

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	試験方法		試験結果		試験機関 (報告年)
		1 群 当りの 供試数	投与方法、 投与量及び 観察期間	LD50 又は LC50 及び 無影響量	観察された 影響等	
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)	<u>投与方法</u> ： 経口投与 <u>投与量</u> ： 107.3 μ g/bee <u>観察期間</u> ：48 時間 <u>観察項目</u> ： 死亡例及び異常行動	LD50： >107.3 (μ g ai / bee)	投与後 24 時間及 び投与後 48 時間 にそれぞれ 2% の死亡率が認め られ、投与後 48 時間の総死亡率 は 4%であった。 異常行動は、何れ の観察時点でも 認められなかつ た。	(2004 年)
			<u>投与方法</u> ： 局所処理 <u>投与量</u> ： 100.0 μ g/bee <u>観察期間</u> ：48 時間 <u>観察項目</u> ： 死亡例及び異常行動			

2) 蚕影響試験

試験の種類 ・被験物質	供試生物	試験方法		試験結果		試験機関 (報告年)																																	
		1 群 当りの 供試数	投与方法、 投与量及び 観察期間	LD50 又は LC50 及び 無影響量	観察された 影響等																																		
蚕影響試験 (急性経口 毒性試験) (原体、 %)	蚕 (<i>Bombyx mori L.</i>) (春嶺 × 鐘月) (4 齢起蚕)	60 (20× 3 連)	被験物質濃度が 200ppm となるように処理液 (展 着剤 ネオステリン 250ppm 含有) を調製し た。給桑開始日の桑葉を 薬液に浸漬し、風乾させ た。 また、無処理葉を処理液 と同量の水 (展着剤 ネオ ステリン 250ppm 含有) に浸漬し、風乾させた。 被験物質処理区の蚕に は、4 齢期間中に処理葉 を与え、5 齢起蚕から上 族までは無処理葉を与え た。	LC50 及び 無影響量： <200ppm	被験物質処理区 では、4 齢期間中 に食桑不良、成育 遅延、衰弱が認め られた。 4 齢期間中で 87% の死亡例が認め られ、他は 4 眠蚕 から 5 齢脱皮時に 死亡した。 死虫率は 100% で あった。	(2006 年)																																	
蚕影響試験 (残毒試験) (22.4% フロアブル)	蚕 (<i>Bombyx mori L.</i>) (錦秋 × 鐘和) (4 齢起蚕)	60 (20× 3 連)	給餌開始 31 日、21 日、11 日及び 4 日前 に 2000 倍希釈液を 桑樹に散布し、桑葉 を蚕 4 齢期間中 (4 日間) に 1 日 1 回給 餌した。 無処理区は、無処理 桑葉を蚕 4 齢期間中 (4 日間) に 1 日 1 回給餌した。 被験物質処理区及 び無処理区共に、蚕 4 齢期間 (4 日間) 以 降は無処理桑葉を 給餌した。 <u>調査項目</u> 日別死亡蚕数、減蚕 歩合、中毒症状、4 及び 5 齢期間中の経 過日数、健蛹歩合、 繭質 (繭重、繭層重)	安全 日数： 21 日	<p>・死亡蚕数及び減蚕歩合</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">死亡例数</th> <th rowspan="2">減蚕 歩合</th> </tr> <tr> <th>4 齢</th> <th>5 齢</th> <th>繭中</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>無処理</td> <td>0</td> <td>11</td> <td>8</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>31 日</td> <td>0</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>21 日</td> <td>1</td> <td>15</td> <td>10</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>11 日</td> <td>3</td> <td>48</td> <td>1</td> <td>87%*</td> </tr> <tr> <td>4 日</td> <td>7</td> <td>49</td> <td>1</td> <td>95%*</td> </tr> </tbody> </table> <p>* : 有意差あり (p=0.05, t 検定) 無処理区と比較して、31 日前 及び 21 日前散布では減蚕歩合 に有意差は認められなかつ た。</p> <p>・中毒症状 31 日前及び 21 日前散布では 中毒症状は認められなかつ た。11 日前及び 4 日前散布で は、5 齢化時の脱皮不完全個体 が認められた。</p> <p>・健蛹歩合及び繭質 無処理区の健蛹歩合は 68% で あり、31 日前及び 21 日前散布 はそれぞれ 68% 及び 57% と無 処理区と同等であった。11 日 前及び 4 日前散布の健蛹歩合 はそれぞれ 10% 及び 5% と統 計学的に有意に減少した (t- 検定、p=0.05)。また 31 日前 及び 21 日前散布の繭質は無処 理区と同等であった。</p>		死亡例数			減蚕 歩合	4 齢	5 齢	繭中	無処理	0	11	8	32%	31 日	0	9	10	32%	21 日	1	15	10	43%	11 日	3	48	1	87%*	4 日	7	49	1	95%*	(2008 年)
	死亡例数			減蚕 歩合																																			
	4 齢	5 齢	繭中																																				
無処理	0	11	8	32%																																			
31 日	0	9	10	32%																																			
21 日	1	15	10	43%																																			
11 日	3	48	1	87%*																																			
4 日	7	49	1	95%*																																			

