46	46	41	42	42	44	39	36
鉍質沈着	9	17	↑17	14	7	10	7	5
空胞化	0	1	0	3	15	↓6	9	↓6
肝臓：	46	46	41	42	42	44	39	36
アミロイド沈着	1	3	2	0	1	0	1	1
小肉芽	29	28	19	19	29	29	20	↓15
肺：	46	46	41	41	42	43	39	36
うっ血	0	1	2	1	0	0	1	0
卵巣：					42	44	39	36
のう胞					32	28	24	21
上皮小体：	45	42	39	37	39	42	38	35
アミロイド沈着	1	1	0	0	0	0	4	1
唾液腺：	46	45	41	42	42	44	39	36
リンパ球浸潤	1	2	↑6	2	10	↓3	11	4
頭蓋：	46	46	41	42	42	44	39	36
のう胞	6	5	5	↓0	6	↓0	↓0	1
胃：	46	46	41	41	42	44	39	36
のう胞	9	10	7	10	10	5	5	↓2
脊髄：	46	46	41	42	42	44	39	36
軸索変性	5	↓0	1	↓0	0	2	0	0
胸腺：	46	43	40	40	39	44	38	36
リンパ球浸潤	8	5	7	↓1	15	15	12	12
リンパ球過形成	1	0	0	0	6	↓1	1	3
甲状腺：	46	46	41	42	42	44	39	36
のう胞性ろ胞	14	13	16	18	16	15	10	↓6
子宮：					42	44	39	35
ろ胞過形成					37	35	35	29
拡張					6	↓0	2	1
耳介皮膚#：	10(46)	13(46)	12(41)	16(42)	2(42)	6(44)	3(39)	12(36)
表皮肥厚	9	13	11	↑16	2	5	3	↑12
慢性炎症(活性型)	4	5	8	9	1	2	2	↑6
炎症(全タイプ計)	6	6	10	↑14	1	2	3	↑6
組織屑	4	3	9	9	2	3	2	↑6
潰瘍	5	4	9	10	1	2	2	5
角化亢進			1		1			4
出血				1				4
壊死				2				2

↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

#：耳介皮膚の所見については検査しなかった動物は所見なしとみなして統計処理を実施。

表 9. 病理組織学的検査—主な非腫瘍性病変 (全動物)

性別	雄				雌					
	0	200	750	1400	0	200	750	1600		
投与量 (ppm)	0	200	750	1400	0	200	750	1600		
組織：検査動物数										
所見：所見動物数										
全動物	骨髄：	50	50	50	50	50	50	50		
	色素沈着	0	0	0	1	0	0	↑5	0	
	脳：	49	50	50	49	50	50	49	50	
		鉍質沈着	11	17	↑20	15	9	11	9	5
		空胞化	1	1	1	3	15	↓6	10	↓7
	肝臓：	50	50	50	49	50	50	50	50	
		アミロイド沈着	1	4	↑8	2	1	1	1	5
		小肉芽	30	29	20	↓20	29	30	23	↓18
	肺：	50	50	50	49	50	49	50	50	
		うっ血	0	2	↑5	↑5	0	1	2	1
	卵巣：					49	50	50	50	
		のう胞				35	32	29	↓26	
	上皮小体：	49	45	48	44	47	48	48	49	
		アミロイド沈着	1	2	3	1	0	1	5	4
	唾液腺：	50	49	50	50	50	50	50	50	
		リンパ球浸潤	1	2	6	2	10	↓3	13	4
	頭蓋：	50	50	50	50	50	50	50	50	
		のう胞	6	5	6	↓0	6	↓0	↓0	1
	胃：	50	50	50	49	50	50	50	50	
		のう胞	9	10	7	10	10	5	5	↓3
	脊髄：	50	50	50	50	50	50	50	50	
		軸索変性	5	↓0	1	↓0	0	2	1	0
	胸腺：	50	45	46	47	47	50	48	48	
		リンパ球浸潤	9	5	7	↓1	15	15	13	12
		リンパ球過形成	1	0	0	0	6	↓1	1	3
	甲状腺：	50	50	50	50	50	50	50	50	
		のう胞性ろ胞	15	15	18	19	18	15	12	↓8
	子宮：					50	50	50	49	
ろ胞過形成					41	39	40	↓32		
拡張					8	↓1	3	↓1		
耳介皮膚#：	10(50)	13(50)	17(50)	18(50)	2(50)	6(50)	4(50)	16(50)		
	表皮肥厚	9	13	16	17	2	5	4	↑16	
	慢性炎症(活性型)	4	5	↑11	10	1	2	2	↑8	
	炎症(全タイプ計)	6	6	13	↑16	1	2	3	↑9	
	組織層	4	3	↑13	↑11	2	3	2	↑8	
	潰瘍	5	4	12	11	1	2	2	5	
	角化亢進			1		1		1	4	
	出血			1	1				4	
	壊死				2				2	

↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisherの直接確率計算法、申請者実施)

#：耳介皮膚の所見については検査しなかった動物は所見なしとみなして統計処理を実施。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 10-a. 病理組織学的検査—腫瘍性病変（途中死亡及び切迫殺動物）

性別	雄				雌				
	0	200	750	1400	0	200	750	1600	
投与量 (ppm)	0	200	750	1400	0	200	750	1600	
組織：検査動物数									
所見：所見動物数									
途中死亡・切迫殺動物	ハーダー氏腺：	4	4	9	8	8	6	11	14
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺：	4	4	9	8	8	6	11	14
	肺泡/細気管支腺腫 (B)	0	1	0	0	0	1	0	1
	肺泡/細気管支腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	甲状腺：	4	4	9	8	8	6	11	14
	ろ胞上皮腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	C-細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	子宮：					8	6	11	14
	間質ポリープ (B)					1	0	1	0
	全身腫瘍：	4	4	9	8	8	6	11	14
	血管肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	1	0
	白血病 (顆粒球性) (M)	1	0	1	0	1	0	1	0
	悪性リンパ腫 (M)	0	1	0	0	2	0	3	1
	肉腫 (組織球性) (M)	0	1	0	0	1	1	1	1
筋肉：							2		
神経鞘腫 (M)							1		

