

農薬抄録

一般名：オキサジアゾン

(除草剤)

(作成年月日) 平成 年 月 日

改訂 平成 年 月 日

改訂 平成 年 月 日

改訂 平成 年 月 日

改訂 平成 年 月 日

改訂 平成 年 月 日

改訂 平成 年 月 日

改訂 平成 年 月 日

(作成会社名) バイエルクロップサイエンス株式会社

(作成責任者)

	会社名	担当部署	担当者	電話番号
連絡先	バイエルクロップサイエンス株式会社			

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。

目 次

I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	4
III. 生物活性	15
IV. 適用及び使用上の注意	17
V. 農薬残留量	19
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	31
VII. 使用時安全上の注意、解毒法	41
VIII. 毒性	毒-1
1. 原体	毒-8
(1) 急性毒性	毒-8
(2) 皮膚および眼に対する刺激性	毒-15
(3) 皮膚感作性	毒-17
(4) 急性神経毒性	毒-19
(5) 急性遅発性神経毒性	毒-20
(6) 90日間反復投与毒性	毒-21
(7) 反復経口投与神経毒性	毒-36
(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒-37
(9) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性	毒-38
(10) 繁殖毒性および催奇形性	毒-118
(11) 変異原性	毒-131
(12) 生体機能影響	毒-161
(13) その他	毒-166
2. 原体混在物および代謝物	毒-188
3. 製剤	毒-112
IX. 動植物及び土壌等における代謝分解	運命-1
[附] オキサジアゾンの開発年表	附-1

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

I. 開発の経緯

1. 開発の経緯

オキサジアゾンとは、1963年フランスのローヌ・プーラン（Rhône-Poulenc）社の中央研究所で合成され、その除草活性は1969年 Burgrand らによって学会発表された。オキサジアゾンは、光要求性・非ホルモン型吸収移行及び接触型除草剤に分類され、その作用性はジフェニルエーテル系除草剤に類似する。

日本では昭和42年（1967年）に日産化学工業（株）が、（財）日本植物調節剤研究会を通じ、各地の公的機関において水田除草剤として実用化試験を実施した。我が国では昭和47年（1972年）3月にロンスター粒剤4（オキサジアゾン粒剤）、同年7月にロンスター粒剤2が初めて農薬登録された。その後、オキサジアゾン単剤としてロンスター水和剤及びロンスター乳剤の農薬登録がなされ、また他の水田除草剤との混合剤も開発された。

平成7年（1995年）3月にオキサジアゾン剤の農薬登録が一旦失効するまで、なかでもオキサジアゾン乳剤は、その使用方法が原液を直接水田に散布するという他の除草剤には見られない極めて省力的なものであるため、農家の経営規模にかかわらず広範に使用された。

ローヌ・プーラン社の日本法人の一つであるローヌ・プーラン油化アグロ株式会社は、オキサジアゾンを再度農薬登録するため平成7年（1995年）4月5日付けでロンスター乳剤（オキサジアゾン12.0%乳剤）の農薬登録申請を行い、本剤は平成15年（2003年）8月28日付けで農薬登録された。平成19年4月現在、ロンスター乳剤を含めて計5剤のオキサジアゾン製剤（剤型：乳剤、粒剤及びフロアブル）が農薬登録されている。

なおオキサジアゾンに係る登録保留基準値として、平成15年（2003年）6月30日付けで作物残留に係る登録保留基準値「米0.1ppm」及び水質汚濁に係る登録保留基準値「0.09mg/L」がそれぞれ新規設定された。また食品衛生法に基づく「食品、添加物等の規格基準」として、次のとおり平成17年（2005年）11月29日付けで告示された。

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。

オキサジアゾンの「食品、添加物等の規格基準」

食品分類	基準値 (ppm)	参照基準値
米	0.1	登録保留基準
牛の筋肉	0.01	米国
豚の筋肉	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.01	
牛の脂肪	0.01	
豚の脂肪	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.01	
牛の肝臓	0.01	
豚の肝臓	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.01	
牛の腎臓	0.01	
豚の腎臓	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.01	
牛の食用部分	0.01	
豚の食用部分	0.01	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.01	
乳	脂肪中に0.1ppm	

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. 諸外国での開発・登録・使用状況等

オキサジアゾンは、以下の58ヶ国で登録されている。

OECD加盟国（12ヶ国）：オーストラリア、チェコ、フランス、ギリシャ、イタリア、メキシコ、
ニュージーランド、ポルトガル、スロバキア、スペイン、トルコ、英国、米国

中南米（15ヶ国）：アルゼンチン、ベリーズ、ブラジル、チリ、コロンビア、コスタリカ、キュー
ーバ、ドミニカ、エクアドル、ニカラグア、パナマ、ペルー、フィリピン、ウルグア
イ、ベネズエラ、

アジア（10ヶ国）：バングラデシュ、中国、インド、韓国、マレーシア、パキスタン、スリラン
カ、台湾、タイ、ベトナム

中近東及び欧州（6ヶ国）：イラン、イラク、イスラエル、ヨルダン、サウジアラビア、キプロ
ス

アフリカ（14ヶ国）：カメルーン、コートジボアール、リビア、マダガスカル、マラウイ、マリ、
モーリシャス、モロッコ、モザンビーク、南アフリカ、スーダン、チュニジア、ザン
ビア、ジンバブエ

登録国における適用作物は主として「米、大豆、たまねぎ」であり、また花き類（カーネーショ
ン）、観葉植物及び芝生の雑草防除剤として使用されている。

また米国における登録作物は、現在では「芝生」及び「観葉植物」のみに限定されている。この
ため、乳、陸棲哺乳類（牛、豚、羊等）の肉類・内臓・可食部に関する基準値を含めた食品に係
る基準値が既に廃止されている。

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

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

(1) 有効成分の一般名

オキサジアゾン (oxadiazon) (ISO)

(2) 別名

商品名 ; ロンスター (Ronstar)

試験名 ; G-315, 17263 RP, RP 1763

(3) 化学名

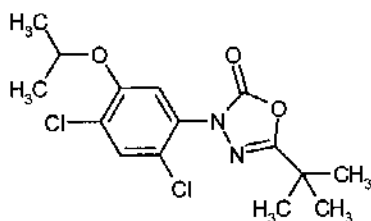
5-ターシャリーブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル)-1,3,4-
オキサジアゾール-2(3H)-オン 【IUPAC】

5-*tert*-butyl-3-(2,4-dichloro-5-isopropoxyphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one 【IUPAC】

3-[2,4-ジクロロ-5-(1-メチルエトキシ)フェニル]-5-(1,1-ジメチルエチル)-1,3,
4-オキサジアゾール-2(3H)-オン 【CA】

3-[2,4-dichloro-5-(1-methylethoxy)phenyl]-5-(1,1-dimethylethyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-
one 【CA】

(4) 構造式



(5) 分子式

$C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_3$

(6) 分子量

345.23

(7) CAS No.

19666-30-9

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。

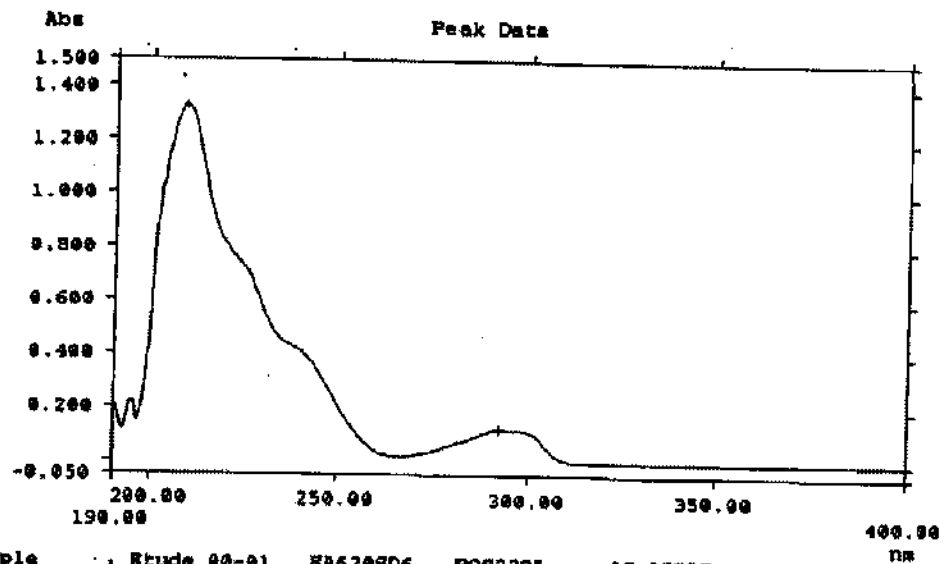
2. 有効成分の物理的・化学的性状

- (1) 外観・臭気 白色粉末、芳香臭
(Battelle Geneva Research Centres、2001年、GLP)
- (2) 密度 1.23 g/cm³ (20±1°C、比重瓶法)
(Battelle Geneva Research Centres、2001年、GLP)
- (3) 融点 88.5°C (示差走査熱量測定法)
(Battelle Geneva Research Centres、2001年、GLP)
- (4) 沸点 282.1°C (常圧) (示差走査熱量測定法)
(Battelle Geneva Research Centres、2001年、GLP)
- (5) 蒸気圧 1.03×10⁻⁵Pa (7.76×10⁻⁷ mmHg) (25°C、OECD No.104、ガス飽和法)
(Hazleton Laboratories America, Inc.、1989年、GLP)
- (6) 溶解度
水： 0.57 mg/L (20°C) (OECD No.105 カラム溶出法)
(Battelle Geneva Research Centres、2001年、GLP)
n-ヘプタン： 92 g/L (25°C) (フラスコ法)
トルエン： >350 g/L (25°C) (フラスコ法)
ジクロロエタン： >350 g/L (25°C) (フラスコ法)
アセトン： >350 g/L (25°C) (フラスコ法)
メタノール： 122 g/L (25°C) (フラスコ法)
酢酸エチル： >350 g/L (25°C) (フラスコ法)
n-オクタノール： 77 g/L (25°C) (フラスコ法)
アセトニトリル： >350 g/L (25°C) (フラスコ法)
(以上、Battelle Geneva Research Centres、2001年、GLP)
- (7) 解離定数 化学構造上、解離せず。
- (8) 分配係数 log Pow=5.33 (20°C) (OECD No.117 HPLC法)
(n-オクタノール/水) (Battelle Geneva Research Centres、2001年、GLP)
- (9) 生物濃縮性
水中濃度20µg/L： BCF_{ss}=441～763 (平均値651)
水中濃度 2µg/L： BCF_{ss}=676～1340 (平均値1177)
(財団法人 化学品検査協会、1985年、非GLP)

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。

UV (紫外可視吸収スペクトル)

Concentration : $3.70 \times 10^{-5} \text{ M}$
Solvent : $\text{H}_2\text{O} / \text{CH}_3\text{OH} : 10/90 \text{ (v/v)}$
Spectrophotometer : HITACHI U3000 double beam
Scan Speed : $120 \text{ nm} \times \text{min}^{-1}$
Slit width : 0.5 nm
Cell type : HELMA, 100-QS
Path length : 10.00 mm



Sample : Etude 00-01 SA620SD6 B082385 AS-95797
Comment : 11/01/00 J. Vidal milieu : neutre
Scan Speed : 120 nm/min **Slit** : 0.5 nm **PMT Voltage** : Auto Gain
Baseline : User 1 **Sampling Interval** : Auto

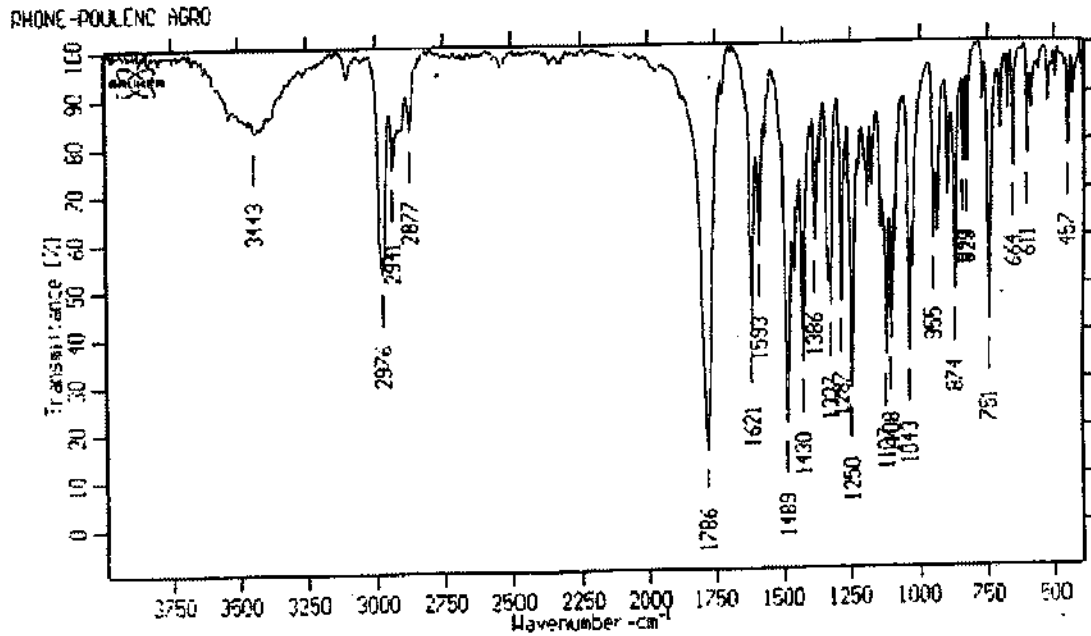
No.	WL (nm)	Peak (Abs)
1	292.00	0.1215
2	208.50	1.3264

モル吸光係数

波長 nm	濃度 mol/L	吸収	$\epsilon \text{ L/mol/cm}$
208.5	3.70×10^{-5}	1.3264	35843
292.0		0.1215	3283

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。

IR (赤外吸収スペクトル)



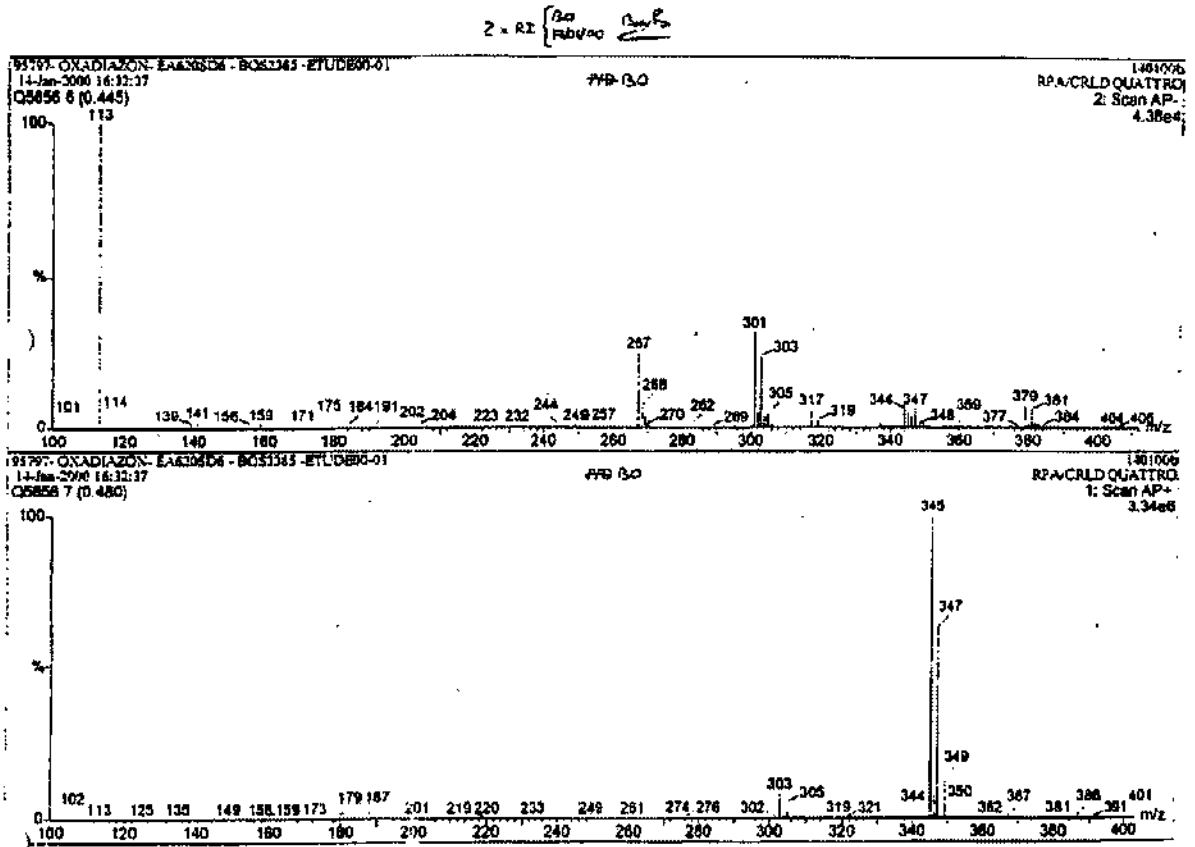
sample : LA620506 4XACIAZON	ired. range : 400.1568 - 3993.6401	measured : 10/ 1/2001
technique : KBr	resolution : 2.0 zero:filling : 2	instrument : IFS48
operator and analysis number : JU AS-95797	file : E 00 1.0	scan. n. : Single Sided
Comment : ETUDE 00-01		sample scans : 32

吸収波長 (cm ⁻¹)	割り当て
2976, 2941及び2877	C sp ³ stretching
1786	C=O stretching
1621, 1593及び1489	C=C stretching
1430及び1386	C sp ² bending
1327	Aro-N stretching
1250及び1043	Aro-O-C stretching

Aro : aromatic nucleus

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。

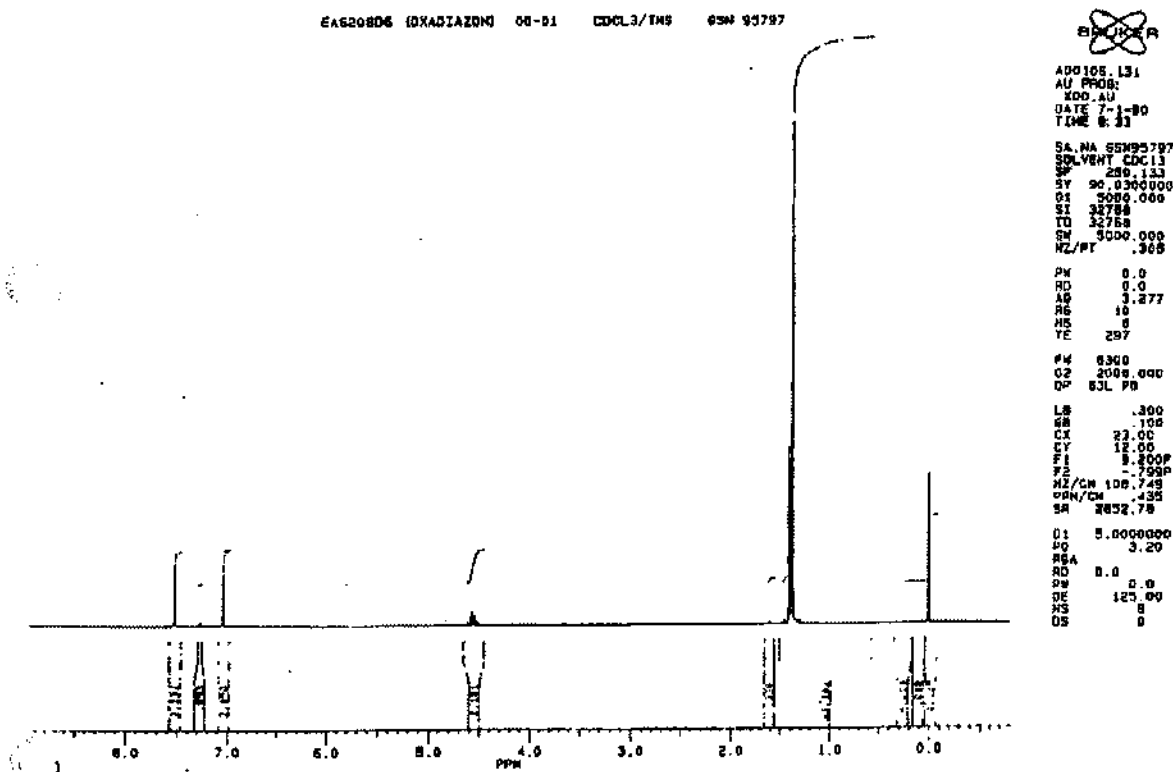
MS (質量スペクトル)



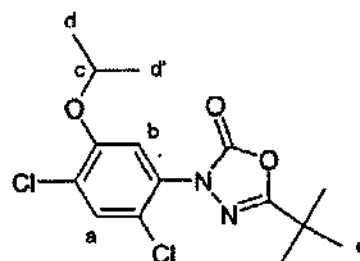
スペクトル	m/z	割り当て
APCI +	345(2 ³⁵ Cl)	[M+H] ⁺ base peak
	386(2 ³⁶ Cl)	[M+H+CH ₃ CN] ⁺
APCI -	344(2 ³⁵ Cl)	M ⁻
	379(3 ³⁴ Cl)	[M+Cl] ⁻
	301(2 ³⁴ Cl)	[M-CH(CH ₃) ₂] ⁻

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

¹H-NMR (核磁気共鳴スペクトル)



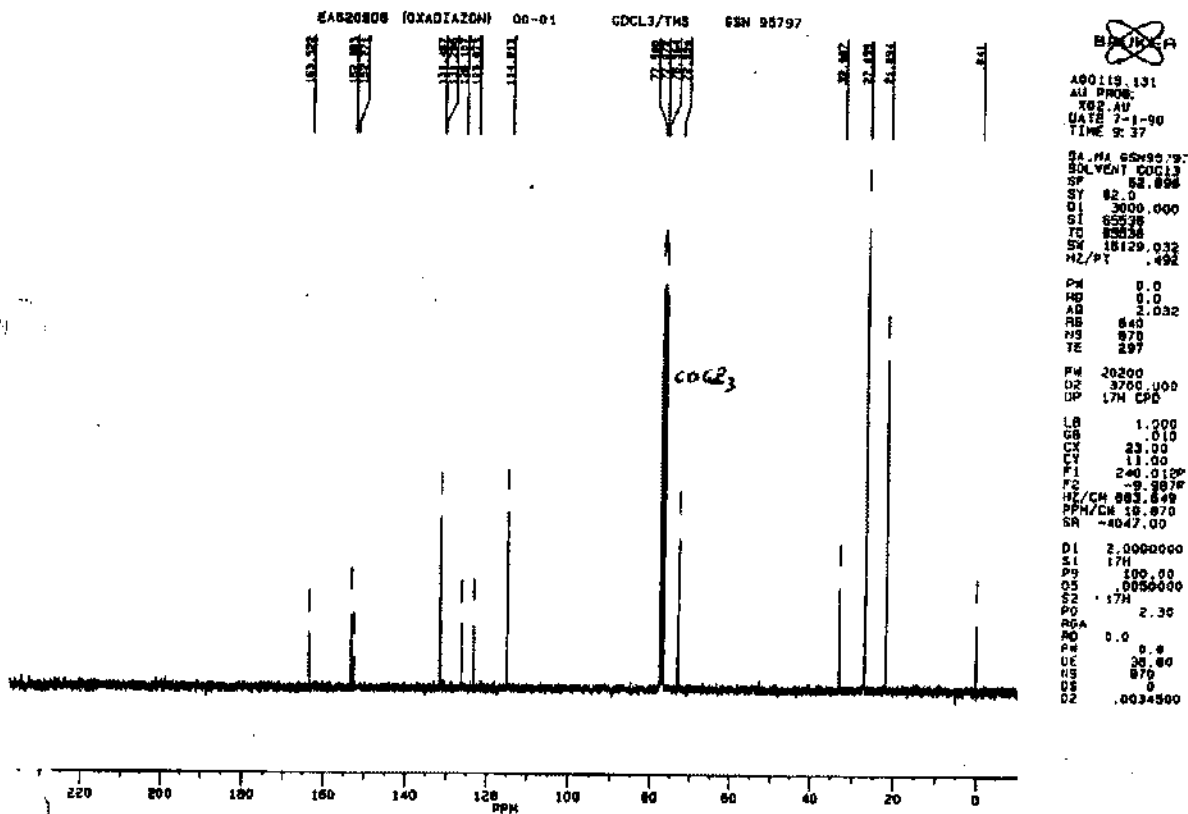
δ	強度	重複度	割り当て
7.52	1	s	a
7.03	1	s	b
4.55	1	m, 6.4 Hz	c
1.39	6	d, 6.4 Hz	d 及び d'
1.37	9	s	e



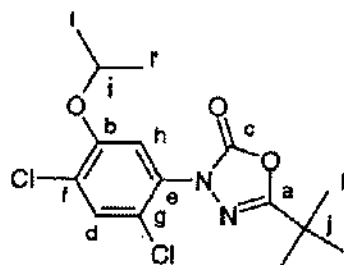
δ : ケミカルシフト ppm(Hz/MHz)、TMS内部対照シグナル(0 ppm)に対する相対値。
s : 単一、d : 二重、m : 多重。 カップリング定数は ± 0.3 Hzの誤差を含む。

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

¹³C-NMR (核磁気共鳴スペクトル)



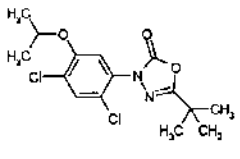
δ	割り当て	δ	割り当て
163.5	a	123.1	gまたはf
153.0	b	114.8	h
152.3	c	73.0	i
131.5	d	33.0	j
131.3	e	27.1	k
126.1	fまたはg	21.9	l及びl'



δ : ケミカルシフト ppm(Hz/MHz)、TMS内部対照シグナル(0 ppm)に対する相対値。

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

3. 原体の成分組成

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名 (コード名)	化学名				規格値	通常値
有効成分	オキサ ジアゾン	5-ターシャリ-フチル-(2, 4-ジクロロ-5-イソプロ ポキシフェニル)-1,3,4- オキサジアゾール-2(3H) -オン		$C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_3$	345.2		
混 在 物							

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。

区分	名称		構造式	分子式	分子量	含有量 (%)	
	一般名 (コード名)	化学名				規格値	通常値
混 在 物							

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。

4. 製剤の組成

(1) オキサジアゾン乳剤（農薬名：ロンスター乳剤）

オキサジアゾン	12.0%
乳化剤、有機溶剤等	88.0%

(2) エトキシスルフロン・オキサジアゾン・ベンフレセート粒剤

（農薬名：ロングショット1キロ粒剤）

エトキシスルフロン	0.17%
オキサジアゾン	4.5 %
ベンフレセート	4.0 %
鉱物質微粉 等	91.33%

(3) オキサジアゾン・クロメプロップ水和剤（農薬名：用心棒フロアブル）

オキサジアゾン	6.7 %
クロメプロップ	6.7 %
水、界面活性剤 等	86.6 %

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。

Ⅲ. 生物活性

1. 活性の範囲

オキサジアゾン は雑草の発芽前に処理することにより、強い除草活性を示す。

殺草性は一年生雑草に強い作用を示し、多年生雑草にはほとんど作用がない。

草種としては水田条件下ではイネ科のタイヌビエ、イヌビエ等のノビエ類、カヤツリグサ科のタマガヤツリ、カヤツリグサ、ホタルイ等、一年生広葉雑草のコナギ、アゼナ、キカシグサ等に高い活性を示す。畑条件下では、イネ科のメヒシバ、イヌビユ、ヒユ科のアオビユ等に強い活性を示す。ハコベ等のナデシコ科、ブタクサ等のキク科及び多年生雑草には作用が弱い。

イネ科の間では水田においてタイヌビエとイネの間に選択性があり、水稲に対しては条件によって葉鞘部の褐変という薬害症状が認められるが、回復は早く収量には影響しない。また、畑条件下ではイネ科の陸稲、マメ科のダイズ、アオイ科のワタ、キク科のヒマワリに目立った薬害はない。

2. 作用機構

光合成に関わる色素のうちクロロフィル、ヘム、ピリンの三種はテトラピロール構造を有するが、これらは枝わかれした光合成の一つ（ポルフィリン生合成系）で作られる。ポルフィリン生合成系では、ALA 2分子の縮合反応により、ポルホビリノーゲン (PBG) が作られ、次にその4分子からウロポルフィリノーゲンⅢ (Urogen) が合成される。Urogen はコプロポルフィリノーゲンⅢ (Coprogen) をへてプロトポルフィリノーゲンⅨ (Protox) となる。Protox はプロトポルフィリノーゲンオキシターゼ (Protoxase) によってクロロフィルおよびヘムに共通の最終中間体であるプロトポルフィリンⅨ (Proto) に変換される。

オキサジアゾンは、細胞内に侵入し、葉緑体およびミトコンドリアのProtoxを阻害する。葉緑体におけるポルフィリン合成系はProtox以降の段階が遮断され、大量のProtoxは細胞質に移送される。Protoxは同様にオキサジアゾンによって阻害されたミトコンドリアProtoxにも利用されず、細胞膜等に存在する酸化活性で急速にProtoに変化するが、このProtoは葉緑素内に存在するポルフィリン合成系から外れていることから再度の利用はされにくく、蓄積される。

Protoは光増感物質であり、光の存在下でTypeⅡと呼ばれる光増感反応により一重項酸素を発生させる。一重項酸素と細胞膜成分による酸化反応により細胞膜が急激に過酸化され、破壊され、細胞は死に至る。

3. 作用特性と防除上の利点

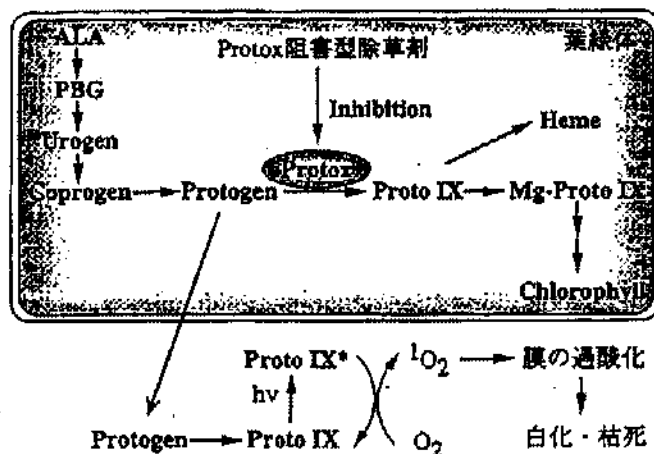
オキサジアゾンは主として雑草の発生前に散布することで除草活性を示す。効果は、新しく発生してきた幼芽が、土壌表面に形成された本薬剤の処理層に接触することによって発現する。その後、生育が停止し、速やかに組織を壊死することによって植物体は枯死する。

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

オキサジアゾン系は主に一年生雑草を対象とした除草剤で、その処理方法の一つとして水田における乳剤による雑草発芽前土壌混和処理がある。この処理法においては田植え4日前までに乳剤（有効成分量60～90g/10a）を処理する。本剤を土壌混和時（代かき時）に処理すると、薬剤は速やかに水面上を拡散し、代かきによって浮遊している土壌粒子に吸着されて、土壌表面に均一な処理層を形成する。本成分の土壌吸着性は極めて強く、土壌の種類が違ってほとんど変わらないために、この処理層は土壌表面に安定している。この安定した処理層によって薬剤が水稻の根に接触することなく、高い安全性を示すことができる。

代かき時（雑草発生前）に処理することで散布適期を逃すことなく、そこにある雑草の幼芽・幼根に強く作用するために抑草期間が非常に長い。また、本成分は広い範囲の生物活性を有しているために、イネ科雑草・カヤツリグサ科雑草・広葉雑草という雑草に優れた除草効果を示すことができる。

図 1



Protox 阻害型除草剤の作用機構モデル

ALA: δ -アミノレブリン酸, PBG: ポルホピリノーゲン, Urogen: ウロポルフィリノーゲン III, Coprogen: コプロポルフィリノーゲン III, Protogen: プロトポルフィリノーゲン IX, Proto IX: プロトポルフィリン IX, Mg-Proto IX: Mg-プロトポルフィリン IX

(植物の化学調節 33巻 1号、p. 20、1998年、蔡 晃植 著
「プロトポルフィリノーゲン酸化酵素阻害型除草剤の分子・化学的機構解析」より引用)