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 フロアブル (22.4%)	コレマンアブラバチ雌成虫 (生物農薬: アフィパール) <i>Aphidius colemani</i>	30 (5× 6 反復)	2000 倍希釈液 2000 倍希釈液にナスのリーフディスを 10 秒間浸漬し、乾燥後に葉表を上にしてシャーレに設置した。 所定数のアブラバチをシャーレに移し、80% 蜂蜜溶液及び蒸留水を与えた。 <u>調査項目</u> 接触 24 時間、48 時間及び 72 時間後の死亡率。	死亡率 (%) <table border="1"> <tr> <th></th> <th>被験物質</th> <th>無処理</th> </tr> <tr> <td>24h</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>48h</td> <td>3.3</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>72h</td> <td>3.3</td> <td>0</td> </tr> </table>		被験物質	無処理	24h	0	0	48h	3.3	0	72h	3.3	0	コレマンアブラバチへの影響は無視しうるものであった。	(2008 年)											
	被験物質	無処理																											
24h	0	0																											
48h	3.3	0																											
72h	3.3	0																											
天敵昆虫等影響試験 150g/L OD 製剤	ヤマトクサカゲロウ幼虫 (2~3 日齢) <i>Chrysoperla carnea</i>	死亡率 : 40 (1× 40 連) 繁殖性 : 32~37	0(脱イオン水), 44, 72, 112, 184 及び 288g 有効成分/ha (処理液中の有効成分濃度 : 0, 220, 360, 560, 920 及び 1440 ppm に相当) <u>死亡率試験</u> 所定濃度の希釈液をインゲンリーフディスク及びバクガの卵に処理し、乾燥後にヤマトクサカゲロウ幼虫を 24 日間 (羽化まで) にわたって暴露させた。 暴露期間終了まで、死亡率、羽化成虫数を確認した。 <u>繁殖性試験</u> 死亡率試験で 7 日間以内に正常に羽化した成虫雌雄各 1 頭を産卵ケージに入れ、繁殖性 (産卵数/雌) 及び孵化率を測定した。	死亡率試験 LR ₅₀ : >288 g 有効成分/ha (処理液中の有効成分濃度 : >1440ppm に相当) 24 日後 死亡率 対照 : 5.0% 220ppm : 5.3% (*) 360ppm : 7.9% (*) 560ppm : 2.6% (*) 920ppm : 0% (*) 1440ppm : 5.3% (*) (*): 補正死亡率 <u>繁殖性試験 (平均値)</u> <table border="1"> <tr> <th>産卵数</th> <th>平均</th> <th>孵化率</th> </tr> <tr> <th>(/雌)</th> <th></th> <th></th> </tr> <tr> <td>対照</td> <td>18.9</td> <td>81%</td> </tr> <tr> <td>220ppm</td> <td>19.5</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>360ppm</td> <td>18.7</td> <td>81%</td> </tr> <tr> <td>560ppm</td> <td>20.2</td> <td>81%</td> </tr> <tr> <td>920ppm</td> <td>18.6</td> <td>80%</td> </tr> <tr> <td>1440ppm</td> <td>19.0</td> <td>80%</td> </tr> </table> 繁殖に影響は認められず。	産卵数	平均	孵化率	(/雌)			対照	18.9	81%	220ppm	19.5	80%	360ppm	18.7	81%	560ppm	20.2	81%	920ppm	18.6	80%	1440ppm	19.0	80%	(2005 年)
産卵数	平均	孵化率																											
(/雌)																													
対照	18.9	81%																											
220ppm	19.5	80%																											
360ppm	18.7	81%																											
560ppm	20.2	81%																											
920ppm	18.6	80%																											
1440ppm	19.0	80%																											