B；良性，M；悪性，Fisher の直接確率計算法、申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 10-b. 病理組織学的検査－腫瘍性病変（最終計画殺動物）

性別	雄				雌			
	0	200	750	1400	0	200	750	1600
投与量 (ppm)	0	200	750	1400	0	200	750	1600
組織：検査動物数								
所見：所見動物数								
副腎：	46	46	41	42	42	44	39	36
腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	1
腺腫(皮質)(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮頸部：					42	44	38	34
平滑筋腫(B)					0	0	0	1
平滑筋肉腫(M)					0	0	1	0
ハーダー氏腺：	46	46	40	42	42	44	39	36
腺腫(B)	3	1	2	1	1	0	0	0
腎臓：	46	46	41	42	42	44	39	36
脂肪腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
肝臓：	46	46	41	42	42	44	39	36
肝細胞腺腫(B)	4	3	1	1	0	1	0	0
肝細胞癌(M)	1	2	0	1	1	0	0	0
血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
肺：	46	46	41	41	42	43	39	36
肺泡/細気管支腺腫(B)	8	3	2	6	2	3	6	3
リンパ節(頸部)：	46	45	41	42	42	44	39	36
肉腫(骨原発性)(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
乳腺：	46	46	41	42	42	44	39	36
腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
前立腺：	46	46	41	42				
血管腫(B)	0	0	1	0				
直腸：	46	46	41	42	40	43	39	35
腫瘍性ポリープ(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
頭蓋：	46	46	41	42	42	44	39	36
線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
肉腫(骨原発性)(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
小腸：	46	46	41	42	42	44	39	36
腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
脾臓：	46	46	41	42	42	44	39	36
血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
胃：	46	46	41	41	42	44	39	36
腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣：	46	46	41	42				
のう胞腺腫(B)	0	1	0	0				
間質細胞腫瘍(B)	0	2	0	0				
甲状腺：	46	46	41	42	42	44	39	36
ろ胞上皮腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
子宮：					42	44	39	35
間質ポリープ(B)					0	1	1	0
平滑筋腫(B)					1	1	1	1

B；良性，M；悪性，Fisher の直接確率計算法、申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(続き) 表 10-b. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (最終計画殺動物)

性別	雄				雌				
	0	200	750	1400	0	200	750	1600	
投与量 (ppm)									
組織：検査動物数									
所見：所見動物数									
最終 計画 殺 動物	全身腫瘍：	46	46	41	42	42	44	39	36
	血管肉腫(M)	1	0	1	0	0	1	1	1
	白血病(顆粒球性)(M)	1	2	0	0	0	0	0	1
	悪性リンパ腫(M)	1	2	2	2	6	8	8	2
	肉腫(組織球性)(M)	1	0	0	0	1	0	1	0
	皮膚(他)：		7						
	血管腫(B)		1						
	皮膚(耳介)：	10	13	12	16	2	5	4	16
	肥満細胞腫瘍(B)				1				
	皮膚(後肢)：						2		
骨肉腫(M)						1			

B；良性，M；悪性，Fisher の直接確率計算法、申請者実施

表 10-c. 病理組織学的検査—腫瘍性病変（全動物）

性別	雄				雌				
	0	200	750	1400	0	200	750	1600	
投与量 (ppm)	0	200	750	1400	0	200	750	1600	
組織：検査動物数									
所見：所見動物数									
全動物	副腎：	50	50	50	50	49	50	50	50
	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	1
	腺腫(皮質)(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮頸部：					50	50	49	48
	平滑筋腫(B)					0	0	0	1
	平滑筋肉腫(M)					0	0	1	0
	ハーダー氏腺：	50	50	49	50	50	50	50	50
	腺腫(B)	4	1	2	1	1	0	0	0
	腎臓：	50	50	50	50	50	50	50	50
	脂肪腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓：	50	50	50	49	50	50	50	50
	肝細胞腺腫(B)	4	3	1	1	0	1	0	0
	肝細胞癌(M)	1	2	0	1	1	0	0	0
	血管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺：	50	50	50	49	50	49	50	50
	肺泡/細気管支腺腫(B)	8	4	↓2	6	2	4	6	4
	肺泡/細気管支腺癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ節(頸部)：	50	49	50	50	50	50	50	50
	肉腫(骨原発性)(M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺：	50	50	50	50	50	50	50	50
	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	前立腺：	50	50	50	50				
	血管腫(B)	0	0	1	0				
	直腸：	50	50	50	49	47	49	49	49
	腫瘍性ポリープ(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	頭蓋：	50	50	50	50	50	50	50	50
	線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肉腫(骨原発性)(M)	0	1	0	0	0	0	0	0
小腸：	50	50	50	50	50	50	50	50	
腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
脾臓：	50	50	50	50	50	50	50	49	
血管腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
胃：	50	50	50	49	50	50	50	50	
腺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
精巣：	50	50	50	50					
のう胞腺腫(B)	0	1	0	0					
間質細胞腫瘍(B)	0	2	0	0					
甲状腺：	50	50	50	50	50	50	50	50	
ろ胞上皮腺腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0	
C-細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	

B；良性，M；悪性，↓↑：p<0.05、◆▲：p<0.01 (Fisherの直接確率計算法、申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(続き) 表 10. 病理組織学的検査—腫瘍性病変 (全動物)

性別	雄				雌			
	0	200	750	1400	0	200	750	1600
投与量 (ppm)								
組織：検査動物数								
所見：所見動物数								
全動物	子宮：				50	50	50	49
	間質ポリープ(B)				1	1	2	0
	平滑筋腫(B)				1	1	1	1
	全身腫瘍：	50	50	50	50	50	50	50
	血管肉腫(M)	2	0	1	1	0	1	1
	白血病(顆粒球性)(M)	2	2	1	0	1	0	1
	悪性リンパ腫(M)	1	3	2	2	8	8	11
	肉腫(組織球性)(M)	1	1	0	0	2	1	2
	筋肉：						3	
	神経鞘腫(M)						1	
	皮膚(他)：		9					
	血管腫(B)		1					
	皮膚(耳介)：	10	13	17	18	2	5	4
	肥満細胞腫瘍(B)				1			
皮膚(後肢)：	1		1			2		
骨肉腫(M)					1		1	