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。

IV. 適用及び使用上の注意

1. 適用病害虫の範囲及び使用方法

ロンスター乳剤 (オキサジアゾン乳剤、オキサジアゾン含有量 12.0%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	10アール 当り 使用量	本剤の 使用回数	使用 方法	適用地帯	オキサジアゾ ンを含む農薬 の総使用回数
移植 水稻	水田一年生 雑草及び マツバイ	植代時～ 移植 4 日 前まで	砂壤土～埴土 (減水深 2cm/日 以下)	500 mL/10a	1 回	原液 湛水 散布	全域の普通 期及び早期 栽培地帯	1 回
直播 水稻		湛水直播 の植代時 ～は種 4 日前まで	埴土～埴土 (極端な漏水出 を除く)	350～ 500 mL/10a			全域(北海道 を除く)の普 通期及び早 期栽培地帯	

ロングショット1キロ粒剤

(エトキシスルフロン・オキサジアゾン・ベンフレセート粒剤、オキサジアゾン含有量 4.5%)

作物名	適用雑草名	使用時期	適用 土 壌	使用量	本 剤 の 使用回数	使用 方法	適用地帯
移植 水稻	水田一年生雑草 及び マツバイ ホタルイ ヘラオモダカ(北海道、東北) ミスガヤツリ ウリカワ クログツイ(東北、関東・東 山・東海) オモダカ(北海道、東北) シズイ(東北) ヒルムシロ セリ エゾノサヤヌカグサ(北海 道) アオミドロ・藻類による表層 はく離	移植後 3 日～ ノビロ 1.5 葉期 ただし、 移植後 30 日まで	砂壤土 ～埴土	1kg/10a	1 回	湛水 散布	全域 (近畿・中国・四 国、九州を除く) の普通期及び早 期栽培地帯

エトキシスルフロンを含 む農薬の総使用回数	オキサジアゾンを含む 農薬の総使用回数	ベンフレセートを含む 農薬の総使用回数
2 回以内	1 回	2 回以内

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。

用心棒フロアブル（オキサジアゾン・クロメプロップ水和剤、オキサジアゾン含有量 6.7%）

作物名	適用雑草名	使用時期	適用土壌	使用量	本剤の使用回数	使用方法	適用地帯
移植水稲	水田一年生雑草及び マンバイ ホタルイ アオミドロ・藻類による表層はく離（北陸を除く）	植代後～移植 4日前まで	砂壤土～埴土	300～500 ml/10 a	1回	手振り原液湛水散布	東北、北陸
		又は 移植直後～ 移植後5日まで （ノビエ1葉期まで）	壤土～埴土				関東・東山・東海、近畿・中国・四国の普通期及び早期栽培地帯
			砂壤土～埴土	500ml/10 a			九州の普通期及び早期栽培地帯

オキサジアゾンを含む農薬の総使用回数	クロメプロップを含む農薬の総使用回数
1回	2回以内

2. 使用上の注意事項

- (1) 使用量に合わせ秤量し、使いきること。
- (2) 使用前に振ってから使用すること。
- (3) 強風時の散布は避けること。
- (4) 水田の代かき、均平は丁寧に言い、浮遊物のわら屑などはできるだけ取り除くこと。
- (5) 散布時の湛水深は3～5cmとし、できるだけ田面が露出しない状態で原液を水田全体に行きわたるように散布すること。
- (6) 散布後少なくとも3～4日間はそのまま湛水状態を保ち、散布後7日間は落水、かけ流しをしないこと。移植時に落水しないよう、代かき時(散布時)に必要な以上の水を水田に入れないこと。
- (7) 移植時に落水しないよう、代かき時(散布時)に必要な以上の水を水田に入れないこと。
- (8) 稚苗移植栽培の場合は、代かきを特に丁寧に言い移植後しばらくは浅水にして苗が水没しないように水管理をすること。
- (9) 本剤はその殺草特性から、いぐさなどの生育を阻害するおそれがあるので、これら作物の生育期に隣接田で使用する場合は、十分注意すること。
- (10) 本剤の使用に当たっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、とくに初めて使用する場合は、病害虫防除所等関係機関の指導を受けることが望ましい。

3. 水産動植物に有毒な農薬については、その旨

- (1) 水産動植物（魚類）に影響を及ぼすので、養魚田では使用しないこと。
- (2) 水産動植物（藻類）に影響を及ぼすので、河川、養殖池等に飛散、流入しないよう注意して使用すること。
- (3) 散布後は水管理に注意すること。
- (4) 散布器具及び容器の洗浄水は、河川等に流さないこと。また、空容器等は水産動植物に影響を与えないよう適切に処理すること。

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。

V. 残留性及び環境中予測濃度関係

1. 作物残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

アセトンで抽出し、n-ヘキサンまたはジクロロメタンに転溶する。場合によっては再度アセトニトリルに転溶する。フロリジルカラムクロマトグラフィーでの精製後、ガスクロマトグラフィー（NP-FID, ECD）で定量する。

(2) 分析対象化合物

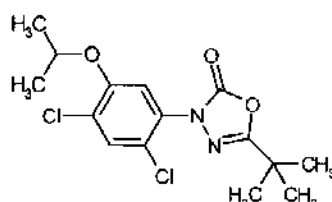
一般名：オキサジアゾン

化学名：5-ターシャリーブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン

分子式：C₁₅H₁₈Cl₂N₂O₃

分子量：345.23

構造式：



(3) 残留試験結果

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場 所	使用 回 数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					親化合物		親化合物		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
					残留農業研究所		化学分析コンサルタント		
水稲 (玄米) 平成13年度 (2001年度)	① 乳剤 (12%)、 500mL/10a、 1回原液散布 及び ② 粒剤 (4.5%)、 1kg/10a、 1回灌水散布	口植調研 秋田試験地	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			2	107	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			2	114	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			2	121	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			日植調研	0	—	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
		2		104	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		2		111	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
		2		113	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	

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。

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場 所	使用 回 数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					親化合物		親化合物	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					残留農業研究所		化学分析コンサルタント	
水稲 (稲わら) 平成13年度 (2001年度)	① 乳剤 (12%)、 500mL/10a、 1回原液散布 及び ② 粒剤 (4.5%)、 1kg/10a、 1回灌水散布	日植調研 秋田試験地	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	107	0.03	0.03	0.03	0.03
			2	114	0.01	0.01	0.02	0.02
			2	121	0.01	0.01	0.02	0.02
	①+②の計2回処理	日植調研	0	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			2	104	0.08	0.08	0.07	0.06
			2	111	0.06	0.06	0.06	0.06
			2	113	0.10	0.10	0.09	0.08

<参考>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場 所	使用 回 数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					親化合物		親化合物	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					東京農工大		日産化学工業(株)	
水稲 (玄米) 昭和45年度 (1970年度)	粒剤 (4%)、 4kg/10a、 1回灌水散布	山梨農試	0	—	<0.0005	<0.005	<0.0001	<0.0001
			1	112	<0.0005	<0.0005	<0.0001	<0.0001
		宮崎総農試	0	—	<0.0005	<0.005	0.0005 (B)	
			1	103	<0.0005	<0.0005	0.0013	0.0011
	粒剤 (2%)、 4kg/10a(日植調研)、 3kg/10a(広島農試) 1回灌水散布	日植調研	0	—	0.002	0.0012 (A)	0.0019 (B)	
			1	95	<0.0005	<0.0005	<0.0001	<0.0001
		広島農試	0	—	<0.0005	<0.0005	0.0005 (B)	
			1	143	<0.0005	<0.0005	<0.0001	<0.0001

申請者注

(A) : 3回の分析値 (0.002、0.001及び<0.0005ppm) の平均値。なお、平均値の算出に際して検出限界未満値 (<0.0005ppm) を0.0005ppmと見なした。

(B) : 分析機関における試料の分析回数が1回であった。

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。

<参考>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場 所	使用 回 数	経 過 口 数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					親化合物		親化合物	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					東京農工大		日産化学工業(株)	
水稲 (玄米) 昭和46年度 (1971年度)	乳剤(12%)、 670mL/10a、 1回原液散布	高知農試	0	—	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
			1	114	<0.001	<0.001	<0.0002	<0.0002
		宮崎 総農試	0	—	<0.001	<0.001	0.0011	0.0007
			1	118	<0.001	<0.001	0.0007	0.0006
水稲 (玄米) 昭和46年度 (1971年度)	乳剤(10%)、 670mL/10a(日植調研)、 600mL/10a(宮城農試)、 1回原液散布	日植調研	0	—	<0.004	<0.004	<0.001	<0.001
			1	163	<0.004	<0.004	<0.001	<0.001
		宮城農試	0	—	<0.004	<0.004	<0.001	<0.001
			1	152	<0.004	<0.004	<0.001	<0.001
	乳剤(10%)、 400mL/10a、1回原液散布		1	152			<0.001	<0.001
水稲 (玄米) 昭和46年度 (1971年度)	粒剤(1.5%)、 3kg/10a(山形)、 4kg/10a(長野)、 1回湛水散布	山形農試	0	—	<0.004	<0.004	<0.0002	<0.0002
			1	119	<0.004	<0.004	<0.0002	<0.0002
		長野農試	0	—	<0.004	<0.004	<0.001	<0.001
			1	98	<0.004	<0.004	<0.001	<0.001
					残留農業研究所		日植調研究所	
水稲 (玄米) 昭和55年度 (1980年度)	乳剤(12%)、 650 mL/10a、 1回原液散布	岡山農試	0	—	<0.005	<0.005	<0.002 (B)	
			1	119	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
		日植調 研究所	0	—	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			1	150	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
水稲 (稲わら) 昭和55年度 (1980年度)	乳剤(12%)、 650 mL/10a、 1回原液散布	岡山農試	0	—	0.03	0.02	0.02 (B)	
			1	119	0.16	0.16	0.13	0.12
		日植調 研究所	0	—	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
			1	150	0.04	0.04	0.047	0.039

申請者注

(B)：分析機関における試料の分析回数が1回であった。

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。

<参考>

作物名 (栽培形態) (分析部位) 年 度	剤型 (有効成分量) 希釈倍数 又は使用量 使用方法	試料調製 場 所	使 用 回 数	経 過 日 数	分析結果 (ppm)			
					公的分析機関		社内分析機関	
					親化合物		親化合物	
					最高値	平均値	最高値	平均値
					残留農薬研究所		口植調研究所	
水稲 (玄米) 昭和55年度 (1980年度)	粒剤 (2%) 4kg/10a 1回散布	岡山農試	0	—	<0.005	<0.005	<0.002 (B)	
			1	116	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
		日植調 研究所	0	—	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
			1	143	<0.005	<0.005	<0.002	<0.002
水稲 (稲わら) 昭和55年度 (1980年度)	粒剤 (2%) 4kg/10a 1回散布	岡山農試	0	—	0.03	0.02	0.02 (B)	
			1	116	0.19	0.20	0.20	0.19
		日植調 研究所	0	—	<0.01	<0.01	<0.004	<0.004
			1	143	0.04	0.04	0.053	0.034

申請者注

(B) : 分析機関における試料の分析回数が1回であった。

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。

3. 土壌残留性試験

(1) 分析法の原理と操作概要

アセトンで抽出し、n-ヘキサンに転溶後フロリジカラムクロマトグラフィーで精製し、ガスクロマトグラフィー（ECD）で定量する。

(2) 分析対象の化合物

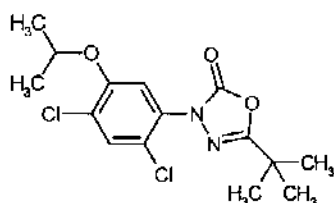
一般名：オキサジアゾン

化学名：5-ターシャリーブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン

分子式： $C_{15}H_{18}Cl_2N_2O_3$

分子量：345.23

構造式：



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) 残留試験結果

① 圃場試験（水田土壌）

推定半減期

火山灰・壤土：78日

沖積・壤土：68日*

分析機関：(財) 日本食品分析センター

試料調製 及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
	濃度・量	回数		最高値	平均値
日植調研究所 水田土壌 (火山灰・壤土) 昭和55年度 (1980年度)	2%粒剤 4kg/10a	0	—	<0.01	<0.01
		1	0	0.37	0.37
		1	30	0.75	0.72
		1	61	0.90	0.88
		1	92	0.28	0.27
		1	122	0.13	0.12
		1	163	0.28	0.28
		1	183	0.16	0.15
岡山農試 水田土壌 (沖積・壤土) 昭和55年度 (1980年度)	2%粒剤 4kg/10a	0	—	0.10	0.10
		1	0	0.92	0.87
		1	30	2.48	2.40
		1	63	1.30	1.30
		1	94	0.90	0.88
		1	130	0.72	0.72
		1	156	1.30	1.28
		1	186	1.70	1.70
		1	217	1.70	1.65
		1	284	0.21	0.20

*：岡山県農業試験場における試料は、最終回を除くすべての採取時期に、表層3～4cmまでの土壌を移植鏝で採取したもので、最終回のみ、実施要項にしたがった方法で試料が採取された。最終回(284日経過後)に採取した試料の濃度は、計算で求めた初濃度の約1/4であった。

半減期は、試験期間を通じて最高値が得られた30日経過後の濃度(2.40 ppm)を基に推定した。

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オクロップサイエンス株式会社にある。

② 圃場試験（畑地上壌）

推定半減期

火山灰・埴壤土：25日

沖積・埴壤土：70日

分析機関：(財) 日本食品分析センター

試料調製 及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
	濃度・量	回数		最高値	平均値
埼玉園試 入間川支場 畑地上壌 (火山灰・埴壤土) 昭和55年度 (1980年度)	50%水和剤 製品200g/水120L /10a	0	—	<0.01	<0.01
		1	0	1.52	1.52
		1	31	0.68	0.66
		1	61	0.69	0.69
		1	91	0.34	0.33
		1	122	0.66	0.64
		1	182	0.44	0.43
1	280	0.48	0.48		
長崎総農試 畑地上壌 (沖積・埴壤土) 昭和55年度 (1980年度)	50%水和剤 製品200g/水120L /10a	0	—	0.02	0.02
		1	0	1.48	1.46
		1	30	0.84	0.83
		1	60	0.96	0.92
		1	91	0.44	0.42
		1	121	0.27	0.26
		1	179	0.12	0.12
1	270	0.12	0.12		

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 容器内試験（水田土壌）

推定半減期

火山灰・壤土：96日

沖積・壤土：142日

試料調製 及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
	濃度	回数		最高値	平均値
日植調研究所 水田土壌 (火山灰・壤土) 昭和55年度 (1980年度)	純品 1mg/kg (30℃)	0	—	<0.01	<0.01
		1	0	1.00	1.00
		1	31	0.68	0.66
		1	60	0.58	0.56
		1	90	0.56	0.54
		1	119	0.39	0.39
		1	180	0.36	0.35
		1	270	0.24	0.23
岡山農試 水田土壌 (沖積・壤土) 昭和55年度 (1980年度)	純品 1mg/kg (30℃)	0	—	0.03	0.02
		1	0	1.00	0.99
		1	31	0.84	0.82
		1	60	0.69	0.68
		1	90	0.66	0.65
		1	119	0.54	0.52
		1	180	0.46	0.46
		1	270	0.30	0.30
1	307	0.22	0.22		

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。

④ 容器内試験（畑地土壤）

推定半減期

火山灰・埴壤土：108日

沖積・埴壤土：40日

試料調製 及び採取場所	被験物質の処理方法		経過 日数	測定値 (mg/kg)	
	濃度	回数		最高値	平均値
埼玉園試 入間川支場 畑地土壤 (火山灰・埴壤土) 昭和55年度 (1980年度)	純品	0	—	<0.01	<0.01
		1	0	1.00	0.99
		1	31	0.97	0.94
	1mg/kg (30℃)	1	60	0.64	0.62
		1	90	0.61	0.60
		1	119	0.48	0.45
		1	180	0.46	0.44
		1	270	0.30	0.30
		1	307	0.26	0.25
長崎総農試 畑地土壤 (沖積・埴壤土) 昭和55年度 (1980年度)	純品	0	—	<0.01	<0.01
		1	0	1.00	0.98
		1	31	0.68	0.66
	1mg/kg (30℃)	1	60	0.32	0.32
		1	90	0.25	0.24
		1	119	0.16	0.16
		1	180	0.09	0.08
		1	270	0.08	0.07
		1	307	0.04	0.04

4. 後作物残留性試験

土壤残留性試験（圃場試験）での推定半減期が100日未満であるため、本試験を省略する。

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

5. 環境中予測濃度算定関係

水質汚濁性

(1) 分析法の原理と操作概要

試料をヘキサンで抽出し、脱水・濃縮後、シリカゲルミニカラムで精製し、ガスクロマトグラフ(NPD)を用いて定量する。

(2) 分析対象の化合物

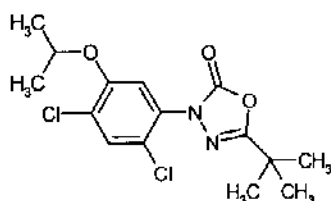
オキサジアゾン（親化合物）

化学名：5-ターシャリーブチル-3-(2,4-ジクロロ-5-イソプロポキシフェニル)-1,3,4-オキサジアゾリン-2-オン

分子式：C₁₅H₁₈Cl₂N₂O₃

分子量：345.23

構造式：



(代謝分解物番号)

化学名：

分子式：

分子量：

換算係数：

構造式：

(代謝分解物番号)

化学名：

分子式：

分子量：

換算係数：

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。

構造式：

(3) 試験結果

分析機関：(財) 残留農薬研究所

試料調製場所	被験物質の処理方法 濃度・量	処理 回数	経過 口数	測定値 (mg/L)	
				オキサジアゾン	
				最高値	平均値
(財) 残留農薬研究所 水海道研究所 (灰色低地土・軽塩土) 平成6年度 (1994年度)	12.0% 乳剤	0	—	<0.001	<0.001
		1	0	0.511	0.508
	500mL/10a	1	1	0.088	0.087
		1	3	0.021	0.021
		1	7	0.010	0.010
1	14	0.006	0.006		
(財) 残留農薬研究所 水海道研究所 (多湿黒ボク土・埴壤土) 平成6年度 (1994年度)	12.0% 乳剤	0	—	<0.001	<0.001
		1	0	0.857	0.854
	500mL/10a	1	1	0.421	0.413
		1	3	0.160	0.156
		1	7	0.047	0.046
1	14	0.013	0.012		

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) 試験結果 (続き)

分析機関：(財) 残留農薬研究所

試料調製場所	被験物質の 処理方法、 濃度・量	処 理 回 数	経 過 日 数	測定値 (mg/L)					
				オキサジアゾン		(代謝分解物No.)		(代謝分解物No.)	
				最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
(財) 残留農薬 研究所 水海道研究所 (灰色低地土・ 軽塩土) 平成15年度 (2003年度)	6.0%粒剤 1kg/10a	0	—	<0.001	<0.001				
		1	0	0.014	0.014				
		1	1	0.039	0.039				
		1	3	0.062	0.061				
	湛水処理	1	7	0.075	0.074				
		1	14	0.033	0.033				
		1	21	0.009	0.009				
		1	28	0.002	0.002				
(財) 残留農薬 研究所 水海道研究所 (多湿黒ボク土 ・塩壌土) 平成15年度 (2003年度)	6.0%粒剤 1kg/10a	0	—	<0.001	<0.001				
		1	0	0.014	0.014				
		1	1	0.032	0.032				
		1	3	0.046	0.044				
	湛水処理	1	7	0.075	0.075				
		1	14	0.034	0.034				
		1	21	0.012	0.012				
		1	28	0.004	0.004				

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。

VI. 有用動植物等に関する影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・被検物質	供試生物	1群当り供試数	試験方法	水温(℃)	LC ₅₀ 又はEC ₅₀ (mg/L)				試験機関及び報告年	記載頁
						24hr	48hr	72hr	96hr		
1 GLP	魚類急性毒性原体()	コイ	30	止水式	21.3-22.6℃	>0.476*	>0.476*	>0.476*	>0.476*	(2005)	32
2 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害原体()	オキシテツコ	20	流水式	20±1	>2.4*	>2.4*			(1992)	33
3 GLP	藻類生長阻害原体()	藻類 <i>Scenedesmus subspicatus</i>	初期濃度 2×10 ⁴ 細胞/ml	振とう培養法	23±2	EbC ₅₀ (0-72hr)=0.00318* ErC ₅₀ (0-72hr)=0.00423*				(1999)	34
4	魚類急性毒性12%乳剤**	コイ	10	止水式	25±1℃	15	13	13	13	(1995)	35
5 GLP	ミジンコ類急性遊泳阻害12%乳剤**	オキシテツコ	20	止水式	20±1℃	19	14				36
6 GLP	藻類生長阻害12%乳剤**	藻類 <i>Pseudokirchneriella subcapitata</i>	初期濃度 2×10 ⁴ 細胞/ml	振とう培養法	23±2	EbC ₅₀ (0-72hr)=0.099 ErC ₅₀ (24-48hr)=0.012 ErC ₅₀ (24-72hr)=0.011					37

* 有効成分濃度

** オキサジアゾン 12%乳剤 (ロンスター乳剤)

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。

水産動植物への影響に関する試験

1) 魚類急性毒性試験

コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005 年

被検物質： オキサジアゾン原体 ()

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 30 匹、 体長 4.1 ± 0.3 cm(平均 \pm SD)、体重 1.1 ± 0.3 g(平均 \pm SD)

方法： 被検物質の 4.12g(有効成分として 4.00g)を 4ml の DMF に溶解し、103mg/L (100mg a.i./L) となるように試験液に分散させた。被検物質の実水中濃度は試験容器のほぼ中央から試験水を事前に攪拌することなく採取し、そのまま、あるいは遠心分離後測定した。各群当たりの試験液量、容器数、供試魚数はそれぞれ 40L、1 容器、30 匹とした。暴露方式は止水式で 96 時間暴露とした。

試験水温： 21.3-22.6℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：0 (試験水対照)、0 (溶媒対照) 100		
	実測濃度 (平均)：0、0、0.476		
LC ₅₀ および 95%信頼限界 (mg/L) *	調査時間	LC ₅₀	95%信頼限界
	24h	>0.476	—
	48h	>0.476	—
	72h	>0.476	—
	96h	>0.476	—
NOEC (mg/L) *	10		
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/L) *	0.476		

* 平均実測濃度に基づく。

症状は認められなかった。

試験液中の被検物質濃度の測定結果は、遠心分離サンプルについては試験開始時 0.313mg/L (設定濃度の 0.313%)、試験終了時は 0.544mg/L (設定濃度の 0.544%)、平均 0.476mg/L (設定濃度の %)、非遠心分離サンプルについては試験開始時 0.372mg/L (設定濃度の %)、試験終了時は 0.612mg/L (設定濃度の %)、平均 0.543mg/L (設定濃度の %) であった。毒性値は遠心分離サンプルの平均値に基づいて計算した。

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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992年

被検物質： オキサジアゾン原体 ()
 供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)
 方法： 被検物質を DMF に希釈し 8000mg/L のストック溶液を調製し、これを所定の検体濃度となるよう直接試験水と混合した。検体の溶解度が低く、目標とする検体濃度にするために必要であったため最高濃度区の溶媒量は 0.3ml/L と推奨される量を上回った。溶媒対照区は最高濃度区の溶媒量と合わせた。暴露方式は流水式とし、48 時間暴露させた。

試験水温： 20±1℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	設定濃度：0 (対照)、0 (溶媒対照)、0.24、0.48、1.0、2.0、4.0		
	実測濃度 (平均)：nd, nd, 0.13, 0.32, 0.72, 1.2, 2.4		
EC ₅₀ および 95%信頼限界 (mg/L) *	調査時間	EC ₅₀	95%信頼限界
	24h	>2.4	—
	48h	>2.4	—
NOEC (mg/L) *	<0.13		
死亡例の認められなかった最高濃度(mg/L) *	<0.13		

* 平均実測濃度に基づく。

毒性兆候として全試験濃度区で、浮上、trailing、制止、不規則行動、低層での停留ないし遊泳阻害等が認められた。

水中の被験物質濃度の測定結果は、試験開始時は低濃度区からそれぞれ 0.139、0.324、0.743、1.32 及び 2.38mg/L (設定濃度の ~ %)、試験終了時は 0.117、0.310、0.701、1.03 及び 2.42mg/L (設定濃度の ~ %) であった。

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

3) 藻類生長阻害試験

(資料 No.3)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1999 年

被検物質 : オキサジアゾン原体 ()

供試生物 : 緑藻類(*Scenedesmus subspicatus*)
初期濃度 約 10000 cells/ml

方法 : 被検物質の DMF で希釈後、所定濃度となるよう試験液に混合した。各試験濃度区における DMF 濃度は 100mg/L となるよう設定した。各群 3 容器を用い、各容器当たり 100ml の試験液をいれた。連続照光下、振盪しつつ 72 時間止水条件で暴露させた。

試験水温 : 23±2℃

結果 :

試験濃度 (μ g/L)	設定濃度 : 0 (対照)、0 (溶媒対照)、0.95、 1.71、3.09、5.56、10.0
	実測濃度 (平均) : nd, nd, 1.08, 2.00, 3.32, 5.92, 10.7
EbC ₅₀ (μ g/L)*	(0h~72h) 3.18
ErC ₅₀ (μ g/L)*	(0~72h) 4.23
NOEC (μ g/L) *	2.00

* 平均実測濃度に基づく。

水中の被検物質濃度の測定結果は試験開始時は低用量区からそれぞれ、1.13、1.94、3.25、6.05 及び 10.9 μ g/L (設定濃度の ~ %)、試験終了時は 1.08、2.06、3.39、5.79 及び 10.5 μ g/L (設定濃度の ~ %) であった。

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

4) コイを用いた急性毒性試験

(資料 No.4)

試験機関：

報告書作成年：1995年

被検物質： オキサジアゾン 12%乳剤 (ロンスター乳剤)

供試生物： コイ (*Cyprinus carpio*)

一群各 10 匹、 体長 5.1 ± 0.2 cm、 体重 3.5 ± 0.3 g

方法： 被検物質の所定量を秤量し、直接試験水に添加後十分攪拌し目的とする濃度の試験液を調製した。各群当たりの試験液量、容器数、供試魚数はそれぞれ 50L、1 容器、10 匹とした。暴露方式は止水式で 96 時間暴露とした。

試験水温： $25 \pm 1^\circ\text{C}$

結果：

試験濃度 (mg/L)	0、3、4、5、7、10、13、17 (設定濃度)	
LC ₅₀ および 95%信頼限界 (mg/L) *	調査時間	LC ₅₀
	24h	15
	48h	13
	72h	13
	96h	13
NOEC (mg/L) *	3	
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L) *	7	

* 設定濃度に基づく。

症状としては表層遊泳、遊泳姿勢不安定、自発運動量の減少、体色黒化、横転状態および死亡が認められた。

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。

5) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料 No.5)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006年

被検物質： オキサジアゾン 12%乳剤 (ロンスター乳剤)

供試生物： オオミジンコ (*Daphnia magna*)、一群各 20 頭 (生後 24 時間以内の個体)

方法： 被検物質の所定量を秤量し、直接試験水に添加後十分攪拌し目的とする濃度の試験液を調製した。各群 2 容器を用い、10 頭/100ml 試験液/容器とした。暴露方式は止水式とし、48 時間暴露させた。

試験水温： 20±1℃

結果：

試験濃度 (mg/L)	0、1、5、10、17、31、56、100 (設定濃度)		
	調査 時間	EC ₅₀	95%信頼限界
EC ₅₀ および 95%信頼限界 (mg/L) *	24h	19	17-23
	48h	14	11-17
NOEC (mg/L) *	1		
死亡例の認められな かった最高濃度(mg/L) *	1000		

* 設定濃度に基づく。

毒性症状として活動性の低下、遊泳異常および遊泳阻害が認められた。

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。

6) 藻類生長阻害試験

(資料 No.6)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2006 年

被検物質 : オキサジアゾン 12%乳剤 (ロンスター乳剤)

供試生物 : 緑藻類(*Pseudokirchneriella subcapitata*, ATCC22662 株)
初期濃度 約 10000 cells/ml

方法 : 被検物質の 25mg を秤量し OECD 培地で 250ml に定容し試験原液とし、さらに適宜培地で希釈し、目的とする試験液を調製した。各群 3 容器を用い、各容器当たり 100ml の試験液をいれた。連続照光下、振盪しつつ 72 時間止水条件で暴露させた。

試験水温 : 23±2℃

結果 :

試験濃度 (mg/L)	0、0.01、0.019、0.043、0.09、0.21、0.45、1.0 (設定濃度)
EbC ₅₀ (mg/L)*	(0h~72h) 0.099
ErC ₅₀ (mg/L)*	(24~48h) 0.12 (24~72h) 0.11
NOEC (mg/L) *	0.043

* 設定濃度に基づく。

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. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

① ミツバチ影響試験

試験の種類・被験物質	供試生物	1 群当りの供試数	投与方法	投与量 (µg/bcc)	LD50 又は LC50 及び 無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
ミツバチ影響試験 (原体、%)	ミツバチ (<i>Apis mellifera</i> L.) (4~6 週齢)	50 (10×5 連)	経口	110.5	LD50 : > 110.5 (µg/bcc)	処理後 4 時間及び 24 時間に、投与後被験物質処理群で各 1 例 (計 2 例) の死亡が認められた。また投与後 4 時間に死亡が確認されたミツバチにアパシー (apathy) が認められた。その他に行動異常は認められなかった。	(2001 年)
			局所施用	100.0	LD50 : > 100.0 (µg/bee)	死亡及び行動異常とも認められなかった。	

② 蚕影響試験

試験の種類・被験物質	供試生物	1 群当りの供試数	投与方法	投与量 (g ai/10a)	LD50 又は LC50 及び 無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
蚕影響試験 (原体、%)	蚕 (<i>Bombyx mori</i> L.) (春嶺×鐘月) (4 齢起蚕)	60 (20×3 連)	混餌投与 (投与量に相当する試料中濃度となるよう被験物質を人工飼料に混和し、投与した。5 齢から上簇までは無処理の桑葉を給餌した。)	6 及び 60 相当	LC50 : < 6g ai/10a	60 g ai/10a 群では給餌開始後 5 日に全例で死亡が認められた。 6g ai/10a 群の死亡率は 50% であり、繭質、繭層重、繭層歩合に減少が認められた。 なお使用方法から、桑葉へのオキサジアゾンの付着は無視しうると考えられる。	(2005 年)

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 天敵昆虫等影響試験

試験の種類・被験物質	供試生物	1 群当りの供試数	投与方法及び投与量	LD50 又は LC50 及び無影響量	観察された影響等	試験機関 (報告年)
天敵昆虫等影響試験 (原体)	ホソヒラタアブ (<i>Epistrophe balteatus</i>)	成虫 20 (20×1 連) 及び 幼虫 20 (20×1 連)	12000mg ai/L の溶液を調製し、これに成虫及び幼虫を 1~2 秒間浸漬させた。	>12000 mg ai/L	浸漬後、成虫については 5 日間、幼虫については 10 日間観察した結果、異常症状及び死亡例は認められなかった。また幼虫の捕食行動及び蛹化にも影響は認められなかった。	(2002 年)
	ハリゲ コモリグモ (<i>Pardosa laura</i>)	20 (20×1 連)	12000mg ai/L の溶液を調製し、これにハリゲコモリグモを約 5 秒間浸漬させた。	>12000 mg ai/L	浸漬後の 10 日間の観察において、異常行動及び死亡例は認められなかった。全個体に捕食が観察された。	
	ナミテントウ 幼虫 (<i>harmonia axyridis</i>)	20 (20×1 連)	12000mg ai/L の溶液を調製し、これにナミテントウ幼虫を約 5 秒間浸漬させた。	>12000 mg ai/L	浸漬後の 14 日間の観察において、異常行動及び死亡例は認められなかった。14 日後には全個体が蛹化した。	

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。

④ 鳥類影響試験

試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 (mg/kg)	観察された影 響等	試験機関 (報告年)
急性経口毒性 原体(%)	コリンウズラ (<i>Colinus virginianus</i>)	♂♀5	強制経口 投与	1470. 2150	>2150	摂餌量低下	(1990)