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

試験の種類・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 150g/L OD 製剤	ナナホシテントウ (4日齢) <i>Coccinella septempunctata</i>	40 (1×40連)	0(水道水), 33, 57, 97, 168及び288g有効成分/ha(処理液中の有効成分濃度: 0, 165, 285, 485, 840及び1440 ppmに相当) <u>死亡率試験</u> 所定濃度の処理溶液をインゲン葉(上面)に散布し、乾燥後にナナホシテントウ幼虫を放飼した。 鉢植えのアブラムシがついたソラマメに所定濃度の処理溶液を散布し、4日間の餌として使用した。 その後は7日後まで無処理のアブラムシを給餌し、第7日に新しい餌に散布し、蛹化していなかった幼虫に給餌した。 3日後以降は残りの幼虫及び成虫に無処理の餌を与えた。 調査項目: 幼虫及び蛹の死亡率 <u>繁殖性試験</u> 死亡率試験で羽化した成虫に無処理のアブラムシ及び花粉を与え、14日間にわたって産卵数を数えた。 調査項目: 繁殖性試験での孵化率及び一日当たりの産卵数	死亡率試験: LD50: > 288g 有効成分/ha 繁殖性試験: ・孵化率 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">孵化率</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照</td> <td></td> <td>99.3%</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">被験物質(*)</td> <td>33</td> <td>88.9%</td> </tr> <tr> <td>57</td> <td>91.7%</td> </tr> <tr> <td>97</td> <td>89.3%</td> </tr> <tr> <td>168</td> <td>99.0%</td> </tr> <tr> <td></td> <td>288</td> <td>86.7%</td> </tr> </tbody> </table> (*): g 有効成分/ha ・一日当たり産卵数 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">産卵数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対照</td> <td></td> <td>6.0</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">被験物質(*)</td> <td>33</td> <td>3.8</td> </tr> <tr> <td>57</td> <td>1.8</td> </tr> <tr> <td>97</td> <td>3.6</td> </tr> <tr> <td>168</td> <td>2.0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>288</td> <td>4.1</td> </tr> </tbody> </table> (*): g 有効成分/ha 繁殖に影響は認められず。		孵化率		対照		99.3%	被験物質(*)	33	88.9%	57	91.7%	97	89.3%	168	99.0%		288	86.7%		産卵数		対照		6.0	被験物質(*)	33	3.8	57	1.8	97	3.6	168	2.0		288	4.1	(2006年)
	孵化率																																								
対照		99.3%																																							
被験物質(*)	33	88.9%																																							
	57	91.7%																																							
	97	89.3%																																							
	168	99.0%																																							
	288	86.7%																																							
	産卵数																																								
対照		6.0																																							
被験物質(*)	33	3.8																																							
	57	1.8																																							
	97	3.6																																							
	168	2.0																																							
	288	4.1																																							