B；良性，M；悪性，Fisher の直接確率計算法、申請者実施

表 11. 病理組織学的検査—腫瘍性病変の総数 (全動物)

性別	雄				雌			
	0	200	750	1400	0	200	750	1600
投与量 (ppm)								
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数								
良性	17	15	7	10	7	8	9	9
悪性	9	9	4	4	13	13	19	6
腫瘍総数	26	24	11	14	20	21	28	15
担腫瘍動物数	22	18	↓10	↓12	17	16	23	14
担腫瘍動物数								
良性	16	14	↓7	9	7	6	9	8
悪性	9	9	4	4	10	13	18	6
良性及び悪性	3	5	1	1	0	3	4	0

↓↑：p<0.05、↓↑：p<0.01 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

イヌに対する慢性毒性試験 (1)

毒性資料 No. 原体-27

試験機関 :

報告書作成年 : 1983 年

検体の純度 : 90.4% (使用した 5 バッチの平均)

供試動物 : ビーグル犬、22~30 週齢 (投与開始時体重 雄 7.3~9.9kg、雌 7.3~9.6kg)、
1 群雌雄各 6 匹

投与期間 : 12 ヶ月 [1982 年 1 月~1983 年 1 月]

投与方法 : 検体を Wessalon S と混合して、50%プレミックス (分析値 : 51.0%) を作製し、このプレミックスに粉末飼料を加え、攪拌、混合して 0、40、160 および 640ppm の添加飼料を調製した。飼料調製は週 1 回の割合で実施した。飼料は毎日一定量 (1~5 週は 300g、6~8 週は 330g、9~21 週は 380g、22~26 週は 400g、27 週以降は 430g) を与え、12 カ月間飼育した。

用量設定の根拠 : 先の 6 ヶ月混餌投与毒性試験 (毒性資料 No. 原体-17、0-65-200-600ppm) において、600ppm で雌雄に一般観察で不安定な歩行や運動性低下、さらに雄で軽度の貧血傾向、胸腺重量の減少を、雌で体重増加抑制やトロンボプラスチン時間の増加、胸腺重量の減少、剖検で胸腺萎縮例を認めた。また 200ppm でも雄で胸腺重量の減少が認められた。これらの結果に基づいて上記の用量を設定した。

申請者註) 最終的な評価として 600ppm 雄での軽度の貧血傾向、胸腺重量の減少、雌でのトロンボプラスチン時間の増加、胸腺重量の減少、剖検で胸腺萎縮例、また 200ppm 雄での胸腺重量の減少は毒性影響とは判断していない。

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。また投与 6、13、26、39 および 52 週に反射テスト (瞳孔反射、角膜反射、膝蓋腱反射、屈伸正向反射) を行い、併せて体温、心拍数を計測した。

投与期間を通じて死亡は認められなかった。一般観察では雌雄共に 40 および 160ppm 群で検体投与に関連した所見はみられなかった。しかし 640ppm 群の雄 2 例で試験期間中一過性 (各 36 週、37 週) ながら、動作緩慢、不安定な歩行 (とくに後肢の不安定な動き) が観察され、神経組織に形態学的変化はみられなかったものの検体によるものと考えられた。また、640ppm 群では雌雄共に軟便と嘔吐がしばしばみられ、検体投与に関連したものと考えられた。定期的に行われた反射テストにおいて異常は認められなかった。

また体温および心拍数については表 1 に示したように統計学的有意な変動を散見したが、一過性であり、また変動巾が小さいことからいずれも毒性影響とは捉えられなかった。

表 1. 体温および心拍数

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		40	160	640	40	160	640
体温	6 週						↑101
心拍数	6 週						↓85
	39 週				↓82		

↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (Dunnett 検定、申請者実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものを。

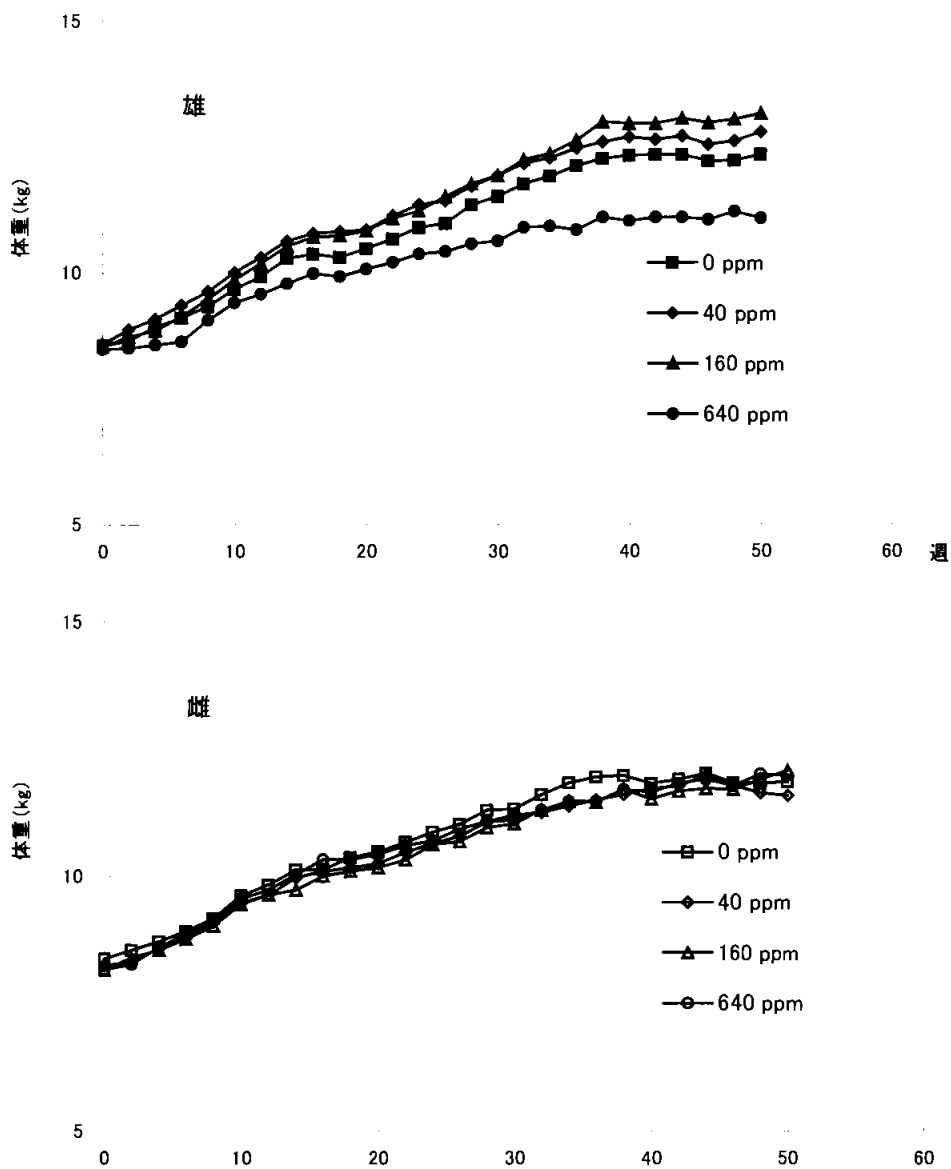
体重 : 投与開始から最終の 52 週まで毎週、全動物の体重を測定した。
投与 6、13、26、39 および 52 週時における各投与群の平均体重および投与期間中の体重増加量を表 2 に示した。また投与期間中の体重の推移を図示した。