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。

VII. 使用時安全上の注意

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 本剤は眼に対して刺激性があるので、眼に入らないよう注意すること。
眼に入った場合には直ちに水洗し、眼科医の手当を受けること。
- (2) 本剤は皮膚に対して弱い刺激性があるので、皮膚に付着しないよう注意すること。
付着した場合には直ちに石けんでよく洗い落とすこと。
- (3) 散布の際は農薬用マスクなどを着用すること。
作業後はうがいをするとともに洗眼すること。

2. 製造時、使用時等における事故例

今日まで報告事例無し。

VIII. 毒 性

<毒性試験一覧表>

1. 原体

資料No.	試験の種類 (期 間)	供 試 動 物	1群当り 供試数	投 与 方 法	投 与 量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 毒-
S-1-1	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀ 10	経口	7000、9100、11800、 15400、20000	♂ 17492 ♀ >20000	(1980年)	8
				腹腔	3100、3700、4500、 5400、6400、7700、 9300、11000、13300、 16000	♂♀ >16000		
				皮下	5600、7300、9500、 12300、16000	♂♀ >16000		
		マウス	♂♀ 10	経口	7800、8700、9600、 10700、11900、13200、 14600、16200、18000、 20000	♂♀ >20000		
				腹腔	♂: 610、710、830、970 1140、1330、1560、 1830、2140、2500 ♀: 710、820、940、 1080、1240、1430、 1640、1890、2170、 2500	♂ 1710 ♀ 1488		
				皮下	5800、6500、7200、 8100、9100、10200、 11400、12800、14300、 16000	♂♀ >16000		
S-1-2		ラット	♂♀ 10	経口	5000、10000	♂♀ >10000	(1982年)	10
				腹腔	5000、6000、7200、 8640、10368、12442、 14930	♂ 7900 ♀ 8000		
				皮下	5000、10000	♂♀ >10000		
		マウス	♂♀ 10	経口	5000、6000、7200、 8640、10368、12442、 14930	♂ 8400 ♀ 7600		
				腹腔	864、1042、1250、 1500、1800、2160	♂ 1300 ♀ 1700		
				皮下	5000、10000	♂♀ >10000		
S-1-3		ラット	♂♀ 10	経皮	2036	♂♀ > 2036	(1985年)	12
S-1-4 [GLP]		ラット	♂♀ 5	吸入	2.77 (g/m ³)	♂♀ > 2.77 (g/m ³)	(1992年)	13

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。

資料No.	試験の種類 (期間)	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 毒一
S-1-8	眼刺激性 (7日間観察)	ウサギ	洗眼群:3 非洗眼群:6	眼	100mg/眼	刺激性なし		15
S-1-9	皮膚刺激性 (10日間観察)	ウサギ	♂ 6	皮膚	0.5g	刺激性なし	(1983年)	16
S-1-11 [GLP]	皮膚感受性 (48時間観察) Maximization法	モルモット	♂♀ 10	皮膚	感作: 1%希釈液(皮内) 50%希釈液(皮膚) 惹起: 50%希釈液	感受性なし	(1999年)	17
(省略)	急性神経毒性	急性毒性試験等の結果等から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						19
(省略)	急性遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						20
S-2-1	亜急性毒性 (3ヶ月)	ラット	♂♀ 10	混餌	0, 25, 100, 1000	♂♀ 25	(1970年) (1980年改訂)	21
S-2-2		ビーグル犬	♂♀ 4	経口	0, 25, 100, 1000	♂ 判断できず ♀ 25		27
S-2-3 [GLP]	亜急性毒性 (3ヶ月)	ラット	♂♀ 10	混餌	0, 300, 1000, 3000 (ppm) ♂: 0, 17.8, 62.1, 188.5 ♀: 0, 21.6, 71.3, 206.8	300 (ppm) ♂ 17.8 ♀ 21.6	(2002年)	5
(省略)	反復経口投与 神経毒性	反復経口投与毒性試験等の結果から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						36
(省略)	28日間反復投与 遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。						37
S-3-1	慢性毒性/発癌性 (24ヶ月)	ラット (SD)	♂♀ 40	混餌	0, 50, 100, 500 (ppm) ♂: 0, 2.1, 4.3, 22.1 ♀: 0, 2.8, 5.4, 27.4	♂500(ppm): 22.1 ♀ 50(ppm): 2.8 発癌性認められず	(1975年)	38
S-3-2	慢性毒性/発癌性 (24ヶ月)	ラット (Fisher)	♂♀ 76	混餌	0, 10, 100, 1000 3000 (ppm) ♂: 0, 0.5, 4.8, 50.9 163.1 ♀: 0, 0.6, 5.9, 60.9 192.7	100 (ppm) ♂ 4.8 ♀ 5.9 雄1000ppm以上に 発癌性認められる	(1981年)	48
S-3-3 [GLP]	慢性毒性/発癌性 (24ヶ月)	ラット (Wistar)	♂♀ 80	混餌	0, 3, 10, 100, 1000 (ppm) ♂: 0, 0.106, 0.36, 3.5, 39 ♀: 0, 0.131, 0.44, 4.2, 44	♂ 10(ppm): 0.36 ♀ 100(ppm): 4.2 雄100ppm以上に 発癌性認められる	(1986年)	6
S-3-4	発癌性 (24ヶ月)	マウス	♂♀ 60	混餌	0, 300, 1000, 2000 (ppm) ♂: 0, 48, 153, 319 ♀: 0, 62, 201, 417	無毒性量判断 できず 雌雄1000ppm以上で 発癌性認められる	(1980年)	82
S-3-5 [GLP]	慢性毒性/発癌性 (23ヶ月)	マウス	♂♀ 80	混餌	0, 3, 10, 100, 1000 (ppm) ♂: 0, 0.315, 1.09, 10.6, 113 ♀: 0, 0.278, 0.92, 9.3, 99	♂ 10(ppm): 1.09 ♀ 100(ppm): 9.3 雄100ppm以上、 雌1000ppmに発癌性 認められる	(1986年)	90

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ウロップサイエンス株式会社にある。

資料No.	試験の種類 (期間)	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 毒-
S-3-6	慢性毒性 (24ヶ月)	ビーグル犬	♂♀ 5	混餌	0、50、100、500 (ppm) ♂ : 0、1.61、2.92、 15.0 ♀ : 0、1.26、2.64、 14.1	無毒性量判断 できず	(1974年)	105
S-3-7 [GLP]	慢性毒性 (12ヶ月)	ビーグル犬	♂♀ 4	経口	0、5、20、60、200	♂♀ 5	(1989年)	112
S-4-1 [GLP]	繁殖性 (F0 : 23週間) (F1 : 23週間)	ラット	♂♀ 30	混餌	0、20、60、200 (ppm) F0♂ : 0、1.4、4.3、14.3 F0♀ : 0、1.7、5.2、16.5 F1♂ : 0、1.6、5.0、16.7 F1♀ : 0、2.0、6.1、20.0	F0♂ : 14.3 (200ppm) ♀ : 16.5 (200ppm) F1♂ : 16.3 (200ppm) ♀ : 6.1 (60ppm) 200ppmで繁殖能に 影響が疑われる	(1988年)	118
S-5-1 [GLP]	催奇形性 (10日間投与)	ラット	♀ 20	経口	0、3、12、40	母体 : 胎児 : 12 催奇形性認められず	(1987年)	124
S-5-2 [GLP]	催奇形性 (14日間投与)	ウサギ	♀ 17~21	経口	0、20、60、180	母体 : 胎児 : 60 催奇形性認められず		128
S-6-1	変異原性 rec-assay 変異原性 復帰変異	枯草菌 サルモネラ菌 大腸菌	-		20、100、200、500、 1000、2000 (μg/disk) 10、50、100、500、 1000、5000 (μg/プレート)	陰性	(1980年)	131
S-6-2	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌	-	プレート法 スポットテスト	1、10、100、125、250、 500、1000 (μg/プレート) 1000 (μg/10μℓ)	陰性	(1980年)	133
S-6-3	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌	-		125、250、500、1000 (μg/プレート)	陰性		136
S-6-4	変異原性 小核試験	マウス	♂♀ 4	経口	0、500、1000、2000	陰性		138
S-6-5	変異原性 優性致死	マウス	♂ 25 (♀ 50)	混餌	0、100、500、(ppm) 17.3、85.6	陰性	(1974年、 1976年)	139
S-6-6	変異原性 優性致死	ラット	♂ 25 (♀ 25)	混餌	0、100、500、(ppm) 4.3、22.1	陰性		141

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。

資料No.	試験の種類 (期間)	供動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 毒-		
S-6-7	変異原性 遺伝子突然変異	マウス リンパ腫 細胞	-	in vitro	S9(-):15.6、31.3、50、 250、300、500、 600、800、1000 S9(+): 3.91、7.81、 15.6、20、30 31.3、40、60、 62.5、80、100、 120、140、160、 180、200(μg/ml)	陰性	(1982年)	142		
S-6-8	変異原性 不定期DNA合成	ラット初代 培養肝細胞	-	in vitro	0.5、1.0、2.5、5.0、 10.0、25.0、50.0 (μg/ml)	陰性		146		
S-6-9	変異原性 染色体異常	チャイニーズ ハムスター卵巣 細胞	-	in vitro	S9(-):0.416、1.25、 4.16、12.5、 25.5、41.6、50 S9(+):1.25、4.16、 12.5、41.6、 125 (μg/ml)	陰性		148		
追加1 [GLP]	変異原性 復帰変異	カモフラ菌 大腸菌		in vitro	S9() (1):1.6、8、40、 51.2、128、200、 320、800、1000、 2000、5000 (μg/プレート)	TA100株に対し陽性 その他の菌株では 陰性				
追加2 [GLP]	変異原性 染色体異常	ヒトリンパ球		in vitro	S9(-):33.5、52.46、 1.4、81.92、114.7、 179.2、 S9(+): 81.75、91.75、 114.7、133.1、143.4、 184.2 (μg/ml)	陰性	(2001年)	156		
追加3 [GLP]	変異原性 小核試験	マウス	♂♀6	経口	2000	陰性		159		
S-7	生体の機能に 及ぼす影響	中枢神経系	原体	マウス	♂10	経口	0、800、2000、5000	5000mg/kg群で 投与後15~30分に 自発運動抑制	(1988年)	161
		12%乳剤			♂10		0、0.8、2.0 (ml/kg)	影響なし		
		呼吸循環器系	原体	ウサギ	♂5	大腿静脈 カニューレ	0、1、5、10	5mg/kgで呼吸数、 10mg/kgで呼吸振幅 に一過性の影響		
		12%乳剤			♂5		0.001、0.005 (ml/kg)	0.005ml/kgで呼吸 数の増加及び呼吸 振幅の減少		
		自律神経系に対する影響 (摘出回腸)		モルモット	♂3	マウス法	単用 10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ (g/ml) 併用 アセチコリン、ヒスタミン	影響なし 10 ⁻⁵ g/ml以上で 収縮抑制		
		消化管機能に対する作用		マウス	♂10	経口	0、800、2000、5000	影響なし		
		血液系に対する作用(溶血)		ウサギ	♂3	in vitro	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ (g/ml)	影響なし		
末梢神経系に対する作用		ラット	♂8	in vitro	10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴ (g/ml)	影響なし				

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

資料No.	試験の種類 (期間)	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	結果概要	試験機関 (報告年)	頁 毒-
S-2-4							(2002年)	166
S-3-8							(1991年)	170
S-3-9							(1993年)	173
S-3-10							(1993年)	176
S-3-11							(1993年)	178
S-3-12							(1989年)	184

2. 原体混在物及び代謝物

資料No.	試験の種類 (期間)	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁 毒-
追加 4-1 [GLP]	の 変異原性 復帰変異	サモネラ菌 大腸菌		in vitro	S9(-)(+):1.6、8、40、 156.25、200、312.5、 625、1000、1250、 2500、5000(μ g/プレート)	陰性	(2001年)	188
追加 4-2	の 変異原性 復帰変異	サモネラ菌		in vitro	S9(-)(+):125、250、 500、1000、2000 (μ g/プレート)	陰性	(1981年)	191
追加5 [GLP]	の 変異原性 復帰変異	サモネラ菌 TA100株		in vitro	S9(-)(+):1.6、8、40、 200、1000、5000 (μ g/プレート)	混在物2,4-ジクロル-5- イソプロピルキネリンは陽 性。その他は陰性	(2002年)	193
追加6	の復帰変異原性	サモネラ菌 TA100株		in vitro	S9(-)(+):0.01、0.03、 0.10、0.30、0.90 (μ g/プレート)	0.30 μ g/プレート以上 の濃度で陽性	(2002年)	199
追加7							(2002年)	201

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. 製剤 (12%乳剤)

資料No.	試験の種類 (期間)	供試動物	1群当り 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
S-1-5 [GLP]	急性毒性 (14日間観察) 12%乳剤	ラット	♂♀ 5	経口	0、884、1250、1768、 2500、3536、5000	♂ 4720 ♀ >5000	(1995年)	204
S-1-6 [GLP]		マウス	♂♀ 10	経口	0、1751、2276、 2959、3846、5000、 6500	♂ 4689 ♀ 4879	(1988年)	205
S-1-7 [GLP]		ラット	♂♀ 5	経皮	2000	♂♀ >2000	(1995年)	206
S-1-8	眼刺激性 (7日間観察) 12%乳剤	ウサギ	洗眼群 : 3 非洗眼群: 6	眼	0.1ml/眼	中等度の刺激性	(1983年)	207
S-1-9	皮膚刺激性 (10日間観察) 12%乳剤	ウサギ	♂ 6	皮膚	0.5ml	軽度の刺激性		209
S-1-10 [GLP]	皮膚感作性 (48時間観察) Buehler法 12%乳剤	モルモット	♂♀ 10	皮膚	感作: 原液 0.5ml 惹起: 10%希釈液 0.4ml	感作性なし	(1988年)	211

実施機関名

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

本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。

1. 原体

(1) 急性毒性

ラット及びマウスにおける急性経口、腹腔内ならびに皮下投与毒性試験 (資料No.S-1-1)

試験機関:

報告書作成年: 1980年

検体純度:

試験動物: Wistar系ラット 1群雌雄各10匹、5週齢
体重 雄 115~127g、雌 99~106g

ICR系マウス 1群雌雄各10匹、5週齢
体重 雄 28.3~29.3g、雌 23.8~24.6g

試験期間: 14日間観察

試験方法: 検体を摩砕しオリーブ油に懸濁し、ラットでは7000、9100、11800、15400及び20000mg/kg、マウスでは7800、8700、9600、10700、11900、13200、14600、16200、18000及び20000mg/kgを強制経口投与した。また、腹腔及び皮下にそれぞれ投与した。

懸濁液は投与可能濃度として、最高投与量を経口投与でラット、マウスとも20000mg/kg、腹腔内投与ではラット16000mg/kg、マウスは2500mg/kg、皮下投与ではラット、マウスとも16000mg/kgとした。

観察項目: 中毒症状及び死亡を14日間観察し、体重を1、2、3、5、7、10及び14日に測定した。

試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果: 結果の表を次頁に示す。

中毒症状として、ラットの経口及び腹腔内投与では高投与群雌雄に運動量の減少、雌で肛門周囲が淡紅色を示す個体が散見された。

マウスの経口及び腹腔内投与では、高投与群雌雄に運動量の減少、立毛がみられ、腹腔内投与では振せんが認められた。

皮下投与ではラット、マウスとも一般症状の変化は認められなかった。

剖検ではラット、マウスとも経口、腹腔内、皮下のいずれの投与においても高投与群で肝臓の腫大、白色斑、混濁等が認められた。

低投与群では異常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。

動物種	ラット	マウス
投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	7000、9100、11800、 15400、20000	7800、8700、9600、 10700、11900、13200、 14600、16200 18000、 20000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 17492 (14785~25942) ♀ > 20000	♂♀ > 20000
死亡開始時間 及び終了時間	2日~5日	2日~7日
症状発現及び 消失時間	1日~6日	記載なし
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	♂ 9100 ♀ 11800	♂ 14600 ♀ 11900

動物種	ラット	マウス
投与方法	腹腔内	
投与量 (mg/kg)	3100、3700、4500、 5400、6400、7700、 9300、11100、13300、 16000	♂ : 610、710、830、 970、1140、1330、 1560、1830、2140、 2500 ♀ : 710、820、940、 1080、1240、1430、 1640、1890、2170、 2500
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀ > 16000	♂ 1710 (1576~1870) ♀ 1488 (1389~1598)
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	3日~7日
症状発現及び 消失時間	直後~6日	記載なし
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 16000	♂ 1140 ♀ 1080

動物種	ラット	マウス
投与方法	皮下	
投与量 (mg/kg)	5600、7300、9500、 12300、16000	5800、6500、7200、 8100、9100、10200、 11400、12800、14300、 16000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀ > 16000	♂♀ > 16000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	認められず	認められず
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ > 16000	♂♀ > 16000

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。

ラット及びマウスにおける急性経口、腹腔内ならびに皮下投与毒性試験

(資料No.S-1-2)

試験機関：

報告書作成年：1982年

検体純度：

試験動物：Wistar系ラット 1群雌雄各10匹、5週齢

体重 雄 121～150g 雌 100～130g

ICR系マウス 1群雌雄各10匹、5週齢

体重 雄 23～25g 雌 20～24g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体をコーン油に懸濁し、ラットでは5000及び10000mg/kg、マウスでは5000、6000、7200、8640、10368、12442及び14930mg/kgを強制経口投与した。

また腹腔及び皮下にそれぞれ投与した。

観察項目：中毒症状及び死亡を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

試験結果：結果の表を次頁に示す。

中毒症状としてラット、マウスの経口、腹腔内、皮下いずれの投与経路においても自発運動の低下、蹲居あるいは筋居状態が認められた。ラットの経口投与では呼吸律動の乱れ、マウスの経口投与及びラットとマウスの腹腔内投与では腹臥位姿勢及び外界刺激反応の鈍麻が認められた。

剖検ではラット、マウスとも異常所見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。

動物種	ラット	マウス
投与方法	経口	
投与量 (mg/kg)	5000、10000	5000、6000、7200、8640、10368、12442、14930
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀ >10000	♂ 8400 (7071~9979) ♀ 7600 (6230~9272)
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	2日~6日
症状発現及び消失時間	20分~3日	5分~6日
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ >10000	♂♀ > 5000

動物種	ラット	マウス
投与方法	腹腔内	
投与量 (mg/kg)	5000、6000、7200、8640、10368、12442、14930	864、1042、1250、1500、1800、2160
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂ 7900 (7035~8872) ♀ 8000 (6780~9440)	♂ 1300 (1008~1677) ♀ 1700 (1360~2125)
死亡開始時間及び終了時間	3日~14日	2日~5日
症状発現及び消失時間	1分~5日	4分~4日
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ > 5000	♂♀ 864

動物種	ラット	マウス
投与方法	皮下	
投与量 (mg/kg)	5000、10000	5000、10000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	♂♀ > 10000	♂♀ > 10000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現及び消失時間	直後~24時間	直後~24時間
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ > 10000	♂♀ > 10000

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。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No.S-1-3)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験動物：SD系ラット、1群雌雄各10匹、8週齢

体重 雄 233～271g、雌 161～188g

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を摩砕し、オリーブ油に懸濁・調製して、剪毛した背部皮膚に24時間貼付した。対照群にはオリーブ油を同様に処理した。

観察項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を投与前、投与後2、4、7、11及び14日に測定した。試験終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2036
LD ₅₀ 値 (mg/kg)	♂♀ > 2036
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	認められず
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	♂♀ 2036

死亡、中毒症状は認められず、体重も対照群と同等であった。
処理部位及び肉眼的病理検査で異常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。

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料No. S-1-4)

試験機関:

[GLP]

報告書作成年: 1992年

検体純度:

(オキサジアゾン原体にホワイトカーボン8%を添加し粉砕した)

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各6匹、5週齢

体重 雄 196~215g、雌 124~140g

試験期間: 14日間観察

試験方法:

検体を粉塵発生器及びダストフィーダーを用いてダストを発生させ、ステンレス・ガラス製チャンバー中で4時間全身暴露を行った。気中濃度の測定は、チャンバー内の空気をガラスフィルターでダスト粒子を捕集し、その乾燥重量を測定して有効成分量をガスクロマトグラフィーで定量して算出した。

チャンバー内暴露条件は下表の通りである。

設定濃度 (g/m ³)	2.6
実際濃度 (g/m ³)	2.77
粒子径分布 (μm)	(%)
≥ 9.0	26.9
5.8~9.0	31.8
4.7~5.8	12.3
3.3~4.7	17.7
2.1~3.3	6.6
1.1~2.1	1.3
0.7~1.1	0.3
0.4~0.7	0.4
0~0.4	0
空気力学的質量中央径	7.66 (μm)
吸入、沈着可能な粒子 (<9μm)	70.4 (%)
チャンバー容積	510 (ℓ)
チャンバー内流量	7~22 (ℓ/分)
暴露条件	ダスト4時間、全身

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。

観察項目：暴露中及び暴露終了後2時間までは毎時に、その後1日1回死亡の有無及び外観、行動等を14日間観察した。

体重は暴露直前及び暴露後3、7及び14日目に測定した。

試験終了時に全動物を剖検した。

試験結果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (g/m ³)	♂♀ 2.77
LC ₅₀ 値 (g/m ³)	♂♀ > 2.77
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	暴露終了直後 暴露終了後1時間
死亡例の認められな かった最高投与量 (g/m ³)	2.77

暴露終了直後に雄2匹、雌1匹に軽度の流涎が認められたが、暴露中及び暴露終了1時間以降は全動物に異常は認められなかった。体重は、雌雄とも順調な増加が認められた。

剖検では雌雄とも異常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) 眼及び皮膚に対する刺激性

ウサギを用いた原体の眼粘膜一次刺激性試験

(資料No.S-1-8)

試験機関:

報告書作成年: 1983年

検体純度:

試験動物: 日本在来種ウサギ、1群雄9匹、体重 1.8~3.0kg

試験期間: 7日間観察

試験方法: 検体100mgを左眼に滴下し、3匹は30秒後に洗眼した。残り6匹は洗眼しなかった。

観察項目: 処理後24、48及び72時間目、4及び7日目に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化をスリットランプを用いて観察した。また処理後24、72時間目及び7日目にはフルオレセイン染色し、角膜損傷の有無を検査した。

試験結果: 刺激性変化の評価は下表の通りである。

(判定基準はDraize法に従った。最高評点は角膜4、虹彩2、結膜発赤3、結膜浮腫1)

項目		処 理 後 時 間				
		24時間	48時間	72時間	4日	7日
非洗眼群 (6匹平均)	角膜	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0
	結膜	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	0	0
洗眼群 (3匹平均)	角膜	0	0	0	0	0
	虹彩	0	0	0	0	0
	結膜	0	0	0	0	0
	計	0	0	0	0	0

角膜、虹彩及び結膜のいずれも異常は認められなかった。処理後24時間で非洗眼の2匹にフルオレセインにより染色された角膜上皮表層の軽度損傷が認められた。これは角膜前面下方に局限し、洗眼例には認められなかったことから、検体による機械的影響と考えられた。

その他異常は認められず、上記2匹の角膜の損傷も72時間で正常に回復した。

以上の結果から、オキサジアゾン原体はウサギの眼粘膜に対し、刺激性はないものと判断された。

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。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No.S-1-9)

試験機関：

報告書作成年：1983年

検体純度：

試験動物：日本在来種ウサギ、1群雄6匹、体重 1.8~2.6kg

試験期間：10日間観察

試験方法：刈毛した背部を4区画に分け2区画を擦過部位、他の2区画を非擦過部位とした。
オキサジアゾン原体約0.5gをアセトン溶液とし、リント布(2.5cm×2.5cm)に塗布し、アセトン蒸散後に擦過及び非擦過部位に24時間閉塞貼付した。

観察項目：除去後(24時間)、処理後48、72時間、5、7及び10日目に処理部位の刺激性変化(紅斑・痂皮、浮腫)の有無を観察した。

試験結果：観察した刺激性変化の評価は下表の通りである。

(判定基準はDraize法に従った。最高評点は紅斑・痂皮4、浮腫4)

変 化				処理後時間	
				24時間	72時間
原体	非擦過 (6匹平均)	紅斑	平均	0	0
		浮腫		0	0
	擦過 (6匹平均)	紅斑	評点	0	0
		浮腫		0	0

原体では刺激性変化は認められなかった。鱗屑及び落屑が処理後24時間目から認められた。

以上の結果から、オキサジアゾン原体はウサギの皮膚に対し刺激性はないものと考えられた。

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

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 No. S-1-11)

試験機関： [GLP 対応]
報告書作成年：1999年

検体の純度：

試験動物：Dunkin-Hartley 系モルモット、
検体処置群20匹（雌雄各10匹）、対照群10匹（雌雄各 5匹）
陽性対照群10匹（雌雄各 5匹）

観察期間：48時間観察

方法：Maximization 法

投与量設定根拠（予備試験）：

陽性対照試験：本試験と同時期に、別途メルカプトベンゾチアゾールを用いて次のとおり行った。

感作期間中、メルカプトベンゾチアゾールを1% w/w（試験1日目）及び20% w/w（試験8日目）の濃度で処置し、惹起（試験22日目）は22% w/w の濃度で右側腹部に適用して行った。

感作：肩甲骨間部（4cm × 2cm）を刈毛し、次の溶液を調製して各0.1mlずつ皮内注射した。

部位	処置群	対照群
前方	1. FCA/0.9% NaCl 溶液 (50/50)	1. FCA/0.9% NaCl 溶液 (50/50)
中央	2. 検体1%(w/w)コーンオイルオイル溶液	2. コーンオイル
後方	3. FCA/0.9% NaCl 溶液 (50/50) 中に 検体1%(w/w)	上記1. 及び2. の50/50混合溶液

試験7日目に再度刈毛し、ラウリル硫酸ナトリウム（10% w/w）ノワセリン混合物0.5mlを処置した。

試験8日目に、対照群にはコーンオイル0.5gを、検体処置群には検体濃度50%

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。

のアセトン溶液を48時間適用した。

惹起：試験22日目に、次の惹起処理を行った。

検体処置群では、右側腹部後方の刈毛した区画に検体濃度50%のアセトン溶液を含ませたガーゼを24時間適用し、左側腹部後方の刈毛した区画に、同様にして溶媒を24時間適用した。

対照群では左右側腹部後方の刈毛した区画に、溶媒を24時間適用した。

惹起後24時間及び48時間目に、皮膚反応を評価した。皮膚反応の判定基準は、次のとおりである。

肉眼的変化なし : 0
 散在性又は斑状の紅斑 : 1
 中程度び慢性紅斑 : 2
 強い紅斑 : 3

皮膚感作性の判定は、投与動物の少なくとも30%が陽性反応を示す場合に陽性とした。

試験結果：惹起後24時間及び48時間に認められた結果を下表に示す。

群	動物数	惹起後24時間					惹起後48時間					陽性率
		皮膚反応評点					皮膚反応評点					
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	
対照群	雄 5匹	5匹	0匹	0匹	0匹	0匹	5匹	0匹	0匹	0匹	0匹	0
	雌 5匹	5匹	0匹	0匹	0匹	0匹	5匹	0匹	0匹	0匹	0匹	0
検体処置群	雄 8匹*	8匹	0匹	0匹	0匹	0匹	8匹	0匹	0匹	0匹	0匹	0
	雌10匹	10匹	0匹	0匹	0匹	0匹	10匹	0匹	0匹	0匹	0匹	0

*：雄 2匹の死亡が試験9日目及び10日目に認められたが、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

対照群及び処置群とも皮膚反応は認められなかった。

別途実施した陽性対照群の結果、100%のモルモットで陽性反応が認められた。

以上の結果、オキサジアゾン原体はモルモットに対して皮膚感作性を示さないと考えられた。

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。

(4) 急性神経毒性

急性及び90日間反復経口投与毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅していると考えられ、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。

以下に、急性および90日間反復経口毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、及び急性神経毒性に対する総合考察を記載する。

1. 急性経口毒性：

雌雄ラット及び雌雄マウスを用いた急性経口毒性試験の結果、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった。

2. ラットの90日間反復経口投与毒性試験：

- 1) 詳細な状態の観察項目「外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行異常、動物の取扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び行動異常」については、試験実施機関の SOP でこれらの項目について調査を行うこととなり何らかの所見があればレポートに記載されることになっている。これらの項目についてレポートへの記載はなく、詳細な状態の観察項目に関して致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考える。
- 2) 病理組織学的検査項目：脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器に関して特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- 3) その他の検査項目：脳重量、眼科学的検査に関して、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

以上より、本剤の急性及び90日間反復経口毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅していると考えられ、この結果神経毒性を示す所見はなかった。

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。

(5) 急性遅発性神経毒性

12生産第3986号「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4.「試験成績の除外について」(2)④のイの規定に基づき以下の理由により試験を省略した。

- ・有効成分が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。

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。

(6) 90日間反復経口投与毒性

ラットを用いた混餌投与による亜急性毒性試験

(資料No.S-2-1)

試験機関:

報告書作成年: 1970年 (1980年改訂)

検体純度:

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各10匹

体重 雄123~158g、雌108~148g

試験期間: 13週間 (1969年12月23日~1970年 3月26日)

試験方法: 検体を0、25、100及び1000mg/kgとなるよう飼料に混入し、13週間にわたり自由摂取させた。1000mg/kg群は最初の1週間は250mg/kgを投与し、その後の1週間で1000mg/kgまで増加した。

対照群には無処理の飼料を与えた。

検体混入飼料は1週間に1回調製した。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 生死を毎日観察した。一般状態は毎週記録した。

1000mg/kg群では雌雄の全例に背彎曲が認められ、雄8匹、雌4匹に尿着色が認められた。また同群雄の1匹は10週目に死亡が認められ、雌1匹は削瘦、呼吸困難が認められたので12週目に切迫屠殺した。

対照群を含み25及び100mg/kg群では数匹に軟便、せい鳴、背彎曲等が散見されたが、一過性であり投与の影響とは考えられなかった。

体重変化; 1週間に1回全生存動物の体重を測定した。

最終屠殺時の平均体重を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	25	100	1000	0	25	100	1000
投与群 (mg/kg)	0	25	100	1000	0	25	100	1000
平均体重 (g)	481	447	419*	242*	275	280	286	221*

*: $P < 0.05$ (Bartlett検定)

雄の100及び1000mg/kg群、雌の1000mg/kg群で有意な体重減少が認められた。

摂餌量; 摂餌量を毎週測定した。

1000mg/kg群雌雄の摂餌量は全期間で雄15%、雌25%減少した。

100及び25mg/kg群は対照群と同等であった。

検体摂取量; 設定した検体摂取量をほぼ満たすように検体が摂取された。

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。

血液学的検査；投与後4及び13週目に各群雌雄各5匹について尾静脈より採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン量、赤血球数、白血球数及び白血球百分率、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)。

対照群と比較し有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄						雌					
	25		100		1000		25		100		1000	
投与群 (mg/kg)	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13
ヘモグロビン						↓ 67				↓ 90		↓ 76
ヘマトクリット						↓ 77				↓ 91		↓ 82
赤血球					↓ 84	↓ 74						↓ 90
白血球						↑ 214						↑ 160

↑↓：P<0.05、↓、↑↓：P<0.01 (Dunnett検定)

数値は対照群に対するパーセント

1000mg/kg群雌雄にヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の減少並びに白血球数の増加が認められ、100mg/kg群雌にヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められた。

血液生化学検査；血液学的検査に用いた動物とは別の各群雌雄各5匹を尾静脈(4週目)、または腹部静脈(13週目)より採血し、以下の項目を検査した。

糖、尿素窒素、総蛋白、総ビリルビン、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、アルカリホスファターゼ及び蛋白分画。

アルブミン、ナトリウム、カリウム、クロール、二酸化炭素、カルシウム、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)及び赤血球コリンエステラーゼは13週目のみ検査した。

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。

対照群と比較し有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄						雌					
	25		100		1000		25		100		1000	
投与群 (mg/kg)	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13
尿素窒素			↑		↑↑						↑↑	
			124		169						142	
糖					↑				↑↑		↑↑	↓
					211				146		169	78
総ビリルビン				↑		↑↑			↑		↑↑	↑
				150		490			143		173	165
GOT				↑								
				202								
GPT				a							↑↑	a
				255							151	228
アルカリホスファターゼ*				↑	↑↑	↑↑						
				254	182	527						
総蛋白					↓							
					78							
カリウム						↑						↑
						113						116
クロール						↓						
						97						
CO ₂						↓						
						90						
コリンエステラーゼ*	/	/	/	↑	/	↑↑	/	/	/	/	/	/
				118		119						