4) 鳥類影響試験

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(mg/kg)	LD ₅₀ (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	雌雄各5羽	強制経口投与	0, 500, 1000, 2000	>2000	摂餌量または体重の減少、軟便、下痢、活動性減少等	(2003年)

VII. 使用時安全上の注意、解毒法

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤飲などのないように注意すること。誤って飲み込んだ場合には吐き出させ直ちに医師の手当を受けさせること。
- (2) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。
- (3) 使用の際は農薬用マスク、手袋、長スボン・長袖の作業衣などを着用すること。作業後は直ちに手足、顔などを石けんで洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (4) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。

2. 解毒法及び治療法

特になし

3. 製造時、使用時等における事故例

特になし

IV 毒性

＜毒性一覧表＞ (資料No. にアンダーラインを付した試験は食品安全委員会にて評価済みの成績を示す)

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 体重/日)	LD50 値(mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg 体重/日)	試験機関 (報告年)	記載頁
<u>1</u>	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀ 5	経口	♀ : 2000 (mg/kg)	LD ₅₀ ♀ : >2000	(2004年)	毒 - 7
<u>2</u>	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 5	経皮	♂♀ : 2000 (mg/kg)	LD ₅₀ ♂♀ : >2000	(2004年)	毒 - 8
<u>3</u>	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 5	吸入 流動式 (4時間)	ダスト ♂♀ : 0(空気), 1100, 4183 (mg/m ³)	LC ₅₀ ♂♀ : >4183 (mg/m ³)	(2002年)	毒 - 9
<u>4</u>	皮膚刺激性 (3日間観察)	ウサギ	♂3	背部に 貼付	500mg/パッチ	刺激性なし	(2002年)	毒 - 11
<u>5</u>	眼刺激性 (8日間観察)	ウサギ	♂3	片側眼に 強制投与	100mg/眼	刺激性あり	(2002年)	毒 - 12
<u>6</u>	皮膚感作性 Maximization (約4週間 観察)	モルモット	感作群 ♀20 無感作群 ♀10	感作 : 皮内 5%液 貼付 50%液 惹起 : 貼付 25%液		皮膚感作性 あり	(2002年)	毒 - 14
<u>7</u>	急性神経 毒性 (14日間観察)	ラット	♂♀各 12	経口	♂♀ : 0(担体), 50, 100, 200, 500, 2000	♂♀ : 100 神経毒性作用な し	(2005年)	毒 - 17
<u>8</u> 除外	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除外						毒 - 22
<u>9</u>	28日間反復 経口投与 毒性 (4週間)	マウス	♂ 5	飼料混入	0, 500, 5000 ppm ♂ : 0, 136.5, 1415	♂ : 5000ppm ♂ : 1415	(2001年)	毒 - 23
<u>10</u>	28日間反復 経口投与 毒性 (4週間)	イヌ	♂♀各 2	飼料混入	0, 100, 400, 1600, 6400ppm ♂ : 0, 3, 13, 42, 104 ♀ : 0, 3, 12, 70, 127	♂♀ : 1600ppm ♂ : 42 ♀ : 70	(2004年)	毒 - 25