表 2. 平均体重および体重増加量

性	雄				雌			
	0	40	160	640	0	40	160	640
平均体重 (kg)								
6 週	9.1	9.4	9.1	8.6	8.9	8.8	8.8	8.9
13 週	10.1	10.4	10.4	9.7	9.9	9.7	9.6	9.8
26 週	11.0	11.4	11.5	10.4	11.0	10.8	10.7	10.9
39 週	12.4	12.6	13.1	11.1	11.7	11.6	11.6	11.7
52 週	12.3	12.8	13.3	11.1	11.8	11.6	11.9	12.0
体重増加量 (kg)								
0 - 26 週	2.4	2.9	3.0	1.9	2.6	2.5	2.5	2.8
26 - 52 週	1.3	1.4	1.8	0.7	0.8	0.8	1.2	1.1
0 - 52 週	3.7	4.3	4.8	2.6	3.4	3.3	3.7	3.8

(Dunnett 検定、申請者実施)

雌雄共に平均体重および体重増加量において、統計学的有意な変動は認められなかった。しかし、雄の 640ppm 群では図にもみられるように明らかな体重増加抑制の傾向が窺われた。投与最終時の平均体重では対照群の 10%減、投与期間中の体重増加量も対照の 30%減を示し、この体重増加抑制は統計学的に有意でなかったものの明らかに検体投与の影響と考えられた。



摂餌量：投与期間を通じて毎日、摂餌量を記録し、各週の平均摂餌量を算出した。

雌雄各投与群共、試験期間を通じて給餌した飼料は翌日には殆ど摂取しており、摂餌量において投与による影響は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

表 3. 検体摂取量

投与量 (ppm)		40	160	640
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.38	5.54	23.6
	雌	1.45	5.70	23.7

眼科学的検査：投与開始前と投与 5、13、29、39 および 52 週にすべての動物を対象に眼検査を実施した。また、投与開始前と最終 52 週には眼底を写真撮影した。

その結果、透過媒体（角膜、前眼房、レンズ、硝子体）や眼底には投与に起因する変化は認められなかった。

血液学的検査：すべての動物を対象に、投与開始前と開始後 6、13、26、39 および 52 週時に頸静脈から採血し、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、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)、網状赤血球数(Retic)、血小板数(PLT)、トロンボプラスチン時間、白血球数、白血球分画、および血液沈降速度について検査した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 血液学的検査

検査項目	検査時期	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		40	160	640	40	160	640
MCH	39 週		↓96				
MCHC	39 週	↓98	↓97				
Retic	39 週		↓54				
PLT	投与前			(125)			(86)
	52 週			↑131			↓86

↓↑ : p<0.05、↓▲ : p<0.01 (Dunnett 検定、申請者実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

() : 統計学的有意ではなかったが参考として表示。

投与 39 週時に雄で MCH、MCHC および Retic の統計学的有意な変動をみたが用量に依存したものではなく、また他の検査時には全くみられていないことから偶発的な所見と判断した。また投与最終の 52 週時に PLT の統計学的有意な増加を雄で、また減少を雌で認めた。しかし各々投与前の検査で同様の傾向がみられ、また他の検査時にはこのような変動がみられなかったことから、いずれも検体投与に関連しない偶発的な所見と考えられた。

以上の結果から、イヌの血液学的検査において検体投与による毒性影響は観察されなかった。

血液生化学検査：すべての動物を対象に、投与開始前と開始後 6、13、26、39 および 52 週時に頸静脈から採血し、グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白質、アルブミン、AG 比、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、総ビリルビ

ン(T. Bil)、総コレステロール(T. Chol)、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ(GLDH)、ナトリウム(Na)、カリウム、カルシウム(Ca) およびクロール(Cl)を測定した。電解質については血清を、その他は血漿を用いて測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表5に示す。

表5. 血液生化学的検査

検査項目	検査時期(週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		40	160	640	40	160	640
AST	26			↑132			
T. Bil	6		↓65				
	13	↓68	↓46	↓48			
	26	↓64	↓63	↓69			
	52			↓64			
T. Chol	投与前			(81)			
	6			↓70			
GLDH	投与前			(139)			
	13			↑155			
	39	↑154	↑152				
	52			↑215			
Na	6					↓98	↓98
	26			↓98			
	39	↓97	↓97				
Ca	投与前						(95)
	6						↓97
	39			↓93			↓94
Cl	投与前						↓97

↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (Dunnett 検定、申請者実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

() : 統計学的有意ではなかったが参考として表示。

表に示したように、いくつかの項目で統計学的に有意な変動を散見したが、いずれも1回のみでの測定でみられた、投与前に同様の変動がみられた、あるいは用量に依存した変動がみられなかったことから、投与に起因したのではないと考えられた。

尿検査 : すべての動物を対象に、投与前開始前と開始後6、13、26、39および52週時に尿量および尿比重を計測した。また尿試験紙を用いてpH、蛋白、糖、潜血、ビリルビン、ケトン体を半定量検査した。さらに鏡検により尿沈渣を観察した。