↑ ↓ : P < 0.05、 ↑↑ ↓↓ : P < 0.01 (Dunnnett検定)

数値は対照群に対するパーセント

a : 検査動物が2匹で統計検定はできなかった

1000mg/kg群雌雄で尿素窒素、糖、総ビリルビンの増加がみられた。

100mg/kg群雄では尿素窒素、総ビリルビン、雌で糖、総ビリルビンの増加がみられた。雄の100及び1000mg/kg群でアルカリホスファターゼ及びコリンエステラーゼの増加が認められた。雄の100mg/kg群でGOTが増加し、雄の100mg/kgおよび雌の1000mg/kgでGPTの増加が認められた。

尿検査：投与後4及び13週目に各群雌雄各5匹を一晩代謝ケージに入れて採尿し、以下の項目を検査した。

pH、比重、糖、ケトン体、総蛋白、ビリルビン及び尿沈渣。

投与に関連した変化は認められなかった。

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

臓器重量；全動物から摘出した以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、精巣上部、精巣、前立腺、精囊、子宮、卵巣、甲状腺及び副腎。

対照群と比較し有意差のみられた臓器を下表に示す。

性		雄			雌		
投与群(mg/kg)		25	100	1000	25	100	1000
副腎	絶対		↓ 81				
	相対			↑ 169			
腎臓	絶対			↓ 82			
	相対	↑ 115	↑ 129	↑ 163			↑ 127
肝臓	絶対		↑ 137	↑ 170		↑ 125	↑ 209
	相対	↑ 115	↑ 157	↑ 342		↑ 120	↑ 261
心臓	絶対			↓ 68			
	相対			↑ 136			
脾臓	絶対		↓ 81				
	相対			↑ 282			↑ 130
子宮	絶対						↓ 50
	相対						↓ 60
脳	絶対			↓ 86			
	相対		↑ 112	↑ 175			↑ 124
下垂体	絶対			↓ 70			↓ 66
	相対			↑ 138			
甲状腺	絶対			↓ 70			
	相対			↑ 142			↑ 131
精巣	絶対						
	相対		↑ 110	↑ 180			
前立腺	絶対			↓ 55			
	相対		↑ 138				
精囊	絶対			↓ 59			
	相対						

↑ ↓ : P < 0.05 (Bartlett, Fisher検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

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。

100及び1000mg/kg群雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。
1000mg/kg群雌雄で腎臓、脾臓、甲状腺の増加、同群雄で副腎相対重量の増加が認められた。雄の25及び100mg/kg群の腎臓相対重量及び雄の25mg/kg群の肝相対重量の軽度増加並びにその他の臓器で散見された有意差は、特に投与の影響によるものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物を屠殺し剖検した。

1000mg/kg群雌雄に肝腫大、変色及び表面の灰色／淡褐色域等が認められ、雄では25及び100mg/kg群にも認められた。同群雌雄の腎臓皮質の菲薄化／変色が認められた。1000mg/kg群では副腎の萎縮雄1例、淡褐色化雄3例、雌2例、脾臓の腫大雄5例、暗色化雄2例、膀胱に赤色液体の貯溜が雄8例、雌4例に認められた。これらの変化は25及び100mg/kg群では認められなかった。

その他散見された肉眼的変化は対照群にも認められた変化であった。

病理組織学的検査；試験終了時に対照群及び1000mg/kg群の雌雄各5匹について以下の組織について病理組織学的に検査した。

下垂体、甲状腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胃、膵臓、小腸、大腸、腸間膜リンパ節、膀胱、精巣、卵巣、骨髄及び肉眼的異常部位。

25及び100mg/kg群の雌雄各5匹については、肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺、副腎及び肉眼的異常部位を検査した。

認められた主な病変を下表に示す。

性		雄				雌			
投与群 (mg/kg)		0	25	100	1000	0	25	100	1000
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
甲状腺	濾胞上皮細胞腫大	5	5	5	5	5	5	5	5
	小濾胞	5	5	5	5	5	5	5	5
副腎皮質	空胞化	5	5	5	5	5	5	5	5
脾臓	髓外造血	5	5	5	5	5	5	5	5
	褐色色素沈着	5	5	5	5	5	5	5	4
肝臓	限局性壊死	0	0	0	2	0	0	0	0
	単細胞壊死	0	0	4	5	0	0	0	4
	胆管周囲炎	1	1	2	3	2	3	1	4
	色素沈着	0	0	5	5	0	0	0	5
	核／染色性不同	0	1	4	5	0	0	0	3
	肝炎	0	0	0	0	0	0	2	0
腎臓	間質性腎炎	0	3	2	0	1	1	2	0
	色素沈着	0	0	5	5	0	0	0	5
	尿細管上皮空胞化	0	0	1	3	0	0	0	4
	尿細管上皮腫大	0	0	2	5	0	0	0	5

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

対照群を含む全群雌雄に甲状腺の濾胞上皮細胞腫大、小濾胞、副腎皮質空胞化、脾臓の髓外造血、褐色色素沈着が認められた。1000mg/kg群の雌雄及び100mg/kg群の雄の肝臓で単細胞壊死、色素沈着、核/染色性不同、腎臓で色素沈着、尿細管上皮空胞化/腫大が認められた。

25mg/kg群の雄、25及び100mg/kg群の雌では、対照群と同等であった。

以上の結果、1000mg/kg群雌雄に背弯曲、尿着色、体重低下、摂餌量の減少、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の減少、白血球数の増加、尿素窒素、糖、総ビリルビンの増加がみられ、臓器重量では肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺重量が増加、肉眼的病理検査で肝腫大が認められた。100mg/kg群雌雄で肝重量の増加が、雄では体重低下、雌ではヘモグロビン、ヘマトクリットの減少が認められた。

100及び1000mg/kg群雄にアルカリホスファターゼ及びコリンエステラーゼの増加が認められた。病理組織学的検査では1000mg/kg群雌雄及び100mg/kg群雄に肝単細胞壊死、色素沈着、核/染色性不同、腎臓尿細管色素沈着、上皮空胞化/腫大が認められた。従って、申請者は無毒性量は雌雄とも25mg/kg/日と判断した。

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

イヌを用いた経口投与による亜急性毒性試験

(資料No.S-2-2)

試験機関：

報告書作成年：1970年（1980年改訂）

検体純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、若齢成犬

投与開始時体重 5.7～13.5kg

試験期間：13週間（1969年12月9日～1970年3月11日）

試験方法：検体を0、1000、4000及び10000ppmの濃度で飼料に混入し、1～3週間自由摂取させた。その後4週目から0、25、100及び1000mg/kgの用量をカプセル投与した。1000mg/kg群では4週目は250mg/kgを投与し、5週目から1000mg/kgの用量を投与した。

対照群には無処理の飼料又はゼラチンカプセルを投与した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；中毒症状及び生死を毎日観察した。

投与に関連した死亡例はなかった。

100mg/kg群の雌1匹は4週目から消瘦が認められた。その他に投与による影響は認められなかった。

1000mg/kg群の雄1匹は4週目に誤操作により死亡したため、5週目から別の動物を補充した。

体重変化；毎週測定した。

最終屠殺時の平均体重を下表に示す。

投与群 (mg/kg)	雄				雌			
	0	25	100	1000	0	25	100	1000
平均体重 (kg)	10.4	9.0	9.7	8.6	9.8	8.4	7.7	8.0

対照群を含む各群とも体重変動を示した動物が見られたが、投与の影響は認められなかった。

摂餌量；毎週測定した。

投与の影響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。

血液学的検査；投与開始前、投与後4及び13週目に全動物の頸静脈より採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、白血球百分率及び平均赤血球容積(MCV)。

性	雄						雌					
	25		100		1000		25		100		1000	
検査時期(週)	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13
ヘマトクリット	↓ 92	↓ 92		↓ 91		↓↓ 91						
ヘモグロビン	↓ 93											
赤血球数												
白血球数												

↑↓ : P<0.05、↓↓↓ : P<0.01 (Dunnett検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

雄のヘマトクリット及びヘモグロビンに有意差が認められ、用量相関性は認められないものの、投与による影響が考えられた。

その他の項目には有意差は認められなかった。

血液生化学検査；投与開始前、投与後4及び13週目に全動物の頸静脈より採血し、以下の項目を検査した。

グルコース、尿素窒素、総蛋白、総ビリルビン、アルブミン、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、ブロムサルファレイン(BSP)、二酸化炭素、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、アルカリホスファターゼ及び電気泳動。

血清コリンエステラーゼは13週目のみ検査した。

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。

性	雄						雌					
	25		100		1000		25		100		1000	
投与群 (mg/kg)	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13	4	13
総アルブミン			↓↓		↓↓							
			80		75							
B S P		↓↓		↓↓		↓↓						
		72		72		60						
ナトリウム				↓↓		↓				↓		↓↓
				97		98				98		97
アルカリホスファターゼ					↑↑				↑			
					281				206			
カルシウム				↓								
				94								
カリウム					↑							
					107							
G P T									↑			
									127			
総ビリルビン												↑
												164

↑ ↓ : P < 0.05、↑↑ ↓↓ : P < 0.01 (Dunnett検定)
 数値は対照群の値に対するパーセント

雄では総アルブミンの減少が100及び1000mg/kg群に、BSPが25mg/kg群以上に、ナトリウムは雌雄の100mg/kg群以上に認められ、投与の影響と考えられた。その他の項目は散発的であり多くは1匹の変動によるものであったことから、偶発的所見と考えられた。

尿検査：試験開始前、投与後4及び13週目に全動物から採尿し、以下の項目を検査した。
 ケトン体、総蛋白、ビリルビン及び沈渣。
 投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量：試験終了時に全動物を剖検し、以下の臓器重量を測定した。
 脳、下垂体、甲状腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、前立腺、子宮、卵巣、精巣及び精巣上体。

対照群と比較し、有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	25	100	1000	0	25	100	1000
甲状腺	相対			↑↑				
				159				
肝臓	相対			↑				↑
				153				134

↑ ↓ : P < 0.05、↑↑ ↓↓ : P < 0.01 (Dunnett検定)
 数値は対照群の値に対するパーセント

1000mg/kg群雌雄の肝臓の相対重量及び1000mg/kg群雄の甲状腺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。

肉眼的病理検査；投与終了後、全生存動物を剖検し肉眼的観察を行った。

投与に関連した異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び1000mg/kg群の全動物の以下の臓器について病理標本を作成し、病理組織学的検査（* のついた臓器）を行った。

脳、下垂体、脊髄、眼、甲状腺*、肺、心臓*、肝臓*、胆嚢*、脾臓*、腎臓*、副腎*、胃*、膵臓*、小腸*、大腸*、リンパ節*、膀胱*、精巣*、精巣上体、前立腺、卵巣*、子宮、皮膚、骨髄*、神経筋接合部及び異常組織。

25及び100mg/kg群では肝臓及び腎臓のみを行った。

認められた主な病変を下表に示す。

性		雄				雌			
投与群 (mg/kg)		0	25	100	1000	0	25	100	1000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
甲状腺	濾胞上皮細胞腫大	4	—	—	4	4	—	—	4
	小濾胞	4	—	—	4	4	—	—	4
脾臓	単核細胞集簇	2	3	0	1	1	1	2	1
腎臓	尿細管上皮空胞化	0	0	1	0	4	3	3	4
	間質性腎炎	1	0	0	0	0	1	1	0

—：検査せず

認められた病変は対照群と同等であり、投与による影響は認められなかった。

以上の結果、1000mg/kg群雌雄の肝臓の相対重量及び1000mg/kg群雄の甲状腺相対重量に有意な増加が認められ、雄の25mg/kg群以上にヘマトクリットの減少、雄の100mg/kg群以上に総アルブミン、ナトリウムの減少、25mg/kg群以上にBSPの減少、雌の100mg/kg群以上にナトリウムの減少が認められた。

本報告書には無毒性量の記載がなかったが、申請者は雄の無毒性量は判断できず、雌の無毒性量は25mg/kg群と判断した。

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

ラットを用いた混餌投与による急性毒性試験

(資料No. S-2-3)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年：2002年

検体の純度：

試験動物：Wistar系ラット、1群雌雄各10匹、投与開始時7週齢、
体重 雄233～276g、雌177～214g

試験期間：90日間（2001年11月21日～2002年2月20日）

試験方法：検体を飼料に300、1000及び3000ppmの濃度で混入し、90日間にわたり自由摂取させた。対照群には無処理の飼料を与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；中毒症状及び生死を毎日観察した。

中毒による死亡動物は認められなかった。300ppm群雄1匹は消瘦により投与後90日目に切迫屠殺した。剖検では異常は認められなかった。

3000ppm群雌雄に投与後8日目から、1000ppm群雄で投与後31日目から赤色尿が認められた。

神経学的検査：機能検査；

投与開始前及び投与後12週日に、握り反応、正向反射、角膜反射、瞳孔反射、聴覚反応及び首振り反応について検査した。

機能検査において異常は認められなかった。

体重変化；毎週測定した。

3000ppm群雄の平均体重は投与後1週日から対照群に比べ低く、平均増加量は減少し、有意差が認められた。同群雌では平均体重の軽度減少がみられ、1週目の平均増加量に有意差が認められた。1000ppm群雄で投与後22日目から軽度減少傾向が認められた。

1000ppm群雌及び300ppm群は対照群と同様であった。

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。

摂餌量及び飼料効率；毎週測定した。

3000ppm群雌雄の摂餌量は投与3週間に減少した。1000及び300ppm群の摂餌量は対照群と同様であった。

検体摂取量；1群当たり平均検体摂取量 (mg/kg/日) は以下の通りであった。

投与群 (ppm)	300	1000	3000
雄	17.8	62.1	188.5
雌	21.6	71.3	206.8

眼科学的検査；投与前に全動物、13週日に対照群及び3000ppm群の全生存例の両眼を検眼鏡を用いて検査した。

投与に関連した変化は認められなかった。

血液学的検査；投与後85又は86日目に全群の動物について一晚絶食後、眼窩静脈洞より採血し以下の項目を検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、血小板数、白血球数及び白血球百分率、プロトロンビン時間 (PT)。

対照群と比べ有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄			雌		
	300	1000	3000	300	1000	3000
投与群 (ppm)						
ヘモグロビン		↓↓↓ 91	↓↓↓ 88			↓↓↓ 85
ヘマトクリット		↓↓↓ 92	↓↓↓ 89			↓↓↓ 87
MCV		↓↓↓ 89	↓↓↓ 89			↓↓↓ 89
MCH		↓↓↓ 88	↓↓↓ 89			↓↓↓ 87
MCHC						↓↓↓ 97
PT						↓ 93

↑↓：P<0.05、↓↓↓：P<0.01、↓↓↓↓：P<0.001 (Dunnett's検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

3000ppm群雌雄、1000ppm群雄にヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積 (MCV) 及び平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH) の有意な減少がみられ、投与の影響と考えられた。

その他に散見された有意差は変動も少ないことから投与の影響とは考えられなかった。

その他の群では影響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。

血液生化学検査；投与後85又は86日目に全群の動物について一晩絶食後、眼窩静脈洞より採血し以下の項目を検査した。

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

対照群と比べ有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄			雌		
	300	1000	3000	300	1000	3000
総ビリルビン		↑ 250	↑↑ 306		↓↓↓ 21	↑↑ 218
総コレステロール			↑↑↑ 157			↑↑↑ 149
AST			↑ 167		↓↓↓ 70	
ALT		↑↑ 215	↑↑↑ 491		↓↓↓ 68	↑↑ 209
ALP		↑ 180	↑↑↑ 308			↑ 119
アルブミン	↑ 107					
グロブリン						↑ 114
A/G比						↓ 83

↑↓：P<0.05、↑↑↓：P<0.01、↑↑↑↓：P<0.001 (Dunnett's検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

3000ppm群の雌雄に総ビリルビン、総コレステロール、AST(雄のみ)、ALT、ALPの増加、1000ppm群の雄に総ビリルビン、ALT、ALPの増加がみられ投与の影響と考えられた。1000ppm群の雌に総ビリルビン、AST及びALTの減少がみられたが一貫した変化ではなく毒性学的意義はないものと考えられた。

その他散見された有意差は散発的であり、投与の影響とは考えられなかった。

尿検査；投与後91又は92日目に全動物について一晩代謝ケージに入れて採尿し、以下の項目を検査した。

比重、色、容量、pH、グルコース、蛋白、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血及び沈渣。

3000ppm群雌雄及び1000ppm群雄に赤色尿が認められた。

その他の群では異常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。

甲状腺ホルモン；投与後2、3及び13週目に採血し、血漿を凍結保存しT3、T4、TSHを測定した。

対照群と比較し有意差の認められた項目を下表に示した。

性	雄								
	300			1000			3000		
投与群 (ppm)	2	3	13	2	3	13	2	3	13
TSH								↑↑	
								195	
T4						↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓
						61	58	54	49
T3									

性	雌								
	300			1000			3000		
投与群 (ppm)	2	3	13	2	3	13	2	3	13
TSH					↑		↑↑	↑↑	
					123		159	181	
T4									
T3									

↑↓：P<0.05、↓↓：P<0.01、↑↑↑：P<0.001 (Dunnett's t検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

3000ppm群雄でT4の有意な減少、同群雌雄でTSHの増加傾向がみられ、雌は3週目、雌では2、3週目に有意差が認められた。1000ppm群雄の13週目にT4の減少がみられたが、TSHに変化はみられなかった。1000ppm群雌の3週目にTSHの増加が認められた。300ppm群雌雄では変化は認められなかった。

臓器重量；全動物から摘出した以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、前立腺、胸腺、甲状腺及び子宮。

対照群と比べ有意差のみられた臓器を下記に示す。

性	投与群 (ppm)	雄			雌		
		300	1000	3000	300	1000	3000
肝臓	絶対		↑↑↑	↑↑↑		↑↑↑	↑↑↑
	相対		127	160		119	202
腎臓	絶対		↑↑	↑↑			
	相対		113	115			↑↑
甲状腺	絶対						↑↑
	相対						128
							↑↑↑
							131

↑↓：P<0.05、↑↑↑：P<0.01、↑↑↑↑↑：P<0.001 (Dunnett's検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

3000及び1000ppm群雌雄の肝重量、3000ppm群雌雄及び1000ppm群雄の腎臓重量、3000ppm群雌の甲状腺重量の有意な増加が認められた。

その他の臓器に投与の影響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。

肉眼的病理検査；試験終了時に全生存動物を屠殺し、剖検した。

3000及び1000ppm群雌雄に肝肥大が認められた。3000ppm群雌雄、1000ppm群雄に腎臓の暗色化、甲状腺蒼白化が認められた。

3000ppm群雌雄に肺の白色病巣が認められたが、加齢性病変と考えられた。

その他に投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了時に全動物から以下の組織を採取し、固定包埋した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼、大腿骨、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、乳腺、腸間膜/下顎リンパ節、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、膈及び肉眼病変。対照群及び高投与群は全臓器を病理組織学的に検査した。低及び中間投与群は腎臓、肝臓、肺、甲状腺、副腎、膀胱及び異常組織について検査した。

認められた主な病変を下表に示す。

性	雄				雌				
投与群 (ppm)	0	300	1000	3000	0	300	1000	3000	
検査動物数	10	9	10	10	10	10	10	10	
肝 臓	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	9	10	0	0	0	10
	小葉中心性肝細胞空胞化	0	0	8	0	0	0	0	6
	褐色色素沈着	0	0	8	10	0	0	0	9
	胆管増殖	1	0	4	10	0	0	0	6
腎 臓	褐色色素沈着	0	0	8	10	0	0	2	9
副 腎	皮質空胞化	0	0	9	10	0	0	0	9
甲状腺	濾胞上皮細胞肥大	0	0	3	5	0	0	0	3

3000ppm群雌雄、1000ppm群雄に小葉中心性肝細胞肥大、空胞化、褐色色素沈着の増加及び胆管増殖が認められた。また、3000ppm群雌雄、1000ppm群雄の腎臓に褐色色素沈着の増加、副腎皮質空胞化及び甲状腺に濾胞上皮細胞肥大が認められた。その他投与に関連した病変は認められなかった。

以上の結果、雄では3000ppmで摂餌量の減少、総コレステロール、AST並びにTSHの上昇、1000ppm以上で赤色尿、低体重、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積並びに平均赤血球ヘモグロビンの低下、総ビリルビン、ALT並びにALPの上昇、T4の低下、肝臓並びに腎臓重量（絶対、相対）の増加、肝肥大、腎臓暗色化、甲状腺蒼白化、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大並びに空胞化、褐色色素沈着、胆管増殖、腎臓における褐色色素沈着、副腎皮質空胞化及び甲状腺濾胞上皮細胞肥大が、雌では3000ppmで赤色尿、低体重、摂餌量低下、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積並びに平均赤血球ヘモグロビンの低下、総ビリルビン、総コレステロール、ALT並びにALPの上昇、腎臓重量（相対）、甲状腺重量（絶対、相対）の増加、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大並びに空胞化、褐色色素沈着、胆管増殖、腎臓における褐色色素沈着、副腎皮質空胞化及び甲状腺濾胞上皮細胞肥大が、1000ppmでTSHの上昇、肝臓重量（絶対、相対）の増加、肝肥大、腎臓暗色化および甲状腺蒼白化が認められ、無毒性量は雌雄とも300ppm（雄18mg/kg/日、雌22mg/kg/日）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。

(7) 反復経口投与神経毒性

90日間反復経口投与毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅していると考えられ、その他長期毒性試験も含め神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。

以下に、90日間反復経口毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、及び反復投与神経毒性に対する総合考察を記載する。

1. ラットの90日間反復経口投与毒性試験：

- 1) 詳細な状態の観察項目「外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行異常、動物の取扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び行動異常」については、試験実施機関の SOP でこれらの項目について調査を行うこととなっており何らかの所見があればレポートに記載されることになっている。これらの項目についてレポートへの記載はなく、詳細な状態の観察項目に関して致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考える。
- 2) 病理組織学的検査項目：脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器に関して特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- 3) その他の検査項目：脳重量、眼科学的検査に関して、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2. その他長期毒性試験：

ラットを用いた慢性毒性／発がん性併合試験、マウスを用いた発がん性試験、イヌを用いた慢性毒性試験、ラットを用いた繁殖毒性試験において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は報告されていない。

以上より、反復経口投与神経毒性に関連する観察項目は既存の試験で網羅されていると考えられ、この結果神経毒性を示す所見はなかった。

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。

(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性

12生産第3986号「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4.「試験成績の除外について」(2)③のイの規定に基づき以下の理由により試験を省略した。

- ・有効成分が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。

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) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

ラットを用いた混餌投与による慢性毒性試験

(資料No. S-3-1)

試験機関:

報告書作成年: 1975年

検体純度:

試験動物: SD系ラット、1群雌雄各40匹、開始時体重 雄109~163g、雌100~144g
投与後12ヶ月目に各群雌雄各5匹を中間屠殺した。

試験期間: 24ヶ月

投与方法: 検体を0、50、100及び500ppmの濃度で飼料に混入し24ヶ月にわたり自由摂取させた。なお、投与開始3週間は各1/2量の濃度を混入した飼料を与えた。

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。

対照群を含む全群に投与後1ヶ月目から脱毛が認められ、投与後39週目に一過性の唾液腺の腫脹による頸部腫脹が認められた。これらの症状は自然に消失した。その他認められた症状は対照群にも認められており、投与の影響とは考えられなかった。

以下に投与終了時における死亡数(%)を示す。

投与群 (ppm)	0	50	100	500
雄	12 (30)	10 (25)	10 (25)	11 (27.5)
雌	16 (40)	15 (37.5)	13 (32.5)	10 (25)

体重変化: 週1回測定した。

6、12、18および24ヶ月後の平均体重(対照群に対する%)を下表に示す。

性	雄				雌			
	6	12	18	24	6	12	18	24
50ppm	96	100	106	118	91	90	93	89
100ppm	99	100	105	110	95	93	90	87
500ppm	96	96	99	106	94	91	92	85

投与群雌の最終体重が対照群に比べ減少傾向を示したが100ppm以下の用量についてはその程度は僅かであり投与の影響とはみなさなかった。

摂餌量: 週1回測定した。

雌雄とも減少傾向がみられたが軽度であった。

検体摂取量: 摂餌量及び体重から求めた平均検体摂取量(mg/kg/口)は以下のとおりであった。

投与群 (ppm)	50	100	500
雄	2.1	4.3	22.1
雌	2.8	5.4	27.4

(申請者注: 半年毎の平均摂取量から総平均を算出した)

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。

血液学的検査；投与後3、6、12、18及び24ヶ月日に各群雌雄各5匹の眼窩静脈または腹大静脈から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数。

性	雄											
	0			50			100			500		
投与群 (ppm)												
検査時期 (月)	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24
ヘマトクリット (%)	48.0	48.8	41.0	46.2	48.8	42.4	46.8	46.4	41.6	46.4	47.8	43.2
ヘモグロビン (gm/100ml)	15.6	15.8	13.2	14.9	16.0	14.5	15.0	14.8	14.3	15.1	15.8	14.7
赤血球 ($\times 10^6/\text{cmm}$)	7.14	7.17	6.39	6.91	6.85	6.23	6.88	6.49	6.24	6.95	7.19	6.68

性	雌											
	0			50			100			500		
投与群 (ppm)												
検査時期 (月)	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24
ヘマトクリット (%)	44.2	47.2	47.0	45.6	47.2	44.2	47.2	45.2	44.4	46.2	45.6	44.0
ヘモグロビン (gm/100ml)	14.4	16.4	16.9	15.4	16.4	15.6	15.3	15.5	16.1	14.2	15.6	16.1
赤血球 ($\times 10^6/\text{cmm}$)	6.05	6.80	6.60	6.45	6.50	6.22	6.78	6.23	6.36	6.57	6.58	6.29

個体別データはなく、5匹の範囲で示されていることから統計処理ができないので雌雄の数値は実測値を示す

24ヶ月日に対照群を含む全群の雄で、ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数の軽度変動が認められたが、これらは加齢に伴うもので、投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与後3、6、12、18及び24ヶ月目に各群雌雄各5匹の眼窩静脈または腹大静脈から採血し、その血清を用いて以下の項目を検査した。

尿素窒素、GPT、アルカリホスファターゼ、総蛋白、

12及び24ヶ月目には糖、コレステロール、総ビリルビン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール及びプロトロンビン時間を検査した。

性	雄											
	0			50			100			500		
投与群 (ppm)												
検査時期 (月)	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24
糖 (mg/100ml)	151	/	141	145	/	137	140	/	122	125	/	123
GPT	20	25	49	35	27	24	20	22	18	27	35	20
総蛋白 (mg/100ml)	6.0	7.2	6.3	6.1	7.2	6.4	5.9	7.5	6.4	6.1	7.2	6.7

性	雌											
	0			50			100			500		
投与群 (ppm)												
検査時期 (月)	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24
糖 (mg/100ml)	150	/	125	129	/	137	150	/	119	161	/	120
GPT	21	21	18	30	34	18	23	19	24	34	23	25
総蛋白 (mg/100ml)	6.8	7.6	6.7	7.3	7.2	6.4	6.5	7.6	6.3	7.2	8.1	6.6

個体別データはなく、5匹の範囲で示されていることから統計処理ができないので雌雄の数値は実測値を示す

いずれの項目も対照群と同様の値であり、投与による影響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。

尿検査；投与後3、6、12、18及び24ヶ月目に各群雌雄各5匹から採尿し、以下の項目を検査した。

色調、比重、pH、アルブミン、胆汁、アセトン、潜血及び沈渣。

投与に関連した変化は認められなかった。

眼検査；投与開始前、投与後3、6、12、18及び24ヶ月目に検査した。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；中間及び最終屠殺時の全動物の以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、副腎、甲状腺、下垂体、生殖腺及び脳。

対照群と比較し、有意差のみられた臓器を下表に示す。

性		雄			雌		
投与群 (ppm)		50	100	500	50	100	500
甲状腺	絶対	↑↑ 136	↑↑ 131	↑↑ 136			
	相対	↑↑ 125	↑ 120	↑ 115			
副腎	絶対				↑↑ 187		
	相対		↓ 83		↑ 203		↑ 124
脳	絶対				↓ 96		
	相対						↑ 112
下垂体	絶対				↓ 35		
肝臓	相対						↑↑ 124
腎臓	相対		↓ 91				↑ 121
心臓	相対		↓ 87				
脾臓	相対		↓ 73				
生殖腺	相対					↑ 130	↑ 134

↑ ↓ : P<0.05、↑↑ ↓↓ : P<0.01、↑↑↑ ↓↓↓ : P<0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

雄の全投与群で甲状腺の絶対及び相対重量の増加がみられたが、用量相関性はみられず、また雌に認められないことから、投与の影響によるものかは疑わしかった。

雌では500ppm群の肝臓、腎臓、副腎、生殖腺及び脳の相対重量の増加がみられた。生殖腺の相対重量は100ppm雌でも増加した。

その他散見された有意差は一過性であり、投与の影響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；死亡／切迫屠殺動物、中間及び最終屠殺時の全生存動物について剖検を行った。

認められた肉眼的変化は、自然発生的又は加齢による変化と考えられた。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器及び組織を採取し、病理組織学的検査を行った。

脳、肺、心臓、大動脈、肝臓、脾臓、腎臓、脊髄、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、膵臓、食道、副腎、下垂体、甲状腺、気管、リンパ節、胸腺、精巣、精嚢、前立腺、卵巣、子宮、子宮頸管、膀胱、筋肉、皮膚、眼、横隔膜、涙腺、骨、骨髄及び肉眼的異常部位。

* 病理組織学的検査は以下の研究所に依頼した。

Biological Research Ltd.
980 Western Avenue
Albany New York

非腫瘍性病変：認められた主な非腫瘍性病変を表1に示す。

慢性気管支炎、心筋線維症、糸球体硬化症、胆管増生等が対照群を含む全投与群の雌雄に認められた。

いずれの病変も投与の影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変：認められた主な腫瘍性病変を表2に示す。

下垂体腺腫及び乳腺線維腺腫が対照群を含む全投与群に認められた。

その他の臓器にみられた腫瘍の発生も対照群と同様であり、腫瘍の増加は認められなかった。

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性	雄				雌				
投与群 (ppm)	0	50	100	500	0	10	100	500	
検査動物数	40	40	40	40	40	40	40	40	
腫瘍数	良性	10	8	17	11	30	13	20	27
	悪性	4	5	5	4	8	7	10	8
腫瘍総数	14	13	22	15	38	20	30	35	
腫瘍発生动物数	11	12	18	14	29	16	22	26	
(%)	(28)	(30)	(45)	(35)	(73)	(40)	(55)	(65)	

以上の結果、500ppm群雌に体重増加抑制、肝臓及び腎臓の相対重量の増加が認められた。また、500及び100ppm群雌の生殖腺重量の増加は投与の影響が疑われると考えられた。

申請者注：報告書中には無毒性量の記載がなく、上記の結果から申請者は無毒性量を雄500ppm(22.1mg/kg/日)、雌50ppm(2.8mg/kg/日)と考えた。

発癌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1-1 非腫瘍性病変

—ラット—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	100	500	0	50	100	500
	検査動物数		7	5	8	6	5	6	5	7
中 間 及 び 死 亡 / 切 迫 屠 殺	肺	慢性気管支炎	4	2	2	5	1	1	2	4
		うっ血			2	1		1		
	心臓	慢性炎症細胞浸潤	6	2	3	3	2		2	
	腎臓	のう胞				1				
		石灰沈着			2		2	1	3	3
		慢性炎症細胞浸潤	6	5	4	4	5		3	5
	胆管	胆管増生		1	1	5		1	1	2
	肝臓	空胞化			1	1				
		肝細胞壊死		1			1			
		慢性炎症細胞浸潤	5	4	1	3	2	1	2	2
下垂体	過形成	1/6			1	2			1	
卵巣	のう胞								2	

