

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。

9. 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験 (資料No. 9)

試験機関：Huntingdon Life Science (英)
[GLP]

報告書作成年：2001年

検体純度：

供試動物：Sprague Dawley(Crl:CD BR*)ラット、1群雌雄各10匹、開始時：約7週齢

投与期間：13週間（1999年7月26日 ～ 1999年10月25～29日）

投与方法：検体を、0、150、1000及び5000ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

用量設定根拠；本試験の用量は、90日間反復経口投与毒性試験（資料No. 6-1及び6-2）に基づき設定した。

資料No. 6-1は 0、50、150、500及び5000ppmの投与量で実施され、資料No. 6-2は 0、60、150、1000及び5000ppmの投与量で実施された。資料No. 6-1及び6-2では、5000ppm投与群で体重増加量の減少、血液学的並びに血液生化学的パラメータの変動が認められる一方、150ppm投与群では検体投与に起因する影響は認められなかった。

従って、本試験の最高投与量を最大耐用量である5000ppmとし、以下、1000ppm及び150ppmとした。

観察・検査項目及び結果：

死亡率；生死を毎日観察した。死亡例は認められなかった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。検体投与に関連した、一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；投与開始1週間前、投与開始日、開始から毎週1回及び剖検前に、全ての動物の体重を測定した。

対照群と比較して、5000ppm投与群の雌雄の体重増加量が統計学的有意に減少した。

性 別	雄			雌		
	150	1000	5000	150	1000	5000
体重増加量 (0～13週)			↓ 74			↓ 79

Studentのt検定, ↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

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

摂餌量；全動物の摂餌量を週 1回測定した。

対照群と比較して、5000ppm投与群の雌雄の摂餌量が統計学的有意に減少した。

性別	雄			雌		
	150	1000	5000	150	1000	5000
摂餌量 (1~13週)			↓ 94			↓ 91

Studentのt検定, ↑ ↓ : p ≤ 0.05

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		150	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	11.2	73.5	392.3
	雌	12.7	83.4	414.2

詳細な状態の観察 及び 機能検査；投与開始前、投与第4, 8及び13週目に、全動物を対象として神経毒性スクリーニングを実施した。

この神経毒性スクリーニングは「機能観察総合検査 (FOB)」及び「自発運動量の記録」から構成されている。検査した項目は下表のとおりである。

神経毒性スクリーニング				
機能観察総合検査				自発運動量の記録
組 1 (飼育ケージ内での観察)	組 2 (掌上での観察)	組 3 (アリーナでの観察)	組 4 (特定検査での反応)	
項目	項目	項目	項目	Coulbourn 赤外線運動モニタリングシステムを用いて実施。 自発運動量は、1時間の観察期間中の運動時間 (単位：秒) とした。
1. 姿勢 2. 痙攣、振せん、 攣縮の有無 3. 自然異常発声 の有無 4. 眼瞼閉鎖の有無	1. 痙攣、振せん、 攣縮の発現 2. 掌上への取り上げ 易さ 3. 扱い易さ 4. 流涎/流涙 5. 眼瞼閉鎖 6. 眼球突出 7. 立毛 8. 取り扱い時の異常 発声	1. 痙攣、振せん、 攣縮の発現 2. アリーナ内での活動 の水準(活動回数) 3. 覚醒の程度 4. 立ち上がり回数 5. 身繕い 6. 立毛 7. 歩行状態 8. 糞塊、尿の有無	1. 接近反応 2. 接触反応 3. 驚愕反応 4. 正向反射 5. 尾ピンチ反応 (尾をつまんだ際の反応) 6. 瞳孔反射 7. 握力：前肢及び後肢 8. 着地開足 9. 直腸温度 10. 体重	

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。

神経毒性スクリーニングにおいて、対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査項目を下表に示す。

性 別	雄									雌								
	150			1000			5000			150			1000			5000		
投与量 (ppm)																		
検査時期 (週)	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13
活動回数							↑187											
立ち上がり回数							↑300											
握力 (前肢)																↓76		
体重							↓90 ↓85 ↓85									↓91 ↓91 ↓89		

Williams検定、 ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ ↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の数値を表したもの。

5000ppm投与群の雌雄でのみ統計学的有意差が認められた。

投与第8週目に、雌の握力 (前肢) が統計学的有意に低かった。しかしながら、投与第13週目には統計学的有意差が認められなかったこと、また、神経病理学的変化が認められなかったことから、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

投与第13週目に、雄の活動回数及び立ち上がり回数が統計学的有意に高かった。しかしながら、投与第13週日の自発運動量に変化は認められず、他の変化が認められなかったことから、検体投与に関連するものとは考えられなかった。

脳パラメーター (脳重量及びその他の測定値) : 試験終了時に全生存動物を屠殺、灌流固定した。全生存動物の脳について、その絶対重量、大脳半球の吻部から小脳の最深部までの長さ (脳長)、大脳半球の最も広い部分の幅 (脳幅) 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下表に示す。

性 別	雄			雌		
	150	1000	5000	150	1000	5000
投与量 (ppm)						
絶対重量	↓93					

Williams検定/Dunnett検定/Student-t検定 ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ ↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の数値を表したもの。

5000ppm投与群の雄で、脳の絶対重量が対照群を統計学的有意に下回った。しかしながら、試験実施機関における背景対照データ (雄: 群平均値範囲1.615~1.836g) の下限域にあると考えられ、また病理学的変化を伴っていなかったことから、偶発的変化であると考えられた。

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

肉眼的病理検査；試験終了時に各群雌雄各10匹を対象に検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各10匹を対象に、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、ヘパリン処理フラッシング剤、次いで1.5%グルタルアルデヒド：4%パラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定した後、以下の組織について病理標本を作成した。検鏡は、対照群と最高投与量（5000ppm）群の雌雄各5匹について行った。

前脳、中脳、小脳及び橋、延髄、眼球（左右）、視神経、骨格筋（体右側）、腓腹筋（右側）脊髄（頸膨張及び腰膨張；横断面及び縦断面）、三叉神経節、脊髄神経節、神経線維—前根及び後根、坐骨神経、脛骨神経

坐骨神経及び脛骨神経はエボンで包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。

検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する13週間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、5000ppm投与群の雌雄に体重の減少が認められた。

従って、本試験の無毒性量は雌雄とも1000 ppm（雄：73.5mg/kg/day，雌：83.4mg/kg/day）と判断された。なお、神経毒性は、最高用量群でも認められなかった。

10. 28 日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 No. 10-除外)

試験成績の提出除外

本薬についての 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及び発癌性

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

(資料No. 11-1)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis (仏)

報告書作成年：1999年 [GLP]

(申請者注)：フェンアミドンのラット1年間反復経口投与毒性/発癌性併合試験は、Part A 及び Part Bの2試験から構成される。

飼料中検体濃度を0, 60, 150, 1000及び8000ppmに設定して開始したPart Aでは、8000ppm投与群において投与2週目から体重の減少(雄で著しく、対照群と比べ雄の平均体重が -26.3%、雌の平均体重が-6.3%)に伴う一般状態の悪化(身体的窮迫)が認められたため、8000ppm投与群の全動物及び回復性試験の対照群を試験から除外した。追加試験として、Part Bで0及び5000ppm投与群を設定した。

試験群構成を下表に示した。

投与量 (ppm)	Part A				Part B						
	動物数 (匹)				動物数 (匹)						
	発癌性 試験群		衛星群		発癌性試験群		衛星群		回復性試験群		
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
0	60	60	10	10	0	0	10	10	15	15	
60	60	60	10	10							
150	60	60	10	10							
1000	60	60	10	10							
					5000	60	60	10	10	15	15

検体純度：

試験動物：Sprague Dawley系ラット、開始時6～7週齢

Part A：発癌性試験群—1群雌雄各60匹、衛星群—1群雌雄各10匹

Part B：発癌性試験群—1群雌雄各60匹、衛星群—1群雌雄各10匹、回復性試験群—1群雌雄各15匹

投与期間：

Part A：発癌性試験群 — 検体投与24ヶ月 (1996年 9月 4日 ~ 1998年 9月 2日-9月22日)

衛星群 — 検体投与12ヶ月 (1996年 9月 4日 ~ 1997年 9月 3日-9月 5日)

Part B：発癌性試験群 — 検体投与24ヶ月 (1996年10月10日~1998年10月 8日-10月15日)

衛星群 — 検体投与12ヶ月 (1996年10月10日~1997年10月 9日-10月10日)

回復性試験群 — 検体投与12ヶ月+回復期間 3ヶ月 (1996年10月10日~

1998年 1月7日-1月8日)

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。

投与方法：検体を0、60、150、1000及び5000ppmの濃度で飼料に混入し、24ヶ月にわたって随時摂取させた。なお、Part Bにおける回復性試験群には、所定濃度の検体混入飼料を12ヶ月にわたって随時摂食させた後、回復期間として基礎飼料のみを3ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は約4週間に1回調製した。

投与量の設定根拠：

Part A：ラット90日間反復経口投与毒性試験（資料No. 6-1）の結果に基づいた。

資料No. 6-1における投与量は、0、50、150、500及び5000ppmであった。資料No. 6-1において、検体投与に起因する毒性は5000ppm投与群の雌雄のみで認められ、無毒性量は雌雄とも500ppmであった。認められた検体投与に起因する影響は、体重及び摂餌量の減少、血液学的検査での赤血球パラメーターの低下であった。

本試験の実施に際しては、5000ppm以上の投与量では追加的な影響が認められ得ると考えられ、最高投与量として8000ppmが選択された。また、資料No. 5-1でその最低用量である50ppmにおいて影響が認められなかったことから、本試験の最低用量として同様の水準である60ppmを選択した。中間用量として、資料No. 5-1で用いられた150ppmを選択し、また中程度の毒性を把握するために1000ppmを選択した。

しかしながら、最高用量である8000ppm投与群において、投与2週目から著しい体重の減少に伴う一般状態の悪化が認められたことから、投与開始後20日目以降は、8000ppm投与群の全例を試験から除外し、下表のとおりとした。

Part B：Part Aにおいて8000ppm投与群で嗜好性の問題が発生したため、4000、5000、6000及び7000ppmの濃度で嗜好性を検討した。その結果、最高投与量として5000ppmを選択した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。いずれの投与群でも、検体投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。試験終了時の生存率を次表に示す。

投与量(ppm) [投与期間]			Part A				Part B	
			0	60	150	1000	0	5000
生存率 (%)	衛星群 [投与12ヶ月]	雄	90	100	90	100	100	100
		雌	100	90	100	100	100	100
	回復性試験群 [投与12ヶ月+回復3ヶ月]	雄					80	100
		雌					100	100
	発癌性試験群 [投与24ヶ月]	雄	37	55	53	40	47	60
		雌	60	45	62	58	42	68

体重変化：全生存動物の体重測定を、馴化期間中に2回、投与開始後初めの14週間は1週間毎、その後は4週間毎に実施した。

5000ppm投与群のみに、検体投与の影響が認められた。

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

性別 (投与量)	雄 (5000ppm)				雌 (5000ppm)			
	0週～13週 (14週間)	13週～49週 (37週間)	回復期間 53～65週 (13週間)	49～101週 (52週間)	0週～13週 (14週間)	13週～49週 (37週間)	回復期間 53～65週 (13週間)	49～101週 (52週間)
平均体重増加量	↓ 84.8		↑ 180.2	↓ 89.7	↓ 88.4	↓ 62.7		↓ 70.6

性別 (投与量)	雄 (5000ppm)		雌 (5000ppm)	
	0週～49週 (50週間)	0週～101週 (102週間)	0週～49週 (50週間)	0週～101週 (102週間)
平均体重増加量	↓ 89.7			↓ 77.8

統計学的検定法；t-test 又は改変 t-test, ↑ ↓ : P<0.05, □ □ : P<0.01
表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

雄では、有意な体重の低値が試験第1週日から第89週時に認められた。対照群に比べ、体重は最初の1年間では6.8～10%、次の1年間では5.1～7.3%低かった。体重増加量では0～49週の通算で約10%の有意な減少が認められたが、49～101週または0～101週の通算では有意な差は認められなかった。

回復期間では5000ppm投与群の体重は有意に増加し、回復期間の9週目以降の体重に有意差は認められず、回復が確認された。

雌では有意な体重の低値が3週目～101週目に認められた。対照群に比べ、体重は最初の1年間では2.8～13.7%、次の1年間では12.6～18.1%低かった。体重増加量は、0～49週及び0週～101週の通算でともに約22%の減少であり、有意な低値となった。

回復期間では体重増加量は対照群と同等であったが、体重は有意に低かった。

摂餌量及び食餌効率：投与開始後初めの14週間は1週間毎、その後は4週間毎に測定した。食餌効率は算出しなかった。

検体投与に伴う変化は認められなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)			Part A			Part B
			60	150	1000	5000
検体摂取量 (ug/kg/day)	衛星群*	雄	3.36	8.59	54.35	309.24
		雌	4.32	10.94	70.45	379.64
	発癌性試験群	雄	2.83	7.07	47.68	260.13
		雌	3.63	9.24	60.93	335.10

*) 衛星群の平均検体摂取量は、Part Aにおいては衛星群及び発癌性試験群の全動物を対象とし、Part Bにおいては衛星群、回復性試験群及び発癌性試験群の全動物を対象とした。

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。

血液学的検査：衛星群の動物については投与6及び12か月目に各群の生存動物全例を、発癌性試験の動物については投与6、12、18及び24か月に雌雄各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。

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濃度(MCHC)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、血小板数、白血球数、白血球分画、プロトロンビン時間

対照群と比べ有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	性別	検査時期 (月)	雄				雌			
			投与量 (ppm)							
			Part A			Part B	Part A			Part B
60	150	1000	5000	60	150	1000	5000			
赤血球数		6				↓ 92				↓ 97
		12			↓ 95	↓ 95	↓ 96	↓ 96	↓ 95	↓ 93
		15								
		18								↓ 91
		24								
ヘモグロビン量		6				↓ 93				
		12		↓ 95	↓ 96	↓ 96				↓ 94
		15								
		18								↓ 93
		24								
ヘマトクリット値		6				↓ 96				
		12		↓ 96	↓ 96					↓ 94
		15								
		18								↓ 94
		24								
MCV		6				↑ 105				↑ 102
		12				↑ 103				↑ 102
		15								
		18								
		24								
MCH		6								
		12								
		15								
		18								↑ 103
		24								
MCHC		6				↓ 97				
		12				↓ 98				
		15								
		18				↓ 97				
		24								
白血球数		6								↑ 127
		12				↓ 80				
		15								
		18								
		24								
好中球百分率		6				↓ 80				
		12				↓ 66				
		15								
		18								↓ 81
		24								↓ 76

統計学的検定法；Dunnett検定又はMann-Whitney検定 ↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01
表中の数値は、変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

(続き)

検査項目	性別	検査 時期 (月)	雄				雌			
			投 与 量 (ppm)							
			Part A			Part B	Part A			Part B
60	150	1000	5000	60	150	1000	5000			
好中球数		6				↓ 79				
		12				↓ 49				
		15								
		18								
		24								
リンパ球百分率		6				↑ 106				
		12				↑ 115				
		15								
		18								
		24								
リンパ数		6							↑ 130	
		12								
		15								
		18								
		24								
プロトロンビン 時間		6								
		12								
		15								
		18								
		24				↓ 89				

統計学的検定法 ; Dunnett検定又はMann-Whitney検定 ↑ ↓ : P<0.05 □ □ : P<0.01
表中の数値は、変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

5000ppm投与群の雌雄で認められた赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少は、いずれもその程度は低く、変動は一過性であった。したがって、生物学的及び毒性学的に意義のある変化ではないと判断した。また、回復性試験で行った15ヶ月時の検査では、対照群と比べ、いずれの検査項目でも有意差が認められなかった。

赤血球数の減少は、60~1000ppm投与群の雌及び1000ppm投与群の雄でも認められ、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少は、150及び1000ppm投与群の雄でも認められた。しかしながら、何れもその程度は低く、変動は一過性であり、用量との明確な関連性が認められなかったことから、生物学的及び毒性学的に意義のある変化ではないと判断した。

5000ppm投与群では、その他の赤血球パラメータ（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]）にも統計学的有意差が認められたが、その程度は極めて小さく、毒性学的関連性はないと考えられた。

各検査時に、5000ppm投与群の雌雄で白血球パラメータ（絶対数または分画）の増加あるいは減少が認められた。しかしながら、個体別値の変動が大きいことから検体による影響では無いと判断された。

24ヶ月時に、5000ppm投与群の雄でプロトロンビン時間の短縮が認められた。しかしながら、この変動は生物学的変動幅の範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられた。

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

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセリド、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G比)

対照群と比べ有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)							
		Part A		Part B		Part A		Part B	
検査時期 (月)	60	150	1000	5000	60	150	1000	5000	
総ビリルビン量	6				↑ 253				↑ 164
	12								
	15								
	18								↓ 76
	24								
AST	6	↓ 82	↓ 76	↓ 74	↓ 69	↓ 80		↓ 74	↓ 70
	12				↓ 51			↓ 67	↓ 76
	15				↓ 77				
	18				↓ 52			↓ 61	
	24								
ALT	6	↓ 77	↓ 74	↓ 67	↓ 76			↓ 68	↓ 86
	12				↓ 53			↓ 60	↓ 59
	15				↓ 72				
	18				↓ 58				
	24								
ALP	6								
	12			↓ 76	↓ 77				↓ 82
	15								↓ 65
	18				↓ 72				
	24								
GGT	6				↑ (脚注)				
	12				↑ 1400				
	15								
	18								
	24								
グルコース	6				↓ 80				↓ 84
	12								↓ 87
	15								
	18				↓ 78				
	24								
尿素	6								↑ 108
	12								↑ 108
	15								
	18								
	24								

統計学的検定法；Dunnnett検定または Mann-Whitney検定 ↑ ↓：P<0.05、* *：P<0.01
表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

(脚注)：対照群のGGT値は「0.0 IU/l」であり、5000ppm投与群雄のGGT値は「1.2 IU/l」であった。

(続き)

検査項目	性別	検査 時期 (月)	雄				雌			
			投与量 (ppm)							
			Part A		Part B		Part A		Part B	
60	150	1000	5000	60	150	1000	5000			
クレアチニン		6				↓ 93				↓ 93
		12								↓ 96
		15								
		18								
		24								
総コレステロール		6				↑ 122				↑ 134
		12								↑ 120
		15								
		18								
		24								
トリグリセリド		6								↑ 130
		12								
		15								
		18				↑ 167				
		24								
総蛋白		6								↑ 107
		12								↑ 104
		15								
		18								
		24								
アルブミン		6				↑ 104				↑ 105
		12				↑ 106				
		15								
		18								
		24								
グロブリン		6				↓ 95				↑ 109
		12								↑ 105
		15								
		18								
		24								
A/G比		6				↑ 111				
		12				↑ 110				
		15								
		18								
		24						↓ 87		↑ 120
カルシウム		6								↑ 103
		12								
		15								
		18								
		24								
無機リン		6	↑ 105	↑ 108	↑ 111	↑ 105				↑ 113
		12								
		15							↑ 120	
		18				↑ 111				
		24								

統計学的検定法；Dunnett検定または Mann-Whitney検定 ↑ ↓：P<0.05、↑↓：P<0.01
表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

5000ppm投与群において、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の統計学的に有意な低下 (雄：6, 12及び18ヶ月時、雌：6及び12ヶ月時) が認められた。また、同群の雌雄でアルカリフォスファターゼ (ALP) の低下 (雄：12及び18ヶ月時、雌：12ヶ月時) が認められた。5000ppm投与群で認められたこれらの変化は、検体投与による影響と考えられた。

60～1000ppm投与群において認められたAST、ALT及びALPの統計学的に有意な低下は、影響を受けた動物数が少ないこと、対照群に高値を示す動物がいたことなどから、偶発的な変化と考えられた。

また、その他に統計学的有意差が認められた項目は、一過性又は偶発的な変動であり、何れも毒性学的/生物学的に意義のあるものとは考えられなかった。

15ヶ月時（回復試験群）に、5000ppm投与群の雄でAST及びALTの低下、同群の雌でALPの低下が認められたが、生物学的に意義のあるものとは考えられなかった。従って、5000ppm投与群で認められた検体投与に関連する影響は、可逆的であると考えられた。

尿検査：血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

定量項目：尿量、尿屈折率、pH

半定量項目：蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン
沈 澱：赤血球、白血球、上皮細胞、細菌、円柱、結晶（顕微鏡検査）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた定量項目を下表に示す。

検査項目	検査時期 (月)	雄					雌			
		投与量 (ppm)								
		Part A			Part B		Part A			Part B
60	150	1000	5000	60	150	1000	5000			
尿量	6									
	12								↓93	
	15									
	18									
	24									
尿屈折率	6							↑100		
	12		↓100						↑100	
	15				↑100					
	18									
	24									
pH	6				↓93					
	12				↓93					
	15									
	18									
	24									

統計学的検定法：Dunnett検定又はMann-Whitney検定 ↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01
表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

5000ppm投与群の雄で、pHの低下（6及び12ヶ月時）が認められたが、その変化の程度が小さく、対照値に変動があることから毒性学的意義があるとは考えられなかった。

15ヶ月時（回復試験群）に、同群の雄で尿屈折率の増加が認められたが、偶発的なものと考えられた。また、5000ppm投与群の雌で12ヶ月時に尿屈折率の増加及び尿量の低下が認められたが、個体毎の値に変動があることから、毒性学的意義があるとは考えられなかった。

その他に統計学的有意差が認められた尿屈折率の変化は、何れもその変化の程度は低く、用量との関連もないことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

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。

眼科学的検査：投与開始前の全動物及び投与開始後1年目と2年目の全生存動物を対象に行った。
 検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量：試験第53週時の衛星群、試験第65/66週時の回復試験群、試験終了時の発癌性試験群の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、前立腺、精巣上体、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄									雌								
検査時期 (週)		53			65/66	105/106			53				65/66	105/106					
投与量 (ppm)		PartA		PartB	PartB	PartA		PartB	PartA		PartB	PartB	PartA		PartB				
		60	150	1000	5000	5000	60	150	1000	5000	60	150	1000	5000	5000	60	150	1000	5000
	体重											↓ 90	↓ 86						↓ 83
脳	絶対重量											↑ 111	↑ 115						↑ 121
	対体重比																		↑ 121
肝臓	絶対重量				↑ 127				↑ 113	↑ 121				↑ 125					
	対体重比				↑ 130				↑ 114	↑ 125				↑ 137	↑ 108				
	対脳重比				↑ 130				↑ 114	↑ 121				↑ 123					
腎臓	絶対重量			↑ 115	↑ 119				↑ 111	↑ 113				↑ 116	↑ 116				↑ 114
	対体重比			↑ 113	↑ 122				↑ 115					↑ 114	↑ 117	↑ 108			↑ 117
	対脳重比			↑ 116	↑ 120				↑ 111	↑ 114				↑ 117	↑ 114				↑ 110
心臓	絶対重量				↑ 117														↑ 108
	対体重比				↑ 120										↑ 108				↑ 111
	対脳重比				↑ 120										↑ 108				↑ 108
甲状腺	絶対重量				↑ 139														↑ 131
	対体重比				↑ 145	↑ 124													
	対脳重比				↑ 143														↑ 131
胸腺	絶対重量																		
	対体重比																		
	対脳重比																		↓ 90
下垂体	絶対重量																		
	対体重比																		
	対脳重比																		↑ 130
精巣上体	絶対重量																		
	対体重比																		
	対脳重比					↑ 113													
卵巣	絶対重量																		
	対体重比																		
	対脳重比																		
子宮	絶対重量																		
	対体重比																		
	対脳重比																		