尿量、尿比重および pH について、統計学的有意差が認められた項目を表 6 に示した。

表 6. 尿検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		40	160	640	40	160	640
尿量	39		↑179				

↓↑ : p<0.05、◆▲ : p<0.01 (Dunnett 検定、申請者実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

表に示したように、投与 39 週時の雄 160ppm 群で統計学的有意な尿量の増加が認められた。しかし、用量に依存した変動ではなく、他の検査時にはみられなかったことから、検体投与に関連しない偶発的な変動と考えられた。その他の半定量検査、および尿沈渣の観察で対照群に比べ明らかな頻度の増加を示す所見は雌雄共に全く認められなかった。

臓器重量：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、最終体重から対体重比を算出した。

副腎、脳、心臓、肺、腎臓、肝臓、精巣/卵巣、脾臓、甲状腺、膵臓、前立腺

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 7 に示す。

表 7. 臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		40	160	640	40	160	640
最終体重				(90)			
心臓	対体重比			↑110			
脾臓	実重量						↑165
精巣	実重量	↑119	▲127				
甲状腺	対体重比			↑123			

↓↑ : p<0.05、◆▲ : p<0.01 (Dunnett 検定、申請者実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

() : 統計学的有意ではなかったが参考として表示。

雄の 640ppm 群にみられた心臓と甲状腺の対体重比重量の統計学的有意な増加については病理組織学的検査で特記すべき所見がみられなかったことから、同群の体重増加抑制に付随した変動であり毒性影響とは捉えられなかった。また精巣にみられた低および中間用量群での実重量の減少については用量に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

依存した変動ではないことから、検体投与に関連しない偶発的なものと考えられた。

雌では640ppm群で脾臓の実重量の統計学的有意な増加をみたが、対体重比では有意ではなく、また血液学的検査や病理組織学的検査で関連したと思われる所見が認められなかったことから、これも検体投与には関連しない偶発的な所見と考えられた。

肉眼的病理検査：試験終了時に全動物を対象に剖検を行った。

その結果、検体に起因したと思われる肉眼的異常所見は認められなかった。

病理組織学的検索

全動物から脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、大動脈、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、耳下腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、胆のう、リンパ節、精巣/卵巣、精巣上体、前立腺、子宮、膀胱、骨格筋、眼、坐骨神経、視神経、骨・骨髄(大腿骨) および乳腺について摘出し、固定した。そして全動物を対象に病理組織学的検索を行った。

その結果、検体に起因したと思われる病理組織学的所見は認められなかった。

本試験において認められた毒性影響を以下に要約した。

用量	雄	雌
640ppm	・動作緩慢、不安定な歩行(2例) ・軟便、嘔吐 ・体重増加抑制	・軟便、嘔吐
160ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

以上、シフルトリンのイヌに対する1年間混餌投与毒性試験において、640ppmで雌雄に軟便や嘔吐を観察し、雄では明らかな体重増加抑制が認められた。さらに雄2例に動作緩慢、不安定な歩行を散見した。ゆえに本試験における無毒性量は雌雄共に160ppm(雄:5.54mg/kg/日、雌:5.70mg/kg/日)であった。

イヌに対する慢性毒性試験（２）

毒性資料 No. 原体-28

試験機関：

報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体の純度：95.0%（使用した4バッチの平均）

供試動物：ビーグル犬、25週齢（投与開始時体重 雄 7.7～10.7kg、雌 6.0～9.8kg）、
1群雌雄各4匹

投与期間：12ヶ月 [1994年10月～1995年10月]

投与方法：検体をアセトンとコーン油でプレミックスし、それに粉末飼料を加え、攪拌、混合して、0、50、100、360及び640ppmの添加飼料を調製した。飼料調製は週1回の割合で実施した。また飼料は自由摂取とし12ヵ月間飼育した。但し、640ppmでは投与開始後から雌雄共に徐々に神経症状が現れ、雌では1例が死亡したため、投与8週以降500ppmに減じて試験を継続した（以降、500ppmと表示）。

用量設定の根拠：先の6ヶ月混餌投与毒性試験（毒性資料 No. 原体-17、0-65-200-600ppm）及び1年混餌投与毒性試験（毒性資料 No. 原体-27、0-40-160-640ppm）の結果を参考に上記の用量を設定した。6ヶ月混餌試験では600ppmで雌雄に一般観察で不安定な歩行や運動性低下、さらに雄で軽度の貧血傾向、胸腺重量の減少を、雌で体重増加抑制等を認めた。また200ppmでも雄で胸腺重量の減少が認められた。また1年混餌投与毒性試験では640ppmで雌雄に軟便や嘔吐を観察し、雄では明らかな体重増加抑制が認められた。さらに雄2例に動作緩慢、不安定な歩行を散見した。

申請者註）最終的な評価として6ヶ月混餌投与毒性試験（毒性資料 No. 原体-17、0-65-200-600ppm）における600ppm雄での軽度の貧血傾向、胸腺重量の減少、雌でのトロンボプラスチン時間の増加、胸腺重量の減少、剖検で胸腺萎縮例、また200ppm雄での胸腺重量の減少は毒性影響とは判断していない。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率：投与期間を通じてすべての動物を対象に毎日少なくとも1回は観察し、生死及び中毒症状の有無を記録した。また詳細な症状観察は週1回の割合で実施した。

その結果、100ppm以下の投与群では雌雄共に検体投与に起因した中毒症状や死亡は観察されなかった。しかし、360ppm以上の投与群では雌雄共に検体投与による神経症状がみられ、500ppm群の雌1例については重篤であったことから投与8週時に切迫殺した。神経症状の他には検体投与に起因したと思われる特記すべき所見はみられなかった。神経症状の詳細については次の神経学的検査の項に記載した。

この他、対照群の雌雄各 1 例（雄 46 週時、雌 30 週時）が突然死した。剖検で異常はみられず、後日の検査と血統記録から死因は先天性の癲癇素因によるものと考えられた。

神経学的検査：すべての動物を対象に投与開始前、投与 6 ヶ月及び 12 ヶ月時に神経学的検査を行い、行動、歩行状態、姿勢、反応、脳-脊髄反射を調べた。併せて胸部聴診、体温計測、心電図及び血圧計測を行った。