空欄は病変認められず

分母のない数は検査動物数と同数

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1-2 非腫瘍性病変

ーラットー

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	100	500	0	50	100	500
	検査動物数		33	35	32	34	35	34	35	33
最 終 屠 殺 (死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 を 含 む)	肺	慢性気管支炎	7	7	10	8	9	5	9	8
		うっ血	2	5	2	2	3	1		1
		浮腫				1				
		気管支肺炎		1			1	2		
		出血	1	1	3	2	3	2	3	3
	心 臓	線維症	8	11	7/31	9	5	5	6/34	4
		慢性炎症細胞浸潤	13	17	13/31	12	6	9	11/34	7
	腎 臓	石灰沈着	4	8	10	3	13	16	15	17
		空胞化	4	3		1	3		1	1
		糸球体硬化症	6	5	4	6	3			2
		慢性炎症細胞浸潤	16	18	10	8	2	3	6	3
		腎盂炎	3	3	1	1	4	1	1	
	胆 管	胆管増生	5	4	5	12	6	2	6	7/32
		胆管拡張			1	2				
		慢性炎症細胞浸潤		1	2			1		
	肝 臓	結節性過形成			1	1				
		空胞化	4	3	10	3	7	3	5	3
		脂肪変性	1			2	2		2	
		肝細胞壊死	2	2	1	2	3	1	2	3
		のう胞	4	1		3				
		慢性炎症細胞浸潤	7	4	3	1	1	2	3	1
	脾 臓	髓外造血	7/27	1/29	2/27	1/24	3/24	2/24		1/27
	副 腎	皮質空胞化	12/24	4/27	8/25	3/24	5/23	2/24	6/28	4/27
	下垂体	過形成	7/25	5/25	7/28	10/25	6/25	9/25	9/24	4/29
	精 巢	萎縮	3	4/34	3/31	5/33				
	卵 巣	のう胞					3/22	3/33	6/33	3

空欄は病変認められず

分母のない数は検査動物数と同数

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1-3 非腫瘍性病変

—ラット—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	100	500	0	50	100	500
		検査動物数		40	40	40	40	40	40	40
全 動 物	肺	慢性気管支炎	11	9	12	13	10	6	11	12
		うっ血	2	5	4	3	3	2	3	1
		浮腫				1				
		気管支肺炎		1			1	2		
		出血	1	1	3	2	3	2	3	3
	心 臓	線維症	8	11	7/39	9	5	5	6/39	4
		慢性炎症細胞浸潤	19	19	16/39	15	8	9	13/39	7
	腎 臓	のう胞				1				
		石灰沈着	4	8	12	3	15	17	18	20
		空胞化	4	3		1	3		1	1
		糸球体硬化症	6	5	4	6	3			2
		慢性炎症細胞浸潤	22	23	14	12	7	3	9	8
		腎盂炎	3	3	1	1	4	1	1	
	胆 管	胆管増生	5	5	6	17	6	3	7	9/39
		胆管拡張			1	2				
		慢性炎症細胞浸潤		1	2			1		
	肝 臓	結節性過形成			1	1				
		空胞化	4	3	11	4	7	3	5	3
		脂肪変性	1			2	2		2	
		肝細胞壊死	2	3	1	2	4	1	2	3
のう胞		4	1		3					
慢性炎症細胞浸潤		12	8	4	4	3	3	5	3	
脾 臓	髓外造血	7/27	1/29	2/27	1/24	3/24	2/24		1/27	
副 腎	皮質空胞化	12/24	4/27	8/25	3/24	5/23	2/24	6/28	4/27	
下垂体	過形成	8/31	5/25	7/28	11/31	8/30	9/25	9/24	5/36	
精 巢	萎縮	3	4/34	3/31	5/33					
卵 巢	のう胞					3/22	3/33	6/33	5	

空欄は病変認められず

分母のない数は検査動物数と同数

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 腫瘍性病変

—ラット—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	100	500	0	50	100	500
	動物数		7	5	8	6	5	6	5	7
中死 間亡 及/ び切 迫 屠 殺	肝 臓	血管腫			1/8					
	骨	骨肉腫			1/8					
	筋 肉	血管肉腫			1/8					
	リンパ節	リンパ肉腫								1/6
	胸 腺	リンパ肉腫								1/6
	乳 腺	線維腺腫					1/3			1/2
		腺癌					1/1		1/2	

空欄は病変認められず

分母は検査動物数

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 腫瘍性病変

—ラット—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	100	500	0	50	100	500
動物数			33	35	32	34	35	34	35	33
最 終 屠 殺 (死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 を 含 む)	肺	腺腫		1/35	1/32					
		肺胞細胞癌							1/35	
	腎 臓	未分化細胞肉腫			1/32					
		ポリープ						1/34		
	肝 臓	肝癌				1/34	1/35			
		血管腫						1/34		
	脾 臓	リンパ肉腫	1/27	2/29			1/24		2/25	
	膵 臓	腺腫			1/20					1/22
		腺癌					1/19			
	副 腎	褐色細胞腫		1/25						
		皮質腺腫					1/23	1/24	1/28	
	下垂体	腺腫	7/25	3/25	10/28	6/25	14/25	7/25	9/24	11/29
	リンパ節	リンパ肉腫	1/16	1/22						
	精 巢	間質細胞腫				1/33				
	皮膚/ 皮下組織	線維腫	1/23		2/26	1/25				
		乳頭腫	2/23			1/25				
		未分化細胞肉腫		1/27	1/26	1/25		1/22		
		扁平上皮癌		2/27	1/26	1/25			3/28	1/27
	乳 腺	腺癌				1/ 5	3/24	1/13	3/20	1/21
		線維腺腫		1/ 1	1/ 5	1/ 5	10/24	3/13	3/20	11/21
未分化肉腫				1/ 5						
胃	扁平上皮癌						1/24			
	腺癌							1/27		
食 道	扁平上皮癌						1/17			
卵 巢	線維腫							1/33		
	卵胞膜腫							2/33		
子 宮	扁平上皮癌					1/23	2/24			
	ポリープ								2/28	
	平滑筋肉腫								1/28	
	腺癌					1/23			1/28	

空欄は病変認められず

分母は検査動物数

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 腫瘍性病変

—ラット—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	100	500	0	50	100	500
動物数		40		40	40	40	40	40	40	40
全 動 物	肺	腺腫		1/35	1/32					
		肺胞細胞癌							1/35	
	腎 臓	未分化細胞肉腫			1/32					
		ポリープ						1/34		
	肝 臓	肝癌				1/34	1/35			
		血管腫			1/ 8			1/34		
	脾 臓	リンパ肉腫	1/27	2/29			1/24		2/25	
	膵 臓	腺腫			1/20					
		腺癌					1/19			
	副 腎	褐色細胞腫		1/25						
		皮質腺腫					1/23	1/24	1/28	
	下垂体	腺腫	7/25	3/25	10/28	6/25	14/25	7/25	9/24	11/29
	骨	骨肉腫			1/ 8					
	筋肉	血管肉腫			1/ 8					
	リンパ節	リンパ肉腫	1/16	1/22						1/ 6
	精 巢	間質細胞腫				1/33				
	皮膚/ 皮下組織	線維腫	1/23		2/26	1/25				
		乳頭腫	2/23			1/25				
		未分化細胞肉腫		1/27	1/26	1/25		1/22		
		扁平上皮癌		2/27	1/26	1/25			3/28	1/27
	胸 腺	リンパ肉腫								1/ 6
	乳 腺	腺癌				1/ 5	3/24	2/14	3/20	2/23
		線維腺腫		1/ 1	1/ 5	1/ 5	11/27	3/13	3/20	12/23
		未分化肉腫			1/ 5					
	胃	扁平上皮癌						1/24		
		腺癌							1/27	
	食 道	扁平上皮癌						1/17		
	卵 巢	線維腫							1/33	
卵胞膜腫								2/33		
子 宮	扁平上皮癌					1/23	2/24			
	ポリープ								2/28	
	平滑筋肉腫								1/28	
	腺癌					1/23			1/28	

空欄は病変認められず

分母は検査動物数

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。

ラットを用いた混餌投与による慢性毒性/発癌性併合試験

(資料No.S-3-2)

試験機関:

報告書作成年: 1981年

検体純度:

試験動物: Fischer 344系ラット、1群雌雄各76匹、投与開始時約7週齢

体重: 雄106~140g、雌85.7~108g

投与後6及び12ヶ月目に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

試験期間: 24ヶ月 (1978年8月24日~1980年9月12日)

試験方法: 検体を飼料に10、100、1000及び3000ppmの濃度になるよう混合し自由摂取させた。検体混合飼料は4週間毎に調製した。対照群には無処理の飼料を与えた。

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1日2回観察した。

3000ppm群雌雄、1000ppm群雌に投与後2週間目から褐色尿の排泄及び投与後半から削瘦が認められた。

投与に関連した死亡は認められなかった。

以下に投与終了時における死亡率(%)を示す。

投与群 (ppm)	0	10	100	1000	3000
雄	17 (30.4)	20 (35.7)	14 (25)	21 (37.5)	21 (37.5)
雌	15 (26.8)	19 (33.9)	14 (25)	14 (25)	18 (32.1)

体重変化; 毎週1回測定した。

投与群 (ppm)	10	100	1000	3000
雄 (%)	102	101	89***	76***
雌 (%)	108*	105	97	81***

*: P<0.05, ***: P<0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

3000ppm群雌雄及び1000ppm群雌で有意な体重増加抑制が認められた。

1000ppm群雌では散発的に有意な体重減少がみられた時期があった。

100ppm群雌で投与後87及び88週目に有意差がみられたが、投与終了時においては対照群と同等であり、100及び10ppm群雌雄では投与による影響は認められなかった。

摂餌量及び飼料効率; 各群雌雄各10匹の摂餌量を毎週測定し、飼料効率を算出した。

3000ppm群雌雄及び1000ppm群の雄では、摂餌量が有意に減少した週が多かった。

飼料効率については1000及び3000ppm群雌雄に有意に減少した週が多くみられた。

摂水量; 変動はみられたが、雌雄とも対照群と差は認められなかった。

検体摂取量; 摂餌量、飼料中濃度及び体重から算出した1日当たりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) は下表の通りであった。

投与群 (ppm)	10	100	1000	3000
雄	0.5	4.8	50.9	163.1
雌	0.6	5.9	60.9	192.7

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；投与後6、12及び24ヶ月目に各群雌雄各10匹の腹大動脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間(PT)及び異常赤血球。

対照群と比較し有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄											
	10			100			1000			3000		
	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
投与群 (ppm)												
検査時期 (月)	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
赤血球								↑				
								107				
ヘモグロビン												
							87	87		87		64
ヘマトクリット												
							89	90		91		70
MCH	↓								..			
	96						85	81	86	91		75
MCV									..			
							87	84	88			82
MCHC												
								97		96		92
白血球										↑		
							137			141		
単球							↓			↓		
	27						64			50		
好酸球										↓		↓
										60		38
好中球								↑				
								350				
PT									↓		↑↑	
									93		119	

性	雌											
	10			100			1000			3000		
	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
投与群 (ppm)												
検査時期 (月)	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
赤血球											↓	
										90	95	
ヘモグロビン												↓
								97		86	83	83
ヘマトクリット												
								97		89	85	
MCH											↓	↓
										87	88	
MCV												
										90		
MCHC												
										97		
白血球										↑↑	↑↑	
										156	177	
好中球			↑						↑			↑↑
			155						146			179
リンパ球			↓									
			78									
PT		↓							..	↑		
		95						86	90	117		

↑ ↓ : P<0.05、||| : P<0.01、|||↓ : P<0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

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。

3000ppm群雌雄及び1000ppm群雄にヘモグロビン、ヘマトクリット、MCH、MCV、MCHCの減少、白血球数の増加、1000ppm群雌でヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められた。

その他有意差の認められた項目は一貫性がみられず、投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；投与後6、12及び24ヶ月目に各群雌雄各10匹の腹大動脈から採血し、以下の項目について検査した。

糖、総蛋白、総コレステロール、総ビリルビン、尿素窒素、GOT、GPT、乳酸脱水素酵素(LDH)、アルカリホスファターゼ(ALP)、カルシウム、ナトリウム、カリウム及びクロール。

対照群と比較し有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄											
	10			100			1000			3000		
投与群 (ppm)												
検査時期 (月)	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
糖							↓	↓		↓	↓	
							82	89		86	85	
総蛋白		↑			↑↑							↓↓↓
		104			105							88
総コレステロール					↑		↑↑↑	↑↑↑		↑↑↑	↑↑↑	
					118		291	187		295	231	
総ビリルビン							↑↑↑	↑↑		↑↑↑	↑↑	
							254	174		218	153	
尿素窒素						↓		↑↑		↑↑↑	↑↑↑	↑
						85		116		114	132	151
G O T				↓						↑↑	↑	
				76						175	141	
G P T							↑↑↑	↑↑↑		↑↑↑	↑↑↑	
							590	338		581	426	
アルカリホスファターゼ							↑↑	↑↑		↑↑	↑↑	↑↑
							475	321		578	428	189
カリウム				↓			↓				↑↑↑	
				93			93				108	
クロール	↑	↑		↑		↓					↓	
	101	101		102		98					99	
LDH												↑↑
												183

↑↓ : P < 0.05、↑↑↓ : P < 0.01、↑↑↑↓ : P < 0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

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	雌											
	10			100			1000			3000		
投与群 (ppm)												
検査時期 (月)	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
糖											↓	
											86	
総蛋白					↑	↑↑		↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	
					105	108		105	116	108	104	
総コレステロール					↑					↑↑↑	↑↑↑	↑
					113					229	204	168
総ビリルビン										↑↑↑	↑↑↑	
										214	216	
G O T							↑↑	↑↑		↑	↑↑	
							61	64		170	178	
G P T							↓	↓		↑↑↑	↑↑↑	
							62	73		399	450	
アルカリホスファターゼ										↑↑	↑↑	
										186	307	
カリウム							↓	↓		↓		
							92	92		92		
クロール									↓	↑↑↑	↑↑↑	
									97	96	96	
カルシウム				↑			↑		↑↑↑	↑↑		↑↑
				114			116		118	115		109
LDH										↑		
										128		
ナトリウム									↑↑	↑↑		↑
									103	99		103

↑↓: P < 0.05、↑↑↑: P < 0.01、↑↑↑↑: P < 0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

1000及び3000ppm群の雄で糖の減少、総コレステロール、GOT、GPT、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、尿素窒素の増加が、雌では3000ppm群で糖、クロールの減少、総蛋白、総コレステロール、総ビリルビン、GOT、GPT、アルカリホスファターゼの増加、1000ppm群で総蛋白の増加が認められた。他に認められた変化は一貫性がなく、偶発的な変動または毒性学的に意義のない変化であると考えられた。

尿検査：投与後6、12及び24ヶ月目に各群雌雄各10匹から採尿し、以下の項目について検査した。

外観、比重、蛋白、糖、ケトン体、潜血、ビリルビン、ウロビリノーゲン、pH及び沈渣。

3000及び1000ppm群雌雄に褐色尿が多く見られ、ビリルビン及びウロビリノーゲン量の増加が認められた。

眼検査：投与開始前は全動物、投与後6、12及び24ヶ月目に各群雌雄各10匹について検査した。

投与後24ヶ月日の3000ppm群雌雄に両側性の血管狭細が認められ、雌では4匹に認められ有意であった。

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。

臓器重量；中間及び最終屠殺時の全動物の以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、精巣、
卵巣及び脳。

対照群と比較し、有意差のみられた臓器を下表に示す。

性	投与群 (ppm)	雄											
		10			100			1000			3000		
	検査時期 (月)	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
肝臓	絶対						↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
	相対		↑				111	131	128	123	158	160	141
脾臓	絶対						↑						
	相対						206	↑	↑		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
腎臓	絶対						↑				↑↑	↑↑	
	相対						106	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
心臓	絶対						↓	↓		↓	↓		
	相対						92	94		88	91		
肺	絶対						↓	↓		↓	↓		
	相対						92	92		86	92		
副腎	絶対						↑↑↑	↑↑					
	相対						88	88		↑↑↑	↑↑		
胸腺	絶対						↓			↓	↓		
	相対						85			62	64		
甲状腺	絶対												
	相対						↑			↑	↑↑	↑	
下垂体	絶対						↑↑		↓	↓	↓	↓	
	相対		↓				88		61	85	85	52	
脳	絶対									↑↑	↓		
	相対						↑↑↑	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑
精巣	絶対									↑↑↑		↑	
	相対						↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑

↑ ↓ : P < 0.05、↑↑↑ : P < 0.01、↑↑↑↑ : P < 0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

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	投与群 (ppm)	雌											
		10			100			1000			3000		
	検査時期 (月)	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
肝 臓	絶 対			↑↑↑			↑↑↑		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
	相 対			131			132		122	163	158	159	204
脾 臓	絶 対								↓		↓		
	相 対								85		92		
腎 臓	絶 対			↑			↑		↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑↑↑
	相 対			105			106		107	116	113	109	124
心 臓	絶 対						↑						
	相 対						106						
肺	絶 対												
	相 対												
副 腎	絶 対												
	相 対												
胸 腺	絶 対			↑									↓
	相 対			119									26
甲 状 腺	絶 対												
	相 対												
下 垂 体	絶 対			↑									↑
	相 対			114									274
脳	絶 対						↑						↑
	相 対						102						102
卵 巣	絶 対												
	相 対												

↑↓ : P < 0.05、↑↑↑ : P < 0.01、↑↑↑↑ : P < 0.001 (Studentのt検定)
 数値は対照群の値に対するパーセント

3000及び1000ppm群雌雄の肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。3000及び又は1000ppm群雌雄で脾臓、心臓、肺、副腎、下垂体、精巣、卵巣の絶対又は相対重量に変動が認められた。

雌の10及び100ppm群の24ヶ月目に認められた肝臓、腎臓重量の増加は一過性であり、病理組織学的にも異常が認められなかった。投与の影響とは考えられなかった。その他散見された有意差は一貫性はみられず、投与に関連したもの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；途中死亡／切迫屠殺、中間及び最終屠殺の全生存動物について剖検を行った。

3000ppm群雌雄に肝臓の暗赤色化、腎臓の緑褐色化、3000及び1000ppm群雄に肝腫大、3000ppm群雄に結節形成の増加、3000及び1000ppm群雌に顆粒腎の増加が認められた。

その他認められた病変は対照群と同等であり、投与に関連した変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器及び組織を採取し、病理組織学的に検査した。肝臓、脾臓、腎臓、心臓、肺、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、脳、気管、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸、膵臓、リンパ節、膀胱、精巢、精巢上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、子宮頸管、脊髄、坐骨神経、骨髄、涙腺、眼、骨格筋、大動脈、上皮小体、皮膚、乳腺、ハーダー腺及び肉眼的異常組織。病理組織学的データは χ^2 検定及びFisherの直接確立法を用いて統計解析を行った。

非腫瘍性病変；統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を表1に示す。

3000及び1000ppm群雌雄に肝細胞肥大、両群雄に壊死巣の増加が認められた。

1000及び100ppm群雌で胆管増生が認められたが、3000ppm群では増加せず対照群と同等であることから、投与と関連ないものと考えられた。

その他100及び10ppm群で有意差がみられたが、投与に関連した影響とは考えられなかった。

腫瘍性病変；認められた全腫瘍性病変を表2に示す。

肝臓にみられた腫瘍発生数を下表に示す。

性	雄					雌				
	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
投与群 (ppm)	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
検査動物数	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76
腺腫	5	1	4	13*	10	1	2	1	1	2
肝細胞がん				5*	12***					

*: $P < 0.05$ 、***: $P < 0.01$ (Fisherの直接確立法)

3000及び1000ppm群の雄で肝腺腫及び肝細胞がんの増加が認められた。

雌では肝腺腫の発生は対照群と同等であり、肝細胞がんは認められなかった。

その他の臓器にみられた腫瘍の発生は対照群と同様であった。

(申請者による考察：3000ppm群雌の扁平上皮癌が76匹中5匹に認められ、対照群と比べ統計学的に有意に増加した。しかしながら、その発生率は試験実施施設における背景対照データ (0~7.1%)の範囲内であり、発生部位の内訳は鼠径部3匹、頭部1匹および腹部1匹であり投与の特定の影響を示唆するものではなかった。さらに、別途行われた2つのラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験 (資料S-3-1、資料S-3-3)において皮膚の扁平上皮癌の発生頻度に投与の影響は認められていないことから、本試験で認められた扁平上皮癌の増加は投与の影響とは断定できなかった。)

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

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性	雄					雌					
投与群 (ppm)	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	
検査動物数	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	
腫瘍数	良性	94	86	85	90	90	46	38	38	31	56
	悪性	22	27	23	21	35	15	12	15	13	17
腫瘍総数	116	113	108	111	125	61	50	53	44	73	
腫瘍発生動物数 (%)	60 (79)	59 (78)	59 (78)	59 (78)	55 (72)	45 (59)	40 (53)	48 (50)	32 (42)	45 (59)	

以上の結果、雄では3000ppmでGOTの上昇、眼検査における血管狭窄、心臓重量（絶対、相対）並びに副腎重量（相対）の増加、肝臓暗色化並びに結節形成および腎臓緑褐色化の頻度増加、1000ppm以上で褐色尿、痩身、低体重、飼料効率の低下、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCH、MCV、MCHCの低下、白血球数並の上昇、糖の低値、総コレステロール、GPT、総ビリルビン、ALPの上昇、尿中のビリルビン並びにウロビリノーゲンの上昇、肝臓、腎臓、精巣重量（絶対、相対）並びに脾臓重量（相対）の増加、肝臓腫大、肝細胞肥大、肝臓壊死巣、及び肝細胞がんの発生頻度増加、雌では3000ppmで褐色尿、痩身、低体重、飼料効率の低下、MCH、MCV、MCHCの低値、白血球の増加、糖並びにクロールの低値、総コレステロール、GOT、GPT、総ビリルビン並びにALPの上昇、眼検査における血管狭窄、心臓、副腎、下垂体重量（絶対、相対）、肺、卵巣重量（相対）の増加、腎臓の緑褐色化、肝細胞肥大の発生頻度増加、1000ppm以上でヘモグロビン、ヘマトクリットの低下、総蛋白の上昇、尿中ビリルビン、ウロビリノーゲンの上昇、肝臓、腎臓重量（絶対、相対）の増加、顆粒腎の発生頻度増加が認められた。

無毒性量は雌雄とも100ppm（雄4.8mg/kg/日、雌5.9mg/kg/日）と考えられた。

また、雄の1000ppm群以上で発癌性が認められた。

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1-1. 非腫瘍性病変（最終屠殺群、計画殺動物）

—ラット—

性	投与群 (ppm)	雄					雌					
		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	
	検査動物数	59	56	62	55	55	61	57	62	62	58	
肝 臓	肝細胞肥大			3	16***	18***				4	8**	
	肝細胞萎縮			2							9**	
	肝細胞明細胞巢	2		8	19***		2		1		2	
	肝細胞好酸性細胞巢	13	7	6	7	13	12	8	0***	6	2*	
	肝細胞索解離				13***	10**					7*	
	組織球形結節	10	10	12	10	4	15	18	7	5*	10	
	小円形細胞集簇	4	1	1			10	1*	10	3	1*	
	肝壊死巣	6	6	1	14*	26***	9	2	6	0**	13	
	クッパー細胞腫大増生				11**	12***	1	2			10**	
	クッパー細胞色素沈着	3		5	29***	21***	3	2			57*	
胆管増生	44	45	46	42	15***	16	13	27*	34**	17		
脾 臓	うっ血	12	7	0***	0**	0**	6	0*	0*	0*	0*	
腎 臓	蛋白円柱			1	3	6*	3	11*	1	1		
	尿細管上皮硝子滴変性	8	3	9	2	0*	6	2	1	0*	4	
	リポフスチン沈着	50	48	47	15***	1*	24	36**	48***	42**	3***	
	色素沈着			1	38***	30***		1	1	18***	12***	
					2	24***					38***	
		+	10	10	19	16	12	16	16	39***	12	6*
		++	6	9	21**	13	6	19	10	4**	19	18
	慢性腎症	+++	18	22	7*	15	22	1	2		6	14***
	++++	11	3	5	2*	7				7*	2	
心 臓	心筋萎縮・線維化	7	13	12	4	9	16	7	5*	3**	7	
肺	泡沫細胞集簇		1	1		7*	1	1		1	5	
	間質性肺炎	7	4	4	2	5	6	3	1	2	0*	
脾 臓	脂肪化		2	1	7*	12***						
脳	白質の空胞形成	7	7	4	1	9	31	8***	6***	9***	15	
副 腎	類洞拡張	2	9*	1	4	5	32	25	9***	14**	12***	
	皮質細胞脂肪化	8	0*	4	0*	1*	9	3	3	5	3	
	髓質好塩基性細胞集簇	8	8	11	9	23***	2	2	5	6	18***	

空欄は病変認められず

* P≤0.05, ** P≤0.01, *** P<0.001 (Fisherの直接確立法)

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

表1-1. (続き) 非腫瘍性病変 (最終屠殺群、計画殺動物)

—ラット—

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
検査動物数		59	56	62	55	55	61	57	62	62	58
下垂体	色素嫌性細胞過形成	9	0**	0**	2	3	7	2	6	3	0*
骨 髄	造血亢進	1	3		1	10**	1		2		1
乳 線	導管拡張	2	3				10	15	0**	0**	3
	腺房過形成					1	10	2*	0**	0**	5
眼 球	網膜変性	1	2			1	12	2*	0***	3*	1**
ハタ腺	間質リンパ球浸潤	7	3	11	3	1	5	6	18**	16*	11
外涙腺	間質リンパ球浸潤	1		10*	4	4	4		4	2	
精 巢	間質細胞・過形成	0	4	9**	6*	10**					
子 宮	囊 胞						8	11	7	1*	14

空欄は病変認められず

* $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$ (Fisherの直接確立法)

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1-2. 非腫瘍性病変 (最終屠殺群 途中死亡動物)

—ラット—

性		雄					雌					
投与群 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	
検査動物数		17	20	14	21	21	10	19	14	14	18	
肝 臓	肝細胞萎縮	4		2	1	5	6	3	2	0*	2	
	脂肪化						8	2*	2	1*	0**	
	肝壊死巣	1	4		7	11**			1	2	5	
	胆管増生	15	14	11	10	5***	9	1**	7	3	1**	
脾 臓	ヘモジデリン沈着	9	0***	3	3	4	9	5	3	6	4	
腎 臓	リポスチン沈着	9	14	9	3*	0***	10	12	9	11	0***	
	色素沈着	+			9**	1	1			2	5	
		++		1	3	9**	20***		1		13***	
	慢性腎症	+	2	1	6	2		2	1	3	6	3
		++	4	13*	2	8	7	3	2		2	1 ^c
		+++	8	2*	2	6	9					1
		++++			1	4	4					
	end stage		1			1						
心 臓	心筋萎縮・線維化	4	4	2	4	6	5	0*		1	3	
肺	水 腫	1	3		3	3		1		7**	3	
胃	潰 瘍			2	8*	2		2	1		2	
脳	小出血	8	1**	3	2*	4	3	2	2	3	2	
副 腎	類洞拡張	6	1	1	1*	3	4	8	6	9	2	
下垂体	出 血	7	3		1*	2	8	2*	3	1*	0**	

空欄は病変認められず

* P ≤ 0.05、 ** P ≤ 0.01、 *** P ≤ 0.001 (Fisherの直接確立法)

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1-3. 非腫瘍性病変 (全動物)

—ラット—

性	雄					雌						
投与群 (ppm)	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000		
検査動物数	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76		
肝 臓	肝細胞肥大	2	1	3	16***	19***		1		4	8**	
	肝細胞明細胞巢	3		11*	20***	4	5		1	2		
	出 血	1		3	8*	2	1		1			
	肝細胞索萎縮	1	1	3	7*	13***	1			2	2	
	肝細胞索解離	3			13**	10*					7**	
	肝壊死巣	7	10	1	21**	37***	9	2	7	2	18*	
	クッパー細胞腫大増生				11***	12***	1	2			10**	
	クッパー細胞色素沈着	5	1	8	31***	27***	5	4			61***	
	胆管増生	59	59	57	52	20	25	14	34	37*	18	
腎 臓	リポフスチン沈着	59	62	56	18	1	34	48*	57***	53**	3	
	色素沈着	+		1	47***	31***	1	1	1	20***	17***	
		++		1	3	11***	44***			1	51***	
	慢性腎症	+	12	11	25*	18	12	18	17	42***	18	9
		++	10	22	23**	21*	13	22	12	4	21	28
		+++	26	24	9	21	31	1	2		6	18***
		++++	11	3	6	6	11				7	3
		end stage		1			1					
肺	出 血	1		2	3	8*	3	3		3	2	
	水 腫	2	3		3	3		1		7*	3	
	泡沫細胞集簇	1	1	1	1	8*	1	2		1	6	
	動脈中膜石灰沈着	11	11	5	14	21**	9	8	8	6	4	
	気管支肺炎	2	1		2	3		5*	2	4	1	
胃	潰 瘍			2	8**	2		2	1		2	
腸	固有層細胞浸潤	2			2	8*	4				2	
脾 臓	脂肪化		2	1	7**	12***	1			1	1	
脳	脳室拡張		6*		3	2	2	2		3	1	
副 腎	髄質好塩基性細胞集簇	9	9	14	10	27***	2	3	5	6	20***	
骨 髄	造血亢進	1	4	2	3	15***	3	1	3	1	5	
ハゲ腺	間質リンパ球浸潤	7	3	12	3	1	5	6	18**	17**	13*	
外涙腺	間質リンパ球浸潤	1		10**	4	4	4		4	2	1	
精 巣	間質細胞・過形成	3	6	9	10*	12*						
子 宮	囊 胞						8	17*	7	1	15	

空欄は病変認められず

* P ≤ 0.05, ** P ≤ 0.01, *** P ≤ 0.001 (Fisherの直接確立法)

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. 腫瘍性病変（最終屠殺群、計画殺動物）

—ラット—

性	雄					雌					
投与群 (ppm)	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	
検査動物数	59	56	62	55	55	61	57	62	62	58	
肝 臓	腺 腫	4		4	12*	8	1	2	1	1	2
	肝細胞がん				4	10***					
	嚢様胆管腫	1									
	胆管癌					1					
腎 臓	皮質腺腫	1				1					
肺	腺 腫	1									
	腺 癌							1		1	
脳・脊髄	髄膜腫		1	1							
	血管芽腫						1				
	稀突起膠細胞腫	1					1				
	シュワン細胞腫										
膵 臓	ラ氏島腺腫	1	3	1	1	1		1			
	ラ氏島腺癌			2	1	1				1	
	外分泌細胞腫			1	1	1					
下垂体	色素嫌性細胞腫	6	8	9	2	0*	13	12	13	8	18
甲状腺	C-細胞癌	6	8	5	4	4	4	3	2	2	1
	濾胞腺腫				1						
	濾胞腺癌		1	1		1					
副 腎	髄質クロム親性細胞腫	4	5	3	3	8	1	2	2	1	2
	皮質腺腫										
	皮質腺癌		1			1		1			
上皮小体	神経芽細胞腫					1					
	主細胞腫		1	1							
盲 腸	腺 癌			1							
	平滑筋腫						2				
腹 腔	中皮腫	1	1	1	2	2					
口 腔	乳頭腫									1	
舌	乳頭腫										
胃	未分化細胞腫										
精 巢	間細胞腫	42	38	42	37	35					
子 宮	内膜ポリープ						14	13	15	12	17
	平滑筋腫							1			
	線維腺腫										1
	腺癌										1
	頸管癌										

空欄は病変認められず

*: $P \leq 0.05$, ***: $P \leq 0.01$ (Fisherの直接確立法)

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. (続き) 腫瘍性病変 (最終屠殺群、計画殺動物)

—ラット—

性		雄					雌								
投与群 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000				
検査動物数		59	56	62	55	55	61	57	62	62	58				
臈	腺腫	/					1								
	混合癌														
卵 巣	顆粒膜細胞腫														1
	ルテイン細胞腫														1
膀 胱	扁平上皮腫											1			
	乳頭腫												1		
	移行上皮癌													1	
内 耳	腺癌														
皮 膚	基底膜細胞腫												1		
皮下及び 筋肉 (乳腺を 含む)	腺腫													1	4
	線維腺腫	3		1											
	線維腫	3	3	2	2	3			1	1					
	腺癌	2					1		1						
	線維腺癌														
	線維肉腫														
	上皮腫		1												
	血管腫														
	皮脂腺腫														
	扁平上皮癌			2						2					
	脂肪腫			1											
	棘細胞癌				1	1				3	1				
	脂肪肉腫					1									
	平滑筋肉腫					1									
横紋筋肉腫															
骨	骨肉腫			1											
転移性 腫 瘍	下垂体色素嫌性細胞 腺癌	1													
	細網細胞肉腫	1													
	腺癌														
	気管支-上皮癌														
	甲状腺C-細胞癌						1								
	骨肉腫								1						
	平滑筋肉腫									1					
	リンパ肉腫														
下垂体腺癌															
白血病	非定型の単核性白血病	2	3	3	1	3	1	1	3	1	1				
	リンパ性白血病														
	顆粒球性白血病		1												