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体重/日)	LD ₅₀ 値(mg/kg)又 は無毒性量 (mg/kg体重/日)	試験機関 (報告年)	記載 頁	
11 GLP	90日間反復 経口投与 毒性 (14+4週間)	ラット	主群 ♂♀各10 回復群 ♂♀各10	飼料混入	0, 150, 600, 2500, 10000ppm ♂ : 0, 8.9, 35.9, 148, 616 ♀ : 0, 11.4, 46.1, 188, 752	♂♀ : 2500ppm ♂ : 148 ♀ : 188	(2005年)	毒 - 29	
12 GLP	90日間反復 経口投与 毒性 (13週間)	マウス	♂♀各15	飼料混入	0, 70, 350, 1700, 7000ppm ♂ : 0, 12.8, 59.6, 300, 1305 ♀ : 0, 16.0, 72.4, 389, 1515	♂♀ : 7000ppm ♂ : 1305 ♀ : 1515	(2005年)	毒 - 38	
13 GLP	90日間反復 経口投与 毒性 (13週間)	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 150, 300, 1200, 2500ppm ♂ : 0, 5, 9, 33, 81 ♀ : 0, 6, 10, 32, 72	♂ : 2500ppm ♀ : 1200ppm ♂ : 81 ♀ : 32	(2005年)	毒 - 41	
14 GLP	21日間反復 経皮投与 毒性(4週間)	ラット	♂♀各10	経皮	0, 100, 300, 1000	♂ : 1000 ♀ : 1000	(2006年)	毒 - 48	
15 除外	90日間反復 吸入毒性	急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性を有するおそれがないと認められることから試験除外							毒 - 52
16*	90日間反復 経口投与神 経毒性	ラット	♂♀各12	飼料混入	0, 400, 2000, 10000	♂ : 2000ppm ♀ : 10000ppm ♂ : 114 ♀ : 708 神経毒性なし	(2012年)	毒 - 53	
17 除外	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などからみて、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除外。							毒 - 58
18 GLP	1年間反復 経口投与 毒性(1年)	ラット	♂♀各25	飼料混入	0, 250, 3500, 7500/12000ppm ♂ : 13.2, 189, 414 ♀ : 18.0, 255, 890	♂ : 250ppm ♀ : 3500ppm ♂ : 13.2 ♀ : 255	(2005年)	毒 - 59	
19 GLP	1年間反復 経口投与 毒性(1年)	イヌ	♂♀各4	飼料混入	0, 200, 600, 1800 ppm ♂ : 6, 20, 55 ♀ : 5, 19, 48	♂ : 600ppm ♀ : 1800ppm ♂ : 20 ♀ : 48	(2006年)	毒 - 69	
20 GLP	発がん性 (2年)	ラット	♂♀各55	飼料混入	0, 250, 3500, 7500/12000ppm ♂ : 12.5, 169.2, 373.1 ♀ : 16.8, 229.0, 823.1	♂♀ : 250pm ♂ : 12.5 ♀ : 16.8 発がん性なし	(2006年)	毒 - 76	

* : 平成 26 年 3 月 6 日追加提出

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	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg体重/日)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg体重/日)	試験機関 (報告年)	記載頁
21 GLP	発がん性 (18ヵ月)	マウス	♂♀各55	飼料混入	0, 70, 1700, 7000ppm ♂ : 10.9, 263, 1022 ♀ : 13.7, 331, 1319	♂♀ : 7000ppm ♂ : 1022 ♀ : 1319 発がん性なし	(2006年)	毒 - 105
22 GLP	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂♀各30	飼料混入	0, 250, 1000, 6000ppm P世代 ♂ : 0, 17.2, 70.7, 419.3 ♀ : 0, 20.0, 82.5, 484.7 F1世代 ♂ : 0, 19.3, 79.5, 486.7 ♀ : 0, 21.7, 90.3, 539.5	親動物および児動物 : 1000ppm P世代 ♂ : 70.7 ♀ : 82.5 F1世代 ♂ : 79.5 ♀ : 90.3 繁殖性に対する影響なし	(2006年)	毒 - 124
23 GLP	催奇形性	ラット	♀25	強制経口 (妊娠6~19日)	0, 20, 140, 1000	母動物 : 140 胎児 : 140 催奇形性なし	(2004年)	毒 - 141
24 GLP	催奇形性	ラット	♀25	強制経口 (妊娠6~19日)	0, 10, 35, 140	母動物 : 140 胎児 : 140 催奇形性なし	(2004年)	毒 - 147
25 GLP	催奇形性	ウサギ	♀22	強制経口 (妊娠6~28日)	0, 10, 40, 160	母動物 : 40 胎児 : 40 催奇形性なし	(2004年)	毒 - 154
26 GLP	Ames 試験 復帰変異	カビ細菌: TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA102		<i>in vitro</i> プレート法及びプレインキュベーション法	S-9 Mix 無添加 0, 16, 50, 158, 500, 1581, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(2002年)	毒 - 160
27 GLP	Ames 試験 復帰変異	カビ細菌: TA100, TA98, TA1535, TA1537, TA102		<i>in vitro</i> プレート法及びプレインキュベーション法	S-9 Mix 無添加 0, 16, 50, 158, 500, 1581, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(2006年)	毒 - 163
28 GLP	染色体異常	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞	-	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加: [4h 処理] 0, 10, 30, 50 µg/mL [18h 処理] 0, 12, 24, 48 µg/mL S-9 Mix 添加: 0, 20, 40, 80 µg/mL	染色体異常誘発性は弱陽性	(2002年)	毒 - 166