投与に関連したと思われる所見を表 1 に要約した。

表 1. 神経学的検査（投与 6 及び 12 ヶ月時）

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	50	100	360	500 ^s	0	50	100	360	500 ^s
月	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
6	異常歩行 [#]	0	0	0	2	3	0	0	0	1	1
	異常姿勢 ^{##}	0	0	0	↑4	↑4	0	0	0	3	↑3
12	異常歩行 [#]	0	0	0	1	2	0	0	0	2	1
	異常姿勢 ^{##}	0	0	0	↑4	↑4	0	0	0	3	↑3

↓ ↑ : p<0.05 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

: 異常運動、歩行緩徐、 ## : 動作時の頭や足の位置異常

\$: 投与 8 週までは 640ppm

雌雄共に 360ppm 以上の投与群で異常歩行や異常姿勢を観察し、500ppm 群でより頻度が高く、また程度も強く観察された。またこの表には記載されていない投与 8 週時に切迫殺した 500ppm 群(実際は 640ppm)の 1 例については一般観察で投与 4 週からよろめき歩行や歩幅の増大がみられ、7 週には痙攣を認めた。

その他の反射検査、胸部聴診、体温、心電図及び血圧については検体投与に関連した所見は全く認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前と投与最終の 12 ヶ月時にすべての動物を対象に眼検査を実施し、前眼房圧、眼房水の状態、角膜肥厚等を調べた。

その結果、投与に起因する変化は認められなかった。

投与 8 週時に切迫殺した 500ppm 群(実際は 640ppm)の雌 1 例については、切迫殺前に眼科学検査が行われ、眼瞼下垂、瞳孔反射の低下、瞬膜突出を観察したが、眼圧上昇や角膜変化はみられず、眼瞼下垂等の所見は全身衰弱による 2 次的影響と考えられた。

体重：投与開始から最終の12ヶ月まで毎週、全動物の体重を測定した。
 投与6週、3、6、9及び12ヶ月時における各投与群の平均体重及び投与期間中の体重増加量を表2に示した。また投与期間中の体重の推移を図示した。

表2. 平均体重及び体重増加量

性	雄					雌				
	0	50	100	360	500 [§]	0	50	100	360	500 [§]
平均体重 (kg)										
投与開始	8.8	9.2	9.1	9.9	9.1	8.0	7.8	8.0	7.7	8.0
6週	10.8	11.2	10.9	12.3	9.4	9.9	8.9	9.4	8.8	8.2
3ヶ月	12.4	12.3	12.1	13.4	10.8	10.7	9.7	10.1	9.6	8.9
6ヶ月	13.7	12.8	13.1	14.3	11.5	11.7	9.7	11.0	10.3	9.8
9ヶ月	13.2	12.9	13.1	14.3	11.5	12.9	10.5	10.9	10.2	10.0
12ヶ月	14.0	13.5	13.9	14.7	11.6	13.6	10.4	11.4	10.7	10.4
体重増加量 (kg)										
0-6週	2.1	1.9	1.8	2.4	↓0.3	1.9	1.1	1.3	1.0	↓0.3
0-6ヶ月	4.9	3.5	4.0	4.4	2.4	3.7	↓1.9	2.9	2.6	2.4
6-12ヶ月	0.2	0.7	0.8	0.5	0.1	1.1	0.7	0.4	0.4	0.6
0-12ヶ月	5.2	4.2	4.8	4.9	2.4	5.1	↓2.6	3.4	3.0	3.0

↓ : p<0.05、↓ : p<0.01 (Dunnett 検定、申請者実施)

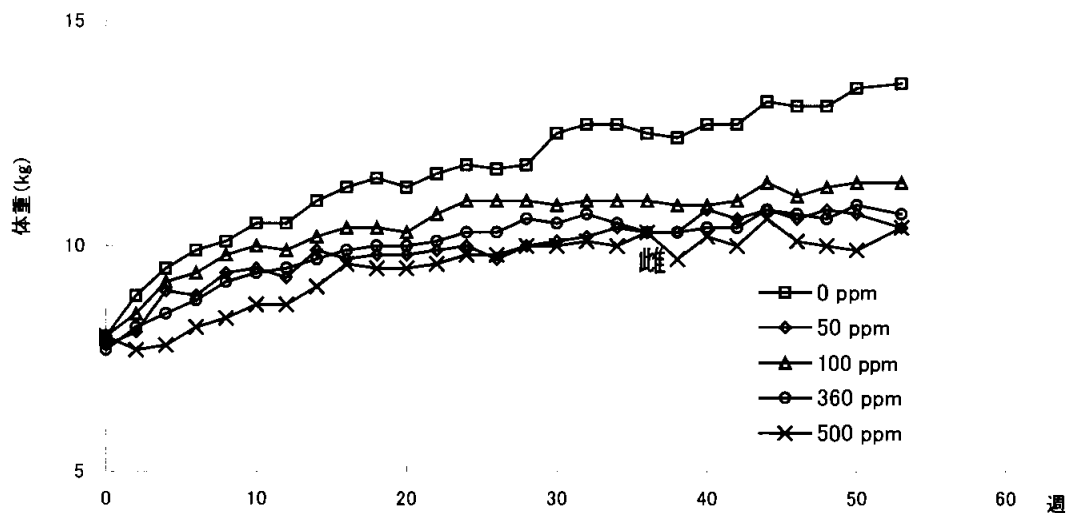
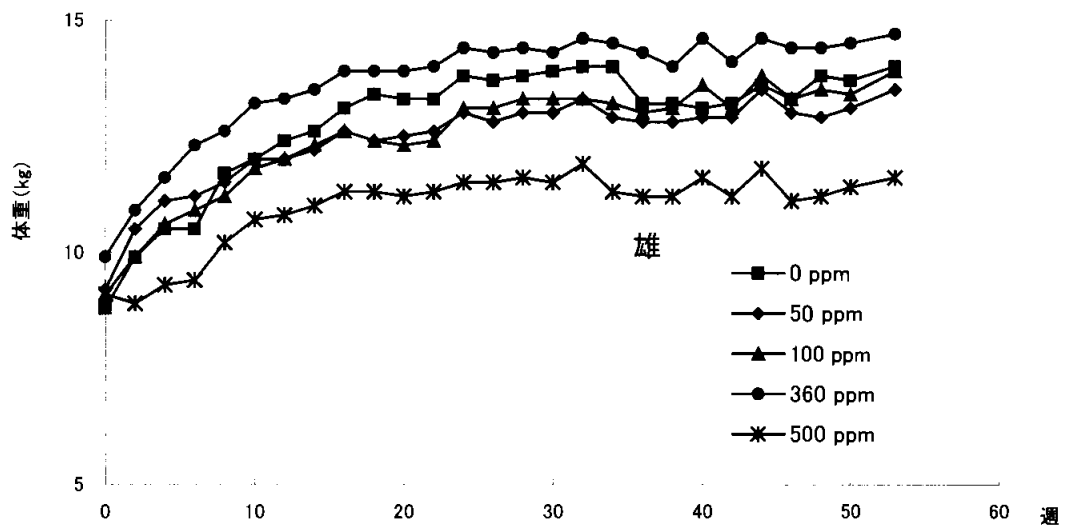
§: 投与8週までは640ppm