統計学的検定法 ; Dunnett検定または Mann-Whitney検定, ↑ ↓ : P<0.05, □ ◻ : P<0.01
 表中の数値は、変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

試験第53週時 (衛星群)

5000ppm投与群の雌雄で肝臓及び腎臓重量の統計学的に有意な増加が認められ、また、5000ppm投与群の雄で甲状腺重量の統計学的に有意な増加が認められた。これらの臓器重量の増加は、検体投与によるものと考えられた。

5000ppm投与群では、その他に、雄で心臓重量の増加及び胸腺重量（対脳重比）の減少が認められ、雌で心臓重量（対体重比）及び脳重量（対体重比）の増加が認められた。同群の雄で認められた心臓及び胸腺重量の変化は、関連した病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。同群の雌で認められた心臓重量及び脳重量の変化は、平均最終体重の低値によるものであった。

1000ppm投与群の雌雄で肝臓及び腎臓重量の統計学的に有意な増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。

なお、150ppm投与群の雌で認められた腎臓重量（対体重比）の増加は、関連した病理組織学的変化が認められないことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

また統計学的有意差は認められなかったが、1000ppm投与群の雌雄で甲状腺重量の増加傾向が認められた。1000ppm投与群雌雄における甲状腺重量の増加傾向は、病理組織学的変化が認められたことから、検体投与によるものと考えられた。1000 ppm投与群雌雄の甲状腺重量を下表に記す。

臓器重量\性別		雄 (1000ppm)	雌 (1000ppm)
甲状腺	絶対重量	113 (NS)	114 (NS)
	対体重比	115 (NS)	118 (NS)
	対脳重比	115 (NS)	117 (NS)

統計学的検定法：Dunnett検定または Mann-Whitney検定，NS：有意差無し
表中の数値は、変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

試験第65/66週時（回復試験群）

雌雄の肝臓及び腎臓重量に変化が認められなかったことから、試験12ヶ月時に認められた5000ppm投与群における肝臓及び腎臓重量の変化は可逆的であると考えられた。雄で認められた甲状腺重量（対体重比）の増加は、対体重比のみに統計学的有意さが認められたのみであることから、明確に毒性の影響であるとは判断できなかった。

また、雄で精巣上体重量（対体重比及び対脳重比）の統計学的に有意な増加が、雌で子宮重量の統計学的に有意な増加が認められた。

雄で認められた精巣上体相対重量の変化は、絶対重量の変化が認められず、関連する病理組織学的変化が認められないことから、生物学的意義は無いものと考えられた。

雌で認められた子宮重量の増加は、試験第53週時では認められていないこと及び本系統の加齢ラットに通常認められる内臓間質ポリ-プに関連した重量増加であることから、検体投与の影響ではないと考えられた。その他に、雌で認められた統計学的有意差は、いずれも平均最終体重の低値によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられた。

試験終了時（発癌性試験群）

5000ppm投与群の雄に、肝臓重量及び甲状腺重量（絶対重量及び対脳重比）の増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。また、同群の雄で心臓重量の増加が認められたが、関連した病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えられた。

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。

5000ppm投与群の雌で認められた臓器重量の変化は、何れも平均最終体重の低値によるもので、検体投与との直接の関係はないと考えられた。

1000ppm投与群の雄で、肝臓重量の有意な増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。また、統計学的有意差は認められなかったが、甲状腺重量（絶対重量及び相対重量）の増加が認められた。この甲状腺重量の増加は、病理組織学的変化が認められたことから、検体投与による影響と考えられた。1000 ppm投与群雌雄の甲状腺重量を下表に記す。

臓器重量\性別		雄 (1000ppm)	雌 (1000ppm)
甲状腺	絶対重量	116 (NS)	97 (NS)
	対体重比	120 (NS)	97 (NS)
	対脳重比	117 (NS)	97 (NS)

統計学的検定法；Dunnett検定または Mann-Whitney検定，NS：有意差無し
表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

1000ppm及び150ppm投与群の雌雄で、腎臓重量の絶対重量及び相対重量の有意な増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。

なお、60ppm投与群の雌で、腎臓の対脳重比のみに統計学的に有意な増加が認められた。しかしながら、病理組織学的変化が認められないことから、検体投与によるものではないと考えられた。

肉眼的病理検査：試験第53週時（衛星群）、試験第65/66週時（回復性試験群）及び試験終了時（発癒性試験群）の全生存動物について剖検を行った。途中死亡動物または切迫屠殺した動物についても同様に剖検を行った。

衛星群及び回復試験群で認められた主要な肉眼的病理所見を下表に示す。

臓器	性別	雄								雌							
		衛星群				回復性試験群				衛星群				回復性試験群			
		Part A				Part B				Part A				Part B			
		0	60	150	1000	0	5000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	0	5000
全動物	所見/剖検動物数	10	10	10	10	10	10	15	15	10	10	10	10	10	10	15	15
	肝臓	淡色化				小葉明瞭化				肥大				子宮角拡張			
	甲状腺	1	3	3	6*	2	3	2	3	2		1		3	1	3	1
	子宮					7**	11	8		1				1		3	2
	局所的腫脹			1	1	3		1									
										1	1	1	3	2	3		5*
														1			4

空欄は「0」を示す。Fisherの直接確立検定または χ^2 検定（申請者が実施），*：p<0.05，**：p<0.01

衛星群において、5000ppm投与群の雄に甲状腺の肥大が3/10例認められ、検体投与による影響と考えられた。同群の雌では検体投与と関係のある所見は認められなかった。また、5000ppm投与群の雄で認められた肝臓の小葉明瞭化（7/10例）は、回復試験群の対照群の雄で高率（11/15例）に認められたことから、明らかに検体投与によるものとは判断できなかった。

1000ppm投与群の雄で、肝臓の淡色化の発生率（6/10例）が増加した。しかしながら、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的な意義は無いものと判断された。

回復試験群において、5000ppm投与群の雌で子宮の子宮角拡張及び局所的腫脹が認められた。これらの変化は、本系統の加齢ラットに通常認められる内膜間質ポリープに関連したものであり、検体投与によるものではないと考えられた。

発癌性試験群で認められた主要な肉眼的病理所見を下表に示す。

検査時期	臓器	性別 投与群 (ppm)	雄（発癌性試験群）						雌（発癌性試験群）					
			Part A				Part B		Part A				Part B	
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
途中死亡・切迫屠殺	所見\剖検動物数		38	27	28	36	32	24	24	33	23	25	35	19
	甲状腺	肥大	7	8	8	15*	9	9	4	5	2	4	4	2
		発達		1	1	2	1				1	1	2	
	肝臓	肥大	14	13	15	20	10	12	5	10	5	4	12	4
		淡色化	8	8	8	10	9	8	3	13*	13**	12**	9	3
		小葉明瞭化	13	12	11	16	7	8	5	13	8	12*	11	3
	腎臓	顆粒状病変	4	8	5	13*	4	9	2	3	1		3	1
肥大		11	12	11	9	8	4		1			1		
副腎	発達													
最終屠殺動物	所見\剖検動物数		22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
	甲状腺	肥大	11	6	6	15	7	14	5	1	5	8	1	2
		発達	1		1		2	6					3	2
	肝臓	肥大	8	13	7	16*	4	20**	16	10	11	11	8	5
		淡色化	1	2	2	2			3	2	3	1	1	
		小葉明瞭化	8	13	5	9	3	15*	14	10	13	11	8	2
	腎臓	顆粒状病変	2	6	10	9*	5	6	1		3			1
肥大		1	1	3	5	3	6			1	1			
副腎	発達						3						2	
全動物	所見\剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
	甲状腺	肥大	18	14	14	30*	16	23	9	6	7	12	5	4
		発達		1	1	2	3	6			1	1	5	2
	肝臓	肥大	22	26	22	36*	14	32**	21	20	16	16	20	9
		淡色化	9	10	10	12	9	8	6	15	16*	13	10	3
		小葉明瞭化	21	25	16	25	10	23**	19	23	21	23	19	5
	腎臓	顆粒状病変	6	14	15	22**	9	15	3	3	4		3	2
肥大		12	13	14	14	11	10		1	1	1	1		
副腎	発達						3						2	

空欄は「0」を示す。Fisherの直接確立検定または χ^2 検定（申請者が実施）, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

5000ppm投与群の雄で、肝臓及び甲状腺の肥大の発生率の増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。同群の雄で肝臓の小葉明瞭化が認められたが、回復性試験群の対照群でも発生率が高かったことから、偶発的なものと考えられた。

また、5000ppm投与群では最終屠殺時に甲状腺及び副腎の発達の発現率が増加したが、病理組織学的検査では腫瘍の発生率に統計学的有意差は認められなかった。

1000ppm投与群の雄で、肝臓及び甲状腺の肥大の発生率の増加が認められ、検体投与に関連した所見と考えられた。また同群の雄では、腎臓の顆粒状病変及び（最終屠殺動物での）肥大が認められたが、これらの変化は加齢に伴う慢性進行性腎症によるものであり、検体投与によるものではなかった。

対照群との間に認められたその他の所見については、臓器重量の変化あるいは病理組織学的変化が認められなかったことから、検体投与によるものではないと考えられた。

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の臓器を保存し、標本を製作して検査した。

脳、下垂体、眼球及び視神経、ハーダー腺、下顎（唾液）腺、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、心臓、大動脈、肺、気管、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、舌、食道、胃、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、リンパ節（下顎、腸間膜）、皮膚、乳腺、精巣、卵巣、前立腺、精巣上体、精囊、子宮（頸部を含む）、膈、骨（胸骨）、骨髓（胸骨）、脊髄（頸椎、胸椎、腰椎）、関節表面（人腿骨・脛骨関節）、膀胱、坐骨神経、骨格筋及び肉眼的病変部位及び腫瘍（可能であれば領域のリンパ節を含む）

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1（p. 毒-70~73）に示す。

衛星群及び回復性試験群

試験第53週時に屠殺した衛星群では、肝臓及び甲状腺に影響が認められた。

肝臓への影響として、5000ppm投与群の雄で軽度～中等度の泡沫性細胞質（門脈周囲性）（6/10例）が認められ、この内の5例に軽微～中等度の好酸性封入体（5/10例）が認められた。同群の雌で小葉中心性の軽微な肝細胞肥大（5/10例）が認められた。これらは検体投与に関連する影響と考えられた。回復性試験群では、5000ppm投与群の雄1/15例に中等度の泡沫性肝細胞質が認められた。その他の上記所見は認められなかった。

甲状腺への影響として、5000ppm投与群の雌雄で「び慢性濾胞細胞肥大／過形成」の増加が認められ、検体投与に関する影響と考えられた。認められた「び慢性の濾胞細胞肥大／過形成」は、いずれも軽微であった。また、5000ppm群の雄にび慢性C細胞過形成が3/10例認められた。

5000ppm投与群の雌雄で認められた甲状腺の「び慢性濾胞細胞肥大/過形成」は、150ppm以上の投与群の雌雄でも認められた。しかしながら、これらの投与群で認められた「び慢性の濾胞細胞肥大/過形成」は何れも軽微であり、1000ppm投与群の雄及び150ppm投与群の雌雄に統計学的有意差は認められず、1000ppm投与群の雌のみに統計学的有意差が認められた。

回復性試験では、統計学的に有意な「び慢性の濾胞細胞肥大/過形成」は認められなかった。び慢性C細胞過形成が5000ppm投与群の雄（2/15例）及び対照群の雌（3/15例）で認められた。従って、衛星群における5000ppm投与群の雌で認められた「び慢性C細胞過形成」（3/10例）、及び回復性試験群の雄で認められた「び慢性C細胞過形成」（2/15例）は、検体投与に明確に関連している影響ではなく、本系統及び月齢のラットに認められる生物学的変動の範囲に入るものと考えられた。

その他の非腫瘍性病変の発生率及び分布は、この系統及び月齢のラットに通常認められるものと同様であり、検体投与に関連したものではなかった。

発癌性試験群

発癌性試験群では、肝臓及び甲状腺に、検体投与による影響が認められた。

肝臓への影響として、5000ppm投与群の雄で全般的に軽微もしくは軽度の肝細胞空胞形成（門脈周囲性）の統計学的に有意な増加（41/60例）が認められ、3/60例で軽微な肝細胞封入体（門脈周囲性）が認められた。

5000ppm投与群の雌に、軽微もしくは軽度の小葉中心性肝細胞肥大の統計学的に有意な増加（14/60例）が認められ、ほとんどの例で小葉中心性肝細胞空胞形成（12/60例）を伴っていた。

5000ppm投与群の雌に認められた小葉中心性肝細胞肥大は、小葉中心性の肝細胞壊死あるいはその他の主要な変性が認められなかったことから、毒性学的意義の少ない軽度の変性病変と考えられた。また、小葉中心性肝細胞空胞化も軽度の変性であり、毒性学的意義が少ないと考えられた。

甲状腺への影響として、5000ppm投与群の雌雄に軽微～軽度のコロイド好塩基性化が認められ、び慢性濾胞細胞肥大も認められた。これら変化の増加は雌雄とも統計学的に有意であったが、雌の方が軽度であった。5000ppm投与群の雄では、統計学的に有意な濾胞径の増大及びび慢性C細胞過形成（何れも軽微）が認められ、また統計学的に有意な限局性濾胞細胞過形成が認められた。

1000ppm投与群の雄でも同様の甲状腺濾胞（細胞）病変がみられ、統計学的に有意なび慢性濾胞細胞肥大、限局性濾胞細胞過形成及びコロイド好塩基性化が認められた。

150及び60ppm投与の雄では、限局性濾胞細胞過形成が散見（150ppm：2/60例、60ppm：3/60例）されたが、何れも統計学的に有意ではなく偶発的なものと考えられた。

その他の非腫瘍性病変の発生率及び分布は、この系統及び月齢のラットに通常認められるものと同様であり、検体投与に関連したものではなかった。

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

〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表2 (p. 毒-74~85) に示す。

衛星群及び回復性試験群

全体的に腫瘍性病変は少なく、検体投与との関連は認められなかった。

発癌性試験群

腫瘍の発生頻度に統計学的有意差が認められた項目はなく、分布及び性質に検体投与との関連は認められなかった。

発癌性試験群における腫瘍発生数の総括を下表に示す。

性 別	雄						雌						
	Part A				Part B		Part A				Part B		
投与量 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
腫 瘍 数	良性	68	91	60	73	69	78	104	85	97	98	115	93
	悪性	21	19	19	19	19	22	22	15	12	20	23	16
	合計	89	110	79	92	88	100	126	100	109	118	138	109
担腫瘍動物数	良性	39	51	37	41	38	45	53	47	52	55	57	52
	悪性	20	15	19	17	18	20	20	15	11	17	20	16
	合計	46	54	49	51	44	49	54	49	56	56	59	55

Peto等の検定, *: p<0.05, **: p<0.01

以上より、本試験条件下では、150ppm以上の投与群の雌雄で腎臓重量の増加が認められた。従って、本試験における無毒性量は60ppm (雄 2.83mg/kg/day、雌 3.63mg/kg/day) であると考えられる。

また、催腫瘍性は認められなかった。

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

表1：非腫瘍性病変（1/4）

検査時期	臓器	性別	雄						雌										
			Part A			Part B			Part A			Part B							
			衛星群			回復性群			衛星群			回復性群							
			0	60	150	1000	0	5000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	0	5000	
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	0	5000	
		剖検動物数	10	10	10	10	10	10	15	15	10	10	10	10	10	10	15	15	
途中死亡・ 切迫屠殺動物	肝臓	所見/検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		小葉中心性 肝細胞肥大																	
		門脈周囲性 泡沫性肝細胞質																	
		門脈周囲性 好酸性核内封入体																	
	甲状腺	所見/検査動物数	1	0	1	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		び慢性 濾胞細胞肥大/過形成																	
		び慢性 C細胞過形成																	
	腎臓	所見/検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		慢性進行性腎症	1		1				2										
	衛星群 及び 回復性試験群	肝臓	所見/検査動物数	9	10	9	10	10	10	12	15	10	9	10	10	10	10	15	15
			小葉中心性 肝細胞肥大															5*	
			門脈周囲性 泡沫性肝細胞質						6*		1								
門脈周囲性 好酸性核内封入体								5*											
甲状腺		所見/検査動物数	9	10	9	10	10	10	12	15	10	9	10	10	10	10	15	15	
		び慢性 濾胞細胞肥大/過形成			2	3		9**	1			2	5*		9**	1	1		
		び慢性 C細胞過形成						3	2							3			
腎臓		所見/検査動物数	9	10	9	10	10	10	12	15	10	9	10	10	10	10	15	10	
		慢性進行性腎症	7	10	7	10	9	10	11	15	5	3	5	2		3	10	12	
全動物		肝臓	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	15	15	10	10	10	10	10	10	15	15
			小葉中心性 肝細胞肥大															5*	
			門脈周囲性 泡沫性肝細胞質						6*		1								
	門脈周囲性 好酸性核内封入体							5*											
	甲状腺	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	14	15	10	10	10	10	10	10	15	15	
		び慢性 濾胞細胞肥大/過形成			2	3		9**	1			2	5*		9**	1	1		
		び慢性 C細胞過形成						3	2							3			
	腎臓	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	15	15	10	10	10	10	10	10	15	15	
慢性進行性腎症		8	10	8	10	9	15	13	15	5	3	5	2		3	10	12		

空欄は「0」を示す。統計学的検定法：Fisherの直接確立検定又は χ^2 （申請者が実施）、*：p<0.05、**：p<0.01

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

表 1 : 非腫瘍性病変 (2/4)

検査時期	臓器	性別	雄						雌					
			Part A				Part B		Part A				Part B	
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	38	27	27	36	32	24	24	33	23	25	35	19
発癌性試験群 (途中死亡・切迫屠殺動物)	肝臓	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		小葉中心性 肝細胞肥大	1			1								
		小葉中心性 肝細胞空胞化	5		1	3	3	1	2		2			1
		門脈周囲性 肝細胞空胞化	11	5	9	10	11	12	6	12	9	10	10	2
		門脈周囲性 肝細胞封入体												
		エオジン好性 変異細胞巣	4	1	1	7	4	2	5	9	2	3	6	2
		明細胞性 変異細胞巣	7	4	3	4	2		3	6	2	3	5	1
	甲状腺	所見/検査動物数	37	25	27	36	32	24	23	32	23	25	36	19
		び慢性C細胞過形成	9	3	11	9	2	11**	1	4	6	11	9	3
		濾胞径の増大				2		1						1
		び慢性 濾胞細胞肥大				2		1						2
		限局性 濾胞細胞過形成			1	1	5		2					2
		コロイド 塩基性化				9		10**						4*
	胸腺	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19
		び慢性上皮過形成	1	1				1	2		1	1	3	2
		鬱血/出血	17	10	10	17	9	10	8	5	5	5	5	10**
	脾臓	所見/検査動物数	37	27	27	36	31	24	22	32	23	25	34	19
		髓外造血 (赤芽球性)	9	9	6	13	12	6	9	20	14	17	14	10
		髓外造血 (骨髄球性)	4	4	3		5	2	4	7	6	11	7	2
	腎臓	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		慢性進行性腎症	30	22	24	34	18	19	6	9	8	8	5	4
		腎盂上皮 鈣質沈着	17	17	12	13	10	5	18	29	19	17	24	9
		腎盂 鈣質沈着/結石	7	7	5	7	2	2	1	3	2	4	6	1
	精巣	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	/					
精細管上皮 萎縮 (片側)		9	13*	8	14	12	7							
限局性 動脈炎		4	6	3	9	4	4							

空欄は「0」を示す。統計学的検定法: Fisherの直接確立検定又は χ^2 検定、*: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.01$

表 1 : 非腫瘍性病変 (3/4)

検査時期	臓器	性別	雄						雌						
			Part A				Part B		Part A				Part B		
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	
		投与群 (ppm)	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
		剖検動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
発癌性試験群 (最終屠殺動物)	肝臓	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
		小葉中心性 肝細胞肥大	2	4	2		1								14**
		小葉中心性 肝細胞空胞化		2	1			2				1			11**
		門脈周囲性 肝細胞空胞化	12	18	16	9	12	29**	32	19	29	18	21	27	
		門脈周囲性 肝細胞封入体						3							
		エオジン好性 変異細胞巣	12	22	23	17	19	10	25	16	24	19	16	19	
		明細胞性 変異細胞巣		9	6	2	5	4	8		4	5	4	1	
	甲状腺	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
		び慢性 C細胞過形成	11	14	12	14	16	27	23	18	22	16	15	20	
		濾胞径の増大				1		11**						1	
		び慢性 濾胞細胞肥大				4		16**				1		15**	
		限局性 濾胞細胞過形成		2	1	4		11**				1	1	1	
		コロイド塩基性化				16**		34**				1		18**	
	胸腺	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
		び慢性上皮過形成	2	4	4	1	2	4	12	6	9	10	6	11	
		鬱血/出血									1				
	脾臓	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
		髄外造血 (赤芽球性)	3	1	1	2	3	5	18	6*	16	12	12	12	
		髄外造血 (骨髓球性)			1		1			1	3	2	3	1	
	腎臓	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
		慢性進行性腎症	20	30	30	24	24	36	17	19	18	18	12	24	
		腎盂上皮 鈣質沈着	13	22	19	15	15	9	32	24	33	27	23	20	
		腎盂 鈣質沈着/結石	6	7	9	5	6	3	12	4	8	14	9	5	
	精巣	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	/						
		精細管上皮 萎縮 (片側)	4	4	6	8	5	9							
		限局性 動脈炎	4	4	5	8	8	17							