空欄は病変認められず

P < 0.05 (Fisherの直接確立法)

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. 腫瘍性病変（最終屠殺群、途中死亡動物）

—ラット—

性	雄					雌				
投与群 (ppm)	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000
検査動物数	17	20	14	21	21	15	19	14	14	18
肝 臓	腺 腫	1	1		1	2				
	肝細胞がん				1	1				
	嚢様胆管腫									
	胆管癌									
腎 臓	皮質腺腫									
肺	腺 腫									
	腺 癌									
脳・脊髄	髄膜腫			1		1				
	血管芽腫									
	稀突起膠細胞腫	1		1	1					
	シュワン細胞腫			1			1			
	神経膠芽細胞腫									1
膵 臓	ラ氏島腺腫			1						
	ラ氏島腺癌									
	外分泌細胞腫									
下垂体	色素嫌性細胞腫	6	4	4	6	1*	6	5	1	5
甲状腺	C-細胞癌	5	1	1	0*	2		1		
	濾胞腺腫									
	濾胞腺癌									
副 腎	髄質クロム親性細胞腫		1		1	2				
	皮質腺腫					1				
	皮質腺癌				1					
	神経芽細胞腫					1				
上皮小体	主細胞腫									
盲 腸	腺 癌	1	1							
	平滑筋腫									
腹 腔	中皮腫				3	1				
口 腔	乳頭腫									
舌	乳頭腫									1
胃	未分化細胞腫						1			
精 巢	間細胞腫	13	15	9	16	17				
子 宮	内膜ポリープ						2	1		1
	平滑筋腫							1		1
	線維腺腫									
	腺癌									
	頸管癌									2

空欄は病変認められず

*: $P \leq 0.05$, ***: $P \leq 0.01$ (Fisherの直接確立法)

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. (続き) 腫瘍性病変 (最終屠殺群、途中死亡動物)

—ラット—

性		雄					雌								
投与群 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000				
検査動物数		17	20	14	21	21	15	19	14	14	18				
腔	腺腫	/													
	混合癌														
卵 巢	顆粒膜細胞腫											1			
	ルテイン細胞腫											1			
膀 胱	扁平上皮腫														
	乳頭腫														
	移行上皮癌														1
内 耳	腺癌														1
皮 膚	基底膜細胞腫										1				
皮下及び 筋肉 (乳腺を 含む)	腺腫										1				
	線維腺腫							1	2	1					
	線維腫	3	4		1			1	1						
	腺癌														
	線維腺癌						1		1						
	線維肉腫				1			1							
	上皮腫														
	血管腫	1													
	皮脂腺腫					1									
	扁平上皮癌		1	1	3			3		1	2				
	脂肪腫														
	棘細胞癌						1		1						
	脂肪肉腫														
	平滑筋肉腫		1												
横紋筋肉腫			1		1										
骨	骨肉腫														
転移性 腫 瘍	下垂体色素嫌性細胞 腺癌														
	細網細胞肉腫		2		1	1	1								
	腺癌				1										
	気管支—上皮癌					1									
	甲状腺C-細胞癌														
	骨肉腫														
	平滑筋肉腫								1						
	リンパ肉腫						1								
下垂体腺癌									1						
白血病	非定型的単核性白血病	3	7	5	2	4	3	3	3	1	2				
	リンパ性白血病			1		1			1						
	顆粒球性白血病									1					

空欄は病変認められず

P ≤ 0.05 (Fisherの直接確立法)

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. 腫瘍性病変（最終屠殺群、全動物）

—ラット—

性	雄					雌					
投与群 (ppm)	0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000	
検査動物数	76	76	76	76	76	76	76	76	76	76	
肝 臓	腺 腫	5	1	4	13*	10	1	2	1	1	2
	肝細胞がん				5*	12***					
	嚢様胆管腫	1									
	胆管癌					1					
腎 臓	皮質腺腫	1				1	1				
肺	腺 腫	1									
	腺 癌							1		1	
脳・脊髄	髄膜腫		1	2		1					
	血管芽腫						1				
	稀突起膠細胞腫	2		1	1		1				
	シュワン細胞腫			1			1				
	神経膠芽細胞腫									1	
腺 臓	ラ氏島腺腫	1	3	2	1	1			1		
	ラ氏島腺癌	1		2	1	1				1	
	外分泌細胞腫			1	1	1					
下垂体	色素嫌性細胞腫	12	12	13	8	1	19	17	14	13	20
甲状腺	C-細胞癌	11	9	6	4	6	4	3	3	2	1
	濾胞腺腫				1						
	濾胞腺癌		1	1		1					
副 腎	髄質クロム親性細胞腫	4	6	3	4	10	1	2	2	1	2
	皮質腺腫					1					
	皮質腺癌		1		1	1			1		
	神経芽細胞腫					2					
上皮小体	主細胞腫		1	1							
盲 腸	腺 癌	1	1	1							
	平滑筋腫						2				
腹 腔	中皮腫	1	1	1	5	3					
口 腔	乳頭腫									1	
舌	乳頭腫									1	
胃	未分化細胞腫						1				
精 巢	間細胞腫	55	53	51	53	52					
子 宮	内膜ポリープ						16	14	15	13	18
	平滑筋腫							2			1
	線維腺腫										1
	腺癌										1
	頸管癌										2

空欄は病変認められず

*: $P \leq 0.05$, ***: $P \leq 0.01$ (Fisherの直接確立法)

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. (続き) 腫瘍性病変 (最終屠殺群、全動物)

—ラット—

性		雄					雌								
投与群 (ppm)		0	10	100	1000	3000	0	10	100	1000	3000				
検査動物数		76	76	76	76	76	76	76	76	76	76				
腔	腺腫	/					1								
	混合癌						1								
卵 巢	顆粒膜細胞腫						1								1
	ルテイン細胞腫														1
膀 胱	扁平上皮腫											1			
	乳頭腫												1		
	移行上皮癌													1	1
内 耳	腺癌														1
皮 膚	基底膜細胞腫										1		1		
皮下及び 筋肉 (乳腺を 含む)	腺腫						1				1		1		4
	線維腺腫	3		1				1	2	1					
	線維腫	6	7	2	3	3		2	1	1					
	腺癌	2					1		1						
	線維腺癌						1		1						
	線維肉腫				1			1							
	上皮腫		1												
	血管腫	1													
	皮脂腺腫					1									
	扁平上皮癌		1	3	3			3		1	5*				
	脂肪腫			1											
	棘細胞癌				1	1	1		1	3	1				
	脂肪肉腫					1									
	平滑筋肉腫		1			1									
横紋筋肉腫			1		1										
骨	骨肉腫			1											
転移性 腫 瘍	下垂体色素嫌性細胞 腺癌	1													
	細網細胞肉腫	1	2		1	1	1								
	腺癌				1										
	気管支—上皮癌					1									
	甲状腺C-細胞癌						1								
	骨肉腫								1						
	平滑筋肉腫								1	1					
	リンパ肉腫						1								
下垂体腺癌									1						
白血病	非定型的単核性白血病	5	10	8	3	7	4	4	6	2	3				
	リンパ性白血病			1		1			1						
	顆粒球性白血病		1							1					

空欄は病変認められず

P ≤ 0.05 (Fisherの直接確立法)

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。

ラットを用いた混餌投与による慢性毒性/発癌性併合試験 (資料No.S-3-3)

試験機関:

[GLP]

報告書作成年: 1986年

検体純度:

試験動物: Wistar系ラット、1群雌雄各80匹、投与開始時約5週齢

入荷時体重: 雄50~70g、雌60~85g

投与後26、52及び78週目に各群雌雄各8匹を中間屠殺した。

試験期間: 24ヶ月間 (雄: 1982年11月16日~1984年11月14日)

(雌: 1982年11月24日~1984年11月22日)

試験方法: 検体を飼料に0、3、10、100及び1000ppmの濃度になるよう混合し自由摂取させた。検体混合飼料は1週間に1~2回調製した。

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。

投与に関連した中毒症状及び死亡は認められなかった。

以下に投与終了時における死亡率 (%) を示す。

投与群 (ppm)	0	3	10	100	1000
雄	54	54	57	63	54
雌	75	57	66	66	67

体重変化; 投与開始後26週間は毎週1回、その後は隔週に測定した。

下表に最終体重 (g) を示す。

投与群 (ppm)	0	3	10	100	1000
雄	653	637	688	675	625
雌	530	515	482	580	483

1000ppm群の雄は最終体重に有意差は認められないものの、期間中有意な体重減少を示した。1000ppm群雌及びその他の群では投与による影響はみられなかった。

摂餌量及び飼料効率; 各群雌雄各20匹の摂餌量を毎週測定し、飼料効率を算出した。

下表に平均摂餌量 (g) を示す。

投与群 (ppm)	0	3	10	100	1000
雄	20.2	20.0	21.0	20.1	20.1
雌	17.0	16.8	17.0	17.1	16.8

雌雄とも摂餌量は対照群と同等であった。飼料効率は1000ppm群雌に減少傾向がみられた。

飲水量; 上記動物について飲水量を毎日測定した。

一部の投与群で有意差がみられたが、総飲水量において変化は認められなかった。

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

検体摂取量；摂餌量、飼料中濃度及び体重から算出した1日当りの平均検体摂取量 (mg/kg/日) は下表の通りであった。

投与群 (ppm)	3	10	100	1000
雄	0.106	0.36	3.5	39
雌	0.131	0.44	4.2	44

血液学的検査；投与後26、52及び78週目に各群雌雄各8匹、最終屠殺では各群雌雄各10匹の後大静脈から採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板、白血球数、網赤血球及び白血球百分率。対照群と比較し有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄															
	3				10				100				1000			
投与群 (ppm)																
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
血小板							↑						↑			
ヘモグロビン	↓												↓			
ヘマトクリット	↓												↓			
MCH													↓			
MCV													↓		↓	↓
MCHC							↑				↑					
赤血球	↓															
白血球							↑						↑		↑	
リンパ球							↑	↑					↑		↑	

性	雌															
	3				10				100				1000			
投与群 (ppm)																
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
血小板											↑		↑		↑	
MCH							↑									
MCV							↑									
MCHC																↑
赤血球											↓					
リンパ球							↑								↑	

↑ ↓ : P<0.05、↓ ↓ ↓ : P<0.01、↓ ↓ ↓ ↓ : P<0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

1000ppm群の雄で26週目にヘモグロビン、ヘマトクリット、MCH、MCVが減少し、MCH及びMCVは78及び104週目にも減少が認められた。

1000ppm群雄の26、52週目に白血球及びリンパ球の増加がみられた。

1000ppm群雌では78週目にリンパ球増加が認められた。

塗抹標本観察では1000ppm群雄の26週目以降で赤血球形態異常が認められた。

その他の群で有意差が散見されたが、いずれも一貫性がなく、投与による影響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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

血液生化学検査：投与後26、52及び78週目に各群雌雄各8匹、最終屠殺では各群雌雄各10匹から採血し、以下の項目について検査した。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G比、アルカリホスファターゼ(ALP)、尿素窒素、糖、総コレステロール、乳酸脱水素酵素(LDH)、GOT、GPT、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGTP)、総/直接ビリルビン、カルシウム、ナトリウム及びカリウム
 対照群と比較し有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄																
	投与群 (ppm)	3				10				100				1000			
		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
アルブミン		↑ 106															
グロブリン								↑ 107									
A/G比		↑ 108															
G P T													↑↑↑ 746				
G O T		↓ 71											↑↑ 251				
総コレステロール													↑↑ 139				
総ビリルビン											↑ 155		↑ 129				
直接ビリルビン											↑ 180		↑ 125		↑ 180		
糖											↓ 92		↓ 89				
ナトリウム																↑↑ 99	
カリウム								↑↑ 110								↑ 112	
アルカリホスファターゼ						↓ 80							↑↑↑ 345				
LDH													↑ 163	↑ 171			

性	雌																
	投与群 (ppm)	3				10				100				1000			
		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
アルブミン												↓ 93					
G P T																↓ 51	
G O T													↓ 39	↓ 40		↓ 46	
総蛋白		↓ 96									↓↓↓ 94						
総ビリルビン											↓ 83						
直接ビリルビン											↓ 67						
カルシウム	↓ 95										↓ 98				↑↑↑ 104		
アルカリホスファターゼ																↑↑ 49	
LDH													↓ 22			↓	

↑↓ : P < 0.05、↑↑↑ : P < 0.01、↑↑↑↑ : P < 0.001 (Studentのt検定)
 数値は対照群の値に対するパーセント

1000ppm群雌にLDH、アルカリホスファターゼ、GOT、GPT、総ビリルビン、直接ビリルビン、総コレステロールが有意に増加した。

その他の群及び雌でみられた有意差は、貫性がなく、投与の影響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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

尿検査；投与後26、52及び78週目に各群雌雄各8匹、最終屠殺では各群雌雄各10匹から採尿し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、比重及び外観、1000ppm群雄に褐色尿、ウロビリノーゲンの増加が認められた。

その他の群及び雌には異常は認められなかった。

臓器重量；中間及び最終屠殺時の全動物の以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣及び卵巣。

対照群と比較し、有意差のみられた臓器を下表に示す。

性		雄															
		3				10				100				1000			
投与群 (ppm)																	
検査時期 (週)		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
脳	絶対		↑								↑						
	相対		105								106						
下垂体	絶対				↑												
	相対				114												
甲状腺	絶対										↑↑↑				↑	↑	
	相対						120				138				120	120	
心臓	絶対										↑↑↑				↑↑↑	↑↑	
	相対						118				136				133	129	
肝臓	絶対													↑↑	↑	↑	↑
	相対													108	115	118	138
腎臓	絶対								↑						↑	↑	↑
	相対								109						128	132	151
脾臓	絶対													↑	↑	↑	↑
	相対						↑						↓	86	113		
精巣	絶対																↑
	相対																109

↑↓：P < 0.05、↑↑、↓↓：P < 0.01、↑↑↑、↓↓↓：P < 0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

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ワロップサイエンス株式会社にある。

性	投与群 (ppm)	雌															
		3				10				100				1000			
検査時期 (週)		26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
心臓	絶対											↑					
	相対											123					
肝臓	絶対													↑↑			↑
	相対													120			132
腎臓	絶対													↑			
	相対													114			
脾臓	絶対																
	相対											↓				↓	
副腎	絶対																
	相対															↓	83

↑ ↓ : P < 0.05、↑↑ ↓↓ : P < 0.01、↑↑↑ ↓↓↓ : P < 0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

1000ppm群雌雄に肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加、腎臓の絶対及び又は相対重量の有意な増加が認められた。1000ppm群雄の脳及び精巣における相対重量の増加は体重低下によるものと考えられた。

甲状腺の絶対及び相対重量の増加が雄の10及び100ppm群の52週目、1000ppm群の52及び78週目に認められたが一過性であり、また投与量との相関がみられないことから、投与の影響は考えにくかった。(注)

肉眼的病理検査；死亡／切迫屠殺、中間及び最終屠殺の全動物について剖検を行った。

肝臓、腎臓及び甲状腺に認められた主な病変を下表に示す。

性	投与群 (ppm)	雄					雌				
		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
肝臓	暗色化					32***		1	1	2	13***
	腫大	8	8	9	8	24**	2	7	6	15***	23***
	結節	1	2		4	8*					
腎臓	暗色化		1	2	2	38***				1	9**
甲状腺	腫大	7	4	5	4	2	6	5	3	6	7

* : P < 0.05 ** : P < 0.01 *** : P < 0.001 (Fisherの直接法)

1000ppm群雌雄の肝腫大及び暗色化がみられ、同群雄では結節の増加が認められた。また同群雌雄腎臓の暗色化が認められた。雌の100ppm群の肝腫大に有意差が認められたが、臓器重量及び組織学的検査で変化を認めなかったことから、投与の関連性はないと考えられた。その他に認められた所見は対照群と同等であり、投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

申請者注：1000ppm群雌に認められた甲状腺重量の増加は検体投与の影響と考える。

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。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器及び組織を採取し、病理組織学的に検査した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、脊髄、末梢神経、上皮小体、骨、骨髄、リンパ節、大動脈、舌、唾液腺、食道、胃、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、頭部、気管、肺、膀胱、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、子宮、眼球及び付属腺、骨格筋、皮膚、乳腺及び肉眼的異常部位。

病理組織学的データはFisherの直接法を用いて統計解析を行った。

非腫瘍性病変；認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

1000ppm群雌雄の肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、星細胞褐色色素(シュモール染色によりリボフスチンと同定)沈着が認められた。100ppm群雄にも小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

1000ppm群雌雄の腎尿細管に褐色色素沈着の増加が認められた。その他の組織に認められた病変は対照群にも認められた変化であった。

腫瘍性病変；認められた全ての腫瘍病変を表2に示す。

肝臓にみられた腫瘍発生数を下表に示す。

性	雄					雌					
	0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
投与群 (ppm)	0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
肝腫瘍	結節性増殖巣	0	1	1	5*	7**	1	1	1	1	1
	肝細胞癌	1	0	0	0	5	0	0	0	0	2
	計	1	1	1	5	12*	1	1	1	1	3

*: P < 0.05 ** : P < 0.01 *** : P < 0.001 (Fisherの直接法)

1000及び100ppm群雄に肝腫瘍の有意な増加が認められた。1000ppm群雄に肝細胞癌が有意ではないが、増加傾向がみられた。

雄の10及び3ppm群並びに雌では対照群と同等で、投与による影響は認められなかった。

その他の臓器にみられた腫瘍の発生は対照群と同様であった。

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性	雄					雌					
	0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
投与群 (ppm)	0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
腫瘍数	良性	83	86	88	93	88	124	97	123	129	104
	悪性	9	11	7	6	14	5	12	12	12	9
腫瘍総数	92	97	95	99	102	129	109	135	141	113	
腫瘍発生動物数 (%)	59 (74)	57 (71)	61 (76)	62 (78)	58 (73)	62 (78)	56 (70)	63 (79)	63 (79)	64 (80)	

以上の結果、1000ppm群雄に体重増加抑制、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCH、MCVの減少、LDH、GOT、GPT等の増加及び甲状腺重量の増加がみられ、同群雌雄で肝臓及び腎臓の絶対及び相対重量の増加、肝腫大がみられ、病理組織学的に1000ppm群雌雄、100ppm群雄に小葉中心性肝細胞肥大、1000ppm群雌雄に腎尿細管褐色色素沈着の増加が認められたことから、無毒性量は、雄10ppm (0.36mg/kg/日)、雌100ppm (4.2mg/kg/日) と判断された。

また、1000ppm群の雄で肝細胞癌の増加、1000及び100ppm群の雄に結節性増殖巣の増加が認められ、雄ラットの肝臓に対し発癌性が認められた。

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. 非腫瘍性病変

ラット

検査時期	性	雄					雌					
		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
	投与群 (ppm)	0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
26週目中間屠殺	心臓	心筋炎		1								
	脾臓	褐色色素沈着						1	2	2		
	肺	泡沫細胞集簇								1		
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大					8***				5*	
		星細胞褐色色素沈着					8***				1	
	腎臓	尿細管褐色色素沈着	2	4	1	2	8***					
		石灰沈着					1		1	1	3	
		腎盂炎							1		1	
	口唇	毛嚢炎	1					1	1			1
		膿瘍					1		1	1	1	
精巣	精細管萎縮	1				1						
前立腺	前立腺炎		1	1								
52週目中間屠殺	心臓	心筋炎	1									
		動脈炎						1				
	脾臓	褐色色素沈着		3	2	2		6	7	5	5	4
		髓外造血	1		1			2	1		1	
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大				1	8***	1		1	3	7**
		星細胞褐色色素沈着					7***					
	腎臓	慢性腎症	2	1	2	1	1	1		2		2
		尿細管褐色色素沈着					8***					2
		石灰沈着								1	2	1
	口唇	毛嚢炎				1			3	2	2	1
膿瘍											1	
精巣	精細管萎縮			1								
前立腺	前立腺炎			1								
甲状腺	C細胞過形成	2		2	1	1	2			2	1	
78週目中間屠殺	心臓	線維化			1	2	2					
		心筋炎		2			1		1			
	脾臓	褐色色素沈着	3	2	2	3		5	3	4	2	4
		髓外造血	3	1	2				2	1	1	
		細網細胞過形成					1					
	胃	粘膜上皮過形成				1	1					
		びらん/潰瘍				1						
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大				2	7***		1		2	6**
		星細胞褐色色素沈着					4*	2	1	3		5
		胆管増生	4	2	3	4	0	2	2	3	2	4
腎臓	慢性腎症	4	1	4	5	4	1	3	2	2	4	
	尿細管褐色色素沈着					6**	1		1	3	3	
口唇	毛嚢炎	1					2	3		2	1	
	膿瘍					1	1				1	
精巣	精細管萎縮			1								
前立腺	前立腺炎	3	2	1	3							
甲状腺	C細胞過形成		2	1	3		1	1	1		4	

空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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 (続き)

—ラット—

検査 時期	性	雄					雌					
	投与群 (ppm)	0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
	検査動物数	30	30	32	35	30	42	32	37	37	29	
死亡・ 切迫 屠殺	心臓	線維化	6	8	5	9	6	4	7	6	3	2
		心筋炎		2	1	1		2	1		1	1
	脾臓	細網細胞過形成		2	2	2						
		褐色色素沈着	6	6	8	7	10	22	21	15	13	23
		髓外造血	8	6	5	5	2	8	7	11	11	4
	肺	水腫	2	2	6	6	5	7	5	7	3	4
	胃	粘膜上皮過形成	8	7	18*	12	11	13	5	10	7	15
		びらん/潰瘍	8	7	12	11	9	7	4	8	6	10
	肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	1	2	1	4	13***	2			4	9*
		星細胞褐色色素沈着				1	10***	2		1	1	11**
		胆管増生	16	10	13	17	8	11	5	11	10	9
	腎臓	慢性腎症	9	10	13	13	13	2	2	7	7	13***
		尿細管褐色色素沈着	1				13***	4	4	5	6	9
		硝子滴変性	3	2	2	6	3		2	2	5**	1
	口唇	毛嚢炎	2	1	3	3	3	7	2	3	5	3
		膿瘍	4	3	2	4	7	5	3	10	10	10
精巣	精細管萎縮	4	6	5	6	5	/					
前立腺	前立腺炎	15	10	13	12	14						
甲状腺	C細胞過形成	3	7	6	8	6						2

空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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 (続き)

—ラット—

検査	性	雄					雌					
	投与群 (ppm)	0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
時期	検査動物数	26	26	24	21	26	14	24	19	19	17	
最 終 屠 殺	心 臓	線維化	11	15	8	9	16	2	5	5	6	3
		心筋炎			1				1			
		動脈炎			1							
	脾 臓	褐色色素沈着	3	8	8	5	5	5	13	10	5	11
		髓外造血		2		1	3	2	6	6	9	3
	肺	泡沫細胞集簇	7	8	4	3	11	1				3
		動脈壁鈣質化	4	4	3	3	9	1	1	1	1	1
	胃	粘膜上皮過形成		3		1	1	1	6	3	2	1
		びらん/潰瘍	1	3		1			1	1	1	2
	肝 臓	小葉中心性肝細胞肥大				1	16***		1			6*
		好酸性細胞集	5	9	7	8	13*	3	7	5	8	4
		星細胞褐色色素沈着					6*					
		胆管増生	17	11	14	13	5	5	6	9	3	4
	腎 臓	慢性腎症	13	16	14	17*	19	7	11	4	5	6
		尿細管褐色色素沈着					15***	1	1	2	4	6
	口 唇	毛嚢炎	1		1	2	1	3	4	2	2	3
		膿瘍	1	1	1	2	2		2	4	4	3
	精 巣	精細管萎縮	5		2	6	2					
	前立腺	前立腺炎	1	4	4	4	1					
甲状腺	C細胞過形成	4	1	6	3	5	3	4	5	3	5	

空欄は病変認められず

*: P < 0.05、**: P < 0.01、***: P < 0.001 (Fisherの検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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 (続き)

—ラット—

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
時期	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
全 動 物	心 臓	線維化	17	23	14	20	24	6	12	11	9	5
		心筋炎	1	5	2	1	1	2	3		1	1
		動脈炎			1				1			
	脾 臓	細網細胞過形成		2	2	2	1		1			
		褐色色素沈着	12	19	20	17	15	38	45	36	27	42
		髓外造血	12	9	8	6	5	12	16	18	22*	7
	肺	水腫	2	2	6	6	5	7	7	7	3	4
		泡沫細胞集簇	10	11	12	4	16	3		2	2	4
		動脈硬鈣質化	11	5	5	14	17	5	2	4	2	2
	胃	粘膜上皮過形成	8	10	18*	14	13	14	11	13	9	16
		びらん/潰瘍	9	10	12	13	9	7	5	9	7	12
	肝 臓	小葉中心性肝細胞肥大	1	2	1	8*	52***	3	2	1	9	33***
		好酸性細胞巢	9	14	14	9	18*	12	10	8	14	9
		星細胞褐色色素沈着				1	35***	4	1	4	1	17**
		胆管増生	38	24	33	34	14	19	13	24	16	18
	腎 臓	慢性腎症	28	28	33	36	37	11	16	15	14	25**
		尿細管褐色色素沈着	3	4	1	2	50***	6	5	8	13	20**
		硝子滴変性	3	5	3	6	3	1	6	2	6	1
		石灰沈着		2		3	4	7	2	3	7	4
		腎盂炎	4	7	6	9	3	7	3	4	4	4
口 唇	毛嚢炎	5	1	4	6	4	13	13	7	11	9	
	膿瘍	5	4	3	6	11	6	6	15*	15*	15*	
精 巣	精細管萎縮	10	6	9	12	8						
前立腺	前立腺炎	19	17	20	19	15						
甲状腺	C細胞過形成	9	10	15	15	12						8

空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fischerの検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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

— ラット —

検査	性	雄					雌					
		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
時期	投与群 (ppm)	0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	
26週 屠殺	下垂体	腺腫		1								
52週 屠殺	肺	腺癌 M			1							
	子宮	子宮内膜ポリープ						1		2		
	下垂体	腺腫	1		1	2	1	2	2			
	甲状腺	C細胞腺腫					1					
	副腎	褐色細胞腫			1							
	乳腺	線維腺腫					1					
78週 屠殺	肺	腺腫							1			
		脊索腫 M		1								
	肝臓	腫瘍性結節				1	1					
		肝細胞癌 M					1					
	腎臓	腺腫								1		
	膀胱	乳頭腫	1				1					
	精巣	間質細胞腫			1							
	子宮	子宮内膜ポリープ						1		2		
	膣	平滑筋肉腫 M									1	
	下垂体	腺腫	4	6	5	8*	2	4	6	3	5	6
屠殺	甲状腺	C細胞腺腫	2			1		2	2	3		
	副腎	皮質腺腫			1							
		褐色細胞腫			1			1				
	脳	骨髄膜腫							1			
	乳腺	腺腫				1					1	1
		線維腺腫						2			2	
		腺癌 M								1	1	
	皮膚	乳頭腫					1					
		線維腺腫				1						
		シユロン鞘腫									1	
毛嚢上皮腫					1							

M: 悪性腫瘍 空欄は病変認められず

*: P < 0.05、 **: P < 0.01、 ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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 (続き)

— ラット —

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
	検査動物数		30	30	32	35	30	42	32	37	37	39
死亡・ 迫切 屠殺	全般	組織球腫 M	1	1								
		骨髄性白血病 M			1	1		1		1	1	
		悪性リンパ腫 M			1	3						
	心臓	シュワン鞘腫			1							
		胸腺 中皮腫				1						
	脾臓	血管腫				1				1		
		血管肉腫 M					1		1			
	肺	腺腫		1								
	胃	乳頭腫		1	1					1		
	肝臓	腫瘍性結節				1	1	1				
		肝細胞癌 M	1				1					
	大腸	平滑筋肉腫 M							1			
	膵臓	島細胞腺腫		1		3	1					
		腺腫			1			1				
		脂肪腫						1			1	
	膀胱	脂肪肉腫 M	1									
		乳頭腫	1	1								
	移行上皮癌 M	移行上皮癌 M										1
		精巣 間質細胞腫			1							
	中皮腫	中皮腫	1	1								
		精囊 組織球腫 M		1								
	卵巣	囊腺腫										1
		子宮 子宮内膜ポリープ									1	4
		平滑筋腫								1	1	
	平滑筋肉腫 M							2	2			
	下垂体	腺腫 M	21	24	25	27	25	35	24	30	32	34
	甲状腺	濾胞腺腫		1								
		乳頭腺腫		1		1		1		1		1
C細胞腺腫		3	6	7	8	4	6	4	5	4	7	
C細胞腺癌 M											1	
副腎	褐色細胞腫	6	1				1	1	1		1	
	脂肪腫		1									
	悪性褐色細胞腫 M								1			
脳	神経膠腫				1							
	上衣細胞腫			1								
	髄膜腫		2						1			
	顆粒細胞腫	1										
乳腺	腺腫	1					5	3	4	6*	2	
	線維腺腫		1	1		1	13	4	13	10	8	
	腺癌 M			1			1	3	3	5	1	

M: 悪性腫瘍

空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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 (続き)

— ラット —

検査 時期	性		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
検査動物数			30	30	32	35	30	42	32	37	37	39	
死亡・ 切迫 屠殺	皮膚	乳腺腫			1								
		線維腫	1	1	1	1		2	1	1	1		
		脂肪腫					1						1
		血管腫			1		1						
		シュワン鞘腫	1			2	1						
		扁平上皮癌 M	3	1	1				1				
		基底細胞癌 M					1						
		悪性血管外被細胞腫M		1									
		平滑筋肉腫 M			2						1		
		皮脂腺腫							1				
		線維肉腫 M										2	
		角化棘細胞腫									1		1

M: 悪性腫瘍 空欄は病変認められず

*: P < 0.05、 **: P < 0.01、 ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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 (続き)

— ラット —

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
検査動物数			26	26	24	21	26	14	24	19	19	17
最 終	全 般	悪性リンパ腫 M								1		
	心 臓	シュワン鞘腫	1								1	
	胸 腺	悪性リンパ腫 M				1	1					
	脾 臓	血管腫	1				1					
		血管外皮細胞腫			1							
	肺	腺腫	2	1	1		4	3				
		腺癌 M	1								1	
	胃	扁平上皮癌 M					1					
	肝 臓	腫瘍性結節		1	1	3	5		1	1	1	1
		肝細胞癌 M					3					2
膵 臓	腺房腺腫	1	1		1			1	2	1		
	島細胞腺腫	1	1		3	2	3	2	3	4	2	
腎 臓	島細胞腺癌 M		1									
	脂肪肉腫 M		1									
膀 胱	血管腫								1			
	乳頭腫		1									
精 巢	平滑筋腫										1	
	間質細胞腫	1	1	2		1						
卵 巢	腺腫								1			
	顆粒膜細胞腫 M										1	
子 宮	子宮内膜ポリープ						3	1		2	1	
殺	下 垂 体	腺腫 M	23	16*	17	12*	18	11	18	16	18	13
	甲 状 腺	乳頭腺腫							1			1
		濾胞腺腫				1						
		C細胞腺腫	6	5	7	4	5	4	5	9	8	4
		乳頭腺癌 M	1	1								
	副 腎	濾胞腺癌 M								1		
		皮質腺腫		1		1	2	2	2			2
		褐色細胞腫	1	3	2	1	3	1	1			
	上 皮 小 体	皮質腺癌 M							1			
		腺腫								1		
脳	神経膠腫		1									
	腺腫			1	1		2	4	10*	9	5	
乳 腺	線維腺腫			1	1		7	12	7	7	6	
	腺癌 M						1	2	2	1	3	
	腺腫											
皮 膚	乳頭腫	1	1			2						
	線維腺腫	1	1	1		1	2	1	1	2		
	皮脂腺腫				1	1						
	平滑筋腫		1									
	扁平上皮癌 M	1										
	角化棘細胞腫						1				1	
基底細胞癌 M					1							

M: 悪性腫瘍 空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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 (続き)