雌雄共に平均体重では各測定時において統計学的有意な変動は認められなかった。しかし、図にみられるように雄の500ppm群で対照群に比べて明らかな低体重傾向を示し、投与最終の12ヶ月時には対照群の17%減であった。一方、雌では全投与群で対照に比べて低体重傾向を示したが用量に依存した変動はみられなかった。

体重増加量では雄の500ppm群で0~6ヶ月及び0~12ヶ月で対照群の約50%と明らかに減少し、0~6週(640ppmを投与)では統計学的に有意な減少を示した。一方、雌では全投与群で対照に比べて体重増加量の減少傾向がみられたが用量に依存した変動はみられなかった。しかし0~6週の500ppm群の体重増加量は統計学的に有意な減少を示し、図においても投与開始以降、3ヶ月まで体重増加抑制が窺われた。

以上、雄では500ppmで検体投与による体重増加抑制が認められた。雌では全投与群で対照群に比べて低体重及び体重増加量の減少を示したものの、用量に依存した明らかな変動はみられなかった。しかし雌500ppm群では0~6週で明らかな体重増加抑制傾向がみられ、投与の影響を否定できなかったことから、雌500ppmでの増加抑制を検体投与の影響と捉え、360ppm以下の投与群では検体投与の影響はないものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



\$: 投与8週までは640ppm

摂餌量：投与期間を通じて毎日、摂餌量を記録した。

雌雄各投与群共、試験期間を通じて投与による影響は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

表 3. 検体摂取量

投与量 (ppm)		50	100	360	500\$
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.36	2.43	10.6	15.5
	雌	1.46	3.61	10.7	18.0

\$: 投与8週までは640ppm

血液学的検査：すべての生存動物を対象に、投与開始前に2回（1週と1ヶ月）と開始後3、6、9及び12ヶ月時に頸静脈から採血し、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、赤血球粒度分布幅(RDW)、ヘモグロビン濃度分布幅、メトヘモグロビン濃度(MHb)、血小板数(PLT)、活性化部分トロンボプラスチン時間、白血球分画(Seg%:分葉核球%、Lym%:リンパ球%)及び赤血球形態について検査した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表4に示す。

表4. 血液学的検査

検査項目	検査時期	投与量(ppm)							
		雄				雌			
		50	100	360	500	50	100	360	500
MCV	12ヶ月							↓95	
MCH	12ヶ月							↓95	↓96
RDW	9ヶ月					↑106			
MHb	投与前	↓71			↓57				
APTT	投与前								↑108
PLT	投与前						(130)	(119)	(119)
	9ヶ月						↑132	↑155	↑164
	12ヶ月							↑117	↑134
Seg%	9ヶ月	↑122		↑115	↑125	↑106	↓83		
Lym%	6ヶ月							↓84	
	9ヶ月	↓72		↓81	↓67				
	12ヶ月	↓71		↓77	↓67				

↓↑ : p<0.05 (ANOVA + Students t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

() : 統計学的有意ではなかったが参考として表示。

MCV、MCH及びRDWの統計学的有意な変動については用量に依存した変動がみられない、ほかの検査時期にみられないことから、検体投与との関連は否定された。PLTの統計学的有意な増加が雌の100ppm以上の投与群で観察された。しかし投与前の検査でもこれらの群では増加傾向にあったこと、また他の検査結果で関連した所見がみられなかったこと、さらにいずれも背景対照範囲内*にあったことから、このPLT増加については検体投与には関連しない変動と考えられた。

*雌 平均PLT値(10³/mm³)

測定月	0ppm	50ppm	100ppm	360ppm	500ppm	背景対照範囲
						平均 ± 2SD
9ヶ月	197	257	↑261	↑306	↑324	309±104
12ヶ月	258	282	260	↑302	↑345	321±134

↓↑ : p<0.05 (ANOVA + Students t 検定)

その他、白血球分画で Seg%及び Lym%で統計学的有意な増減を散見したが、明らかな用量に依存した変動がみられなかったことから、これも投与に関連しない所見と考えられた。

以上の結果から、イヌの血液学的検査において検体投与による毒性影響は観察されなかった。

血液生化学検査：すべての生存動物を対象に、投与開始前に2回（1週と1ヶ月）と開始後3、6、9及び12ヶ月時に頸静脈から採血し、グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総蛋白質(TP)、アルブミン、グロブリン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ(ALP)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ、コリンエステラーゼ(血漿)、総ビリルビン、総コレステロール、胆汁酸(Bile A)、尿酸、乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)、クレアチンキナーゼ、T4、T3、T3取り込み(T3U、間接型結合蛋白)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、マグネシウム(Mg)及びクロールを測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表5に示す。

表5. 血液生化学的検査

検査項目	検査時期	投与量(ppm)							
		雄				雌			
		50	100	360	500	50	100	360	500
ALP	12ヶ月								↑177
LDH	9ヶ月	↑196							
TP	9ヶ月					↑103			
Bile A	9ヶ月						↑200		
T3U	投与前						↓96	↓95	↓94
Na	6ヶ月							↑102	↑101
	9ヶ月		↑101		↓99	↓97	↓98	↓97	↓97
	12ヶ月				↓98				
K	投与前								↓92
	3ヶ月								↑109
P	投与前					↓89			↓90
Ca	投与前					↓97			
	6ヶ月							↓96	↓96
	9ヶ月							↓96	↓93
Mg	3ヶ月	↓82		↓76	↓71				