空欄は「0」を示す。統計学的検定法：Fisherの直接確立検定又は χ^2 検定、*：p<0.05、**：p<0.01

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

表1：非腫瘍性病変（4/4）

検査時期	臓器	性別	雄						雌					
			Part A				Part B		Part A				Part B	
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
発癌性試験 (全動物)	肝臓	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	59	60
		小葉中心性 肝細胞肥大	3	4	2	1	1							14**
		小葉中心性 肝細胞空胞化	5	2	2	3	3	3	2		2	1		12**
		門脈周囲性 肝細胞空胞化	23	23	25	19	13	41**	38	31	38	28	31	29
		門脈周囲性 肝細胞封入体						3						
		エオジン好性 変異細胞巢	16	23	21	21	23	12*	30	25	26	22	22	21
		明細胞性 変異細胞巢	7	13	9	6	7	4	11	5	6	8	9	1**
	甲状腺	所見/検査動物数	59	58	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		び慢性C細胞過形成	20	17	23	23	18	38**	24	22	28	27	24	23
		濾胞径の増大				3		12**						2
		び慢性 濾胞細胞肥大				6*		17**				1		17**
		限局性 濾胞細胞過形成		3	2	9**		13**				1	1	3
		コロイド 塩基性化				25**		44**				2		22**
	胸腺	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		び慢性上皮過形成	3	5	4	1	2	5	14	6*	10	11	9	13
		鬱血/出血	17	10	10	17	9	10	8	5	6	5	5	10
	脾臓	所見/検査動物数	59	60	59	60	59	60	58	59	60	60	59	60
		髓外造血 (赤芽球性)	12	10	7	15	15	11	27	26	30	29	26	22
		髓外造血 (骨髄球性)	4	4	4		6	2	4	8	9	13**	10	3*
	腎臓	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	59	60
		慢性進行性腎症	50	52	54	58	42	65*	23	28	26	26	17	28*
		腎盂上皮 鈣質沈着	30	39	31	28	25	14*	50	53	52	44	47	29**
		腎盂 鈣質沈着/結石	13	14	14	12	8	5	13	7	10	18	15	6*
	精巣	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60	/					
精細管上皮 萎縮 (片側)		13	17	14	22	17	18							
限局性 動脈炎		8	9	8	17*	12	21							

空欄は「0」を示す。統計学的検定法：Fisherの直接確立検定又は χ^2 検定、*：p<0.05、**：p<0.01

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

表 2 (1/12) : 腫瘍性病変 (衛星群及び回復性試験群)

検査時期	臓器	性別	雄								雌							
			Part A				Part B				Part A				Part B			
			衛星群				回復性群				衛星群				回復性群			
			0	60	150	1000	0	5000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	0	5000
途中死亡・切迫屠殺動物	所見/剖検動物数		1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	
	脳	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	
		乏突起膠細胞腫 M							1									
	肺	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	
		細気管支・肺胞腺腫 B																
	腸管膜リンパ節	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
		血管腫 B																
	乳腺	検査動物数	1	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	
		線維腺腫 B																
		腺癌 M																
	下垂体	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	
		前葉腺腫 B																
	皮膚	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	0	
		毛嚢腫瘍 B																
		角化棘細胞腫 B																
		腺腫 B																
	皮下組織	検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		線維腫 B																
		軟骨肉腫 M							1									
		線維肉腫 M																
胸腺	検査動物数	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0		
	胸腺腫 B																	
甲状腺	検査動物数	1	0	1	0	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0		
	C細胞腺腫 M							1										
精囊	検査動物数	1	0	1	0	0	0	3	0									
	腺癌 M			1														
卵巢	検査動物数									0	1	0	0	0	0	0		
	嚢胞状腺腫 B																	
子宮	検査動物数									0	1	0	0	0	0	0		
	内膜間質ポリープ B									1								

B: 良性 M: 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学手法: Peto検定 (*: p<0.05, **: p<0.01)

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

表 2 (2/12) : 腫瘍性病変 (衛星群及び回復性試験群)

検査時期	臓器	性別	雄								雌												
			Part A				Part B				Part A				Part B								
			衛星群				回復性群				衛星群				回復性群								
			0		60		150		1000		0		5000		0		60		150		1000		0
最終屠殺動物	所見/剖検動物数		9	10	9	10	10	10	12	15	10	9	10	10	10	10	15	15					
	脳	検査動物数	9	0	0	10	10	10	0	0	10	0	0	10	10	10	0	0					
		乏突起膠細胞腫 M																					
	肺	検査動物数	9	10	9	10	10	10	1	0	10	9	10	10	10	10	0	2					
		細気管支・肺胞腺腫 B					1																
	腸管膜リンパ節	検査動物数	9	0	0	10	9	10	0	0	8	0	0	10	10	10	0	0					
		血管腫 B														1							
	乳腺	検査動物数	8	0	0	8	9	9	12	15	9	1	1	8	10	10	15	15					
		線維腺腫 B										1	1	1	1	1	2	1	1				
		腺癌 M																	1				
	下垂体	検査動物数	8	0	0	10	10	10	0	2	10	0	1	10	10	10	4	3					
		前葉腺腫 B						1		1		1				1		1	1				
	皮膚	検査動物数	9	1	0	10	10	10	1	0	10	0	0	9	10	10	1	0					
		毛嚢腫瘍 B		1																			
		角化棘細胞腫 B			1				1	1													
		腺腫 B						1															
	皮下組織	検査動物数	2	2	0	1	0	0	1	4	1	1	1	1	3	1	1	1					
		線維腫 B								1													
		軟骨肉腫 M								1													
		線維肉腫 M								1													
胸腺	検査動物数	8	2	0	9	10	9	2	7	9	0	0	9	10	10	8	9						
	胸腺腫 B															1							
甲状腺	検査動物数	9	10	9	10	10	10	12	15	10	9	10	10	10	10	15	15						
	C細胞腺腫 B			1		1			2	1				1		3	2						
精囊	検査動物数	9	0	0	10	10	10	0	0														
	腺癌 M																						
卵巢	検査動物数									10	3	3	10	10	10	1	1						
	嚢胞状腺腫 B												1										
子宮	検査動物数									10	1	1	10	10	10	15	15						
	内膜間質ポリープ B										2	1	1		1	2	1	6					

B: 良性 M: 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学手法: Peto検定 (*: p < 0.05, **: p < 0.01)

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

表 2 (3/12) : 腫瘍性病変 (衛星群及び回復性試験群)

検査時期	臓器	性別	雄								雌							
			Part A				Part B				Part A				Part B			
			衛星群				回復性群				衛星群				回復性群			
			0	60	150	1000	0	5000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	0	5000
全動物	所見/剖検動物数		10	10	10	10	10	10	15	15	10	10	10	10	10	10	15	15
	脳	検査動物数	10	0	1	10	10	10	3	0	10	1	0	10	10	10	0	0
		乏突起膠細胞腫 M							1									
	肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	4	0	10	10	10	10	10	10	0	2
		細気管支・肺胞腺腫 B				1												
	腸管膜リンパ節	検査動物数	10	0	1	10	9	10	3	0	8	0	0	10	10	10	0	0
		血管腫 B													1			
	乳腺	検査動物数	9	0	0	8	9	9	15	15	9	2	1	8	10	10	15	15
		線維腺腫 B									1	1	1	1	1	2	1	1
		腺癌 M																1
	下垂体	検査動物数	9	0	1	10	10	10	3	2	10	1	1	10	10	10	4	3
		前葉腺腫 B						1		1	1				1		1	1
	皮膚	検査動物数	10	1	1	10	10	10	4	0	10	1	0	9	10	10	1	0
		毛嚢腫瘍 B	1															
		角化棘細胞腫 B		1				1	1									
		腺腫 B					1											
	皮下組織	検査動物数	2	2	0	1	0	0	2	4	1	1	1	1	3	1	1	1
		線維腫 B								1								
		軟骨肉腫 M							1	1								
		線維肉腫 M								1								
	胸腺	検査動物数	9	2	0	9	10	9	3	8	9	1	0	9	10	10	8	9
		胸腺腫 B															1	
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	14	15	10	10	10	10	10	10	15	15
		C細胞腺腫 B	1	1		1			3	1			1				3	2
	精囊	検査動物数	10	0	1	10	10	10	3	0								
		腺癌 M			1													
	卵巣	検査動物数									10	4	3	10	10	10	1	1
		嚢胞状腺腫 B											1					
子宮	検査動物数									10	2	1	10	10	10	15	15	
	内膜間質ポリープ B									2	1	1		1	2	1	6	

B: 良性 M: 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学手法: Peto検定 (*: p<0.05, **: p<0.01)

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

表 2 (4/12) : 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	性 別	雄						雌					
			Part A			Part B			Part A				Part B	
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		投与群 (ppm)	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		剖検動物数	38	27	27	36	32	24	23	31	22	25	35	19
途中死亡・ 切迫屠殺時	腹腔	所見/検査動物数	3	2	1	2	1	1	24	33	23	25	0	0
		脂肪腫 B												
		移行上皮癌 M	1											
	副腎皮質	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		腺腫 B		1		1	1		2	1	1			
	副腎髄質	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19
		良性褐色細胞腫 B	1		2	1	2							
		悪性褐色細胞腫 M		1	1				1					
		神経節細胞腫 M	1											
	骨一病変	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		骨肉腫 M												
	脳	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19
		乏突起膠細胞腫 B										1		
		松果体細胞腫 B												
		顆粒細胞腫 (髄膜腫) B	1	1	1	1		1					1	
		星状膠細胞腫 M	2		1	1								1
		乏突起膠細胞腫 M												1
		脳室上衣腫 M				1				1				
	細網症 M		1	1										
	眼	所見/検査動物数	37	27	27	36	32	24	23	31	22	24	35	19
		平滑筋腫 B												
	ハーダー腺	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	31	22	25	35	19
		腺癌 M				1								
		肉腫、NOS M									1			
	頭部/鼻腔	所見/検査動物数	0	3	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 M		2			3				1			
		シュワン細胞腫 M		1										
	心臓	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19
血管腫 B														
腎臓	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19	
	脂肪腫 B													
	尿管腺腫 B						1							
	移行上皮乳頭腫 B													
	尿管癌 M	1					1							
	移行上皮癌 M									1				
大腸-盲腸	所見/検査動物数	34	27	24	30	31	22	21	30	21	21	33	18	
	線維肉腫 M	1												
大腸-結腸	所見/検査動物数	35	27	25	32	31	23	22	31	21	25	33	17	
	腺癌 M		1											
肝臓	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	34	19	
	胆管腺腫 B				1									
	肝細胞腺腫 B	1												
	肝細胞癌 M													
肺	所見/検査動物数	38	27	27	36	31	24	23	32	22	25	35	19	
	細気管支・肺胞腺腫 B										1			
腸管膜リンパ節	所見/検査動物数	38	27	27	36	30	24	23	32	22	25	34	18	
	血管腫 B			1	1				1					
	血管肉腫 M													
縦隔	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	線維肉腫 M													

B: 良性 M: 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学手法: Peto 検定 (*: p < 0.05, **: p < 0.01)

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

表 2 (5/12) : 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	性別	雄						雌					
			Part A				Part B		Part A				Part B	
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	38	27	28	36	32	24	24	33	23	25	35	19
途中死亡・切迫屠殺時	乳腺	所見/検査動物数	36	24	24	34	32	22	23	32	23	25	35	18
		腺腫 B								1				
		線維腺腫 B			2			1	12	21	14	17	22	11
		線維腫 B	1			3	2			2	2	1	6	2
		腺癌 M							3	1	2	3	6	0
		線維肉腫 M		1										
	扁平上皮癌 M													
	腸間膜	所見/検査動物数	5	3	3	5	4	2	1	4	2	0	0	2
		脂肪腫 B												
		シュワン細胞腫 M				1		1		1				
		血管肉腫 M												
		中皮腫 M								1				
		平滑筋肉腫 M				1								
	膵臓	肉腫、NOS M								1				
		所見/検査動物数												
		膵管囊腺腫 B												
		腺腫 B						2						
	上皮小体	ラ島細胞腺腫 B	1	2			3	2	1			1	1	
		ラ島細胞癌 M	1				1							
		所見/検査動物数	38	26	25	36	31	24	22	32	22	25	32	19
		腺腫 B	1	1	1	1								
	下垂体	癌 M												
		所見/検査動物数	36	26	26	36	31	24	23	30	22	25	34	19
		中間部腺腫 B		1										
		前葉腺腫 B	7	8	10	8	11	6	5	2	5	7	16	5
	唾液腺	前葉癌 M	1					1		1				
		所見/検査動物数	37	27	27	36	32	23	23	31	22	25	34	18
		結合組織腫瘍、NOS M		1										
腺癌 M				1										
骨格筋	シュワン細胞腫 M						1							
	所見/検査動物数	38	26	27	36	31	24	23	32	23	25	35	18	
皮膚-病変	顆粒細胞腫 B													
	所見/検査動物数	2	4	3	6	4	5	1	1	1	0	1	1	
	毛嚢腫瘍 B		1											
	角化棘細胞腫 B	2	1	3	3	3	2							
	扁平上皮乳頭腫 B				1									
	扁平上皮癌 M				1		1	1						
小腸-空腸	基底細胞癌 M		1				1							
	所見/検査動物数	28	22	23	32	28	23	19	30	19	24	30	13	
脊髄	線維肉腫 M													
	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19	
脾臓	乏突起膠細胞腫 M						1							
	所見/検査動物数	37	27	27	36	31	24	22	32	23	25	34	19	
前胃	血管肉腫 M													
	所見/検査動物数	38	27	26	36	32	24	23	32	23	25	34	19	
胸腔	扁平上皮乳頭腫 B													
	所見/検査動物数	6	1	2	4	1	2	0	2	2	1	1	0	
胸腺	シュワン細胞腫 M				1									
	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19	
膀胱	胸腺腫 B								1					
	所見/検査動物数	37	27	27	35	31	24	20	31	22	24	34	19	
	移行上皮癌 M							1						

B: 良性 M: 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学手法: Peto 検定 (*: p < 0.05, **: p < 0.01)

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

表 2 (6/12) : 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	性別	雄						雌					
			Part A				Part B		Part A				Part B	
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	38	27	28	36	32	24	24	33	23	25	35	19
途中死亡・切迫屠殺時	皮下	所見/検査動物数	7	7	8	4	9	4	2	1	2	4	2	1
		線維腫 B	2	5	2	1	4	2			1		1	
		脂肪腫 B												
		血管肉腫 M			1		3					1		1
		線維肉腫 M	2	1				1					1	1
		肉腫、NOS M				1						1		
		シュワン細胞腫 M	1											
		骨肉腫 M											2	
	甲状腺	所見/検査動物数	37	25	27	36	32	24	23	32	23	25	35	19
		濾胞細胞腺腫 B			1									
		濾胞細胞癌 M	1	1										
		C細胞腺腫 B	11	12	10	13	10	9	5	6	7	6	11	3
		C細胞癌 M		1	1	2	2	1				1	4	1
	ジンバル腺	所見/検査動物数	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0
		癌腫 M				1		2		1				
	前肢	所見/検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 M					1							
	後肢	所見/検査動物数	2	2	2	4	5	3	1	1	3	0	2	1
		肉腫、NOS M					1							
		骨肉腫 M												1
		線維肉腫 M												1
	血液系	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		骨髄球性白血病(顆粒球性)M				1								
	リンパ球系	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		リンパ芽球性リンパ腫 M						1						
		リンパ球性リンパ腫 M												
		濾胞中心性細胞リンパ腫 M								1				
		大顆粒リンパ球性リンパ腫 M						1			1	1		
組織球性肉腫 M		1		1	1									
所見/検査動物数		38	27	27	36	32	24							
精巣上体	中皮腫 M													
	シュワン細胞腫 M					1								
	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24							
前立腺	腺腫 B	2	1	1	1		1							
	腺癌 M			1										
精囊腺	所見/検査動物数	38	27	27	36	31	24							
	腺癌 M													
精巣	所見/検査動物数	38	27	27	36	32	24							
	間細胞腺腫 B				1	1								
卵巢	所見/検査動物数							23	32	23	25	33	19	
	顆粒膜細胞腫 B													
	管状腺腫、セルトリ様 B													
	卵胞膜腫 B													
	顆粒膜細胞腫 M							1						
	卵黄囊腫瘍 M							1						
子宮	所見/検査動物数							22	32	23	25	34	19	
	内膜腺腫 B													
	内膜間質ポリープ B							1	3	5	2	2	1	
	平滑筋腫 B								1					
	内膜腺癌 M													
	内膜間質肉腫 M											1	1	
	内膜間質肉腫 NOS M													
	平滑筋肉腫 M									1				
	シュワン細胞腫 M													

B: 良性 M: 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学手法: Peto検定 (*: p < 0.05, **: p < 0.01)

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

表 2 (7/12) : 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	性別	雄						雌					
			Part A			Part B			Part A				Part B	
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	22	33	32	24	28	36	60	60	60	60	25	41
最終屠殺時	腹腔	所見/検査動物数	3	2	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 B						1						
		移行上皮癌 M												
	副腎皮質	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		腺腫 B	1				2	1	4	2	2	1	2	
	副腎髄質	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		良性褐色細胞腫 B	2			1	2	3				2		
		悪性褐色細胞腫 M						1						
		神経節細胞腫 M												
	骨一病変	所見/検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 M		1										
	脳	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
		乏突起膠細胞腫 B										1		
		松果体細胞腫 B									1			
		顆粒細胞腫 (髄膜腫) B	1	1										2
		星状膠細胞腫 M										1		
		乏突起膠細胞腫 M												
		脳室上衣腫 M												
		細網症 M												
	眼	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	34	25	41
		平滑筋腫 B									1			
	ハーパー腺	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	34	25	41
		腺癌 M												
		肉腫、NOS M												
	頭部/鼻腔	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 M						1						
		シユロン細胞腫 M												
	心臓	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41
血管腫 B								1						
腎臓	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
	脂肪腫 B								1					
	尿細管腺腫 B													
	移行上皮乳頭腫 B												1	
	尿細管癌 M			1										
	移行上皮癌 M													
大腸 盲腸	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
	線維肉腫 M													
大腸一結腸	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
	腺癌 M													
肝臓	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
	胆管腺腫 B										2		1	
	肝細胞腺腫 B								1					
	肝細胞癌 M												1	
肺	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
	細気管支・肺胞腺腫 B			1						1				
腸管膜リンパ節	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41	
	血管腫 B				1		1							
	血管肉腫 M	1					1							
縦隔	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	線維肉腫 M	1												

B : 良性 M : 悪性 空欄は「0」を示す。統計学手法 : Peto 検定 (* : p < 0.05, ** : p < 0.01)

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

表 2 (8/12) : 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	性別	雄						雌						
			Part A			Part B			Part A				Part B		
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000	
		剖検動物数	22	33	32	24	28	36	60	60	60	60	25	41	
最終屠殺時	乳腺	所見/検査動物数	21	30	32	23	24	35	36	27	37	35	25	41	
		腺腫 B							4			1	1		
		線維腺腫 B	1	1					1	23	18	26	22	21	26
		線維腫 B	1	2	1	3			1	3	4	3	1	3	3
		腺癌 M		3					5	2	1	2	2	2	4
		線維肉腫 M	1											1	1
	扁平上皮癌 M												1		
	腸間膜	所見/検査動物数	1	1	3	0	0	1	1	0	1	1	0	1	
		脂肪腫 B		1											
		シュワン細胞腫 M													
		血管肉腫 M						1							
		中皮腫 M													
		平滑筋肉腫 M													
	肉腫、NOS M														
	膵臓	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	26	37	35	25	41	
		膵管囊腺腫 B		1											
		腺腫 B					1								
		ラ島細胞腺腫 B	2	3	1	4	6	2			2		3	2	
		ラ島細胞癌 M			2				1						
	上皮小体	所見/検査動物数	21	33	31	24	26	36	36	26	36	35	24	40	
		腺腫 B	2	1	1	1	1	2						1	
		癌 M	1												
	下垂体	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	35	25	36	33	25	41	
		中間部腺腫 B			1					1					
		前葉腺腫 B	9	15	9	8	8	16	10	8	11	12	8	12	
		前葉癌 M				1									
	唾液腺	所見/検査動物数	22	33	32	23	28	36	36	26	37	35	25	41	
		結合組織腫瘍、NOS M													
腺癌 M															
シュワン細胞腫 M															
骨格筋	所見/検査動物数	22	32	32	24	28	36	36	27	37	34	25	41		
	顆粒細胞腫 B								1						
皮膚-病変	所見/検査動物数	2	3	1	1	4	7	0	1	1	1	3	1		
	毛嚢腫瘍 B									1					
	角化棘細胞腫 B	1	2			1	3								
	扁平上皮乳頭腫 B								1			1			
	扁平上皮癌 M														
基底細胞癌 M															
小腸-空腸	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41		
	線維肉腫 M					1									
脊椎	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41		
	乏突起膠細胞腫 M								1						
脾臓	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41		
	血管肉腫 M					1									
前胃	所見/検査動物数	22	33	32	21	28	36	36	27	37	35	25	41		
	扁平上皮乳頭腫 B						1								
胸腔	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0		
	シュワン細胞腫 M														
胸腺	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	35	25	41		
	胸腺腫 B						1	1	1						
膀胱	所見/検査動物数	22	32	32	24	27	35	33	26	35	30	21	40		
	移行上皮癌 M														

B: 良性 M: 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学手法: Peto 検定 (*: p < 0.05, **: p < 0.01)

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

表 2 (9/12) : 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	性別	雄						雌					
			Part A			Part B			Part A			Part B		
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	22	33	32	24	28	36	60	60	60	60	25	41
最終屠殺時	皮下	所見/検査動物数	4	4	5	6	6	4	2	0	4	2	2	1
		線維腫 B	1	4		4	2	1	2		2			
		脂肪腫 B	2	1		1		1					1	
		血管肉腫 M			1									
		線維肉腫 M						1					1	
		肉腫、NOS M									1			
		シュワン細胞腫 M					1							
	甲状腺	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36	36	27	37	36	25	41
		濾胞細胞腺腫 B				2								
		濾胞細胞癌 M						1						
		C細胞腺腫 B	11	20	10	9	8	13	12	6	7	16	13	9
		C細胞癌 M	3	2	6	5	3	4	4	1	2	5	3	3
	ジンバル腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		癌腫 M												
	前肢	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 M												
	後肢	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1
		肉腫、NOS M												
		骨肉腫 M												
		線維肉腫 M												
	血液系	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		骨髄球性白血病(顆粒球性)M												
	リンパ球系	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		リンパ芽球性リンパ腫 M												
		リンパ球性リンパ腫 M												1
濾胞中心性細胞リンパ腫 M														
大顆粒リンパ球性リンパ腫 M								1			1	1	1	
組織球性肉腫 M														
精巣上体	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36							
	中皮腫 M		1											
	シュワン細胞腫 M													
前立腺	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36							
	腺腫 B	4	5	2	2	1	2							
	腺癌 M													
精囊腺	所見/検査動物数	22	33	32	24	27	36							
	腺癌 M	1												
精巣	所見/検査動物数	22	33	32	24	28	36							
	間細胞腺腫 B						1							
卵巣	所見/検査動物数							36	27	37	36	25	41	
	顆粒膜細胞腫 B							1		1		2	2	
	管状腺腫、セルトリ様 B							1					1	
	卵胞膜腫 B									1				
	顆粒膜細胞腫 M								2		1			
	卵黄嚢腫瘍 M													
子宮	所見/検査動物数							36	26	37	36	25	41	
	内膜腺腫 B							1				1	10	
	内膜間質ポリープ B							8	2	2	6	3	11	
	平滑筋腫 B													
	内膜腺癌 M										1			
	内膜間質肉腫 M											1		
	内膜間質肉腫 NOS M							1						
	平滑筋肉腫 M													
シュワン細胞腫 M							1							