— ラット —

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
検査動物数			80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
全 動 物	全 般	組織球腫 M	1	1								
		骨髓性白血病 M			1	1		1		1	1	
		悪性リンパ腫 M			1	3				1		
	心 臓	シュワン鞘腫	1		1						1	
		胸 腺				1						
	脾 臓	中皮腫				1	1					
		悪性リンパ腫 M				1	1					
		血管腫	1			1	1			1		
	肺	血管外皮細胞腫			1							
		血管肉腫 M					1		1			
		腺腫	2	2	1		4	3		1		
	胃	腺癌 M	1			1					1	
		脊索腫 M		1								
	肝 臓	乳頭腫		1	1					1		
		扁平上皮癌 M					1					
	肝 臓	腫瘍性結節		1	1	5*	7**	1	1	1	1	1
		肝細胞癌 M	1				5					2
	大 腸	平滑筋肉腫 M							1			
	膵 臓	平滑筋肉腫										
		腺房腺腫	1	1		1			1	2	1	
島細胞腺腫		1	2		6	3	3	2	3	4	2	
腎 臓	島細胞腺癌 M		1									
	腺腫			1			1			1		
	脂肪肉腫 M	1	1									
膀 胱	脂肪腫						1			1		
	血管腫								1			
	乳頭腫	2	2			1	2					
精 巢	平滑筋腫										1	
	移行上皮癌 M									1		
	間質細胞腫	1	1	4		1						
精 囊	中皮腫	1	1									
	組織球腫 M		1									
	顆粒膜細胞腫										1	
卵 巣	腺腫								1			
	囊腺腫									1		
	子宮内膜ポリープ						6	2	4	6	4	
子 宮	平滑筋腫							1	1			
	平滑筋肉腫 M						2	2				
	平滑筋肉腫 M										1	
下 垂 体	平滑筋肉腫 M										1	
下 垂 体	腺腫 M	49	46	49	49	46	52	48	51	57	53	

M: 悪性腫瘍

空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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 (続き)

— ラット —

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
	検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
全 動 物	甲 状 腺	乳頭腺腫		1		1		1	1	1		2
		濾胞腺腫		1		1						
		C細胞腺腫	11	11	14	13	9	11	11	16	15	11
		乳頭腺癌 M	1	1								
		濾胞腺癌 M								1		
		C細胞腺癌 M										1
	副 腎	皮質腺腫		1	1	1	2	2	2			2
		褐色細胞腫	7	4	3	2	4	3	2		1	1
		脂肪腫		1								
		皮質腺癌 M							1			
		悪性褐色細胞腫 M								1		
	上 皮 小 体	腺腫								1		
		脳	神経膠腫		1		1					
			上衣細胞腫			1						
			髄膜腫		2	1					1	
	顆粒細胞腫		1									
	乳 腺	腺腫	1		1	2		7	7	14	16*	8
		線維腺腫		1	2	1	1	23	16	2	19	14
		腺癌 M			1			2	5	6	7	4
	皮 膚	乳頭腫	1	1	1		3					
		線維腫	2	2	2	2	1	4	2	2	3	
		脂肪腫					1					1
		血管腫			1		1					
		平滑筋腫		1								
平滑筋肉腫 M				2					1			
シュワン鞘腫		1			2	1				1		
扁平上皮癌 M		4	1	1				1				
毛嚢上皮腫					1							
角化棘細胞腫							1		1		2	
基底細胞癌 M						2						
悪性血管外皮細胞腫 M			1									
線維肉腫 M										2		
皮脂腺腫				1	1					1		

M: 悪性腫瘍 空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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。

マウスを用いた混餌投与による発癌性試験

(資料No.S-3-4)

試験機関：

報告書作成年：1980年

検体純度：

試験動物：ICRマウス、1群雌雄各60匹、入荷時約6週齢、体重：雄21～33g、雌19～27g
1群雌雄各5匹を予備動物とした。

試験期間：104週間（1976年10月1日～1978年9月28日）

試験方法：検体を飼料に300、1000及び2000ppmの濃度になるよう混合し自由摂取させた。

対照群には検体を含まない飼料を与えた。検体混合飼料は毎週調製した。

なお、2000ppm群は投与開始1週間は3000ppmの濃度の飼料を与えたが、死亡例が雄で10匹、雌で3匹認められたことから、2週間投与を中止した後、新たに動物を予備群から補充追加し4週日から2000ppmの濃度を投与した。

1000ppm群雌は1匹が逃亡し、1及び4週日に死亡が各1匹みられたことから、新たに2匹の動物を補充追加した。

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1日3回観察した。

投与に関連した毒性症状はみられなかった。

以下に投与終了時における死亡数（%）を示す。

投与群 (ppm)	0	300	1000	2000
雄	24(40)	30(50)	35(58)	35(58)
雌	34(57)	18(30)	25(42)	35(58)

体重変化；試験開始後12週間まで毎週、その後の14週間は2週毎、その後は4週に1回測定した。

投与の影響は認められなかった。

摂餌量及び飼料効率；試験開始後12週間まで毎週、その後の14週間は2週毎、その後は4週に1回測定した。

摂餌量に投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量、飼料中濃度から算出した1日当たりの平均検体摂取量（mg/kg/日）は下表の通りであった。

投与群 (ppm)	300	1000	2000
雄	48	153	319
雌	62	201	417

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；試験終了時に各群雌雄各10匹から採血し、以下の項目について検査した。
ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数及び白血球百分率。
対照群と比較し、ヘマトクリットのみ有意差が認められた。

性	雄			雌			
	投与群 (ppm)	300	1000	2000	300	1000	2000
ヘモグロビン				(83)			
ヘマトクリット			↓ 84				
赤血球				(87)			

↑↓：P < 0.05 (Bartlett及びDunnett検定)

2000ppm群雄のヘマトクリットに有意な減少が認められ、ヘモグロビン及び赤血球に減少傾向が認められた。

その他の群では投与の影響は認められなかった。

血液生化学検査；試験終了時に各群雌雄各10匹から採血し以下の項目について検査した。
糖、尿素窒素、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ(ALP)及びコレステロール。
対照群と比較し有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄			雌			
	投与群 (ppm)	300	1000	2000	300	1000	2000
アルカリホスファターゼ			↑	↑↑	↑	↑	↑↑
			720	926	160	396	1101
G O T			↑	↑↑		↑↑	↑
			204	194		210	240
G P T			↑↑	↑↑	↑	↑	↑↑
			318	450	373	373	490
コレステロール			↑				↑
			182				181

↑↓：P < 0.05、↑↑：P < 0.01 (Bartlett及びDunnett検定)

2000及び1000ppm群の雌雄でアルカリホスファターゼ、GOT及びGPTの有意な増加が認められた。1000ppm群雄及び2000ppm群雌のコレステロールの増加が認められた。300ppm群雌にアルカリホスファターゼ及びGPTの有意な増加が認められた。

尿検査；投与後41週目に雄2000ppm群、57週目に雄1000ppm群、103週目に対照群、1000及び2000ppm群の全生存動物の尿潜血について検査した。

橙黄色尿が2000及び1000ppm群雌雄にみられたが、潜血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。

臓器重量；投与終了時、全動物から以下の臓器を摘出し重量を測定した。

肝臓、腎臓、心臓、脾臓、脳、下垂体、副腎、精巣及び卵巣。

対照群と比較し、有意差のみられた臓器を下表に示す。

性		雄			雌		
投与群 (ppm)		300	1000	2000	300	1000	2000
肝 臓	絶 対	↑ 126	↑↑ 217	↑↑ 268	↑↑ 165	↑↑ 171	↑↑ 252
	相 対	↑↑ 134	↑↑ 235	↑↑ 269	↑↑ 151	↑↑ 163	↑↑ 239
副 腎	絶 対	↑↑ 150	↑↑ 125	↑↑ 150			
	相 対	↑↑ 168	↑↑ 145	↑↑ 162		↓ 87	
腎 臓	絶 対		↓ 85	↓ 86			
	相 対			↑↑ 88			
心 臓	相 対	↑ 110					
脳	相 対				↓ 93		
下 垂 体	絶 対	↓ 67	↓ 67		↓ 75	↓ 75	
	相 対	↓ 83	↓ 61		↑↑ 67	↓ 63	

↑ ↓ : P < 0.05、↑↑ ↓↓ : P < 0.01 (Bartlett及びDunnnett検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

肝臓の絶対及び相対重量の有意な増加が全投与群の雌雄に認められた。副腎の絶対及び相対重量増加が雄の全投与群に認められたが、用量相関性はなく、また雌では増加がみられず、投与の影響によるものかは不明であった。その他の認められた有意差は、用量相関性はみられず、投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；全動物の剖検を行った。

肝臓に認められた腫瘤塊/結節を下表に示す。

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	300	1000	2000	0	300	1000	2000
検査動物数		60	60	60	70 ^a	60	60	61 ^a	63 ^a
肝 臓	腫瘤塊/結節	10	27	36	46	1	19	20	32

申請者注： a：2000ppm群雌雄及び1000ppm群雌は追加した予備動物を含むので1群の動物数が増加した。

全投与群雌雄の肝臓に腫瘤塊及び結節の増加が認められた。その他に認められた肉眼病変は加齢性病変で、本試験の結果に有意な影響を示す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。

病理組織学的検査；死亡・切迫屠殺及び最終屠殺動物について下記の臓器を摘出し、10%リン酸緩衝中性ホルマリン液に固定した。

脳、脊髄、眼、ハーパー腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、唾液腺、リンパ節、気管、食道、胸腺、大動脈、心臓、肺、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、膀胱、胃、膵臓、小腸、大腸、精巣、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、皮膚、乳腺、骨格筋、末梢神経、骨髄及び異常組織。

全動物の固定組織を以下に送り、病理組織学的標本の作製を依頼した。

American Histolabs Inc. (Silver spring, Maryland)。

また、病理組織学的検査は Dr. L. W. Nelson (Mount Vernon Indiana) に依頼した。

病理組織学的データはFisherの直接確立法を用いて統計解析した。

非腫瘍性病変；認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

(申請者注：時期別データはないことから、全動物の表のみを示す)

肝臓及び眼に認められた病変を下表に示す。

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	300	1000	2000	0	300	1000	2000
検査動物数		60	60	60	70a	60	60	61a	63a
肝 臓	結節性過形成	8	20	26	43	1	10	10	6
	小葉中心性肝細胞肥大	0	21	1	12	1	16	16	10
	大型空胞化	12	21	34	26	22	34	33	22
	小空胞化	0	50	54	67	0	54	52	50
	胆管増生	3	31	33	42	0	29	15	24
	うっ血	10	18	30	40	18	18	16	27
	限局性壊死	21	21	22	37	15	10	15	26
	アミロイド症	10	11	11	10	14	7	11	12
限局性リンパ球浸潤	34	42	43	56	43	50	46	45	
眼	水晶体変性(片側/両側性)	0	1	6	17	4	5	5	6

申請者注： a：2000ppm群雌雄及び1000ppm群雌は追加した予備動物を含むので1群の動物数が増加した。

全投与群雌雄に肝細胞過形成、肝細胞肥大、空胞化、胆管増生が、1000及び2000ppm群雄に眼の水晶体変性が認められた。これらの病変は投与に関連した変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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；認められた主要な腫瘍性病変を表2に示す。

(申請者注：時期別データはないことから、全動物の表のみを示す)

肝臓に認められた腫瘍の発生数を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	300	1000	2000	0	300	1000	2000
投与群 (ppm)	0	300	1000	2000	0	300	1000	2000
検査動物数	60	60	60	70 ^a	60	60	61 ^a	63 ^a
肝細胞癌	5	7	24 ^{**}	27 ^{**}	1	4	12 ^{**}	13 ^{**}

**：P<0.01(Fisherの直接確立法)

申請者注： a：2000ppm群雌雄及び1000ppm群は追加した予備動物を含むので1群の動物数が増加した。

1000及び2000ppm群雌雄では肝細胞癌が対照群に比べ有意に増加し、肝臓において発癌性が認められた。

その他の臓器に認められた腫瘍の発生は、対照群と同様であり投与の影響は認められなかった。

腫瘍発生数の総括を下表に示す。

性	雄				雌				
	0	300	1000	2000	0	300	1000	2000	
投与群 (ppm)	0	300	1000	2000	0	300	1000	2000	
検査動物数	60	60	60	70 ^a	60	60	61 ^a	63 ^a	
腫瘍数	良性	23	15	17	17	19	32	33	21
	悪性	14	22	39	38	27	26	29	25
腫瘍総数	37	37	56	55	46	58	62	46	

申請者が算出

申請者注： a：2000ppm群雌雄及び1000ppm群は追加した予備動物を含むので1群の動物数が増加した。

以上の結果、雄では2000ppmでヘマトクリットの低下およびヘモグロビン、赤血球数の低下傾向が、1000ppm以上でALP、GOT、GPT、コレステロールの増加、尿着色、眼の水晶体変性、肝細胞癌の発生頻度増加が、300ppm以上で肝臓重量（絶対、相対）の増加、肝臓における腫瘤塊／結節、肝細胞肥大並びに空胞化、胆管増生の発生頻度の増加が認められた、雌では2000ppmでコレステロールの上昇、1000ppm以上でGOTの上昇、尿着色および肝細胞癌の発生頻度増加、300ppm以上でALP、GPTの上昇、肝臓重量（絶対、相対）、肝臓における腫瘤塊／結節、肝細胞過形成並びに空胞化、胆管増生の頻度増加が認められたことから、無毒性量は特定できなかった。

1000ppm以上の雌雄で肝臓に対し発癌性が認められた。

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. 非腫瘍性病変

—マウス—

検査	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	2000	0	300	1000	2000
時期	検査動物数		60	60	60	70 ^a	60	60	61 ^a	63 ^a
全	眼	角膜炎	5	5	8	5	9	4	4	2
		癒着	4	6	3	6	5	7	6	11
		水晶体変性	0	1	6*	17***	4	5	5	6
	涙腺	涙腺炎	16	17	22	19	22	22	19	26
	甲状腺	アミロイド症	7	8	9	14	12	5	10	10
	副腎	A細胞増殖	21	11	5	10	52	53	49	44
		アミロイド症	9	10	13	17	22	19	20	13
	唾液腺	唾液腺炎	28	33	34	29	27	36	33	24
		アミロイド症	7	7	9	8	11	4	7	11
	心臓	リンパ球浸潤巣	14	20	14	11	21	10	9	15
限局性変性		11	16	15	14	14	10	10	14	
アミロイド症		10	10	12	10	11	6	8	13	
肺	気管支周囲炎 ^a 球浸潤	43	31	42	41	38	42	39	40	
	限局性 ^a 球浸潤	36	35	34	40	43	46	37	43	
	限局性無気肺	12	7	15	10	14	11	10	13	
	うっ血	14	12	19	27*	27	9	13	15	
	限局性過形成	7	6	7	6	4	11	9	8	
	肺炎	1	6	4	9*	9	3	5	9	
肝臓	限局性 ^a 球浸潤	34	42	43	56***	43	50	46	45	
	大型空胞化	12	21	34***	26*	22	34*	33*	22	
	小空胞化	0	50***	54***	67***	0	54***	52***	50***	
	胆管増生	3	31***	33***	42***	0	29***	15***	24***	
	うっ血	10	18	30***	40***	18	18	16	27	
	限局性壊死	21	21	22	37*	15	10	15	26*	
	アミロイド症	10	11	11	10	14	7	11	12	
	小葉中心性肝細胞肥大	0	21***	1	12***	1	16***	16***	10**	
脾臓	結節性過形成	8	20**	26***	43***	1	10**	10**	6	
	髓外造血	60	59	60	68	60	60	61	61	
	リンパ球過形成	12	10	11	6	9	17	16	11	
腎臓	アミロイド症	7	4	6	5	6	6	6	6	
	慢性腎症	57	57	51	59	55	57	56	53	
	アミロイド症	17	19	13	19	27	17	21	21	
	嚢胞	13	19	12	10	6	7	10	5	
膀胱	腎盂拡張	3	4	2	3	1	1	2	1	
	膀胱炎	11	11	10	7	10	18	8	15	
胃	胃炎	15	16	15	26	15	17	10	12	
	アミロイド症	7	6	13	11	13	5	13	11	

a: 追加動物を含む

* P<0.05、 ** P≤0.01、 *** P≤0.001 (Fisherの直接確立法)

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 (続き)

—マウス—

検査	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	2000	0	300	1000	2000
時期	検査動物数		60	60	60	70 ^a	60	60	61 ^a	63 ^a
全 動 物	小腸	アミロイド症	16	16	12	18	23	16	22	20
	大腸	線虫	9	13	23 ^{**}	8	16	10	6	16
		大腸炎	6	4	5	15	8	2	9	3
	精巣	萎縮	19	21	19	18	/			
	前立腺	前立腺炎	2	6	8 [*]	2				
	精囊	囊胞拡張	6	8	6	5				
	卵巣	卵巣囊拡張								
	子宮	腺過形成					52	54	49	52

a : 追加動物を含む

* P ≤ 0.05、 ** P ≤ 0.01、 *** P ≤ 0.001 (Fisherの直接確立法)

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

—マウス—

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	300	1000	2000	0	300	1000	2000
検査動物数			60	60	60	70 ^a	60	60	61 ^a	63 ^a
全 動 物	涙腺	腺腫	3	2	5	5	1	4	3	2
		下垂体						2	4	
	肺	腺腫	18	12	11	12	7	14	15	11
		腺癌	1	3	3	3	3	1	6	0
	肝臓	肝細胞癌	5	7	24**	27**	1	4	12**	13**
		胆管癌				1				
	胃	腺腫							1	
		腺癌	1	1				2		
	膵臓	島細胞腫			1				1	
	子宮	ポリープ	/				5	3	5	1
平滑筋肉腫		2					2	1		
平滑筋腫							2	4	2	
乳腺	腺癌					2		1	1	
造血器系	悪性リンパ腫	4	7	6	4	9	7	3	8	
	細網細胞肉腫	1	1	3	1	4	1	3	1	
	血管肉腫	1	2	2	2	2	5		1	
	血管腫		1			2	3	3	3	

* : P < 0.05、 ** : P < 0.01 (Fisherの直接確立法)

空欄は病変認められず

a : 追加動物を含む

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

マウスを用いた混餌投与による慢性毒性／発癌性併合試験 (資料No.S-3-5)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年：1986年

検体純度：

試験動物：ICRマウス、1群雌雄各80匹、投与開始時約5週齢

入荷時体重：雄20～23g、雌16～18g

投与後52週目に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

試験期間：23ヶ月間 (雄：1982年12月2日～1984年10月24日)

(雌：1982年12月10日～1984年10月31日)

試験方法：検体を飼料に0、3、10、100及び1000ppmの濃度になるよう混合し自由摂取させた。検体混合飼料は1週間に1回調製した。

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。

投与に関連した中毒症状及び死亡は認められなかった。

以下に投与終了時における死亡率(%)を示す。

投与群(ppm)	0	3	10	100	1000
雄	81	71	74	76	87
雌	74	72	70	73	77

体重変化；投与開始後26週間は毎週1回、その後は隔週に測定した。

1000ppm群雌は有意に体重減少のみられた週が散見された。その他の投与群では雌雄とも対照群と同様であった。

摂餌量及び飼料効率；各群雌雄各8ケージ(32匹)について、摂餌量を投与開始後26週間は毎週1回、その後は隔週に測定し、毎週の飼料効率を算出した。

1000ppm群雌雄の摂餌量は増加傾向がみられた。しかし、1000ppm群雌では飼料効率の減少した週がしばしば認められ、平均飼料効率としては有意差はみられないが対照群の半分以下であった。

その他の投与群では雌雄とも対照群と同等であった。

飲水量；各群雌雄各8ケージ(32匹)について、飲水量を投与開始後26週間は毎週1回、その後は隔週に測定し、毎週の飲水量を算出した。

一部の投与群で有意な増加を示す週が散見されたが、平均飲水量は雌雄とも対照群と同等であった。

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。

検体摂取量；摂餌量、飼料中濃度及び体重から算出した1日当たりの平均検体摂取量 (mg/kg/日) は下表の通りであった。

投与群 (ppm)	3	10	100	1000
雄	0.315	1.09	10.6	113
雌	0.278	0.92	9.3	99

血液学的検査；投与後52週目に各群雌雄各10匹、最終屠殺では各群雌雄各9～10匹の後大静脈から採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、血小板、白血球数、網赤血球及び白血球百分率。

対照群と比較し有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄								雌								
	3		10		100		1000		3		10		100		1000		
検査時期 (週)	52	98	52	98	52	98	52	98	52	98	52	98	52	98	52	98	
ヘモグロビン	↓ 91		↓ 87		↓↓ 84		↓↓ 84										↓ 93
ヘマトクリット	↓ 90		↓ 86		↓↓ 82		↓↓ 82										
MCH							↓↓ 93	↓ 94									↓ 96
MCV						↓ 94	↓↓ 91	↓ 94									↓ 96
MCHC													↑ 103				
赤血球	↓ 91		↓ 86		↓↓ 84		↓ 90										
白血球								↑ 145									

↑ ↓ : P<0.05、↓↓ ↓ ↓ : P<0.01、↓↓ ↓ ↓ ↓ ↓ : P<0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

雄の1000及び100ppm群52週目に、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の減少が認められた。1000ppm群雄で52及び98週目にMCH及びMCVの減少が認められ、MCVの減少は100ppm群雄の98週にも認められた。また、98週目に白血球数の増加が認められた。

雌では1000ppm群の52週目にヘモグロビン、MCH及びMCVの減少が認められた。

雄の10及び3ppm群の52週目にヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球数の減少が認められたが変動は小さく、背景データと比較し正常範囲とみなし、毒性学的意義はないものと考えられた。

背景データ及び52週目のデータを下表に示す。

投与群 (ppm)	背景データ	0	3	10	100	1000
ヘモグロビン	35.7	37.7	34.1	32.3	30.9	30.8
ヘマトクリット	12.8	13.5	12.3	11.7	11.3	11.3
赤血球	7.92	8.06	7.35	6.92	6.81	7.26

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。

血液生化学検査；投与後52週目に各群雌雄各10匹、最終屠殺では各群雌雄各9～10匹から採血し、以下の項目について検査した。

総蛋白、アルカリホスファターゼ (ALP)、尿素窒素、糖、総コレステロール、GOT、GPT、総ビリルビン、直接ビリルビン、カルシウム。

対照群と比較し有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄								雌							
	3		10		100		1000		3		10		100		1000	
投与群 (ppm)	52	98	52	98	52	98	52	98	52	98	52	98	52	98	52	98
総蛋白								↑								
ALP							↑↑↑	↑↑								↑
糖					↓											
尿素窒素							↑↑									
GOT					↑↑		↑↑									
GPT					↑	↑	↑↑↑	↑							↑↑	
総コレステロール					↑↑											↑↑
総ビリルビン					↓											
直接ビリルビン					↓											

↑ ↓ : P<0.05、↑↑↑ : P<0.01、↑↑↓, ↓↓ : P<0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

1000ppm群雄で52及び98週目にアルカリホスファターゼ及びGPTの増加、52週目に尿素窒素及びGOTの増加、98週目に総蛋白の増加が認められた。

1000ppm群雌では52週目にGPTの増加、98週目にアルカリホスファターゼ、総コレステロールの増加が認められた。

100ppm群では雄の52週目にGOTの増加、52及び98週目にGPTの増加が認められた。

その他の有意差は投与の影響とは考えられなかった。

尿検査；投与後52週目に各群雌雄各10匹、最終屠殺では各群雌雄各9～10匹から採尿し、以下の項目について検査した。

pH、蛋白、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、ビリルビン、比重及び外観。

1000ppm群雄では52週目に褐色尿が10匹中8匹に認められたが、最終屠殺では変化は認められなかった。

その他投与に関連した異常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。

臓器重量；中間及び最終屠殺時の全動物の以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣及び卵巣。

対照群と比較し、有意差のみられた臓器を下表に示す。

性		雄								雌							
投与群 (ppm)		3		10		100		1000		3		10		100		1000	
検査時期 (週)		52	98	52	98	52	98	52	98	52	98	52	98	52	98	52	98
脳	絶対																
	相対																↑ 104
下垂体	絶対																
	相対				↑ 120												
脾臓	絶対																
	相対									↑ 68							
肝臓	絶対							↑↑↑ 158	↑ 169							↑↑ 171	
	相対							↑↑ 157	↑ 183							↑↑ 163	
腎臓	絶対																↑
	相対				↓ 91					↑ 126							↑ 125 ↑ 121
副腎	絶対																
	相対									↑ 135							
精巣	絶対	↓ 90				↓ 88											
	相対					↓ 87											

↑↓：P < 0.05、↑↑、↓↓：P < 0.01、↑↑↑、↓↓↓：P < 0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

1000ppm群雄の肝臓の絶対/相対重量が52及び98週目に、1000ppm群雌の肝臓の絶対/相対重量が98週目に増加が認められた。

その他有意差の認められた臓器が散見されたが、用量相関性は認められず、投与の影響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；死亡／切迫屠殺、中間及び最終屠殺の全動物について剖検を行った。

肝臓に認められた主な病変を下表に示す。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
肝 臓	暗色化				1	11***	2			1	17***
	腫 大	8	3	4	7	31***	8	9	11	6	22**
	結節/腫瘍	4	6	9	24***	41***	5	1	1	2	15*
心 耳	硬化/血栓	1	2	2	2	12**	2			3	2

* : P < 0.05 ** : P < 0.01 *** : P < 0.001 (Fisherの直接法)

1000ppm群雌雄に暗色化、腫大、結節ないし腫瘍の増加が、100ppm群雄にも結節ないし腫瘍の増加が認められた。これらの変化は投与による関連性が認められた。

また、1000ppm群雄で心臓心耳の硬化ないし血栓の増加が認められた。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器及び組織を採取し、病理組織学的に検査した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣、
脊髄、末梢神経、上皮小体、骨、骨髓、リンパ節、大動脈、舌、唾液腺、食道、胃、膵臓、
十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、頭部、気管、肺、膀胱、
精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、子宮、眼球及び付属腺、骨格筋、皮膚、
乳腺及び肉眼的異常部位。

病理組織学的データはFisherの直接法を用いて統計解析を行った。

非腫瘍性病変；認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

1000ppm群雌雄及び100ppm群雄で肝臓のび慢性／小葉中心性細胞肥大、星細胞褐色色素(シ
ュモール染色によりリポフスチンと同定)沈着、1000ppm群雄で肝細胞壊死、胆管増生、腎
尿細管褐色色素沈着、心臓心耳の血栓、肺胞腔内組織球浸潤の増加が認められた。
その他の臓器においても種種の病変が認められたが、いずれも投与に関連したものとは考
えられなかった。

腫瘍性病変；認められた全ての腫瘍病変を表2に示す。

肝臓にみられた腫瘍発生数を下表に示す。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
検査動物数		80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
肝 臓	肝細胞腺腫	2	7	2	12**	16***			1	1	8**
	肝細胞癌	3	1	4	11*	29***	1			1	7*

* : P < 0.05 ** : P < 0.01 *** : P < 0.001 (Fisherの直接法)

1000ppm群雌雄及び100ppm群雄に肝腫瘍の有意な増加が認められ、投与の影響によるものと
考えられた。

1000ppm群雌で悪性リンパ腫が増加(27/80、対照群16/80)したが、雄では対照群より少ない
ことから、投与の影響によるものが断定できなかった。

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

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性	雄					雌					
投与群 (ppm)	0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	
腫瘍数	良性	20	17	27	28	32	25	13	10	16	24
	悪性	42	35	39	46	46	44	43	43	39	50
腫瘍総数	62	52	66	74	78	69	56	53	55	74	
腫瘍発生動物数	45	41	47	52	58	48	44	45	44	52	
(%)	(56)	(51)	(59)	(65)	(73)	(60)	(55)	(56)	(55)	(65)	

本試験の結果、雄では1000ppmで飼料効率の低下、MCH、MCVの低下、総蛋白、ALP、尿素窒素の上昇、褐色尿、肝臓重量（絶対、相対）増加、肝臓暗色化並びに腫大、心臓心耳の硬化／血栓の頻度増加、肝臓の胆管増生、腎臓の褐色色素沈着、心臓心房血栓、肺胞内組織球浸潤の発生頻度増加、100ppm以上で、ヘモグロビン、ヘマトクリット並びに赤血球数の低値、GOT、GPTの上昇、肝臓における結節／腫瘍の頻度増加、肝臓における肝細胞肥大・壊死、星細胞褐色色素沈着の発生頻度の増加が認められ、雌では1000ppmで低体重、ヘモグロビン、MCH、MCVの低IT、ALP、GPT、総コレステロールの上昇、肝臓重量（絶対、相対）の増加、肝臓の暗色化、腫大、並びに結節／腫瘍の頻度増加、肝臓における肝細胞肥大、壊死、星細胞褐色色素沈着の発生頻度増加が認められた。また、100ppm以上の雄および1000ppm雌では肝細胞腫瘍の発生頻度が増加した。

以上より、無毒性量は雄10ppm (1.09mg/kg/日)、雌100ppm (9.3mg/kg/日) と判断された。また、雄100ppm以上、雌1000ppmにおいて、肝臓に対し発癌性が示唆された。

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. 非腫瘍性病変

—マウス—

検査	性		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
時期	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
中間 層 殺	心臓	心筋萎縮・線維化	1										
	骨髓	髄外造血	1	1	2	3	3	1			3		
	脾臓	髄外造血	2	1	3	3					2		
	肝臓	小葉中心性脂肪変性			1								1
		限局性肝細胞壊死								1			1
		びまん性肝細胞壊死					5*	6**					
		小葉中心性肝細胞肥大				1	1						4*
	肝臓	びまん性肝細胞肥大	1		1	6*	9***						
		星細胞褐色色素沈着			1	9***	8***					1	5*
		胆管増生					1						
	腎臓	褐色色素沈着					2						3
		尿細管拡張							1				
		尿細管萎縮	1	2			1	1	2		1	3	
		糸球体硬化症	1	2	2	1	1	4	5	1	4	5	
		鉍質沈着		1									
		腎盂炎/腎盂腎炎			1								
		腎盂拡張			1	3	2						
	膀胱	膀胱炎			1								
	精巣	精細管萎縮		2	1	2							
	前立腺	前立腺炎			1								
副腎	被膜下細胞増殖	2	2	2	2		7	7	7	8	4		
眼	角膜炎	1											
皮膚	皮膚炎	4	2	2	3	5				1			
卵巣	嚢胞								1	1			
	動脈炎									1			
子宮	腔拡張								1				
	嚢胞性腺増殖						2	1				1	

空欄は病変認められず

*: P < 0.05、**: P < 0.01、***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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 (続き)

—マウス—

検査時期	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
	検査動物数		57	50	52	53	61	52	51	48	51	54
死亡・ 切迫 層 殺	心臓	心筋萎縮・線維化	11	12	9	8	18	3	3	2	5	1
		心外膜炎	1	1	2	1	1	2		1		
		心房血栓	4	4	4	5	16**	3	3	1	3	2
		動脈炎			1		1	4	3		2	3
	骨髄	髓外造血	16	18	13	12	12	11	16	9	7	13
	脾臓	髓外造血	15	19	13	17	15	13	15	4	5	9
	肺	肺胞上皮過形成	4		1					1		
		肺胞内組織球浸潤	1	3	3	1	8*		1		1	1
	肝臓	小葉中心性脂肪変性	1							1		
		限局性肝細胞壊死	1	1	3	1		2	2	3	4	3
		びまん性肝細胞壊死					1					
		小葉中心性肝細胞肥大										1
		びまん性肝細胞肥大		1		24***	51***	1	2			21***
		星細胞褐色色素沈着	3		2	24***	44***				1	21***
	腎臓	胆管増生				1	12***					
		褐色色素沈着				2	12***	2	5	4	5	5
		尿細管硝子滴変性	3	2	4	2	1	2		5	3	2
		尿細管拡張	3	1		2		1	3		2	1
		尿細管萎縮	2	2	1	2	6	21	22	17	24	18
		糸球体硬化症	12	9	7	15	20	42	30	27	36	34
		腎盂炎/腎盂腎炎	3	3	2	3	6					
	腎盂拡張	9	8	5	8	7	1					
	膀胱	膀胱炎	9	7	2	10	10					
	精巣	精細管萎縮	12	11	16	15	19	/				
	前立腺	前立腺炎	8	8	6	7	8					
	副腎	被膜下細胞増殖	10	4	7	7	2					
	眼	角膜炎	1		1	1	1	2	2	1	2	4
白内障		1				1	1			1	1	
皮膚	皮膚炎	14	16	22*	10	14	7	5	3	2	7	
	皮下膿瘍	2	2	3	2	4	2	3	1			
卵巣	萎縮	/					1	2	1	4	1	
	嚢胞						1	4	4	4	4	
	動脈炎						13	13	11	14	11	
子宮	腔拡張	/					2	1		2	2	
	嚢胞性腺増殖						4	3	4	3	4	