↓↑ : p<0.05 (ANOVA + Students t検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

表に示したように、いくつかの項目で統計学的に有意な変動を散見したが、1回のみでの測定でみられた、変動巾が極めて小さい、あるいは用量に依存した変動がみられないことから、いずれも投与に起因したものではないと考え

られた。

肝薬物代謝：試験終了後に得られた肝臓を用いて以下の酵素活性を測定した。

N-デメチラーゼ(N-DEM)、O-デメチラーゼ、チトクロム P-450

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6 に示す。

表 6. 肝薬物代謝 (投与 12 ヶ月)

検査項目	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	50	100	360	500	50	100	360	500
N-DEM				↑ 145				

↓ ↑ : p<0.05 (ANOVA + Students t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

その結果、雄の 500ppm 群で N-DEM 活性の統計学的有意な増加が認められた。雌では特記すべき変動は観察されなかった。

[申請者註：雄の 500ppm 群で N-DEM 活性の統計学的有意な増加がみられた。報告書では言及されていないが、対照群に比べ約 50%増であるが病理組織学的検査で特記すべき所見がみられなかったことから、この活性増加については毒性影響とは捉えられなかった。]

尿検査：すべての生存動物を対象に、投与開始前と開始後 3、6、9 及び 12 ヶ月時に採尿し以下の項目について検査した。

pH、蛋白、糖、潜血、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン、尿比重、亜硝酸塩、尿中白血球、尿沈渣

統計学的有意差が認められた項目を表 7 に示した。

表 7. 尿検査

検査項目	検査時期	投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	50	100	360	500	0	50	100	360	500
尿比重	9 ヶ月	1.036	1.031	1.032	1.034	1.041	1.032	1.023	1.026	1.044	1.047 ↑
尿中白血球	3 ヶ月	2	2	3	↓ 1	3	1	2	1	1	2

↓ ↑ : p<0.05 (ANOVA + Students t 検定)

表に示したように、投与 9 ヶ月時の雌 500ppm 群で統計学的有意な尿比重の増加が認められた。しかし他の検査時に有意な変動はみられなかったことから投与には関連しない偶発的なものと考えられた。また投与 3 ヶ月時の雄 360ppm 群で統計学的有意な尿中白血球の減少がみられたが、用量に依存したのではなく、これも検体投与に関連しない偶発的な変動と考えられた。

その他の半定量検査、及び尿沈渣の観察で対照群に比べ明らかな頻度の増加を示す所見は雌雄共に全く認められなかった。

臓器重量：試験終了時に生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、最終体重から対体重比を算出した。

副腎、脳、心臓、肺、腎臓、肝臓、精巣/卵巣、脾臓、甲状腺、下垂体、胸腺

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 8 に示す。

表 8. 臓器重量

検査項目	投与量(ppm)							
	雄				雌			
	50	100	360	500	50	100	360	500
最終体重					(77)	(82)	(78)	(76)
脳	実重量					↓ 93		
肺	対体重比				↑ 120		↑ 116	↑ 118
卵巣	実重量				↓ 46	↓ 63	↓ 53	↓ 41

↓ ↑ : p<0.05 (ANOVA + Students t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

() : 統計学的有意ではなかったが参考として表示。

雄では統計学的有意な臓器重量の変動は認められなかった。

雌では肺の対体重比重量の増加と卵巣の実重量の減少が各投与群で統計学的有意に認められた。しかし用量に依存した変動が明らかでないこと、病理組織学的検査で関連する所見がみられなかったことから検体投与には直接関連したものではなく、対照群に比べて低体重だったことによる二次的な結果と判断した。

肉眼的病理検査：試験終了時に生存動物を対象に剖検を行った。

その結果、検体に起因したと思われる肉眼的異常所見は認められなかった。また、癲癇に関連して突然死した対照群の雌雄各 1 例、及び投与の影響により衰弱し切迫殺した 500ppm 群の雌 1 例において、特記すべき肉眼的異常所見は観察されなかった。

病理組織学的検索

全動物から脳(大脳、小/中脳、延髄/橋)、下垂体、甲状腺(上皮小体含む)、気管、胸腺、心臓、大動脈、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、膵臓、唾液腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、胆のう、リンパ節(腸間膜、咽頭後部)、精巣/卵巣、卵管、精巣上体、前立腺、子宮(子宮頸部含む)、膀胱、骨格筋、眼、坐骨神経、視神経、脊髓(頸部、胸部、腰部)、骨(大腿骨、胸骨、肋骨)、骨髓、関節(大腿骨-脛骨)、喉頭、皮膚、乳腺及び肉眼

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

的異常部位について摘出し、固定した。

そして全動物を対象に病理組織学的検索を行った。

その結果、検体に起因したと思われる病理組織学的所見は認められなかった。

本試験において認められた毒性影響を以下に要約した。

用量	雄	雌
500ppm [§]	・ 体重増加抑制	・ 体重増加抑制(投与初期) ・ 切迫殺1例(投与8週)
360ppm 以上	・ 異常歩行、異常姿勢	・ 異常歩行、異常姿勢
100ppm 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

§: 投与8週までは640ppm

以上、シフルトリンのイヌに対する1年間反復経口投与毒性試験において、360ppm以上で雌雄に異常歩行や異常姿勢を観察、さらに640/500ppmで雌雄に体重増加抑制が認められ、雌1例は衰弱のため切迫殺した。ゆえに本試験における無毒性量は雌雄共に100ppm(雄:2.43mg/kg/日、雌:3.61mg/kg/日)であった。

[申請者註: 毒性資料 No. 原体-27 のイヌに対する1年間反復経口投与毒性試験のNOAELは、雌雄共に160ppm(雄:5.54mg/kg/日、雌:5.70mg/kg/日)であったことから、イヌに対する1年間反復経口投与毒性試験の総合的なNOAELは、雄:5.54mg/kg/日、雌:5.70mg/kg/日と判断した。]