B: 良性 M: 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学手法: Peto 検定 (*: p < 0.05, **: p < 0.01)

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

表 2 (10/12) : 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	性別	雄						雌					
			Part A			Part B			Part A			Part B		
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		投与群 (ppm)	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
		剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	腹腔	所見/検査動物数	3	2	1	2	1	3	2	2	0	1	0	0
		脂肪腫 B						1						
		移行上皮癌 M	1											
	副腎皮質	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		腺腫 B	1	1		1	3	1	6	3	3	1	2	
	副腎髄質	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		良性褐色細胞腫 B	3		2	2	4	3				2		
		悪性褐色細胞腫 M		1	1			1	1					
		神経節細胞腫 M	1											
	骨一病変	所見/検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		骨肉腫 M		1										
	脳	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		乏突起膠細胞腫 B										1		
		松果体細胞腫 B									1			
		顆粒細胞腫 (髄膜腫) B	2	2	1	1		1					1	2
		星状膠細胞腫 M	2		1	1						1		1
		乏突起膠細胞腫 M											1	
		脳室上衣腫 M				1			1					
		細網症 M		1	1									
	眼	所見/検査動物数	59	60	59	60	60	60	59	58	59	58	60	60
		平滑筋腫 B									1			
	ハーパー腺	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	58	59	60	60	60
		腺癌 M				1								
		肉腫、NOS M									1			
	頭部/鼻腔	所見/検査動物数	0	3	0	0	3	1	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 M		2			3	1			1			
		シユワン細胞腫 M		1										
	心臓	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	59	60	60	60	60
血管腫 B								1						
腎臓	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60	
	脂肪腫 B								1					
	尿管腺腫 B						1							
	移行上皮乳頭腫 B												1	
	尿管癌 M	1		1			1							
	移行上皮癌 M									1				
大腸-盲腸	所見/検査動物数	55	60	55	54	59	58	57	57	58	59	58	59	
	線維肉腫 M	1												
大腸-結腸	所見/検査動物数	57	60	57	56	59	59	58	58	58	60	58	58	
	腺癌 M		1											
肝臓	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60	
	胆管腺腫 B				1						2		1	
	肝細胞腺腫 B	1							1					
	肝細胞癌 M												1	
肺	所見/検査動物数	60	60	59	60	59	60	59	59	59	60	60	60	
	細気管支・肺胞腺腫 B			1						1	1			
腸管膜リガ節	所見/検査動物数	60	60	59	59	59	60	59	59	59	60	59	59	
	血管腫 B			1	2		1		2					
	血管肉腫 M	1					1							
縦隔	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	線維肉腫 M	1												

B: 良性 M: 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学手法: Peto検定 (*: p < 0.05, **: p < 0.01)

表 2 (11/12) : 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	性別	雄						雌					
			Part A			Part B			Part A			Part B		
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		投与群 (ppm)	0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	乳腺	所見/検査動物数	57	54	56	57	56	57	59	59	60	60	60	59
		腺腫 B							4	1		1	1	
		線維腺腫 B	1	1	2			2	42	30	40	39	42	37
		線維腫 B	2	2	1	6	2	1	3	6	5	1	9	5
		腺癌 M		3					8	3	3	5	8	4
		線維肉腫 M	1	1									1	1
	扁平上皮癌 M												1	
	腸間膜	所見/検査動物数	6	4	6	5	4	3	2	4	3	1	0	3
		脂肪腫 B		1										
		シュワン細胞腫 M				1		1		1				
		血管肉腫 M						1						
		中皮腫 M								1				
		平滑筋肉腫 M				1								
	肉腫、NOS M									1				
	膵臓	所見/検査動物数	57	58	58	60	59	58	59	58	59	60	57	59
		膵管囊腺腫 B		1										
		腺腫 B					1	2						
		ラ島細胞腺腫 B	3	5	1	4	9	4	1		2	1	4	2
		ラ島細胞癌 M	1		2		1		1					
	上皮小体	所見/検査動物数	59	59	56	60	57	60	58	58	58	60	56	59
		腺腫 B	3	2	2	2	1	2						1
		癌 M	1											
	下垂体	所見/検査動物数	58	59	58	60	59	59	58	55	58	58	59	60
		中間部腺腫 B		1	1					1				
		前葉腺腫 B	16	23	19	16	19	22	15	10	16	19	24	17
		前葉癌 M	1			1		1		1				
	唾液腺	所見/検査動物数	59	60	59	59	60	58	59	57	59	60	59	59
		結合組織腫瘍、NOS M		1										
		腺癌 M			1									
		シュワン細胞腫 M						1						
骨格筋	所見/検査動物数	60	58	59	60	59	60	59	60	60	59	59	57	
	顆粒細胞腫 B								1					
皮膚一病変	所見/検査動物数	4	7	4	7	8	12	1	2	2	1	4	2	
	毛嚢腫瘍 B		1							1				
	角化棘細胞腫 B	3	3	3	3	4	5							
	扁平上皮乳頭腫 B				1				1			1		
	扁平上皮癌 M				1		1	1						
	基底細胞癌 M		1				1							
小腸一空腸	所見/検査動物数	60	55	56	56	56	59	55	57	56	59	56	54	
	線維肉腫 M					1								
脊髄	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60	
	乏突起膠細胞腫 M						1		1					
脾臓	所見/検査動物数	59	60	59	60	59	60	58	59	60	60	59	60	
	血管肉腫 M					1								
前胃	所見/検査動物数	60	60	58	60	60	60	59	59	60	60	59	60	
	扁平上皮乳頭腫 B						1							
胸腔	所見/検査動物数	6	1	2	4	1	2	0	3	2	1	2	0	
	シュワン細胞腫 M				1									
胸腺	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	59	59	60	60	60	60	
	胸腺腫 B						1	1	1	1				
膀胱	所見/検査動物数	59	59	59	59	58	59	53	57	57	54	56	59	
	移行上皮癌 M							1						

B: 良性 M: 悪性 空欄は「0」を示す。 統計学手法: Peto 検定 (*: p < 0.05, **: p < 0.01)

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

表 2 (12/12) : 腫瘍性病変 (発癌性試験)

検査時期	臓器	性別	雄						雌					
			Part A			Part B			Part A			Part B		
			0	60	150	1000	0	5000	0	60	150	1000	0	5000
		剖検動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	皮下	所見/検査動物数	11	11	13	10	15	8	4	1	6	6	4	2
		線維腫 B	3	9	2	5	6	3	2		3		1	
		脂肪腫 B	2	1		1		1				1		
		血管肉腫 M			2		3					1		1
		線維肉腫 M	2	1				2				2	1	
		肉腫、NOS M				1					2			
		シュワン細胞腫 M	1		1		1							
	骨肉腫 M										2			
	甲状腺	所見/検査動物数	59	58	59	60	60	60	59	59	60	60	60	60
		濾胞細胞腺腫 B			1	2								
		濾胞細胞癌 M	1	1				1						
		C細胞腺腫 B	22	32	20	22	18	22	17	12	14	22	24	12
		C細胞癌 M	3	3	7	7	5	5	4	1	2	6	7	4
	ジンバル腺	所見/検査動物数	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0
		病腫 M				1		2		1				
	前肢	所見/検査動物数	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 M					1							
	後肢	所見/検査動物数	5	9	6	7	7	5	2	2	4	1	3	2
		肉腫、NOS M					1							
		骨肉腫 M											1	
線維肉腫 M												1		
血液系	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	骨髄球形白血病(顆粒球形)M				1									
リンパ球系	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	リンパ芽球形リンパ腫 M						1							
	リンパ球形リンパ腫 M												1	
	濾胞中心性細胞リンパ腫 M								1					
	大顆粒リンパ球形リンパ腫 M					1		2	1	1	1	1	1	
	組織球形肉腫 M	1		1	1									
精巣上体	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60							
	中皮腫 M		1											
	シュワン細胞腫 M					1								
前立腺	所見/検査動物数	60	60	60	60	60	60							
	腺腫 B	6	6	3	3	1	3							
	腺癌 M			1										
精嚢腺	所見/検査動物数	60	60	59	60	58	60							
	腺癌 M	1												
精巣	所見/検査動物数	60	60	59	60	60	60							
	間細胞腺腫 B				1	1	1							
卵巣	所見/検査動物数							59	59	60	60	60	60	
	顆粒膜細胞腫 B							1		1		2	2	
	管状腺腫、セルトリ様 B							1					1	
	卵胞膜腫 B									1				
	顆粒膜細胞腫 M							1	2		1			
	卵黄嚢腫瘍 M							1						
子宮	所見/検査動物数							58	58	60	60	59	60	
	内膜腺腫 B							1				1	1	
	内膜間質ポリープ B							9	5	7	7	3	11	
	平滑筋腫 B								1					
	内膜腺癌 M										1			
	内膜間質肉腫 M											2	1	
	内膜間質肉腫 NOS M							1						
	平滑筋肉腫 M									1				
シュワン細胞腫 M							1							

B: 良性 M: 悪性 空欄は「0」を示す。統計学手法: Peto検定 (*: p < 0.05, **: p < 0.01)

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

(2) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料No. 11-2)

試験機関：Central Toxicology Laboratory(英)

報告書作成年：1999年 [GLP]

検体純度：

試験動物：C57BL/10J_{CD-1} Alpk系マウス、1群雌雄各65匹、開始時5～6週齢。

投与開始1年後（52週間後）に各群雌雄10匹を中間屠殺した。

試験期間：最終屠殺群：80週間投与（1997年2月17～21日～1998年9月2日）

中間屠殺群：52週間投与（1997年4月21～24日～1998年4月24日）

投与方法：検体を70、350、3500及び7000ppmの濃度で飼料に混入し、最終屠殺群は80週間自由摂食させた。検体を混入した飼料は約2カ月に1回調製した。

投与量の設定根拠：投与量は、同系統のマウスを用いた90日間混餌投与試験

（資料No. 6-3）の結果に基づき設定した。資料No. 6-3では、最高用量 5000ppmの濃度で混餌投与した結果、その平均検体摂取量は雌雄とも1000mg/kg/dayを上回っていた。従って、本試験の最高投与量の7000ppmは、この系統のマウスの限界投与量（1000mg/kg/day以上）に相当すると考えられた。第2の高投与量は最高投与量の半量（3500ppm）とし、無毒性量を得るための投与量として350ppm及び70ppmを選択した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

一般状態に検体投与の影響は認められなかった。また、生存率に検体投与の影響は認められなかった。

試験終了時のKaplan-Meier法による生存比を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	70	350	3500	7000
生存比	雄	0.84	0.95	0.93	0.88	0.91
	雌	0.89	0.80	0.90	0.85	0.90

体重変化：投与開始直前、投与開始から14週間は毎週、その後は2週毎にすべての生存動物の体重を測定した。

投与量 (ppm)		70	350	3500	7000
最終平均体重	雄	98.8	100.3	↓93.6	↓89.6
	雌	↓97.2	98.6	↓92.4	↓89.9

統計学的検定法：Studentのt検定 ↓↑：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数字は、変動の目安として対照群を100とした場合の数値を表したもの。

7000及び3500ppm投与群の雌雄で、投与期間を通じた体重の有意な減少が認められた。

対照群と比較した体重の最大変化率は、7000ppm投与群の雄で-12% (55~67週日)、雌で-10% (65, 71, 75~77及び81週日) であり、3500ppm投与群の雄で-9% (57週日)、雌で-8% (71及び81週日) であった。

70ppm投与群の雌で認められた投与期間後半 (59~75週日) の統計学的に有意な体重の低値は、350 ppm投与群に変化が認められないことから検体投与の影響ではないと考えられた。

摂餌量及び摂餌効率：摂餌量を試験開始から14週間は毎週、投与16週目、その後は4週毎に記録した。摂餌量はケージ毎に1週間の平均摂餌量 (g 飼料/匹/日) として算出した。最初の12週間についてケージ毎の食餌効率を、摂餌量100g に対する1ケージの動物の体重増加量として算出した。次表に、統計学的に有意差が認められた摂餌量 (週のみ表示) 及び摂餌効率を示した。

投与量 (ppm)		70	350	3500	7000
摂餌量変動期間	雄			↑ : 3, 6, 7, 40及び48週、 ↑↓ : 4, 8, 9~20, 28, 64 及び76週	↑ : 40週 ↑↓ : 2~20, 28, 64週
	雌		↑ : 6週	↑ : 4, 7, 12~14, 40及び 64週 ↑↓ : 8, 10, 16及び20週	↑ : 28及び40週 ↑↓ : 3~5, 16及び20週 ↓ : 52及び72週

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		70	350	3500	7000	70	350	3500	7000
摂餌 効 率	1~4週			↓ 70.8	↓ 41.9			↓ 77.6	↓ 53.8
	5~8週					↑ 132.0	↑ 128.0	↑ 133.0	↑ 145.0
	9~12週							↓ 65.4	
	1~12週			↓ 81.7	↓ 64.9			↓ 85.8	↓ 76.9

統計学的検定法：Studentのt-検定 ↓↑ : P<0.05 ↑↓ : P<0.01
表中の数字は、変動の目安として対照群を100とした場合の数値を表したものを。

7000及び3500ppm投与群の雌雄の摂餌量は、試験期間を通じて有意に高く、特に試験前半において高値を示した。350ppm投与群の雌で認められた投与6週目の有意な増加は、1週のみであり、検体投与の影響ではないと判断した。

食餌効率は7000及び3500ppm投与群で低下し、7000ppm投与群では低下の程度は大きかった。食餌効率の低下は投与1~4週の間認められ、その結果、投与1~12週の通算の数値も低下した。70及び350ppm投与群の雌では投与5~8週の食餌効率が有意に高かったが、検体投与の影響ではないと考えられた。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		70	350	3500	7000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	9.5	47.5	525.5	1100.2
	雌	12.6	63.8	690.5	1393.2

血液学的検査: 中間屠殺及び最終屠殺時に、全生存動物から心臓穿刺によって血液を採取し、以下の項目について測定した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別	雄								雌							
	投与量 (ppm) 及び 検査時期 (週)															
	70		350		3500		7000		70		350		3500		7000	
検査項目	53週	81週	53週	81週	53週	81週	53週	81週	53週	81週	53週	81週	53週	81週	53週	81週
赤血球数			↓96					↑108								↓95
ヘモグロビン量								↓97								↓94
ヘマトクリット値																↓96
MCV		↓98				↓97		↓96				↓99		↓98		↓97
MCH		↓98		↓98		↓96		↓94						↓99		↓97
MCHC																↓99
血小板数													↑123	↑127	↑129	↑140
好中球数																↓52
好塩基球数		↑233														↓29

統計学的検定法: Studentのt-検定 ↓ ↑: P<0.05 ↓↓: P<0.01

表中の数字は、変動の日安として対照群を100とした場合の数値を表したものを。

赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値数の有意な減少が、7000ppm投与群の雌で投与53週目に認められたが、投与81週目には同様の変化は認められなかった。同群の雄でもヘモグロビン量は投与53週目で有意な減少を示したが、投与81週目では対照群よりもやや高い値(有意差無し)を示した。

平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) と平均赤血球容積 (MCV) が、7000ppm及び3500ppm投与群の雌雄において、投与81週時に有意に減少した。

血小板数の有意な増加が、7000ppm及び3500ppm投与群の雌で投与53週及び81週時に認められたが、雄では認められなかった。

350及び70ppm投与群の雄で投与81週目に平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) 及び/または平均赤血球容積 (MCV) が対照群と比べ僅かに低値を示したが、持続的な変化ではなく、検体の影響を示すほどの変化ではなかった。

好中球数及び好塩基球数の有意な減少が、7000ppm投与群の雌で投与53週時に認められたが、これは対照群の1例でこの両方の数値が高かったため、検体投与の影響ではないと考えられた。

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。

臓器重量：中間屠殺及び最終屠殺動物について屠殺時に以下の臓器重量を測定し、対体重比及び体重で補正した臓器重量（以降、体重補正值として表示）を算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣、卵巣。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄								雌							
検査時期		53週				81週				53週				81週			
投与量 (ppm)		70	350	3500	7000	70	350	3500	7000	70	350	3500	7000	70	350	3500	7000
副腎	絶対重量											↓80					↓92
	対体重比																
	体重補正值											↓73	↓80				
脳	絶対重量		↓96														↓96
	対体重比																
	体重補正值																
脳 (a)	絶対重量	/				/				/				/			
	対体重比																
	体重補正值																
腎臓	絶対重量			↑109		↓98			↓94					↓95			
	対体重比																
	体重補正值			↑113								↑109	↑111			↑108	↑108
腎臓 (a)	絶対重量	/				/				/				/			
	対体重比																
	体重補正值																
肝臓	絶対重量			↑110	↑111		↑108	↑115	↑117			↑115	↑127		↑111	↑111	↑115
	対体重比																
	体重補正值			↑109	↑119	↑124		↑110	↑126	↑131			↑121	↑131		↑116	↑128
肝臓 (a)	絶対重量	/				/				/				/			
	対体重比																
	体重補正值																
精巣	絶対重量																
	対体重比																
	体重補正值				↑119												
精巣 (a)	絶対重量	/				/				/				/			
	対体重比																
	体重補正值																

(a) 外れ値を除外した場合の臓器重量。

統計学的検定法：Studentのt-検定，↓↑：P<0.05，↓↑：P<0.01

表中の数字は、変動の目安として対照群を100とした場合の数値を表したものの。

副腎の体重補正值の低値が、投与53週目に7000ppm及び3500ppm投与群の雌で認められた。しかしながら、同群の雄には認められず、また投与81週目の雌雄にも変化がないことから、検体投与と関係ないものと考えられた。

腎臓の体重補正值の高値が、投与53週目に7000ppm及び3500ppm投与群の雌で認められ、投与81週目においても認められた。外れ値を除外した場合には、350ppm投与群の雌でも高値を示した。腎臓の体重補正值の高値は、3500ppm投与群の雄でも投与53週目に認められたが、投与81週目では認められなかった。腎臓で認められた変化は、病理組織学的検査で関連する所見が認められないことから、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。

肝臓の体重補正值の高値が、7000ppm及び3500ppm投与群の雌雄で投与53及び81週目に認められ、350ppm投与群の雌雄でも高値が認められた。350ppm投与群の雌雄で認められた肝臓の体重補正值の高値は、病理組織学的検査で関連する所見が認められないことから、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。

精巣の体重補正值が、7000ppm投与群で投与53週目に有意に増加した。しかしながら、投与81週日には認められず、病理組織学的検査で関連する所見が認められないことから、毒性学的に意義のある変化ではないと考えられた。

肉眼病理検査：途中死亡、中間屠殺及び最終屠殺の全動物について剖検した。

検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。ただ、7000ppm投与群の雌雄及び3500ppm投与群の雄において、腸間膜リンパ節の赤色化の発生率に僅かな減少が認められた。

病理組織学的検査：途中死亡、中間屠殺及び最終屠殺の全動物について、以下の臓器を保存し、標本作製して検査した。

脳（大脳、小脳、脳幹）、下垂体、眼球、唾液腺、甲状腺、上皮小体、頸部、胸腺、心臓、大動脈、肺、気管、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、食道、胃、十二指腸、盲腸、回腸、空腸、直腸、結腸、リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺—鼠径部（雌のみ）、坐骨神経、皮膚—右側腹部、脊髄（頸椎、胸椎、腰椎）、胸骨、骨（後膝関節を含む大腿骨）、骨髓（大腿骨）、精巣、卵巣、前立腺、子宮、精巣上体、精嚢、包皮腺、膀胱、随意筋及び肉眼的病変部位。

非腫瘍性所見

認められた主要な非腫瘍性病変を表1（「毒-93～毒-94」頁）に示す。

検体に起因する変化が肝臓に認められた。

核大小不同の増加が認められ、細胞質の好塩基化が認められる場合があった。巨細胞及び細胞質内に好酸性の小球を認めた。

この所見は7000及び3500ppm投与群で確認され、最高用量群においてやや顕著であった。雄と雌の影響は同等であった。

7000及び3500ppm投与群では肝臓の糖原沈着の程度が減少した。
さらに7000及び3500ppm投与群の雌において、肝臓の明細胞性細胞巣が軽度増加し、7000ppm群の雌と3500ppm群の雌雄に肝臓の好塩基性細胞巣の増加が認められた。

その他に認められた変化は、何れも毒性学的に意義があるとは考えられなかった。

腫瘍性所見

認められたすべての腫瘍性病変を表2（「毒-95～毒-97」頁）に示す。
いずれの検体投与群でも統計学的に有意な腫瘍性変化の増加は認められなかった。ただ、次表に示すように、3500ppm投与群の雄において肝細胞腺癌の発生頻度が背景対照データよりも少し多く発生した。その他に特異的な腫瘍の増加は認められなかった。

肝細胞腺癌の発生頻度及び試験実施機関における背景対照データ範囲

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
臓器	所見/検査動物数	65	55	65	65	65	65	55	65	65	65
肝臓	肝細胞腺癌、 ()内は%	0	0	0	4 (6.2)	0	0	0	0	0	1 (1.5)
背景対照データ範囲 (%)		0～2.0					0～1.8				

統計学的検定法：Fisherの確率検定、Cochran-Armitageの傾向検定

肝細胞腺癌の発生頻度増加は統計学的に有意ではなく、3500ppm投与群の雌では認められなかった。さらに、より大きな体重増加量の減少及びより顕著な肝臓への影響が認められた7000ppm群の雌雄では、肝臓腫瘍（肝細胞腺腫及び肝細胞腺癌；肝細胞腺腫発生頻度及び試験機関における背景対照データ範囲は次表に示す）の増加は認められなかった。また、肝細胞腺癌は最終屠殺群に認められたことから、途中死亡の原因ではなかった。したがって、今回の肝細胞腺癌の発生頻度増加は検体投与の影響ではないと判断された。

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

肝細胞腺腫の発生頻度及び試験機関における背景対照データ範囲

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
臓器	所見/検査動物数	65	55	65	65	65	65	55	65	65	65
肝臓	肝細胞腺腫、 ()内は%	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)
背景対照データ範囲(%)		0~5.5					0~2.0				

統計学的検定法：Fisherの確率検定、Cochran-Armitageの傾向検定

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
剖検動物数		65	55	65	65	65	65	55	65	65	65
腫瘍数	良 性	7	3	4	2	1	7	9	4	4	1
	悪 性	19	25	14	14	13	32	19	17	19	21
担腫瘍動物数	良 性	5	3	4	2	1	7	8	4	4	1
	悪 性	19	23	14	14	13	31	18	17	18	20
担腫瘍動物数合計		22	25	17	15	14	36	25	20	19	21