空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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ワロップサイエンス株式会社にある。

表1. 非腫瘍性病変 (続き)

—マウス—

検査時期	性	投与群 (ppm)	雄					雌					
			0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
		検査動物数	13	20	18	17	9	18	19	21	19	16	
最	心臓	心筋萎縮・線維化	7	11	3	5	4	1			1	1	
		心外膜炎			1					1	1	1	
		心房血栓	1				1						
		動脈炎	2		1	1	1	1	2	1		2	
最	骨髄	髓外造血	6	8	10	3	5	6	5	4	5	7	
		脾臓	4	5	4	2	3	11	6	5	8	6	
最	肺	肺胞上皮過形成		1	3	2	1	1	3	1			
		肺胞内組織球浸潤	1				1						
終	肝臓	小葉中心性脂肪変性	1										
		限局性肝細胞壊死		1					3		2		
		びまん性肝細胞壊死	1	2	4	11**							
		小葉中心性肝細胞肥大	1	1		2	1	1		1	1	9**	
		びまん性肝細胞肥大		1	4	15***	7***	2	3	1	2	3	
		星細胞褐色色素沈着	1	3	2	14***	7**		1		1	9***	
屠	腎臓	胆管増生					2						
		褐色色素沈着	2			1	6*	1	1	4	3		
		尿細管硝子滴変性											
		尿細管拡張	2	2	3	1		2	1	1	2	1	
		尿細管萎縮	8	12	12	11	7	3	5	2	4	4	
		糸球体硬化症	12	16	16	13	8	11	14	13	10	11	
		鉍質沈着	1	1	2	2							
		腎盂炎/腎盂腎炎											
殺	腎臓	腎盂拡張	2	2	4	3	1		2				
		膀胱	膀胱炎	1									
		精巣	精細管萎縮	6	14	10	9	6					
		前立腺	前立腺炎	1	1	1	2						
		副腎	被膜下細胞増殖	9	9	5	9	2	15	14	20	15	15
		眼	角膜炎	1	3	5	2		3		1		3
			白内障	3	5	4	6	6	7	2	8	1	10
		皮膚	皮膚炎	5	11	10	8	2	2	2	4	5	6
皮下膿瘍				1					1	1	1		
卵巣	萎縮						1	2	1	1			
	嚢胞						2	2	6	7	4		
	動脈炎						1		2	2	2		
子宮	腔拡張						2	1	1	1	2		
	嚢胞性腺増殖						6	11	14*	12	6		

空欄は病変認められず

*: P < 0.05、**: P < 0.01、***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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 (続き)

—マウス—

検査時期	性	雄					雌					
		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
	投与群 (ppm)	0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
	検査動物数	80	80	80	80	80	80	80	79	80	80	
全	心臓	心筋萎縮・線維化	19	23	12	13	22	4	3	2	6	2
		心外膜炎	1	1	3	1	1	2		2	1	1
		心房血栓	5	4	4	5	17**	3	3	1	3	2
		動脈炎	2		2	1	2	5	5	1	3	5
動	骨髄	髓外造血	23	27	25	18	20	18	21	13	15	20
		脾臓	髓外造血	21	25	20	22	18	24	21	9**	15
物	肺	肺胞上皮過形成	4	1	4	2	1	1	3	2		
		肺胞内組織球浸潤	2	3	3	1	9*		1		1	1
	肝臓	小葉中心性脂肪変性	2		1					1		1
		限局性肝細胞壊死	1	2	3	1		2	5	4	6	4
		びまん性肝細胞壊死	1	2	4	16***	7*					
		小葉中心性肝細胞肥大	1	1		3	2	1		1	1	14***
		びまん性肝細胞肥大	1	2	5	45***	67***	3	5	1	2	24***
		星細胞褐色色素沈着	4	3	5	47***	59***		1		3	35***
		胆管増生				1	15***					
	腎臓	褐色色素沈着	2			3	20***	3	6	8	8	8
尿細管硝子滴変性		3	2	4	2	1	2		5	3	2	
尿細管拡張		7	3	3	3		3	5	1	4	2	
尿細管萎縮		11	16	13	13	14	25	29	19	29	25	
糸球体硬化症		25	27	25	29	29	57	49	41*	50	50	
鉍質沈着		1	2	2	2							
腎盂炎/腎盂腎炎		3	3	3	3	6						
腎盂拡張		11	10	10	14	10	1	2				
膀胱	膀胱炎	10	7	3	10	10						
精巣	精細管萎縮	18	27	27	26	25						
前立腺	前立腺炎	9	9	8	9	8						
副腎	被膜下細胞増殖	21	15	14	18	4***	41	37	40	37	33	
眼	角膜炎	3	3	6	3	1	5	2	2	2	7	
	白内障	4	5	4	6	7	8	2*	8	2*	11	
皮膚	皮膚炎	23	29	34*	21	21	9	7	7	8	13	
	皮下膿瘍	2	2	4	2	4	2	3	2	1	1	
卵巣	萎縮						2	4	2	5	1	
	嚢胞						3	6	11*	12*	8	
	動脈炎						14	13	13	17	13	
子宮	腔拡張						4	2	2	3	4	
	嚢胞性腺増殖						12	15	18	15	11	

空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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. 腫瘍発生分布表

— マウス —

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
時期	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
中間 屠殺	肺	腺腫	2	1	1		2	4	1	1	1	
		腺癌 M	1			1						
		悪性リンパ腫 M									1	
	肝臓	肝細胞腺腫		1			2					
		肝細胞癌					1					
	子宮	子宮内膜肉腫 M	/					1				
ハタゲ腺	腺腫	1		1				1		1		

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
時期	検査動物数		57	50	52	53	61	52	51	48	51	54
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	血液・ リンパ系	骨髄性白血病 M	6	7	3	9	2	7	2	3	4	2
		悪性リンパ腫 M	12	7	11	5	5	9	16	14	13	24**
		白血病 M	1		2		4	1		6*	1	
	骨髄	血管肉腫 M										
		血管腫									1	
	脾臓	血管肉腫 M						1				
		血管腫										
	肺	腺腫	5	3	9	7	8	5	1	1	2	9
		血管腫			1							
		腺癌 M	8	6	11	9	3	4	7	3	3	3
	小腸	腺腫				1						
		腺癌 M			1							
	肝臓	肝細胞腺腫			1	5*	9**					2
		肝細胞癌 M	2	1	2	9*	26***	1				2
	腎臓	腺癌 M								1		
	膀胱	乳頭腫	1									
		移行上皮癌 M				1						
	精巣	間質細胞腫			1	1		/				
		血管腫										
	精囊	腺腫										
	下垂体	腺腫			1			1	1			
	甲状腺	濾胞細胞腺腫			1						1	
	副腎	皮質腺腫										
被膜細胞腺腫											1	
褐色細胞腫							1					

M: 悪性腫瘍、空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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. 腫瘍発生分布表 (続き)

— マウス —

検査 時期	性		雄					雌					
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000	
	検査動物数		57	50	52	53	61	52	51	48	51	54	
死 亡 ・ 切 迫 堵 殺	脳	悪性神経鞘腫 M	1										
	脊 髄	神経鞘腫			1						1		
	骨	軟骨腫			1								
	ハ-タ'-腺	腺腫		3	1	1		1	3	2			2
		腺癌 M											
	皮 膚	乳頭腫			2								
		血管腫							1				1
		線維肉腫 M		1	3	1							
		血管肉腫 M		1					1				
		平滑筋肉腫 M		1	1		2	1				1	1
		横紋筋肉腫 M		1	2		1						
		骨肉腫 M				1						1	
		悪性線維性組織球腫 M		1									
		扁平上皮癌 M							1				
		軟骨肉腫 M											
	悪性組織球腫 M							1					
	乳 腺	未分化癌 M					1			1	1	1	
		腺癌 M						1	1	2			
	卵 巢	黄体細胞腫									1		
		乳頭状腺腫						1					
		腺癌 M							1				
	子 宮	子宮内膜間質ポリープ							1	2			
		血管腫											
平滑筋腫							1			1			
腺癌 M								1					
子宮内膜肉腫 M													
横紋筋肉腫 M											1		
筋 肉	血管肉腫 M												
腹 腔	血管肉腫 M							1					
	骨肉腫 M									1			
頭 蓋 腔	悪性神経鞘腫 M	1											

M: 悪性腫瘍、空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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. 腫瘍発生分布表 (続き)

— マウス —

検査	性		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000
時期	検査動物数		13	20	18	17	9	18	19	21	19	16
最 終 層 殺	血液・リンパ系	悪性リンパ腫 M			1	1		7	9	5	7	3
		骨髄 血管肉腫 M		1								
	脾臓	血管肉腫 M		1					1			
		血管腫						1				
	肺	腺腫	4	1	4	2	4	1	3	3	3	1
		腺癌 M	2	6	2	6	1	6	3	5	3	7
	肝臓	肝細胞腺腫	2	6	1	7	5			1	1	6**
		肝細胞癌 M	1		2	2	2				1	5*
	精巣	間質細胞腫			1			/				
		血管腫			1							
	精囊	腺腫				1		/				
	下垂体	腺腫										
	副腎	皮質腺腫				1						
		被膜細胞腺腫							1			
	ハート腺	腺腫	1	2	1	3	1	1	1	1		1
		腺癌 M			1					1		
	皮膚	血管腫	1									
		線維肉腫 M	1							1		
		血管肉腫 M			1				1			1
		平滑筋肉腫 M	1									
乳腺	腺癌 M						3					
子宮	子宮内膜間質ポリープ	/					2					
	血管腫									1		
	平滑筋腫						3				1	
筋肉	血管肉腫 M							1				
腹腔	骨肉腫								1			

M: 悪性腫瘍、空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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. 腫瘍発生分布表 (続き)

— マウス —

検査 時期	性		雄					雌						
	投与群 (ppm)		0	3	10	100	1000	0	3	10	100	1000		
検査動物数				80	80	80	80	80	80	79	80	80		
全 動 物	皮 膚	乳頭腫		2										
		血管腫	1					1				1		
		線維肉腫 M	2	3	1					1				
		血管肉腫 M	1		1			1	1				1	
		平滑筋肉腫 M	2	1		2	1					1	1	
		横紋筋肉腫 M	1	2		1								
		骨肉腫 M			1									
		悪性線維性組織球腫 M	1											
		扁平上皮癌 M							1					
		軟骨肉腫 M											1	
	悪性組織球腫 M							1						
	乳 腺	未分化癌 M					1				1	1	1	
		腺癌 M						4	1	2				
	卵 巢	黄体細胞腫										1		
		乳頭状腺腫						1						
		腺癌 M							1					
	子 宮	子宮内膜間質ポリープ									2	1	2	
		血管腫										1		
		平滑筋腫						4				1	1	
		腺癌 M							1					
子宮内膜肉腫 M							1							
横紋筋肉腫 M												1		
筋 肉	血管肉腫 M									1				
	骨肉腫 M										2			
腹 腔	血管肉腫 M							1						
	骨肉腫 M										2			
頭 蓋 腔	悪性神経鞘腫 M	1												

M: 悪性腫瘍、空欄は病変認められず

*: P < 0.05, **: P < 0.01, ***: P < 0.001 (Fisherの直接法)

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。

(6) イヌを用いた混餌投与による慢性毒性試験

(資料No.S-3-6)

試験機関：

報告書作成年：1974年

検体純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各5匹、入荷時5～8ヶ月齢

投与後12ヶ月目に各群雌雄各1匹を中間屠殺した。

試験期間：24ヶ月間

試験方法：検体を飼料に50、100及び500ppmの濃度になるよう混合し24ヶ月間自由摂取させた。検体混合飼料は毎週調製した。

対照群には無処理飼料を与えた。

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。

死亡例は認められなかった。

対照群を含む全群の数匹に嘔吐、下痢等が認められた。

体重変化；毎週体重を測定した。

投与終了時の平均体重(kg)を以下に示す。

投与群 (ppm)	0	50	100	500
雄	12.0	9.9	10.4	12.1
雌	11.9	10.7	10.6	9.7

(申請者が作成)

500ppm群雄の体重が増加した。50及び100ppm群雄の体重は減少傾向であった。

雌では全投与群で減少がみられた。

摂餌量；摂餌量を毎週測定した。

投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；摂餌量、飼料中濃度から算出した1口当りの平均検体摂取量 (mg/kg/日) は下表の通りであった。

投与群 (ppm)	50	100	500
雄	1.61	2.92	15.0
雌	1.26	2.64	14.1

眼科学的検査；投与開始前、投与後3、6、12、18及び24ヶ月日に全動物について行った。

投与による影響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。

血液学的検査；投与開始前、投与後3、6、12、18及び24ヶ月日に全動物から採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球、白血球、白血球百分率、血小板、

赤血球沈降速度、血液凝固時間及びプロトロンビン時間。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球、赤血球沈降速度及び白血球の平均値を下表に示す。

性	雄																			
	0					50					100					500				
投与群 (ppm)																				
検査時期(月)	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
ヘモグロビン (g/100ml)	16.1	15.9	17.0	17.5	17.2	15.5	16.5	16.9	17.1	17.4	16.2	16.5	17.0	17.7	17.1	14.9	15.6	15.8	16.3	15.1
ヘマトクリット (%)	47.6	49.0	50.6	51.5	48.3	48.0	49.6	49.6	50.5	50.3	47.0	49.6	49.8	52.6	38.8	44.6	47.2	47.2	48.5	43.0
赤血球 ($10^6/cm$)	6.1	6.4	6.1	6.2	5.5	7.8	6.3	6.0	6.0	6.1	6.2	6.2	6.2	6.2	5.9	5.9	6.2	6.0	5.8	5.4
赤沈 (mm/hr)	3.0	4.6	4.6	1.0	1.1	3.4	2.8	4.6	5.6	7.8	1.0	1.4	2.0	1.0	10.3	1.2	1.4	4.0	9.0	1.1
白血球 ($10^3/cm$)	14.2	11.7	13.4	11.1	18.0	11.5	10.5	12.1	9.9	9.1	12.5	11.6	11.7	9.5	11.1	11.0	12.4	13.1	12.5	13.7

性	雌																			
	0					50					100					500				
投与群 (ppm)																				
検査時期(月)	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
ヘモグロビン (g/100ml)	16.5	9.4	17.5	17.5	17.9	15.1	16.3	16.9	16.4	16.5	16.6	16.6	16.6	16.2	16.4	16.9	16.9	17.4	17.5	16.8
ヘマトクリット (%)	48.4	49.8	50.4	51.8	50.0	47.0	48.2	49.6	48.5	59.3	49.2	48.6	48.6	48.0	46.5	51.4	50.8	52.2	50.5	47.8
赤血球 ($10^6/cm$)	5.9	6.2	5.9	5.9	5.9	6.2	6.3	6.0	5.8	5.7	6.4	6.1	6.1	5.8	5.6	6.6	6.6	6.4	6.9	5.8
赤沈 (mm/hr)	0.8	0.8	0.8	2.5	3.5	0.2	0.4	0	0.5	1.8	0.8	1.6	1.8	3.8	8.3	0.6	0.2	1.4	1.3	4.5
白血球 ($10^3/cm$)	12.0	10.7	14.9	12.2	11.3	10.7	9.8	13.7	8.6	8.4	12.8	12.0	12.0	13.1	12.3	12.7	11.1	12.2	10.8	11.3

24ヶ月目に対照群2匹、50ppm群1匹、100ppm群3匹及び500ppm群2匹に赤血球沈降速度の増加、赤血球、ヘマトクリット及びヘモグロビンの軽度減少が認められた。

しかし、大部分は通常の値を示し影響は認められなかった。

申請者注：新たに統計検定を行った結果、有意差の認められた項目はなかったが、平均値による表を示した。

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

血液生化学検査；投与開始前、投与後3、6、12、18及び24ヶ月目に全動物から採血し、以下の項目を検査した。

総蛋白、糖、総ビリルビン、アルブミン、GOT、GPT、アルカリホスファターゼ(ALP)、尿素窒素、コレステロール、カルシウム、ナトリウム、カリウム、クロール、プロモスルファレイン(BSP)及びプロトロンビン時間。

対照群と比較し、有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄														
	50					100					500				
投与群 (ppm)	50					100					500				
検査時期(月)	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
ALP								↑					↑		
								180					535		
コレステロール (mg/100ml)						↓			↓↓	↓				↓	↓
						77			71	75				72	73
カルシウム	↓										↓				
	95										95				
アルブミン							↓↓								↓
							84								87
GOT								↓					↓		
								68					68		
BSP														↓	
														54	

性	雌														
	50					100					500				
投与群 (ppm)	50					100					500				
検査時期(月)	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24	3	6	12	18	24
ALP													↑		
											191		475		
カルシウム									↓						
									94						
カリウム											↑				
											107				
ナトリウム													↓		
													97		
糖		↑													
		114													
GPT		↑													
		129													
クロール		↑													
		92													
総蛋白					↓		↓↓						↑		
					94		91						112		
ビリルビン				↑					↑						
				425					500						
プロトロンビン 時間				↓						↓					
				90						94					

↑ ↓ : P<0.05、↑↓↓ : P<0.01 (Dunnnett検定)

数値は対照群に対するパーセント

500ppm群雌雄にアルカリホスファターゼの増加が認められた。100及び500mg/kg群雄にコレステロールの減少が認められた。その他散見された有意差は一過性であり、投与の影響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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

尿検査；投与開始前、投与後3、6、12、18及び24ヶ月日に全動物から採血し、以下の項目を検査した。

尿量、pH、比重、アルブミン、糖、胆汁、アセトン、潜血及び沈渣。

投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量；中間屠殺及び投与終了時に全動物を剖検し、以下の臓器重量を測定した。

肝臓、腎臓、心臓、脾臓、精巣、前立腺、卵巣、子宮、副腎、甲状腺、下垂体、脳。

投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；中間屠殺及び投与終了時に全動物を剖検し、肉眼的病理検査を行った。

投与に関連した肉眼的病変は認められなかった。

病理組織学的検査；剖検時に以下の臓器及び組織を摘出し、病理組織標本を作製して病理組織学的検査を行った。

肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、甲状腺、下垂体、脳、脊髄、眼、上皮小体、唾液腺、胸腺、食道、肺、大動脈、胆嚢、膀胱、睪臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、リンパ節、精巣、前立腺、精巣上体、卵巣、子宮、皮膚、筋肉、骨、骨髄及び肉眼的異常組織。

病理組織学的検査は "Biological Research Ltd.

980 Western Avenue

Albany New York

Pathologist Arthur A. Stein M.D. " に依頼した。

認められた変化を表1に示す。

いずれの投与群にも、投与に関連した病変は認められなかった。

以上の結果、50及び100ppm群の雄に体重の減少傾向がみられ、雌では全投与群で体重減少がみられた。500ppm群雌雄にアルカリホスファターゼの増加が認められた。

申請者注：本文中に無毒性量の記載はなく、体重減少の傾向が全投与群の雌雄に認められたことから、無毒性量は判断できなかった。

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

表 1. 病理組織病変発生数

－ イヌ －

検査	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	50	100	500	0	50	100	500
時期	検査動物数		1	1	1	1	1	1	1	1
中間屠殺	肺	間質性肺炎	1							
	腎 臓	石灰沈着					1	1	1	
		慢性炎症						1	1	
	脾 臓	腹膜炎	1							
	甲状腺	慢性炎症				1				
	胃	慢性炎症	1	1		1	1	1	1	1
	結 腸	慢性炎症		1	1	1		1	1	1
		ポリープ								1
	リンパ節	色素沈着					1	1		
	唾液腺	慢性炎症					1	1		1
	胸 腺	拡張								1
	精巣上体	慢性炎症			1					
	膀 胱	慢性炎症				1		1		
	眼 睑	慢性炎症			1			1		1

空欄は病変認められず

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。

表1. 病理組織病変発生数 (続き)

— イヌ —

検査	性		雄				雌					
	投与群 (ppm)		0	50	100	500	0	50	100	500		
時期	検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4		
最 終 屠 殺	肺	間質性肺炎		2	1	2			1			
		肉芽腫性炎症			1			1		1		
	心 臓	心膜炎		1				1				
		動脈炎		2								
	腎 臓	腎盂炎				1			2	1		
		慢性炎症		2	1		1					
		肉芽腫性炎症								1		
	肝 臓	慢性炎症				3	1		1	2		
	脾 臓	線維症			1							
		腹膜炎	1	1		4		1		1		
	脳	空胞化		1								
	下垂体	嚢胞								1		
	甲状腺	結節性過形成	2	1	1	1	1	1		1		
		慢性炎症				1						
	リンパ節	過形成	1		1		1			1		
	唾液腺	慢性炎症		1	1				1	1		
	精 巢	萎縮	1				/					
		慢性炎症	1	1								
	前立腺	慢性炎症	1								/	
	卵 巢	嚢胞					1					
膀胱	慢性炎症					1			1			
皮膚及び 皮下	角化症			1								
	潰瘍			1					1			
	慢性炎症	1							1			
	肉芽腫性炎症					1						
眼 瞼	慢性炎症		1				1					

空欄は病変認められず

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。

イヌを用いた経口投与による慢性毒性試験

(資料No. S-3-7)

試験機関：

[GLP]

報告書作成年：1989年

検体純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹（200mg/kg群は1群雌雄各2匹）、

投与開始時 34～41週齢、

投与開始時体重 雄 11.8～12.6kg、雌 10.7～11.4kg

試験期間：52週間（1987年 6月11日～1988年 6月17日）

試験方法：検体の5、20、60及び200mg/kgをカプセルに入れ、52週間経口投与した。

対照群には空のカプセルを投与した。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡；一般状態及び生死を毎日2回観察した。

200mg/kg群の雌1匹は食欲不振、消瘦により投与後11週目に切迫屠殺した。

200mg/kg群雌雄に蒼白及び消瘦が認められた。

60mg/kg群の雄1匹は投与後21週目から消瘦が認められた。

20mg/kg群の雌に単発的に蒼白が認められた。

体重変化；毎週測定した。

最終体重及び体重増加量を下表に示す。

性	雄					雌				
	0	5	20	60	200	0	5	20	60	200
投与群(mg/kg)	0	5	20	60	200	0	5	20	60	200
最終体重 (kg)	14.0	14.2	14.1	12.7	12.5	12.2	13.2	14.1	12.0	9.8
体重増加量(kg)	1.9	1.6	1.6	0.6*	0.7	1.6	2.0	2.7*	1.2	1.2

*：P<0.05 (Studentのt検定)

11週目に切迫屠殺した200mg/kg群の雌1匹は顕著な体重減少が認められた。同群別の雌1匹は体重変動がみられたが、全期間の体重増加量は対照群と同様であった。雌の20mg/kg群では増加した。雄の200及び60mg/kg群の体重増加量に減少がみられ、60mg/kg群では有意差が認められた。

摂餌量；毎日残量を記録し、週当りの摂餌量を算出した。湿潤飼料は乾重量換算で表示した。

200mg/kg群雌雄に平均摂餌量の減少が認められた。その他の群は対照群と同様であった。

飲水量；毎日一般症状観察時に目測した。

影響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。

獣医学検査；投与開始前、投与後12、25、38及び51週目に獣医学的検査を行った。

全投与群で散発的に粘膜蒼白、徐脈が認められた。

眼科学的検査；投与開始前及び投与後51週に全動物の両眼を検眼鏡で検査した。

投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査；投与開始前及び投与後12、24及び50週に全動物から1夜採尿し以下の項目について検査した。

外観、量、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸、潜血及び沈渣。

200mg/kg群生存雌1匹は、投与後23週目にpHの上昇、尿量の減少及び比重の低下が認められ、潜血及びビリルビンが認められた。

その他には投与による影響は認められなかった。

血液学的検査；投与前、投与後12、24及び50週目に一晚絶食後、頸静脈から採血し以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、赤血球数、総白血球数、好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球及び単球、血小板数、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)。

対照群と比較し、有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄												雌														
	5			20			60			200			5			20			60			200*					
投与群(mg/kg)	5	24	50	12	24	50	12	24	50	12	24	50	12	24	50	12	24	50	12	24	50	12	24	50			
検査時期(週)	12	24	50	12	24	50	12	24	50	12	24	50	12	24	50	12	24	50	12	24	50	12	24	50	12	24	50
ヘマトクリット											↑	↑															
											111	110													105	91	111
ヘモグロビン														∴													
														95													
赤血球数						↓			↓																		
						93			94																		
総白血球数						∥																					
						68																					
血小板数	↑			∥∥			↑	↑				↑				∥∥	↑	↑	↑	↑					153	173	188
	175			198			181	126				126				130	116	130	121								
MCHC														↑													
														109													
MCV										∥∥	∥∥∥		∥∥												106	107	108
										107	109		104														

↑↓：P<0.05、∥∥↓：P<0.01、∥∥∥、∥∥：P<0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

200mg/kg群雌雄にヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)及び血小板の増加が認められた。

その他の投与群で認められた血小板の増加及びその他散見された有意差は、一貫性がみられず、投与の影響とは考えられなかった。

* (申請者注)：200mg/kg群雌は11週目に1匹切迫屠殺し、生存動物が1匹であることから有意差検定はしていないので数値のみ記載した。

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。

血液生化学検査：投与前、投与後24及び50週目に採血し、以下の項目を検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、クレアチンホスフォキナーゼ(CPK)、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、アルブミン/グロブリン比(A/G)。

対照群と比較し、有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄								雌								
	5		20		60		200		5		20		60		200*		
投与群(mg/kg)	24	50	24	50	24	50	24	50	24	50	24	50	24	50	24	50	
グルコース							↓									94	78
総蛋白							↓							↓↓	93	85	76
アルブミン					↓						↓		↓				
A/G比					↓						↓	↑	↓				
ALT							↑	↑			↓		↓↓		100	409	
AST					↑	↑							↓				
カリウム							↓↓						↑	↑			
リン								108	122		↑				136	155	
クロール													↑				
カルシウム					↓		94	104	119						106	119	
コレステロール							↓↓↓	↓↓↓		↓↓		↓↓		↓↓	23	3	
							33	28		76		78		72			

↑↓ : P<0.05、↓↓↓ : P<0.01、↓↓↓↓ : P<0.001 (Studentのt検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

200mg/kg群雌雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の増加、コレステロール、グルコース及び総蛋白の減少が認められた。200mg/kg群雌雄の50週目でカルシウム及びリンが有意差は認められなかったが増加傾向がみられた(数値は示した)。

60ppm群雄でASTの増加、雌では総蛋白の減少、カリウムの増加が認められた。

雌の5、20及び60ppm群にコレステロールの減少がみられたが、これは対照群の値が高いことによるものであり、偶発的変動と考えた。

その他に有意差が散見されたが、一貫性が認められず投与に関連したものとは考えられなかった。

* (申請者注) : 200mg/kg群雌は11週目に1匹切迫屠殺し、生存動物が1匹であることから有意差検定はしていないので数値のみ記載した。

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。

臓器重量；投与終了時に全動物の以下の臓器重量を測定した。

副腎、下垂体、脳、前立腺、心臓、脾臓、腎臓、肝臓、甲状腺、肺、子宮、
 卵巣。

対照群と比較し、有意差のみられた臓器を下表に示す。

性		雄				雌			
投与群 (mg/kg)		5	20	60	200	5	20	60	200
心臓	絶対						↑ 107		↓↓ 85
	相対				↑ 125		↑ 122		↓ 98
肝臓	絶対						↑ 135	↑ 144	↑↑ 113
	相対			↑ 139	↑↑ 161			↑ 138	
肺	絶対								↓ 87
脾臓	絶対								↑↑ 244
	相対				↑ 200	↑ 200			↑↑ 333
甲状腺	絶対				↑ 187		↑ 146		
	相対				↑↑ 200				
子宮	絶対								↓ 51

↑ ↓ : P < 0.05, ↑↑, ↓↓ : P < 0.01 (Dunnett検定)

数値は対照群の値に対するパーセント

雌の20mg/kg群以上に肝臓絶対重量の増加、雄の60及び200mg/kg群並びに雌の60mg/kg群の肝臓相対重量の増加が認められた。

200mg/kg群雌で脾臓の絶対及び相対重量、雄では脾臓の相対重量の増加、200mg/kg群雄の甲状腺の絶対及び相対重量の増加が認められた。

その他の散見された有意差は投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を剖検し、肉眼的病理検査を行った。

生存動物の剖検では、投与に関連した所見は認められなかった。

200mg/kg群の切迫屠殺した雌1匹では、肝肥大が認められた。

病理組織学検査；剖検時に下記の組織を摘出し、病理組織標本を作製し病理組織学的検査を行った。

副腎、卵巣、大動脈、脳、下垂体、気管支、前立腺、盲腸、直腸、結腸、
 唾液腺、十二指腸、坐骨神経、精巣上部、眼及び視神経、骨格筋、大腿骨及
 び骨髓、皮膚、胆嚢、脊髄、心臓、脾臓、回腸、胸骨及び骨髓、空腸、胃、
 腎臓、肝臓、精巣、肺、胸腺、リンパ節、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、
 乳腺、気管、膀胱、食道、子宮。

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。

認められた所見を表1に示す。

投与に関連した所見が200mg/kg群雌雄の肝臓に認められ、小葉中心性肝細胞空胞化、小葉周辺性アポトーシス及び／又は炎症細胞浸潤が認められた。切迫屠殺した雌1匹の肝臓にも同様な所見が認められた。

その他に認められた病変は、同研究所の同齢のイヌに一般的に認められるものであり、投与の影響は認められなかった。

以上の結果、200mg/kg群雌雄に削瘦、摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められ、雌1匹は状態が悪化し切迫屠殺した。60mg/kg群では雄1匹に投与後21週目から削瘦がみられ、雄に体重増加抑制が認められた。

200mg/kg群雌雄にヘマトクリット、平均赤血球容積(MCV)及び血小板の増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の増加、コレステロール、グルコース及び総蛋白の減少、60ppm群雄でアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の増加、雌で総蛋白の減少、カリウムの増加が認められた。

雌の20mg/kg群以上、雄の60mg/kg群以上に肝臓の絶対/相対重量の増加、200mg/kg群雌雄で脾臓の絶対/相対重量の増加、同群雄に甲状腺の絶対及び相対重量の増加が認められた。病理組織学的には200mg/kg群雌雄の肝臓に小葉中心性肝細胞空胞化、小葉周辺性アポトーシス及び／又は炎症細胞浸潤が認められた。

20mg/kg群雌雄に肝重量の軽度な増加が認められた。

5mg/kg群では、投与に起因する変化は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は雌雄とも5mg/kg/日と判断された。

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。

表 1. 病理組織病変発生数

—イ—ヌ—

検査 時期	性		雄					雌				
	投与群(mg/kg)		0	5	20	60	200	0	5	20	60	200
動物数			4	4	4	4	2	4	4	4	4	2
全 動 物	副腎皮質	脂肪空胞化									1	
	脳	限局性神経膠症									1	
	腎 臓	慢性間質性炎症細胞浸潤	1	1	1		1	1			1	
		乳頭炎	1									
	リンパ節	うっ血						1				
	肝 臓	中心性空胞化					2					
		周辺性色素沈着			1	2	2	2		1	2	2
		周辺性ポルトス					2					1
		中心性炎症細胞浸潤										2
	肺	周辺性肝細胞肥大									1	
		小炎症細胞巣					1					
		限局性肺炎	3	1	1	3		3	3	2	2	
		肉芽腫				1						
	肺	肺泡マクロファージ集簇										
		下垂体	嚢胞			1			1	1		
	脾 臓	ヘモジデリン沈着				1				1		
	精 巣	未熟					1	/				
		精細管鉍物質沈着				1						
	前立腺	前立腺炎		1				/				
	皮 膚	潰瘍		2								
毛嚢萎縮		1		1								
嚢胞										1		
毛嚢周囲リンパ球集簇									1			
頸 髄	限局性鉍物質沈着			1								
顎下腺	炎症細胞浸潤			1					1			
甲状腺	傍濾胞細胞過形成			2	2				3	1		

空欄は病変認められず