統計学的検定法；Fisherの直接確率検定、Cochran-Armitageの傾向検定

以上の結果から、3500ppm群以上の投与群で、体重増加量の有意な減少、病理組織学的検査において検体投与に起因する変化が認められたことより、本試験条件下における検体の無毒性量は雌雄いずれも350ppm（雄47.5mg/kg/day、雌63.8mg/kg/day）と判断された。また、催腫瘍性は認められなかった。

【申請者註】

申請者は、フェンアミドンのマウス発癌性試験における無毒性量は、350ppm投与群の雌雄で認められた統計学的有意差を伴う肝臓重量の増加に基づき、雌雄とも70ppm（雄：9.5 mg/kg/day、雌：12.6mg/kg/day）であると判断する。

表1 非腫瘍性病変 (1/2)

検査 時期	臓器	性別		雄					雌				
		投与量(ppm)		0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
途中 死亡 ・ 切迫 屠殺 動物	剖検動物数		11	3	5	8	5	10	11	7	9	7	
	肝臓	所見名\検査動物数	11	3	5	8	5	10	11	7	9	7	
		核大小不同+/好酸性化/ 巨細胞/好酸性小球					4*				4*	4*	
		明細胞性細胞巢											
		好塩基性細胞巢										1	
		糖原沈着	2		4*		1	1	1	1	1	2	
	リンパ節	所見名\検査動物数	11	3	5	8	4	10	11	7	7	6	
	一腸間膜	血液の充満した洞	5	2	1	1		3	4				
	脾臓	所見名\検査動物数	11	3	5	7	5	10	11	7	9	7	
		髄外造血	4		2	3	1	5	6	1	3	3	
	副腎	所見名\検査動物数	11	3	5	8	5	10	11	7	9	7	
		皮質性セロイド沈着	11	3	5	3**	2*	4	6	3	3		
	精巣	所見名\検査動物数	11	3	5	8	5	/					
		両側精細管変性	10	3	3	7	5						
	卵巢	所見名\検査動物数	/					10	11	7	9	6	
出血嚢胞/出血卵胞		/							2	2			
(53週) 中間 屠殺 動物	剖検動物数		10	0	9	9	10	10	0	10	9	10	
	肝臓	所見名\検査動物数	10	0	9	9	10	10	0	10	9	10	
		核大小不同+/好酸性化/ 巨細胞/好酸性小球					3				2	8*	
		明細胞性細胞巢										1	
		好塩基性細胞巢										1	
		糖原沈着											
	リンパ節	所見名\検査動物数	10		9	8	10	10		10	9	9	
	一腸管膜	血液の充満した洞	2		2	1							
	脾臓	所見名\検査動物数	10		9	9	10	10		10	9	10	
		髄外造血	1				1	3		1	1	4	
	副腎	所見名\検査動物数	10		9	9	10	10		10	9	10	
		皮質性セロイド沈着	10		9	7	8	8		9	7	10	
	精巣	所見名\検査動物数	10		9	8	10	/					
		両側精細管変性	10		8	8	10						
	卵巢	所見名\検査動物数	/					10		10	9	10	
出血嚢胞/出血卵胞		/						1					

空欄は「0」を示す 統計学的検定法；Fisherの直接確率検定 又は χ^2 検定（申請者が実施）

*：p<0.05, **：p<0.01

表1 非腫瘍性病変 (2/2)

検査時期	臓器	性別		雄					雌				
		投与量(ppm)		0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
最終 屠殺 動物 (81週)	剖検動物数		44	52	51	48	50	45	44	48	17	48	
	肝臓	所見名\検査動物数	44	52	51	48	50	45	44	48	17	47	
		核大小不同+/好酸性化/ 巨細胞/好酸性小球				43**	50**				44**	47**	
		明細胞性細胞巣	1	1	2	1	3				3	4	
		好塩基性細胞巣		1		3					1	1	
		糖原沈着	44	49	51	47	43	45	44	48	47	47	
	リンパ節	所見名\検査動物数	42	52	50	46	50	45	41	45	47	47	
		一腸間膜	血液の充満した洞	27	29	29	20	13**	33	25	37	20**	15**
	脾臓	所見名\検査動物数	44	52	51	48	50	45	44	48	47	48	
		髓外造血	7	15	3**	7	4**	21	14	8**	11*	8**	
	副腎	所見名\検査動物数	44	52	51	48	50	45	44	48	47	47	
		皮質性セロイド沈着	44	52	51	40	30**	41	41	46	40	32**	
	精巣	所見名\検査動物数	44	52	50	48	50	/					
		両側精細管変性 (計)	44	51	47	46	47						
	卵巢	所見名\検査動物数	/					45	43	47	46	48	
		出血嚢胞/出血卵胞						12	11	16	12	24*	
	全 動 物	剖検動物数		65	55	65	65	65	65	55	65	65	65
		肝臓	所見名\検査動物数	65	55	65	65	65	65	55	65	65	65
			核大小不同+/好酸性化/ 巨細胞/好酸性小球				43**	57**				50**	59**
			明細胞性細胞巣	1	1	2	1	3				3	5
好塩基性細胞巣				1		3					1	3	
糖原沈着			46	49	55	48	44	46	45	49	48	49	
リンパ節		所見名\検査動物数	65	55	64	62	64	66	52	62	63	62	
		一腸間膜	血液の充満した洞	34	31	32	22	13**	36	29	37	20**	15**
脾臓		所見名\検査動物数	65	55	66	64	65	65	55	65	65	65	
		髓外造血	12	15	5	10	6	29	20	10**	15**	15**	
副腎		所見名\検査動物数	65	55	65	65	65	64	55	63	65	64	
		皮質性セロイド沈着	65	55	65	50**	40**	53	47	58	50	42*	
精巣		所見名\検査動物数	65	55	64	64	65	/					
		両側精細管変性 (計)	64	54	58	61	62						
卵巢		所見名\検査動物数	/					65	54	64	64	63	
		出血嚢胞/出血卵胞						13	13	18	12	24*	

空欄は「0」を示す 統計学的検定法 ; Fisherの直接確率検定 又は χ^2 検定 (申請者が実施)

* : p<0.05, ** : p<0.01

表2 腫瘍性病変 (1/4)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量(ppm)	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
		剖検動物数	11	3	5	8	5	10	11	7	9	7
途中	脳	検査動物数	11	3	5	8	5	10	11	7	9	7
		悪性髄膜腫 (M)								1		
	ハグー腺	検査動物数	0	0	4	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫 (B)			3							
	空腸	検査動物数	10	3	5	7	5	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)				1						
死亡	肝臓	検査動物数	11	3	5	8	5	9	11	7	9	7
		肝細胞腺腫 (B)									1	
切迫	肺	検査動物数	11	3	5	8	5	10	11	7	9	7
		腺腫 (B)	1									
屠殺	リンパ球系	検査動物数	7	2	1	3	2	7	7	4	4	4
		リンパ肉腫 (M)	7			3	2	5	4	4	4	2
		組織球性肉腫 (M)	0	2	1			2	3			2
屠殺	脾臓	検査動物数	11	3	5	7	5	10	11	7	9	7
		血管肉腫 (M)										1
	皮下組織	検査動物数	0	0	0	1	2	2	1	0	0	0
血管肉腫 (M)							1					
屠殺	血管	検査動物数	5	1	1	1	2	0	2	0	0	1
		血管肉腫 (M)	2				2		2			

(M) : 悪性 (B) : 良性 空欄は「0」を示す。

統計学的検定法 ; Fisher の直接確立確定, Corhran-Armitage の傾向検定

表2 腫瘍性病変 (2/4)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量(ppm)	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
		剖検動物数	10	0	9	9	10	10	0	10	9	10
中間屠殺	リンパ球系	検査動物数	1	0	0	0	0	3	0	1	0	0
		リンパ肉腫 (M)	1					2				
		組織球性肉腫 (M)						1		1		
5.3週	脾臓	検査動物数	10	0	9	9	10	10	0	10	9	10
		血管腫 (M)	1									

(M) : 悪性 (B) : 良性 空欄は「0」を示す。

統計学的検定法 ; Fisher の直接確立確定, Corhran-Armitage の傾向検定

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

表2 腫瘍性病変 (3/4)

検査 時期	臓器	性 別	雄					雌				
		投与量(ppm)	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
		剖検動物数	44	52	51	48	50	45	44	48	47	48
最 終 屠 殺	ハゲ腺	検査動物数	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0
		腺腫 (B)	1	1					1		1	
	肝臓	検査動物数	44	52	51	48	50	45	44	48	47	47
		肝細胞腺腫 (B)					1					1
		肝細胞腺癌 (M)				4						1
	肺	検査動物数	44	52	51	48	50	45	44	48	47	48
		腺腫 (B)				1						
	リンパ節 -腸間膜	検査動物数	42	52	50	46	50	45	41	45	47	47
		血管腫 (B)			1							
	リンパ 球系	検査動物数	8	21	13	7	9	18	7	11	14	12
		リンパ肉腫 (M)	6	21	11	6	8	12	6	7	10	9
		組織球性肉腫 (M)	2		2	1	1	7	2	4	5	5
	下垂体	検査動物数	42	51	50	44	48	44	44	47	46	48
		腺腫 (B)						7	5	3	2	
	唾液腺	検査動物数	44	51	51	48	50	45	44	47	47	48
		血管腫 (B)	1									
	脾臓	検査動物数	44	52	51	48	50	45	44	48	47	48
		良性紡錘細胞腫瘍 (B)		1								
	甲状腺	検査動物数	42	52	49	47	50	44	44	47	47	48
		濾胞細胞腺腫 (B)	1						1			
血管	検査動物数	1	3	0	0	0	2	2	0	0	2	
	血管肉腫 (M)	1	2				2	2			2	
精巣	検査動物数	44	52	50	48	50						
	良性移行細胞腫瘍 (B)	1	1									
子宮	検査動物数						45	44	48	47	48	
	血管腫 (B)							2	1			

(M) : 悪性 (B) : 良性 空欄は「0」を示す。

統計学的検定法 ; Fisher の直接確立確定、Cochran-Armitage の傾向検定

表2 腫瘍性病変 (4/4)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量(ppm)	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
		剖検動物数	65	55	65	65	65	65	65	65	65	65
全動物	脳	検査動物数	65	55	65	65	65	65	65	65	65	65
		悪性髄膜腫 (M)								1		
	ハタゲ腺	検査動物数	1	1	4	0	0	0	1	0	1	0
		腺腫 (B)	1	1	3				1		1	
	空腸	検査動物数	64	55	64	65	65	62	54	64	65	64
		腺腫 (B)				1						
	肝臓	検査動物数	65	55	65	65	65	65	55	65	65	64
		肝細胞腺腫 (H)					1				1	1
		肝細胞腺癌 (M)				4						1
	肺	検査動物数	65	55	65	65	65	65	55	65	65	65
		腺腫 (B)	1			1						
	リンパ節	検査動物数	63	55	64	62	64	65	52	63	63	62
		一腸間膜血管腫 (B)			1							
	リンパ球系	検査動物数	16	23	14	10	11	28	14	16	18	16
		リンパ肉腫 (M)	14	21	11	9	10	19	10	11	14	11
		組織球性肉腫 (M)	2	2	3	1	1	10	5	5	5	7
	下垂体	検査動物数	62	54	63	58	62	61	55	60	63	65
		腺腫 (B)						7	5	3	2	
	唾液腺	検査動物数	44	51	51	48	50	45	44	47	47	48
		血管腫 (B)	1									
	脾臓	検査動物数	65	55	65	64	65	65	55	65	65	65
		血管腫 (B)	2									
		良性紡錘細胞腫瘍 (B)		1								
		血管肉腫 (M)										1
	甲状腺	検査動物数	63	55	63	64	65	64	54	64	65	63
		濾胞細胞腺腫 (B)	1						1			
	血管	検査動物数	6	4	1	1	2	2	4	0	0	3
		血管肉腫 (M)	3	2			2	2	4			2
	皮下組織	検査動物数	0	0	0	1	2	2	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)						1				
精巣	検査動物数	65	55	64	64	65						
	良性ライゲ化細胞腫瘍 (B)	1	1									
子宮	検査動物数						65	55	65	65	65	
	血管腫 (B)						2	1				

(M) : 悪性 (B) : 良性 空欄は「0」を示す。
 統計学的検定法 ; Fisher の直接確立確定、Corhran-Armitage の傾向検定

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

(3) イヌを用いたカプセル投与による52週間経口毒性試験

(資料No.11-3)

試験機関：C. I. T (仏)

報告書作成年：1999年 [GLP]

検体純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時約7か月齢
開始時体重範囲 雄7.1~9.1kg 雌6.5~7.7kg

試験期間：52週間投与（1997年2月11日～1998年2月9、10、11日）

投与方法：直前に測定した体重に基づき検体をゼラチンカプセルに充填して10、100または1000mg/kg/day用量で、1日1回ほぼ同時刻に経口投与した。

投与量の設定根拠：ビーグル犬を用いて実施した4週間経口（カプセル）投与による予備試験並びに資料No. 6-4（カプセル投与による13週間経口毒性試験）の試験結果から設定した。予備試験は0、3、10および100mg/kg/dayの用量で検体をカプセルに充填し、動物に4週間投与した。その結果、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかった。資料No. 6-4では、0、10、100及び500mg/kg/dayの用量で検体をカプセルに充填し、13週間動物に投与した結果、500mg/kg/day投与群で、雌雄に一般状態の変化として舌の赤色化および流涎が観察され、血液生化学検査において、雌にコレステロール値の有意な増加が認められた。資料No. 6-4で認められた所見が限られていたため、本試験における用量として、最高投与量を1000mg/kg/dayに、最低投与量を10mg/kg/dayに、中間投与量を100mg/kg/dayに設定した。

試験項目および結果：

一般状態及び死亡率：一般状態及び生死を毎日観察した。

1000mg/kg/day投与群では全匹で流涎過多が頻回に観察され、嘔吐が雄で3~12回、雌で6~17回の頻度で認められた。

投与期間を通して、いずれの群にも死亡は発生しなかった。

体重変化：群分け前に1回、投与開始日、その後試験終了まで週1回すべての生存動物の体重を測定した。試験期間中の平均体重増加量を次表に示す。

性別	雄				雌			
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
投与量 (mg/kg/day)								
1~14週	+1.5	+1.6	+1.6	+1.4	+1.3	+1.7	+1.4	+1.2
14~53週	+1.5	+1.5	+1.5	+2.1	+0.8	+1.7	+2.0	+0.8
1~53週通算	+3.0	+3.1	+3.1	+3.5	+2.1	+3.4	+3.4	+2.0

100及び10mg/kg/day投与群の雌では全例で対照群の動物より体重増加量が高かったが、1000mg/kg/day投与群の雌では増加は認められなかったことから、検体投与によるものではないと考えられた。

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。

摂餌量：投与開始前1週間及び投与全期間、摂餌量を毎日測定した。

検体投与に伴う摂餌量の変化は認められなかった。

血液学的検査：投与開始前、投与13、26及び52週目に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、平均赤血球容積、充填赤血球量、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、平均赤血球ヘモグロビン量、血小板数、白血球数、白血球分画 (絶対数及び比率) (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球)、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄									雌								
	10			100			1000			10			100			1000		
投与量(mg/kg/day)																		
検査時期 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52
赤血球数																		↓81
ヘモグロビン量									↓89									↓79 ↓88
充填赤血球量																		↓83
MCHC									↓96 ↓94									
血小板数																		↑144
好中球数																		↑133
好酸球数									↓31									
プロトロンビン時間																		↓97 ↓97

統計学的検定法；Dunn検定

↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

1000mg/kg/day投与群の雄で、投与13週目にヘモグロビン量の減少、雌で投与26週目に赤血球数、ヘモグロビン量及び充填赤血球量の減少、投与52週時にヘモグロビン量の統計学的に有意な減少が認められた。

しかしながら、これらの変化は対照群との差が僅かであり、投与52週時には変化が認められないか、又はその差が投与26週目に比べ小さくなり、発現時期に投与との関連性が認められなかった。また、個体別の数値は背景データの範囲内にあり、さらに投与開始前の値と同等であったため、検体投与との関係はないと判断された。

1000mg/kg/day投与群の雄で、投与13週及び26週目に赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) の低下、52週目に好酸球数の減少、雌で投与13週目に好中球数の増加が認められた。しかしながら、これらの変化は、対照群との差は僅かで、発現時期に投与との関連がなく、毒性学的重要性はないと考えられた。

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。

また、1000mg/kg/day投与群の雌で、投与13および26週目に、平均血小板数のやや高い値が検出された（対照群と比較してそれぞれ+46%および+44%、投与開始前と比較してそれぞれ+38%および+25%）。この高値は、投与13週および26週目の2/4例の雌に認められた。個別別の数値は投与26週目の方が低く、52週目においては変化が認められないことから、この一過性の変化には毒性学的重要性はないと判断された。

なお、100mg/kg/day投与の雌で、投与13及び26週目にプロトロンビン時間の統計学的に有意な短縮が認められたが、投与前にも認められた変化であり、検体投与と関連はないと考えられた。

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

ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、コレステロール、トリグリセリド、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、クレアチンキナーゼ (CK)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT (γ-GTP))

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄									雌								
	10			100			1000			10			100			1000		
投与量 (mg/kg/day)																		
検査時期 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52
コレステロール	↑125																	
尿素					↑135					↑147			↑147					
クレアチニン														↓87				
A/G比									↓80									
トリグリセリド									↑152				↑166					
ナトリウム									↑102									
ALP									↑253			↑273						↑212
																		↑226
																		↑278

統計学的検体法：Dunn検定 ↑ ↓：P<0.05、⊕⊖：P<0.01

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

1000mg/kg/day投与群で、アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性の統計学的に有意な上昇が雄で投与26及び52週時に、雌で投与13、26及び52週時に認められた。

対照群に比べ ALPが高い値を示した原因は、対照群ではALP値が月齢に伴って低下したのに対し、1000 mg/kg/day投与群では投与開始前の値がほぼ維持されたためであり、このことは病理組織学的検査で認められた肝臓での胆管増殖が関連していると考えられた。

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

その他、統計学的に有意な変化として次のものが認められた。

10mg/kg/day投与群では、雄において投与13週目にコレステロールの増加、雌において投与13及び52週目に尿素の増加、26週目にトリグリセリドの増加が認められた。

100mg/kg/day投与群では、雄において投与26週目に尿素の増加、雌において投与13週目にクレアチニンの減少が認められた。

1000mg/kg/day投与群では、雄において投与52週目にナトリウムの増加、雌において投与26週目にA/G比の減少、トリグリセリドの増加が認められた。

これらの変化はいずれも軽度であり、用量との関連がないこと、個体別の値が背景データの範囲内にあることから検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

尿検査：投与開始前、投与13、26及び52週目に以下の項目を検査した。

定量項目：尿量、pH、比重

半定量項目：蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、亜硝酸塩、血液、ウロビリノーゲン

沈渣：白血球、赤血球、円柱、磷酸マグネシウムアンモニウム結晶、磷酸カルシウム結晶、蔞酸カルシウム結晶、細胞

定性項目：外観、色

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄									雌								
	10			100			1000			10			100			1000		
投与量 (mg/kg/day)																		
検査時期 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52	13	26	52
比重											↑102							

統計学的検定法：Dunnnett検定

↑↓：P<0.05, ↑↓：P<0.01

表中の数値は、変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

10mg/kg/day群の雌で、投与26週目に尿比重の有意な増加が認められた。しかしながら、その差は小さくまた用量との関連も認められないことから、検体投与との関係はないと考えられた。

眼科学的検査：投与開始前、投与13、26及び52週目に眼科学的検査を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量：試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳（髄質、脳橋、小脳皮質および大脳皮質を含む）、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、卵巣、精巣

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。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)		10	100	1000	10	100	1000
最 終 体 重					↑ 119		
肝 臓	絶対重量			↑ 133		↑ 140	
	対体重比						
脾 臓	絶対重量			↑ 143			
	対体重比						
心 臓	絶対重量				↑ 118		
	対体重比						
腎 臓	絶対重量					↑ 112	
	対体重比						

統計学的検定法；Dunnett検定 ↑ ↓：P<0.05, ↑↓：P<0.01

表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

1000mg/kg/day投与群の雄並びに100mg/kg/day投与群の雌で肝臓の絶対重量が有意に増加し、また、1000mg/kg/day投与群の雌でも雄と同程度の増加（対照群に対して+32%、統計学的有意差は無し）が認められた。肝臓の対体重比では有意差は認められないが、肝臓重量には一貫した増加傾向が認められることより、この変化は検体投与の影響と考えられた。

1000mg/kg/day投与群の雄で脾臓の絶対重量が有意に増加したが、対体重比に有意な差はなく、同群の雌では絶対重量及び対体重比共に増加は認められなかった。また、用量との関連もなく、関連した病理組織学的変化も認められないことから、検体投与に起因する変化ではないと考えられた。

100mg/kg/day投与群の雌で腎臓の絶対重量の増加及び10mg/kg/day投与群の雌で心臓の絶対重量の増加が認められたが、軽度であり、対体重比に変化がないこと、用量との関連も認められないことから、生物学的意義のある変化ではないと考えられた。

肉眼病理検査：試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

諸臓器あるいは器官に変化が認められたが、頻度、例数ともに少なく、用量との関係が明確でなかった。認められた変化はいずれもこの月齢の実験用ビーグル犬に通常発生する変化であった。

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

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

脳、(髄質、脳橋、小脳皮質および大脳皮質を含む)、下垂体、眼球及び視神経、甲状腺(上皮小体を含む)、唾液腺(耳下および下顎)、胸腺、心臓、大動脈、肺(気管支を含む)、気管、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、膀胱、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節(下顎、腸間膜)、胸骨(骨髄を含む)、大腿骨(関節を含む)、脊髄(頸椎、胸椎、腰椎)、精巣、卵巣、精巣上体、前立腺、子宮(角及び頸)、膈、皮膚、乳腺、坐骨神経、骨格筋及び肉眼的病変の認められた組織

認められた主な病変を次に記す。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
臓 器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝 臓	胆管増殖	1			4		1		1
	炎症性細胞浸潤	3	3	3	4	4	3	4	4
	門脈周囲肝細胞空胞化					1			
腎 臓	間質炎症性細胞浸潤	1						1	
	毛細血管鉍質沈着	4	4	2	4	4	4	3	3
	骨化成					1			1
甲状腺	濾胞拡張	1					1	1	

空欄は「0」を示す。

1000mg/kg/day投与群において、肝臓の胆管増殖が雄 2例(程度：軽微)、並びに雄 2例及び雌 1例(程度：軽度)に認められた。対照群では雄1例に認められた(程度：軽微)のみであったことから、その発現率及び障害の程度から検体投与による影響と考えられた。この変化は検体の胆汁排泄に関連したものと考えられた。

その他の病理組織学的所見は、実験用ビーグルに通常認められる変化であった。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する52週間経口投与毒性試験(カプセル投与)における影響として、1000mg/kg/day投与群で、肝臓の軽微～軽度の胆管増殖及びアルカリフォスファターゼ(ALP)の増加が認められた。従って、本剤の無毒性量は100mg/kg/dayであると判断された。

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

12. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

ラットにおける繁殖試験

(資料 No. 12-1)

試験機関：Istituto di Ricerche Biomediche(伊)

報告書作成年：1999年[GLP]

検体純度：

試験動物：Cr1:CD(SD) BR系ラット、1群雌雄各28匹、投与開始時雄8週齢、雌11週齢

投与期間：P世代：交配期間の70日前から哺育21日まで (1997年9月10日～

F1世代：離乳から屠殺日 (F2世代の離乳) まで 1998年5月27日)

投与方法：検体を60、1000及び5000ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂取させた。

投与量設定根拠：

方法及び試験項目：概要を表1にまとめた。

1. 親動物

一般状態及び死亡率；全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認；雌の発情周期を膣スメアの検査で確かめ、雌雄1：1で同居させて交配した。翌日膣スメア中の精子により交尾を確認した。精子が確認された日を妊娠0日とした。

体重；雄は投与開始日（投与0日）の前日から屠殺まで1週間に1回体重を測定した。雌は投与開始日（投与0日）の前日から交配前及び交配期間中を通して1週間に1回、妊娠期間中は妊娠0、7、14、17及び21日、哺育期間中は哺育0、7、14及び21日に体重を測定した。膣スメアに精子が認められずに妊娠した雌の妊娠期間中の体重は平均体重の計算から除外した。

摂餌量及び食餌効率；交配前期間中は雌雄とも1週間に1回、妊娠7、14及び21日、哺育7及び14日に摂餌量を測定した。膣スメアに精子が認められずに妊娠した雌の妊娠期間中の摂餌量は平均摂餌量の計算から除外した。

雌雄とも交配前の期間中1週間毎の食餌効率を計算した

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び哺育期間中の観察に基づき、次の指標を算出した。

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。

- ・雌雄同居から交尾成立までの日数
- ・交尾率 (%) = $\frac{\text{スメア精子陽性で妊娠した雌} + \text{スメア精子陰性で妊娠した雌}}{\text{同居動物数}} \times 100$
- ・妊娠率 (%) = $\frac{\text{妊娠が確認された雌}}{\text{スメア精子陽性で妊娠した雌} + \text{スメア精子陰性で妊娠した雌}} \times 100$
- ・出産率 (%) = $\frac{\text{生存児を出産した雌}}{\text{妊娠した雌}} \times 100$
- ・妊娠期間：膣スメアに精子が認められてから分娩開始までの期間
- ・着床後胚損失率 (%) = $\frac{\text{着床痕数} - \text{0日の出産生存児数}}{\text{着床痕数}} \times 100$
- ・出生率 (%) = $\frac{\text{出生児数}}{\text{着床痕数}} \times 100$
- ・4日間生存率 (%) = $\frac{\text{出生後4日目の生存児数}}{\text{出産児数}} \times 100$
- ・離乳率 (%) = $\frac{\text{生存離乳児数}}{\text{出生後4日目の生存児数}} \times 100$

肉眼的病理検査；雄及び分娩した雌は哺育期間終了後に、スメアに精子が認められず妊娠も認められない雌は交配期間終了後25日に、スメアに精子が認められて分娩をしなかった雌は妊娠したと仮定した場合の妊娠25日に屠殺した。肉眼的病理検査を行い、着床痕を数えた。変化の認められた臓器は必要により病理組織学的検査に供した。

臓器重量；以下の臓器について重量を測定した。

雄：精巣、精巣上体（全体及び尾部）、精囊（凝固腺及び内容液を含む）、前立腺

雌：子宮（卵管及び子宮頸を含む）、卵巣

雌雄：脳、下垂体、肝臓、腎臓、副腎、脾臓

病理組織学的検査；対照群と5000ppm投与群の以下の臓器及び肉眼的病変部について病理標本を作製し鏡検した。

雄：精巣（右）、精巣上体（右）、精囊、凝固腺及び前立腺、下垂体及び副腎

雌：卵巣、子宮、卵管、子宮頸、膣、下垂体及び副腎

精液検査；精巣及び精巣上体から精液を採取し、均質化抵抗精子細胞数及び尾部精巣上体に蓄えられた精子数を数えた。さらに、尾部精巣上体から採取した精液は、精子の運動能及び形態についても測定した。

2. F1世代

出産0日目の観察；出生時の外表異常、出産生存児及び死産児の数、0日における性別

死亡及び同腹児数；生存出生後の死亡について毎日確認し、死亡した児動物の外表及

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。

び内部の検査をして可能な限り死因を確認した。4日目に同腹児を8匹に調整した。

体 重；出生児の個体別体重を、哺育0、4（選別前）、8、12及び21日ならびに臍開口または亀頭-包皮腺分離時に測定した。

出生児に関する指標；

- ・形態的及び身体的発育の平均時間
(皮膚毛生、切歯萌出、眼瞼開裂、耳介開展、平面立ち直り反射、耳介反射、角膜反射、瞳孔反射、牽引反射、把握反射)

- ・Chimneyテスト

- ・肛門-生殖突起間指数 (%) = $\frac{\text{肛門-生殖突起間距離}}{\text{体 重}} \times 100$

出生児の剖検；離乳時に無作為に選抜した雌雄各1匹を残して他は剖検した。肉眼的に異常の認められた組織は必要に応じて病理組織学的検査を行った。さらに同腹児の少なくとも雌雄1匹について、脳、脾臓及び胸腺の重量を測定した。

離乳後生存させたF1世代は1週間に1度体重を測定し、一般状態及び生死を毎日観察した。また亀頭 包皮腺分離（25日目以降毎日）及び臍開口（30日以降毎日）について観察した。12週齢以降に交配し以後はP世代と同様の日程で検査を実施した。

3. F2世代

出産0日目の観察；F1世代と同様に行った。

死亡及び同腹児数；F1世代と同様に行った。4日の同腹児調整は行わなかった。

体 重 ；出生児の個体別体重を、哺育0、4（選別前）、8、12及び21日に測定した。

出生児の剖検；離乳時（哺育21日）に出生児はすべて屠殺し、親動物とともに剖検した。肉眼的に異常の認められた組織は病理組織学的検査を行った。さらに同腹児の雌雄各1匹について、脳、脾臓及び胸腺の重量を測定した。

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。

表1 試験実施概要

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (10週間)		一般状態及び死亡の観察、体重・餌を週1回測定、摂餌効率の算出
	交配 (2週以内)	雌雄1:1で交配。交配はスミア中の精子で確認 (妊娠0日)	同居から交配成立までの日数 交尾率
	妊娠 (3週間)		妊娠0、7、14、17及び21日に体重測定 (雄は1週間に1回) 妊娠7、14及び21日に摂餌量測定
	出産		出産状況の観察、妊娠期間、出産率、 妊娠率、新生児数、死産児数、 外表異常、性別検査
	哺育 (3週間)	出産後4日目に同腹児数を8匹に調整	
	F1	離乳	継代用のF1を各群の各腹から雌雄1匹ずつ無作為に選抜
生育 (9週以上)			(P世代に準ずる)
交配 (2週以内)		(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
妊娠 (3週間)			(P世代に準ずる)
出産			(P世代に準ずる) F2出生児について、肛門-生殖器指数の測定
哺育 (3週間)			(P世代に準ずる)
F2	離乳		(F1世代に準ずる)
			離乳時に出生児をすべて屠殺し、親動物とともに剖検した。異常の認められる組織は病理組織学的検査を行った。

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。

結果：表 2に示した。

親動物

一般状態及び死亡：

P 動物：5000ppm投与群の雌 1例で、難産が妊娠22日に観察され翌日2匹出産後に死亡した。剖検の結果、肺に白変部位等の軽度の病巣が認められ、子宮に胎児 11匹の残留が認められた。難産は1例のみに認められたことから、検体に起因する変化ではないと考えられた。

また、5000ppm投与群の雌 1例で、投与 2週日から計画屠殺日まで頸に腫脹が認められた。これは、自然発生的で偶発的な所見と考えられた。

F1動物：毒性徴候及び死亡は認められなかった。

体 重：

P 動物：交配前の期間、5000ppm投与群の雌雄において、対照群と比較して体重の低値傾向が認められた。統計学的に有意な低値が最初に認められたのは、雌雄とも3週目であった。統計学的に有意な体重の低値が、雄では7週目に再び認められ、また雌では5週目に再び認められ、その後、雌雄とも交配前期間の終了まで継続した。

交配後、5000ppm投与群の雄で屠殺（哺育21日）まで体重の低値が認められた。交配後の最終体重に統計学的有意差は認められなかったが、交配後1, 3, 5, 6, 7, 8及び9週目に統計学的有意差が認められた。

妊娠及び哺育期間中、5000ppm投与群の雌で体重の低値が続いた。しかしながら、体重増加量は対照群と同等であったことから、体重に対して検体投与はこれらの期間影響を及ぼさなかったと考えられた。

1000ppm投与群及び60ppm投与群に変化は認められなかった。

F1動物：離乳から交配までの期間、5000ppm投与群で雌雄共に体重は有意に低かった。1000ppm投与群の雄では有意な高値を示すことがあった。

交配後の雄の体重は5000ppm投与群で屠殺まで低値を示したが、有意な変化ではなかった。

妊娠及び哺育期間中では、5000ppm投与群でやや低い値を示し、妊娠21日には有意差が認められた。1000ppm投与群では哺育0日の体重は対照群と同等であったが、その後低値を示した。しかし、有意差は認められなかった。

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

摂餌量：

- P 動物：交配前の期間、5000及び1000ppm投与群で雌雄共に摂餌量の有意な減少が認められた。60ppm投与群の雌で、2週日のみに有意な減少が認められたが、期間を通して認められたものではなく、偶発的なものと考えられた。妊娠及び哺育期間中には、対照群と投与群の間に有意差は認められなかった。
- F1動物：交配前の期間、5000ppm投与群で摂餌量が全体的に低かったが、有意差は認められなかった。妊娠期間では最後の1週間に5000ppm投与群で有意な減少が認められ、哺育期間の最初の1週間には5000及び1000ppm投与群で有意な減少が認められた。

食餌効率：

- P 動物：5000ppm投与群の雌雄及び1000ppm投与群の雄で、食餌効率の有意な低下が認められた。
- F1動物：5000及び1000ppm投与群の雄で食餌効率の有意な低下が認められたが、翌週には逆に有意な増加が認められたことから、生物学的に意義のある変化ではないと考えられた。それ以外に有意な変化は認められなかった。

検体摂取量：下表に、P及びF1世代の交配前期間中における検体摂取量 (mg/kg/day) を示す。

性別	雄			雌			
	投与量 (ppm)	60	1000	5000	60	1000	5000
P 世代		3.90	63.8	328.3	5.15	84.4	459.6
F1世代		4.0	68.6	353.2	5.4	89.2	438.3

生殖能力：P動物及びF1動物共に発情周期に対照群との差は認められず、交尾率、妊娠率、出産率、雌雄同居から交尾成立までの日数にも差は認められなかった。また、1腹当たりの着床数、出産児数及び着床後胚損失率についても変化は認められなかった。

精液検査：P雄動物及びF1雄動物共に、精子数、精子の運動能及び精子の形態に検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査：P動物では雌の1例で下顎部の腫瘍が認められ、組織学的検査の結果、歯牙腫と診断された。これはラットに自然発生的に起こる病変であり、検体投与に起因するものではないと考えられた。F1動物では検体投与に起因した変化は認められなかった。

臓器重量：

- P 動物：5000ppm投与群の雄において肝臓の絶対重量及び相対重量 (体重比) に用量相関性のある増加が認められたが、有意差が認められたのは相対重量のみであった。また脾臓の相対重量の有意な増加が認められた。雌では肝臓、腎臓及び脾臓の相対重量に有意な増加が認められた。

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

5000ppm投与群の生児を出産した雌において、卵巣の相対重量（対体重比）の増加が認められた。しかしながら、対照群の卵巣の相対重量において、生児を出産した雌の平均値が全生存雌の平均値と比較して低かったためであり、また病理組織学的検査において変化が認められなかった。従って、この卵巣相対重量の増加は検体投与に関連するものではないと考えられた。

F1動物：5000ppm投与群では、肝臓の絶対重量が雌で、肝臓の相対重量、脾臓の絶対及び相対重量が雌雄で有意に高かった。1000及び5000ppm投与群の雌で脳臓の絶対重量が有意に低かったが、屠殺時体重及び相対重量に有意差は認められなかった。

病理組織学的検査：P動物及びF1動物共に、検体投与に起因する変化は認められなかった。

児動物

出生後生存率：F1及びF2共に、出産生児数及び生存率に検体投与の影響は認められなかった。

性 比：F1及びF2共に性比は対照群と同等であった。

出生児の体重：

F1動物：哺育期間中の児の体重は、対照群と比較し5000ppm投与群の雌雄で低い傾向が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。

F2動物：5000ppm投与群の雌雄で統計学的に有意な低値が認められたが、わずかな変化であった。1000ppm投与群の雌でもわずかに有意な低値を示した。出生児に認められた体重の変化は、親動物に認められた体重または摂餌量の低下によるものと考えられた。

出生児の発育指標：

F1児：瞳開口、眼瞼開裂、角膜反射及び瞳孔反射の統計学的に有意な遅延が、5000ppm投与群の雌に認められた。5000ppm投与群の雌に認められた瞳開口、眼瞼開裂、角膜反射及び瞳孔反射の値を、試験実施機関における背景対照データと比較した結果を下表に示す。

	資料No.8-1		背景対照データ(計9試験、1993～1998年)	
	0ppm	5000ppm	最小値(群平均値)	最大値(群平均値)
瞳開口(日)	33.33	35.87	31.35	36.62
眼瞼開裂(日)	14.76	15.19	13.99	14.49
角膜反射(日)	14.76	15.19	13.99	14.49
瞳孔反射(日)	14.76	15.19	13.99	14.49

5000ppm投与群雌の瞳開口は背景対照データの範囲内にあったが、眼瞼開裂、角膜反射及び瞳孔反射は対照群及び5000ppm投与群とも背景対照データの範囲外であった。

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

成長の指標として、哺育期間における雌の体重増加量を算出したところ、次表に示すとおり5000ppm投与群において児及び腹当たりの値に統計学的有意差が認められた。

		雌-投与量 (ppm)					
		60		1000		5000	
		児	腹	児	腹	児	腹
体重増加量 (哺育期間)	第0～12日	99	97	103	106	↓88	↓87
	第0～21日	98	98	106	111	↓87	↓88

統計学的手法：Kruskal-Wallis, Anova又はDunnnett test, ↑↓：p<0.05, ↑↓：p<0.01
 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。

従って、統計学的有意差が認められた陰開口遅延及び発育指標（眼瞼開裂、角膜反射、瞳孔反射）の遅延は、体重及び体重増加抑制で表される5000ppm投与群児（雌）の成長の遅れが関与した二次的な影響であると考えられた。

なお、5000ppm投与群雌で最も遅かった陰開口、眼瞼開裂、瞳孔反射及び角膜反射の各個体別値は、何れも対照群の各個体雌が示した変動の範囲より遅延することはない。

1000ppm投与群雌の皮膚毛出の値に統計学的有意差が認められたが、対照群と比較して早まっていることから毒性学的意義は無いものと考えられた。

F2児：発育指標に有意な差は認められなかった。

出生児の臓器重量：

F1児：5000ppm投与群で脳の相対重量に有意に高かったが、絶対重量に有意差がないことから、この差は体重差に基づくものと考えられた。

F2児：5000ppm投与群で、雄の胸腺及び脾臓の絶対重量が有意に低かったが、相対重量に低下なく、雌に変化は認められなかった。したがって、これらの変化に毒性学的に意義がないと考えられた。1000及び5000ppm投与群で雌の脳の絶対重量が低下したが、相対重量は増加しており、検体投与とは関係がないと考えられた。

以上の結果、親動物では1000ppm以上の投与群で摂餌量の減少が認められ、また5000ppm投与群で体重の減少が認められた。児動物でも1000ppm以上の投与群で体重の減少が認められた。従って、無毒性量は親動物及び児動物いずれも60ppm（P：雄3.9mg/kg/day、雌5.15mg/kg/day、F1：雄4mg/kg/day、雌5.4mg/kg/day）と判断された。繁殖に対する影響は最高投与群でも認められなかった。

表2 試験結果

世 代			親 : P		児 : F1		親 : F1		児 : F2		
投与量 (ppm)			0	60	1000	5000	0	60	1000	5000	
動物数	雄		28	28	28	28	28	28	28	28	
	雌		28	28	28	28	28	28	28	28	
一般状態			—	—	—	下顎腫脹 (1例)		—	—	—	
死亡			0	0	0	1	0	0	0	0	
最終体重	雄	(生育期間)				↓ 93				↓ 90	
		(生育期間)				↓ 91				↓ 93	
	雌	(妊娠期間)				↓ 93					
		(哺育期間)									
摂餌量	雄	(生育期間)		注 1	注 2	注 3					
		(生育期間)		注 4	注 5	注 6					
	雌	(妊娠期間)								注 10	
		(哺育期間)							注 11	注 12	
食餌効率	雄	(生育期間)			注 7	注 8			注 13	注 14	
	雌	(生育期間)				注 9					
検体摂取量 (mg/kg/day)				3.9	63.8	328.3		4.0	68.6	353.2	
				5.2	84.4	459.6		5.4	89.2	438.3	
肉眼的病理検査						下顎腫瘍 (1例)					
臓器重量 a)	肝臓	雄 (相 対)				↑117		↓ 92		↑110	
		雌 (絶 対)								↑115	
	腎臓	雄 (相 対)				↑115				↑120	
		雌 (相 対)				↑109					
	脾臓	雄 (絶 対)								↑115	
		雌 (相 対)				↑106				↑119	
	脳	雄 (絶 対)				↑111				↑116	
		雌 (相 対)				↑116				↑126	
	臓器重量 b)	肝臓	雄 (絶 対)								↑115
			雌 (相 対)				↑114				↑121
腎臓		雄 (相 対)				↑109					
		雌 (絶 対)				↑110				↑116	
脾臓		雄 (相 対)				↑116				↑126	
		雌 (相 対)									
病理組織学的検査				検体投与に起因する変化は認められなかった。				検体投与に起因する変化は認められなかった。			

統計学的検定法 : Dunnett' 検定または Mann-Whitney 検定 ↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01, ↓↑ : P<0.001
 表中の ↑ ↓, ↑↓ 及び ↓↑ の後に付した数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

臓器重量 a) : 全生存動物の平均値、 臓器重量 b) : 生児出産雌の平均値

- | | |
|--|----------------------------|
| 注 1 : 有意な増加が2週目に認められた。 | 注 10 : 有意な減少が14~21日に認められた。 |
| 注 2 : 有意な減少が3週目、5週目、6週目に認められた。 | 注 11 : 有意な減少が1~7日に認められた。 |
| 注 3 : 有意な減少が3週目、6週目、10週目に認められ、
有意な増加が4週目に認められた。 | 注 12 : 有意な減少が1~7日に認められた。 |
| 注 4 : 有意な減少が2週目に認められた。 | 注 13 : 有意な減少が12週目に認められた。 |
| 注 5 : 有意な減少が4週目、6週目に認められた。 | 注 14 : 有意な減少が12週目に認められた。 |
| 注 6 : 有意な減少が2週目、7週目に認められた。 | |
| 注 7 : 有意な減少が6週目に認められた。 | |
| 注 8 : 有意な減少が6週目、7週目、9週目に認められた。 | |
| 注 9 : 有意な減少が4週目、6週目、9週目に認められた。 | |

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

表2 試験結果 (続き)

世 代		親 : P				児 : F1							
投与量 (ppm)		0	60	1000	5000	0	60	1000	5000				
動 物 数	雄	28	28	28	28	28	28	28	28				
	雌	28	28	28	28	28	28	28	28				
親	精 液	精子の形態	検体投与に起因する変化は認められなかった。				検体投与に起因する変化は認められなかった。						
		精子数 (精巣上体)	221.27	218.75	198.69	219.37	218.51	197.89	220.00	225.49			
		(精 巢)	131.48	134.83	132.56	138.37	231.99	220.73	209.43	203.83			
	検 査	VSL (直線速度)	87.7	92.5	90.8	93.3	84.9	84.4	83.1	84.6			
		VCL (曲線速度)	257.4	269.7	260.1	264.4	277.2	275.4	273.5	270.5			
		ALH (頭部振幅)	16.1	16.9	16.3	16.8	17.9	17.6	17.4	17.1			
		運動精子数 (%)	84.4	87.3	79.0	85.4	76.3	76.3	78.4	72.9			
	発情周期	検体投与に起因する変化は認められなかった。				検体投与に起因する変化は認められなかった。							
	交尾率 (%)	100.0	100.0	96.4	100.0	100.0	100.0	96.2	100.0				
	交尾成立日数	1.25	1.56	2.96	1.41	1.30	1.52	2.33	1.52				
妊娠率 (%)	85.7	96.4	96.3	100.0	90.5	100.0	88.0	81.8					
出産率 (%)	100.0	100.0	100.0	96.4	100.0	100.0	100.0	100.0					
動 物	妊娠期間	検体投与に起因する変化は認められなかった。				検体投与に起因する変化は認められなかった。							
	生児出産雌数	24	27	26	27	19	22	22	18				
	検査親動物数	24	27	26	27	19	22	22	18				
	出産生児数	13.3	13.1	12.4	13.2	14.6	14.7	14.4	14.0				
	死産児数	0.00	0.15	0.04	0.00	0.16	0.05	0.00	0.00				
	着床後胚損失率 (%)	11.2	13.3	10.9	6.9	7.5	4.5	5.0	7.6				
	出生率 (%)	88.8	86.7	89.1	93.1	92.5	95.6	95.0	92.4				
	4日生存率 (%)	92.2	95.2	96.0	90.9	95.8	98.4	94.4	94.8				
	離乳率 (%)	79.5	70.5	73.1	79.8	90.9	98.9	94.3	96.5				
	外表異常	検体投与に起因する異常は認められなかった。				検体投与に起因する異常は認められなかった。							
性比 (雄/雌)	1/0.87	1/0.92	1/1.15	1/0.97	1/0.93	1/0.83	1/1.04	1/1.19					
同腹生存児体重 (g)	雄	6.47	6.65	6.85	6.41	6.37	6.41	6.44	6.42				
	雌	6.13	6.24	6.41	6.12	6.00	6.01	6.06	6.07				
哺育期間体重 (第21日) (g)	雄	32.70	33.61	36.96	29.26	41.38	39.82	36.74	32.76(↓)				
	雌	32.96	32.84	36.28	29.71	41.04	38.46	35.99(↓)	32.50(↓)				
肛門-生殖突起間距離 (mm)	雄	/				3.03	3.07	3.04	3.06				
	雌					1.50	1.49	1.49	1.48				
肛門-生殖突起間指数	雄					/				0.48	0.48	0.48	0.48
	雌									0.25	0.24	0.24	0.25

統計学的検定法 : Dunnett' 検定または Mann-Whitney 検定 ↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01, ↓↑: P<0.001
 表中の↑↓, ↑↓及び↓↑の後に付した数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

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

表2 試験結果 (続き)

世 代		親 : P		児 : F1		親 : F1		児 : F2		
投与量 (ppm)		0	60	1000	5000	0	60	1000	5000	
動 物 数	雄	28	28	28	28	28	28	28	28	
	雌	28	28	28	28	28	28	28	28	
発 育 指 標	耳介反射 (日)	雄	11.00	11.00	11.18	11.00				
		雌	11.02	11.06	11.06	11.03				
	正向反射 (日)	雄	4.04	4.03	4.00	4.10				
		雌	4.08	4.07	4.06	4.08				
	耳介開展 (日)	雄	4.04	4.03	4.00	4.10				
		雌	4.08	4.06	4.06	4.08				
	皮膚毛生 (日)	雄	5.96	5.99	5.64(↓)	5.89				
		雌	6.00	5.92	5.67(↓)	5.88				
	切歯萌出 (日)	雄	8.21	8.20	7.90	8.40				
		雌	8.12	8.28	7.81	8.39				
	眼瞼開裂 (日)	雄	14.87	14.41	14.70	15.23				
		雌	14.76	14.60	14.81	15.19(↑)				
	角膜反射 (日)	雄	14.89	14.73	14.70	15.23				
		雌	14.76	14.60	14.75	15.19(↑)				
瞳孔反射 (日)	雄	14.89	14.73	14.70	15.23					
	雌	14.76	14.60	14.75	15.19(↑)					
牽引反射 (日)	雄	5.35	5.69	5.63	5.93					
	雌	5.46	5.46	5.73	6.32					
把握反射 (日)	雄	5.05	5.38	5.10	5.53					
	雌	5.11	5.05	5.00	5.74					
精巣下降 (日)		25.38	25.57	25.50	26.09					
亀頭包皮分離 (日)		27.43	27.14	26.61	28.15					
膣開口 (日)		33.33	34.27	33.86	35.87(↑)					
Chimneyテスト (成功率, %)		89.68	78.57	90.36	79.50					
肉眼的病理検査		検体投与に起因する変化は認められなかった。				検体投与に起因する変化は認められなかった。				
臓 器 重 量	脳	雄 (相対)			↑129					
		雌 (絶対)					↓91	↓89		
	雌 (相対)				↑122			↑117		
	脾臓	雄 (絶対)						↓74		
胸腺	雄 (絶対)						↓78			
病理組織学的検査		検体投与に起因する変化は認められなかった。				検体投与に起因する変化は認められなかった。				

統計学的検定法 : Dunnett' 検定、Mann-Whitney 検定又は Kruskal-Wallis test 検定

↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01、↓↑ : p < 0.001

表中の↑↓、↑↓及び↓↑の後に付した数値は、変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

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

催奇形性

(1) ラットにおける催奇形性試験

(資料No. 12-2)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis (仏)

報告書作成年：1999年 [GLP]

検体純度：

試験動物：CD (Sprague-Dawley Cr1:CD(SD) BR)系雌雄成熟ラット、1群交配確認雌25匹

試験期間：妊娠期間20日 (1996年10月14日～1998年11月8日)、

投与期間：妊娠6H～15H

試験方法：検体を0.5%メチルセルローズ400水溶液に懸濁させ、0(溶媒対照)、25、150及び1000mg/kg/dayの投与レベルで妊娠6Hから15Hまで10日間、毎日1回経口投与した。なお、対照群に媒体を同様に投与した。交配は雌雄を1:1で同居させ、膣栓または膣垢中に精子が確認された日を妊娠0日とした。

投与量設定根拠：

試験項目及び方法：

親動物：一般状態および生死を毎日観察し、妊娠0日、妊娠6～16日は毎日、妊娠20日に体重を測定した。摂餌量は妊娠0～6日、妊娠6日から15日は毎日、妊娠16～20日について測定した。

妊娠20日に屠殺し、内臓の肉眼的検査を行った。妊娠子宮重量の測定を測定し、黄体数、着床数、早期及び後期吸収の数及び位置、生存及び死亡胎児の数及び分布を検査した。

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

生存胎児；性別、体重、胎盤重量および外表異常の観察を行った。

各同腹児群の約1/2については内臓異常の有無を検査し、残りの胎児については骨格標本作製し骨格異常の有無を検査した。胎児の変化は以下のように定義した。

奇形：希にしか認められず、及び/又はおそらく致死性であると思われる主要な異常。

異常：正常からの軽度な変化で、比較的高頻度で認められるもの。

変異：対照群でも一般的に認められる変化で、連続的な変化と定義されるもの。

結果：次表に示した。

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。

投与群 (mg/kg/day)		0	25	150	1000	
群当たり動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態	脱毛	2	0	2	2
		腺分泌物	1	4	3	4
	死亡率 [() 内は%を示す]		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体重増加量	妊娠 0~6日				
		妊娠 6~9日				↓ (-51)
		妊娠 6~12日				↓ 39
		妊娠 6~16日				↓ 75
		妊娠 16~20日				
	補正体重増加量					↓ 84
	摂餌量	妊娠 1~6日				
		妊娠 6~9日				↓ 62
		妊娠 9~12日				↓ 85
		妊娠 12~16日				
		妊娠 16~20日				
	剖検所見	胎盤癒合	0	1	0	1
子宮角赤色液		0	1	2	0	
子宮水腫		0	2	0	0	
水腎症		0	0	1	0	
腹膜炎		1	0	0	0	
妊娠数 [() 内は%を示す]		25 (100)	24 (96)	22 (88)	24 (96)	
着床所見 (平均値)	検査親動物数		25	24	22	24
	黄体数		18.6	17.4	18.2	17.9
	着床数		16.2	15.8	16.8	16.5
	着床前胚損失率 (%)		13.0	10.9	7.2	7.8
	早期吸収胚数		0.72	0.67	0.55	0.67
	後期吸収胚数		0.12	0.04	0.09	0.04
	死亡胎児数		0.00	0.00	0.00	0.04
	生存胎児数		15.4	15.1	16.2	15.8
	着床後胚損失率 (%)		5.0	4.3	3.7	4.5

統計学的検定法 : Dunnett 検定または Mann-Whitney 検定

↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01

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

投与群 (mg/kg/day)		0	25	150	1000						
一群当たり動物数		25	25	25	25						
体 重	雄				↓ 96						
	雌				↓ 95						
胎盤重量	雄		↓ 95	↓ 95	↓ 96						
	雌		↓ 95	↓ 96	↓ 95						
生存児数	雄	202	180	170	190						
	雌 雄	384	363	356	378						
雄性比率 (%)		53	50	48	50						
外 表 検 査	所見\検査例数		胎児数 384	腹数 25	胎児数 363	腹数 24	胎児数 356	腹数 22	胎児数 378	腹数 24	
	変 異	矮小児	4	3	6	5	2	2	2	2	
	異 常	浮腫 (頭部・胸部及び腹部)	0	0	1	1	0	0	0	0	
		短吻	0	0	3	2	0	0	0	0	
	奇 形	索状尾	0	0	0	0	1	0	0	0	
		ドーム状頭部・過伸展後肢・尾の血腫	0	0	1	1	0	0	0	0	
		口蓋裂・後脚異常弯曲・後脚短指・後脚血腫	0	0	0	0	0	0	1	1	
	動 骨 格 検 査	所見\検査例数		胎児数 201	腹数 25	胎児数 186	腹数 23	胎児数 184	腹数 22	胎児数 195	腹数 24
		化骨遅延	胸骨分節未骨化	1	1	2	2	0	0	0	0
			恥骨未骨化	2	2	4	4	1	1	0	0
坐骨不完全骨化			0	0	1	1	0	0	0	0	
頭頂間骨不完全骨化			3	3	6	5	6	4	11	6	
舌骨不完全骨化			7	5	7	6	8	5	15	11	
第5胸骨分節未骨化			54	20	54	16	51	18	78	19	
第6胸骨分節未骨化		4	4	8	6	3	3	6	5		
異 常		頭頂骨-裂溝	0	0	0	0	1	1	0	0	
		胸骨分節癒合	1	1	0	0	0	0	0	0	
		胸椎体位置異常	0	0	1	1	0	0	0	0	
		頸 肋	0	0	0	0	0	0	2	1	
奇 形		口蓋骨変化	0	0	0	0	0	0	1	1	
		胸椎変化	0	0	0	0	0	0	1	1	
		椎骨変化	0	0	0	0	1	1	0	0	
内 臓 検 査	所見\検査例数		胎児数 183	腹数 25	胎児数 177	腹数 24	胎児数 172	腹数 22	胎児数 183	腹数 24	
	変 異	胸腺肥大	2	1	2	2	7	3	8	6	
		腎盂拡張	5	4	15	7	15	9	8	4	
	奇 形	腎臓形態異常	0	0	1	1	0	0	0	0	
		大血管位置異常	0	0	0	0	1	1	0	0	
内臓奇形		0	0	1	1	0	0	0	0		

統計学的検定法：Dunnett 検定または Mann-Whitney 検定

↑ ↓ : P<0.05、 ↑↓ : P<0.01

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

親動物

一般状態および死亡；対照群を含む数匹の動物で、数日間脱毛（足、頸および腹部）が認められた。また、全群で数例に、何れも妊娠13日～15日のほぼ同じ期間に褐色または赤色の膣分泌物が認められた。

膣分泌物が認められた動物のうち、0、25、150及び1000mg/kg/day投与群でそれぞれ1/1、3/4、3/3および1/4例で胚吸収が認められたことから、高用量群を除くと、膣分泌物と子宮内死亡の間に強い関連があると考えられた。

しかしながら、着床後胚損失率または吸収数には投与との関連が認められなかったことから、この所見は検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

その他の一般状態の変化は、対照群と比較して差が認められないことから、検体投与とは関連がないと判断された。試験期間中に死亡例は認められなかった。

体重変化；1000mg/kg/day投与群において、対照群と比較して、妊娠7日～最終日（妊娠20日）の体重が低く、妊娠6日～9日の体重変化量に統計学的に有意な低下が認められた。その後の回復が認められなかったことから、妊娠6日～12日及び6日～16日の期間の体重変化量が統計学的に有意に低下した。また、母体毒性を反映する補正体重〔妊娠20日の体重－（妊娠0日の体重＋妊娠子宮重量）〕も有意に低下した。

摂餌量；1000mg/kg/day投与群に、妊娠6日～9日及び9日～12日の期間における平均1日摂餌量に統計学的に有意な減少が認められた。

肉眼的病理検査；子宮角の赤色液が、25および150mg/kg/day投与群でそれぞれ1及び2例に認められた。また、子宮水腫（子宮角に着床が認められず、液体のみが認められる）が25mg/kg/day投与群で2例（片側性または両側性）に認められた。これらの変化はいずれも検体投与の影響ではないとは考えられた。

また、対照群で腹膜炎が1例に、150mg/kg/day投与群で水腎症が1例に、25及び1000mg/kg/day投与群で胎盤癒合が各1例に（それぞれ2箇所）認められたが、いずれも自然発生性の変化であると考えられた。

したがって、肉眼的病理検査において、検体投与の影響は認められなかった。

生殖に関する指標；いずれの群においても、22匹以上で妊娠が認められた。妊娠率は対照群、25、150及び1000mg/kg/day投与群でそれぞれ100、96、88及び96%であり、妊娠率には検体投与の影響は認められなかった。

また、黄体数、着床数、着床前胚損失率、早期吸収胚数、後期吸収胚数、死亡胎児数及び生存胎児数に検体投与の影響は認められなかった。着床後胚損失率は投与群においてやや低い傾向が認められたが、有意差は認められなかった。

胎児

体重、胎盤重量および性比；性比には対照群と検体投与群の間に顕著な差は認められなかった。胎児重量は1000mg/kg/day投与群で雌雄とも有意な減少が認められた。胎盤重量は全検体投与群で有意な減少が認められた。

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

しかしながら試験実施機関における胎盤重量の背景対象データの範囲は、雄：0.64～0.69 g、雌：0.60～0.66 gと示されている。従って、対照群と比して各検体投与群で認められた胎盤重量の減少は、対照群の値（雄：0.677 g、雌：0.666 g）がやや高かったことによるもので、生物学的変動内の変化であると考えられた。

胎盤重量：各投与群における群平均値及び背景対照データの範囲

	雄 投与量 (mg/kg/day)				雌 投与量 (mg/kg/day)			
	0	25	150	1000	0	25	150	1000
胎盤重量群平均値 (g)	0.677	0.644 (**)	0.644 (**)	0.649 (**)	0.666	0.630 (**)	0.639 (**)	0.631 (**)
胎盤重量 背景対照データ範囲 (g)	0.64 ~ 0.69				0.60 ~ 0.66			

統計学的手法 Dunnett検定またはMann-Whitney検定、(*) : $p \leq 0.05$, (**): $p \leq 0.01$

外表検査；各検体投与群で少数例の奇形または異常が認められたが、発現例数も少なく、変化の発現部位も異なっており、胎児当たり及び1腹当たりの発現頻度に差がないことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

骨格検査；多発性奇形を有する胎児が認められた。1000mg/kg/day投与群では、外表検査で口蓋裂が確認された胎児に口蓋骨変化が、他の胎児1匹に胸椎変化が認められた。150mg/kg/day投与群では、外表検査で索状尾が認められた胎児に、椎骨変化が認められた。
その他の奇形として、0、25及び150mg/kg/day投与群で胸骨分節および恥骨の未骨化が認められた。これらの変化はいずれも自然発生的な変化であり、検体投与との関連性はないと考えられた。

異常では、1000mg/kg/day投与群の1腹で頸肋を有する胎児2匹が認められた。この変化は1腹のみで認められたことから明らかに検体投与に関連した変化であるとは言えないが、この母動物では妊娠 6～10日の間に体重の減少が認められたことから、母体毒性に関連した変化である可能性が高いと考えられた。

その他に、裂溝を有する頭頂骨、胸骨分節癒合、胸椎体位置異常、坐骨の不完全骨化等の異常が認められたが、発現頻度も極めて低く、自然発生的変化であると考えられた。

変異では、1000mg/kg/day投与群で頭頂間骨及び舌骨の不完全骨化、胸骨分節未骨化の発現頻度に増加が認められた。しかし、これらの変化はこの群で認められた胎児重量の減少に関連した変化であると考えられた。その他の変異はいずれも投与群と対照群で発生頻度に差はなく、検体投与に関連した増加は認められなかった。

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

内臓検査；奇形では、25mg/kg/day投与群の胎児1匹（外表検査で浮腫が認められた胎児）で内臓奇形が認められた。

また、150mg/kg/day投与群の胎児1匹に大血管位置異常、25mg/kg/day投与群の胎児1匹に腎臓形状異常が認められた。これらの発現頻度に投与に関連した増加は認められなかった。

変異では、胸腺肥大が全投与群で認められた。150及び1000mg/kg/day投与群では発現頻度に軽度の増加（対照群の1.1%に対してそれぞれ4.1及び4.4%）が認められたが、これは対照群の平均が低かったためであり（背景データの平均は8.5%）、検体投与の影響ではないと考えられた。

また、腎盂拡張の発現頻度に軽度の増加が認められた。腎盂拡張の認められた腹数は、対照群、25、150及び1000mg/kg/day投与群でそれぞれ4腹、7腹、9腹及び4腹であり、用量との関連が認められず、また対照群と1000mg/kg/day投与群で差がないことから、検体投与の影響はなかったと考えられた。

以上の結果、親動物では、1000mg/kg/dayの用量で体重及び摂餌量の有意な減少が認められ、補正体重にも有意な減少が認められたことから、親動物に対する無毒性量は150mg/kg/dayと判断された。

胎児に対しては、1000mg/kg/dayの用量で胎児重量の減少が認められ、これに関連した軽度の化骨遅延が認められたことから、胎児に対する無毒性量は、150mg/kg/dayと判断された。

また、最高投与量である1000mg/kg/dayでも催奇形性は認められなかった。

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

(2) ウサギにおける催奇形性試験

(資料No. 12-3)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis(仏)
報告書作成年：1999年 [GLP]

検体純度：

試験動物：New Zealand White種ウサギ (Cr1:Kbi/BR)、1群雌30匹 (性成熟未経産)。
妊娠動物は同系統の雄の精液を人工授精して作製した。

試験期間：投与期間23日 (妊娠6日～28日) (1998年11月1日～1998年12月18日)

投与方法：検体を0.5%メチルセルロース400水溶液に懸濁させ、0(溶媒対照)、10、30及び100mg/kg/dayの投与用量で妊娠6日から28日まで23日間、毎日1回経口投与した。なお、対照群に溶媒を同様に投与した。(精液注入日を妊娠0日とした)。

投与量設定根拠：

試験項目及び方法：

親動物：一般状態及び生死を妊娠0日から29日まで毎日観察し、妊娠0、6、8、10、12、14、16、18、20、22、24、26および29日に体重を測定した。摂餌量は毎日測定した。

妊娠29日に屠殺し、内臓の肉眼的検査を行い、肋骨の数を記録した。肝臓の重量及び生殖器官(妊娠子宮)重量を測定した。黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。流産した動物及び死亡した動物は剖検し、着床数、黄体数を検査し肋骨の数を記録した。

生存胎仔：性別、体重及び外表異常の観察を行った。

頸部の検査の後、各同腹児のうち約半数の頭部を固定し、内部構造を検査した。全胎児の胴体を切開し、軟組織の異常を検査した。さらに骨格標本作製し骨格検査を行った。胎児の変化は以下のように定義した。

奇形：極めて希であるか、又は明らかに致死的な変化。

異常：軽度で比較的希な構造変化であるが、明らかに有害とは言えない構造変化。

変異：対照集団の中で約5%以上発生する構造変化。

結果：次表に示した。

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。

投与群 (mg/kg/day)		0	10	30	100		
動物数 (雌)		30	30	30	30		
親動物	一般状態	検体投与による変化は認められなかった。					
	死亡数	0	0	1	0		
	流産	1	0	2	0		
	体重変化量 ¹⁾				↓20 (妊娠 6~10日)		
	摂餌量 ¹⁾				↓85 (妊娠 6~8日)		
	肝臓重量 ¹⁾			↑118.9	↑136.6		
	剖検所見	検体投与による変化は認められなかった。					
	妊娠数 [() 内は%]	29 (97)	24 (80)	25 (83)	22 (73)		
	生存胎児あり	28	24	21	22		
	吸収胚のみ	0	0	1	0		
着床所見	検査親動物数	28	24	22	22		
	黄体数	11.0	10.5	10.0	10.1		
	着床数	8.2	8.6	8.2	7.5		
	着床前胚損失率 (%)	25.2	18.6	17.0	27.2		
	早期吸収胚数	0.3	0.6	0.1	0.4		
	後期吸収胚数	0.0	0.0	0.0	0.0		
	死亡胎児数	0.3	0.1	0.2	0.2		
	生存胎児数	7.4	7.8	7.6	6.9		
	着床後胚損失率 (%)	9.5	10.1	12.3	8.1		
	胎児動物	体重 (g)	雌 37.5 雄 37.8 雌 36.3	37.8 37.7 37.2	37.0 37.6 35.3	38.4 38.7 37.3	
性比 (雄 / 雌雄)		0.52	0.52	0.45	0.60		
外表検査		所見\検査数	胎児数 208 腹数 28	胎児数 187 腹数 24	胎児数 167 腹数 21	胎児数 151 腹数 22	
		奇形	鈍端尾 1 二分脊椎 0	0 1	0 0	0 0	
		骨格検査	所見\検査数	胎児数 208 腹数 28	胎児数 187 腹数 24	胎児数 167 腹数 21	胎児数 151 腹数 22
内臓検査		奇形	脊椎多発奇形 3 第8~10尾椎骨癒合・ 第11~15椎骨欠損 1	3 0	3 0	0 0	1 0
		奇形	所見\検査数	胎児数 208 腹数 28	胎児数 187 腹数 24	胎児数 167 腹数 21	胎児数 151 腹数 22
		奇形	胸郭多発性奇形 1 騎乗大動脈・心室中隔欠損 5 腎臓・尿管欠損 1 精巣・精巣上体・輸精管欠損 0	1 5 1 0	2 2 0 0	0 0 0 0	0 0 0 1

統計学的検定法: Dunnett' 検定または Mann-Whitney 検定 ↑ ↓ : P<0.05、 ↑ ↓ : P<0.01

1) 表中の数字は変動の日数として対照群を100とした場合の値を表したもの

親動物

一般状態および死亡；検体投与に起因すると考えられる毒性徴候は認められなかった。

妊娠後半期に、全群で糞の減少が多数例認められたが、これはこの時期の摂餌量が減少したことによるものであった。

30mg/kg/day投与群の1例が妊娠22日に死亡したが、これは誤投与によるものであった。流産が対照群の1例で妊娠23日に、30mg/kg/day投与群の2例で妊娠21及び22日に認められたが、検体投与との関連性は認められなかった。

体重変化；100mg/kg/day投与群で妊娠 6～10日の体重変化量に統計学的に有意な低下が認められた。この期間(妊娠 6～10日)の個体別の体重変化量は、対照群では体重の減少した妊娠雌が2匹であったのに対し、100mg/kg/day投与群では8匹であった。補正体重には、何れの検体投与群においても影響は認められなかった。

摂餌量；100mg/kg/day投与群で妊娠6日～8日の摂餌量に統計学的に有意な低下が認められた。妊娠8～10日の間の摂餌量にも統計学的有意差は認められなかったが、低下が認められた。

肉眼的病理検査及び臓器重量；剖検で検体投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。30及び100mg/kg/day投与群で肝臓重量の有意な増加が認められた。

生殖に関する指標；いずれの群も計画屠殺時に22匹以上の妊娠雌が得られ、妊娠率は対照群、10、30及び100mg/kg/day投与群でそれぞれ97、80、83及び73%であり、妊娠率には検体投与の影響は認められなかった。

また、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、前期及び後期吸収胚数、着床前及び着床後胚損失率などの着床所見に検体投与の影響は認められなかった。

胎児

体重および性比；平均胎児重量（雌、雄及び雌雄）及び性比に検体投与の影響は認められなかった。

外表検査；外表所見に検体投与の影響は認められなかった。

骨格検査；検体投与群に奇形及び異常の発現頻度の増加は認められなかった。検体投与による骨化遅延は認められず、変異に検体投与による増加は認められなかった。

内臓検査；奇形、異常及び変異の発現頻度に検体投与による増加は認められなかった。

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

以上の結果、親動物に対する無影響量は、30及び100mg/kg/day投与群で肝臓重量が増加したことから10mg/kg/day、無毒性量（NOEL）は100mg/kg/day投与群で摂餌量及び体重変化量に影響が認められたことから30mg/kg/dayと判断された。

胚-胎児に対する毒性は、いずれの投与群にも認められなかったことから、最高投与量である100mg/kg/dayが無毒性量（NOEL）と判断された。また、最高投与量である100mg/kg/day投与群でも催奇形性は認められなかった。

申請者注：30mg/kg/day投与群において、親動物の肝臓重量が統計学的に有意に増加したことから、申請者は「親動物に対する無毒性量は10mg/kg/day」であると考えている。

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

13. 変異原性

1) 遺伝子突然変異原性

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No. 13--1)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis (仏)
報告書作成年：1996年 [GLP]

検体の純度：

試験方法：サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535及びTA102菌株[以上、塩基対置換型]、TA98及びTA1537菌株[以上、フレームシフト型])を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 mix, Aroclor 1254誘導ラット肝ホモジネート) の存在下及び非存在下で、変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解した。

投与量設定のために、TA98及びTA100菌株を用いて、プレート混和法及び液体プレインキュベーション法の2種類の予備試験を行った。これら予備試験に用いた用量は次のとおりであった。

予備試験の用量：0、1、5、10、25、50、100、250、500、1000、2500及び5000 μ g/プレート

プレート混和法では、TA100菌株においてS9 mixの存在の有無に係わらず、1000 μ g/プレート以上で細胞毒性が認められた。またTA98及びTA100の両菌株において、2500及び5000 μ g/プレートで析出が認められた。

液体プレインキュベーション法では、TA100菌株において、S9mix存在下 (S9 mix +) の250 μ g/プレート以上及びS9mix非存在下 (S9 mix -) の2500 μ g/プレート以上で細胞毒性が認められた。また、TA98及びTA100株の両菌株において、析出がS9 mix +の1000 μ g/プレート以上で、S9mix -の2500 μ g/プレート以上で認められた。

これら予備試験の結果に基づき、本試験で行ったプレート混和法 (試験I) 及び液体プレインキュベーション法 (試験II) の用量を次のとおり設定した。

プレート混和法 (試験I)

S9 mix +/- : 50、100、250、500、1000及び2500 μ g/プレート

液体プレインキュベーション法 (試験II)

S9 mix - : 10、25、50、100、250、500及び1000 μ g/プレート

S9 mix + : 50、100、250、500、1000及び2500 μ g/プレート

試験は1用量につき3プレートで行った。

試験結果：結果を表1 (試験I) 及び2 (試験II) に示した。

検体はS9 mixの有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた sodium-azide、9-aminoacridine、2-nitro-fluorene、cumenc hydro-peroxyde (以上、S9 mix -) 及び2-aminoanthracene (S9 mix +) は、すべての供試菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

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

表I (試験I)

(n = 3の平均値)

	薬物 (μ g/ プレート)	用量 (μ g/ プレート)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート[plate] (3プレートの平均値)				
				塩基置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537
試 I	溶媒対照 (DMSO)		-	116	12	348	30	13
	検体	50	-	112 [0.97]	13 [1.08]	304 [0.87]	38 [1.27]	9 [0.69]
		100	-	115 [0.99]	13 [1.08]	305 [0.88]	35 [1.17]	11 [0.85]
		250	-	131 [1.13]	15 [1.25]	310 [0.89]	33 [1.10]	12 [0.92]
		500	-	139 [1.20]	13 [1.08]	297 [0.85]	34 [1.13]	12 [0.92]
		1000	-	128 [1.10]	15 [1.25]	297 [0.85]	28d [0.93]	7d [0.54]
		2500	-	N R	N R	N R	N R	N R
	陽性対照		-	sodium azide (1 μ g/plate)	sodium azide (1 μ g/plate)	cumenc hydro-p eroxyde (150 μ g/ plate)	2-nitro- fluorene (1 μ g/plate)	9-amino- acridine (50 μ g/ plate)
			-	583 [5.03]	505 [42.08]	695 [2.00]	311 [10.37]	386 [29.69]
	I	溶媒対照 (DMSO)		+	138	11	405	36
検体		50	+	136 [0.99]	10 [0.91]	413 [1.02]	40 [1.11]	17 [1.00]
		100	+	147 [1.07]	10 [0.91]	396 [0.98]	48 [1.33]	16 [0.94]
		250	+	153 [1.11]	13 [1.18]	426 [1.05]	49 [1.36]	16 [0.94]
		500	+	145 [1.05]	10 [0.91]	394 [0.97]	47 [1.31]	18 [1.06]
		1000	+	136a [0.99]	9d [0.82]	415 [1.02]	44e [1.22]	7a/d [0.41]
		2500	+	N R	N R	N R	N R	N R
陽性 対照		+	2-amino- anthracene (2 μ g/plate)	2-amino- anthracene (2 μ g/plate)	2-amino- anthracene (5 μ g/plate)	2-amino- anthracene (5 μ g/plate)	2-amino- anthracene (5 μ g/plate)	
		+	2418 [17.52]	293 [26.64]	1448 [3.58]	2.284 [62.44]	298 [17.53]	

注) []内は、R比 (「検体又は陽性対照の復帰変異コロニー数平均値」 \div 「溶媒対照の復帰変異コロニー数平均値」) を示す。

a: 背景細菌叢の生育不良 (軽度から中程度), b: 背景細菌叢の生育不良 (極度)

c: ミクロコロニー形成を伴う背景細菌叢の生育不良 (極度)

d: 肉眼で析出を確認,

e: 多量の析出のため、計測が不可能であった。

N R: 結果が得られず。

表2 (試験II)

(n = 3の平均値)

薬物	用量 (μ g/ プレート)	S9 mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート[plate] (3プレートの平均値)				
			塩基置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)			125	13	319	30	13
検体	10	-	107 [0.86]	12 [0.92]	315 [0.99]	30 [1.00]	10 [0.77]
	25		125 [1.00]	12 [0.92]	316 [0.99]	28 [0.93]	13 [1.00]
	50		120 [0.96]	12 [0.92]	316 [0.99]	30 [1.00]	14 [1.08]
	100		143 [1.14]	15 [1.15]	307 [0.96]	34 [1.13]	13 [1.00]
	250		93a [0.74]	15a [1.15]	340 [1.07]	31 [1.03]	13 [1.00]
	500		88b [0.70]	10b [0.77]	336a [1.05]	21 [0.70]	8b [0.62]
	1000		90b/d [0.72]	10b/d [0.77]	359a/d [1.13]	16a/d [0.53]	6b/d [0.46]
陽性対照			sodium azide (1 μ g/plate)	sodium azide (1 μ g/plate)	cumenc hydro-p eroxyde (150 μ g/ plate)	2-nitro- fluorene (1 μ g/plate)	9-amino- acridine (50 μ g/ plate)
			584 [5.46]	531 [40.85]	936 [2.93]	276 [9.20]	349 [26.86]
溶媒対照 (DMSO)			120	11	407	39	17
検体	50	+	138 [1.15]	7 [0.64]	396 [0.97]	40 [1.03]	15 [0.88]
	100		139 [1.16]	14 [1.27]	422 [1.04]	51 [1.31]	15 [0.88]
	250		136 [1.13]	10 [0.91]	444 [1.09]	48 [1.23]	15 [0.88]
	500		143 [1.19]	11 [1.00]	436 [1.07]	50 [1.28]	12 [0.71]
	1000		137a [1.14]	10a [0.91]	434 [1.07]	43 [1.10]	15a [0.88]
	2500		101b/d [0.84]	8bd [0.73]	NR	31d [0.79]	4bd [0.24]
陽性 対照			2-amino- anthracene (2 μ g/plate)	2-amino- anthracene (2 μ g/plate)	2-amino- anthracene (5 μ g/plate)	2-amino- anthracene (5 μ g/plate)	2-amino- anthracene (5 μ g/plate)
			1438 [11.98]	255 [23.18]	782 [1.92]	1303 [33.41]	200 [11.76]

注) []内は、R比 (「検体又は陽性対照の復帰変異コロニー数平均値」 ÷ 「溶媒対照の復帰変異コロニー数平均値」) を示す。

a : 背景細菌叢の生育不良 (軽度から中程度), b : 背景細菌叢の生育不良 (極度)

c : ミクロコロニー形成を伴う背景細菌叢の生育不良 (極度)

d : 肉眼で析出を確認,

c : 多量の析出のため、計測が不可能であった。

NR : 結果が得られず。



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

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞を用いた突然変異誘発性試験

(資料 No. 13-2)

試験機関：Covance Laboratories Limited (英)

報告書作成年：1999年 [GLP]

検体の純度：

試験方法：ウェル数が96のマイクロプレートを用いて、Aroclor1254誘導ラット肝臓ポストミトコンドリア画分 (S9) の存在下 (S9mix +) 及び非存在下 (S9mix -) において、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞の *tk* (5-トリフルオロチミジン耐性) 遺伝子座における検体の突然変異誘発性 ($tk^{+/-} \rightarrow tk^{-/-}$) を評価した。

本試験に先立ち、細胞毒性-用量設定試験を実施した。

細胞毒性-用量設定根拠

本試験の用量は、用量設定試験 (細胞毒性試験) に基づいて設定した。

濃度範囲18.75~600 μ g/ml (公比2) で代謝活性化系非存在下 (S9mix -) 及び存在下 (S9mix +) の濃度設定試験を実施した。細胞を培地で希釈し、それぞれの検体濃度で3時間処理した。処理後、細胞を培地で洗浄し、1ウェル当たり1.6細胞/mlの濃度でプレートに播種した。プレートを10日間培養した後、細胞毒性を調査した。

用量設定試験の結果、S9mix +では75~600 μ g/ml、S9mix -では150~600 μ g/mlの用量範囲において強い細胞毒性が認められた。10%以上の相対生存率が認められた用量は、S9mix +では18.75 μ g/ml (相対生存率 58.43%)、S9mix -では75 μ g/ml (相対生存率 91.78%) であった。

本試験は試験 I と試験 II から構成され、用いた用量は細胞毒性-用量設定試験に基づき次のとおり設定した。

試験 I :

S9mix - : 7濃度 (12.5, 25, 50, 75, 100, 125及び150 μ g/ml)

S9mix + : 6濃度 (3.125, 6.25, 12.5, 25, 37.5, 50 μ g/ml)

試験 II ; 試験 II における濃度は、試験 I で得られた細胞毒性が細胞毒性-用量設定試験の結果から予想されたものより弱かったため、次のとおり設定した。

S9mix - : 7濃度 (50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 μ g/ml)

S9mix + : 7濃度 (6.25, 12.5, 18.75, 25, 31.25, 37.5, 43.75 μ g/ml)

また、溶媒対照及び陽性対照群を設けた。

上記の用量で3時間処理した後、細胞を培地で洗浄した。

検体処理細胞の一部 (8細胞/ml) をマイクロプレートに播種し、8日間培養して生育コロニーを含むウェルを計数し、相対生存率 (溶媒対照群に対する%) を算出した。

残りの細胞は、2日間の突然変異発現期間中に継代培養して細胞濃度を 1×10^6 細胞/mlに保った。突然変異発現期間後にトリフルオロチミジン (TFT) 存在下及び非存在下でマイクロプレートに播種して培養 (TFT 存在下: 12~13日、TFT 非存在下: 10~12日) した。培養後、

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。

TFT 耐性変異体コロニー（突然変異体）及び生育コロニーを含むウェルを計数し、相対総増殖率（RTG）及び突然変異頻度（MF）を算出した。TFT 耐性変異体コロニーを含むウェルは、コロニーの大小別に計数した。

試験結果：結果を表 1（試験 I）及び表 2（試験 II）に示した。

細胞毒性：

試験 I では、S9mix + の高用量（37.5 及び 50 μ g/ml）において強い細胞毒性が認められ、相対生存率が 10% 以下（それぞれ 7.24% 及び 5.62%）となった。S9mix - では、検体各用量において相対生存率は 40% 以上であった。

試験 II では、10% 以下の相対生存率が認められた用量は、S9mix + では 25～43.75 μ g/ml、S9mix - では 175 及び 200 μ g/ml であった。

突然変異：

試験 I 及び試験 II において、S9mix - では突然変異頻度に有意差は認められなかった。一方、S9mix + では高用量（試験 I：12.5 及び 25 μ g/ml、試験 II：12.5 及び 18.5 μ g/ml）の突然変異頻度に有意差が認められ、また用量相関性（直線性傾向）が認められた。

従って検体は、S9mix + において突然変異誘発性を有すると考えられた。

突然変異頻度に統計学的有意差が認められた検体用量群では、小コロニー及び大コロニーとも増加が認められたが、小コロニーの発現頻度の増加はより顕著であった。このことから、検体は染色体（構造）異常誘発性を有すると示唆された。

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

表 1 (試験 I)

処理用量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	S9mix の有無	相対生存率 (RS) %	相対総増殖率 (RTG) %	突然変異頻度 (MF) ($\times 10^6$)	傾向検定	小コロニー変異 体の占める割合		
溶媒対照 0	-	100.00	1.00	78.46	有意差 なし	0.50		
検 体		12.5	107.95	突然変異発現期間以降の培養を行わず。		***	-	
		25	109.42	突然変異発現期間以降の培養を行わず。			-	
		50	112.91	1.10			70.44	-
		75	93.56	0.80			67.42	-
		100	77.55	0.77			73.42	-
		125	75.93	0.90			72.93	-
		150	44.96	0.48			77.80	-
陽性 対照 (NQO)		0.05	64.62	0.53		596.50	/	0.52
		0.1	41.47	0.21		1073.99		0.55
溶媒対照 0	+	100.00	1.00	68.55	***	0.48		
検 体		3.125	90.87	0.84		77.61	-	
		6.25	79.00	0.71		85.68	-	
		12.5	62.08	0.39		118.75 (\uparrow)	0.62	
		25	32.76	0.14		240.87 (\uparrow)	0.65	
		37.5	6.19	(0.00)		(377.91)	-	
		50	5.12	突然変異発現期間以降の培養を行わず。		-		
陽性 対照 (BP)		2	64.62	0.53		596.50	/	0.55
	3	41.47	0.21	1073.99	0.55			

(*) : 強い細胞毒性のため、統計学的検定から除外した。

統計学的検定 : 突然変異発現頻度 - Dunnett の多重比較検定, \uparrow : $p < 0.05$, $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$, $\uparrow\downarrow\downarrow$: $p < 0.001$

傾向検定 (正) - 加重回帰分析, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

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 2 (試験 II)

処理用量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	S9mix の有無	相対生存率 (RS) %	相対総増殖率 (RTG) %	突然変異頻度 (MF) ($\times 10^6$)	傾向検定	小コロニー変異 体の占める割合		
溶媒対照 0	-	100.00	1.00	106.54	有意差 なし	0.55		
検 体		50	88.75	1.10		111.08	—	
		75	74.92	[0.74]		[123.21]	—	
		100	60.46	0.70		105.66	—	
		125	40.66	0.31		97.03	—	
		150	10.88	0.17		120.16	—	
		175	1.69	突然変異発現期間以降の培養を行わず。		—		
		200	0.93	突然変異発現期間以降の培養を行わず。		—		
		陽性 対照 (NQO)	0.05	84.48		0.78	499.20	/
		0.1	77.08	0.87		442.46	0.53	
溶媒対照 0	+	100.00	1.00	84.99	***	0.55		
検 体		6.25	88.80	0.64		71.91	—	
		12.5	63.81	0.41		234.92 (↑)	0.59	
		18.75	37.07	0.08		391.77 (↑)	0.75	
		25	4.81	(0.01)		(529.64)	0.84	
		31.25	7.17	(0.01)		(410.87)	0.82	
		37.5	6.06	突然変異発現期間以降の培養を行わず。		—		
		43.75	7.66	突然変異発現期間以降の培養を行わず。		—		
		陽性 対照 (BP)	2	75.07		0.41	729.60	/
		3	37.11	0.36		752.75	0.63	

() : 強い細胞毒性のため、除外した。

[] : 系列間で顕著な不均一性が認められたため、統計学的検定から除外した。

統計学的検定 : 突然変異発現頻度 - Dunnett の多重比較検定, \uparrow : $p < 0.05$, $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$, $\uparrow\downarrow\downarrow$: $p < 0.001$

傾向検定 (正) - 加重回帰分析, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$

陽性対照 ; BP : ベンゾ(a)ピレン、NOQ : 4-ニトロキノリン 1-オキシド

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。

2) 染色体異常

ヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた *in vitro* 染色体異常誘発試験 (資料No. 13-3)

試験機関: Covance Laboratories Limited (英)
[GLP]

報告書作成年: 1999年

検体の純度:

試験方法: *in vitro*において、男女のドナーから提供されたヒトリンパ球培養細胞を用いて、代謝非活性化 (S9 mix-) 及び活性化 (S9 mix+) における独立した2回の試験 (試験 I 及び試験 II) を行い、検体の染色体異常誘発性を評価した。

用いた代謝活性化系は、Arochlor1254で誘導した雄ラット肝臓のポストミトコンドリア画分 (S9) であった。検体はDMSOに溶解した。本試験は独立した2試験 (試験 I および試験 II) から構成されている。

ヘパリン処理したヒト血液にフィトヘマグルチニンを加え、37°Cで48時間培養した。

染色体異常観察に供する検体の最高濃度は、試験 I および試験 II において、分裂指数を50~80%抑制する濃度または検体の溶媒に対する溶解限度 (300 µg/ml) とした。染色体異常観察に供した検体濃度は、次のとおりであった。

試験 I :

S9- (処理20時間+回復 0時間) : 2.907, 4.152, 5.932 µg/ml

S9+ (処理 3時間+回復17時間) : 147, 210, 300 µg/ml

試験 II :

S9-①(処理20時間+回復 0時間) : 22.53, 30.03, 40.05 µg/ml

S9-②(処理 3時間+回復17時間) : 300 µg/ml

S9+ (処理 3時間+回復17時間) : 168.8, 225, 300 µg/ml

陽性対照として、S9-では4-ニトロキノリン 1-オキシド (NQO) を2.5 µg/ml、S9+ではシクロホスファミド (CPA) を252.5 µg/mlを供した。

陰性対照として、溶媒 DMSOを用いた。陽性対照および陰性対照の細胞採取までの時間は、各検体処理群と同様に行った。

試験結果: 結果を表 1 (試験 I) 及び表 2 (試験 II) に示した。

構造異常

S9 mix-で検体をヒトリンパ球培養細胞に処理したところ、試験 I 及び試験 II とも染色体異常を有する細胞が、統計学的に有意に増加した。3時間処理及び20時間処理とも、影響が認められた。

S9 mix+で検体をヒトリンパ球培養細胞に処理したところ、全ての濃度で大きなかつ再現性のある染色体異常を有する細胞の増加が認められた。

数的異常

試験 II のS9 mix+において、検体を処理した細胞に数的異常を有する細胞数の軽度の増加がみとめられた。これらの変化は、用量相関性が低く、試験 I では認められなかったことから、生物学的意義がないと考えられた。

以上の結果から、検体は、本試験条件下でヒトリンパ球培養細胞に対して染色体異常の誘発を示した。代謝活性化では、最も明瞭な影響が認められた。

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

表 1 (試験 I)

薬物	用量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	S9 mix の有無	処理 時間 + 回復 時間	観察 細胞数	分裂 指数	構造異常					ギャップ を含めた 異常細胞 総数	ギャップ を除いた 異常細胞 総数	ギャップを 除いた異常 細胞の割合	数的異常		
						ギャ ップ	染色体型		染色分体型					そ の 他	観 察 細胞数	異常(高二倍、核 内倍化、倍数体) 細胞 (%)
							欠失	交換	欠失	交換						
溶媒 (DMSO)				400	3.6	5	2	0	8	2	0	17	12	0.030	402	0.5
検体	2.97		20 hr	200	3.0	6	3	0	3	0	0	11	5	0.025	200	0
	4.152		+	200	1.8	7	0	0	10	0	0	16	10	0.050	200	0
	5.932		0 hr	200	1.2	17	2	0	14	0	0	23	12	0.060(*)	202	1.0
陽性対照 (NQO)	2.5			50	—	2	3	0	10	3	0	11	11	0.220(**)	50	0
溶媒 (DMSO)				200	5.9	2	2	0	2	0	0	6	4	0.020	200	0
検体	147		3 hr	200	3.2	24	3	0	46	1	3	46	35	0.175(***)	201	0.5
	210	+	+	200	3.1	25	8	1	51	1	0	57	43	0.215(***)	202	1.0
	300		17 hr	200	1.6	32	3	1	60	1	0	64	42	0.210(***)	201	0.5
陽性対照 (CPA)	25			50	—	10	6	1	43	2	4	29	28	0.560(***)	50	0

(*) : $p \leq 0.05$, (**) : $p \leq 0.01$, (***) : $p \leq 0.001$ (Fisherの直接確率検定),

陽性対照 NQO : 4-ニトロキノリン 1-オキシド[®], CPA : シクロホスファミド[®]

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 2 (試験 II)

薬物	用量 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	S9 mix の有無	処理 時間 + 回復 時間	観察 細胞数	分裂 指数	構造異常						ギャップ を含めた 異常細胞 総数	ギャップ を除いた 異常細胞 総数	ギャップを 除いた異常 細胞の割合	数的異常		
						ギヤ ップ	染色体型		染色分体型		そ の 他				観察 細胞数	異常(高二倍、核 内倍化、倍数体) 細胞 (%)	
							欠失	交換	欠失	交換							
溶媒 (DMSO)				200	4.1	8	1	0	4	0	0	10	4	0.020	204	2.0	
検体	22.53	-	20 hr	200	2.3	8	3	1	5	0	0	14	8	0.040	202	1.0	
	30.03		+	200	2.3	5	2	0	8	0	0	12	9	0.045	200	0	
	40.05		0 hr	200	1.5	15	0	0	15	0	0	25	13	0.065(**)	203	1.5	
陽性対照 (NQO)	2.5			50	-	5	2	0	19	7	3	18	17	0.340(***)	52	3.8	
溶媒 (DMSO)			3 hr	200	5.7	3	0	0	1	0	0	4	1	0.005	208	1.5	
検体	300		+	17 hr	200	2.7	6	0	1	16	0	0	21	16	0.080(***)	206	2.9
溶媒 (DMSO)				200	5.6	2	2	1	2	0	0	7	5	0.025	204	2.0	
検体	168.8	+	3 hr	200	3.6	13	2	1	33	3	0	32	26	0.130(***)	208	3.8	
	225		+	200	3.0	21	5	0	24	0	0	36	24	0.120(***)	205	2.4	
	300		17 hr	200	1.3	12	5	0	25	1	0	30	23	0.115(***)	207	3.4	
陽性対照 (CPA)	25			50	-	15	7	0	32	2	1	24	20	0.400(***)	54	7.4	

(*) : $p \leq 0.05$, (**) : $p \leq 0.01$, (***) : $p \leq 0.001$ (Fisherの直接確率検定),
陽性対照 NQO : 4-ニトロキリル 1-オキシド, CPA : シクロホスファミド