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	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg 体重/日)	試験機関 (報告年)	記載頁		
29	染色体異常	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞	—	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加 0, 30, 50, 70, 90, 110µg/mL S-9 Mix 添加 0, 40, 60, 80, 100, 120 µg/mL	染色体異常誘発性なし	(2003 年)	毒 - 171		
30 GLP	変異原性 前進突然変異	チャイニーズハムスター由来 V79 細胞	—	<i>in vitro</i>	S-9 Mix 無添加 2.5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 µg/mL S-9 Mix 添加 20, 40, 60, 80, 92, 100, 108, 116, 120, 124, 132, 140µg/mL	変異原性なし	(2002 年)	毒 - 173		
31 GLP	小核	マウス	♂5	腹腔内 2 回投与 (24 時間 間隔)	0, 125, 250, 500 mg/kg	染色体異常誘発性なし	(2002 年)	毒 - 177		
32 GLP	染色体異常	マウス骨髓細胞	♂5	腹腔内	125, 250, 500 mg/kg	染色体異常誘発性なし	(2003 年)	毒 - 179		
33 GLP	不定期 DNA 合成	ラット	♂4	経口	1000, 2000 mg/kg	UDS 誘発能なし	(2003 年)	毒 - 181		
34 GLP	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般症状 (Irwin)	ラット	♂5	経口	0, 80, 400, 2000 mg/kg	無作用量 ♂2000	(2007 年)	毒 - 184
			自発運動量	マウス	♂6	経口	0, 80, 400, 2000 mg/kg	無作用量 ♂2000		
			痙攣誘発 <電撃刺激>	マウス	♂6	経口	0, 80, 400, 2000 mg/kg	無作用量 ♂2000		
			体温	ラット	♂5	経口	0, 80, 400, 2000 mg/kg	無作用量 ♂2000		
		循環系	血圧, 心拍数	ラット	♂5	経口	0, 80, 400, 2000 mg/kg	無作用量 ♂2000		
		自律神経系	瞳孔径	ラット	♂5	経口	0, 80, 400, 2000 mg/kg	無作用量 ♂2000		
		腎機能	尿量, 尿中電解質, 尿浸透圧	ラット	♂5	経口	0, 80, 400, 2000 mg/kg	無作用量 ♂400		

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	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg 体重/日)	LD ₅₀ 値 (mg/kg) 又は無毒性量 (mg/kg 体重/日)	試験機関 (報告年)	記載頁
35 GLP							(2005年)	毒-188
36							(2006年)	毒-193
37*	免疫毒性	ラット	♂10	飼料混入	0, 500, 2500, 12000 ppm ♂: 33, 164, 795	♂: 12000ppm ♂: 795 免疫毒性なし	(2011年)	毒-197

*: 平成 26 年 3 月 6 日追加提出

2. 原体混在物及び代謝物

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	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
1 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3	経口	♀: 2000	LD ₅₀ ♀: >2000	(2005年)	毒-201
2 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3	経口	♀: 2000	LD ₅₀ ♀: >2000	(2006年)	毒-202
3 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3	経口	♀: 2000	LD ₅₀ ♀: >2000	(2005年)	毒-203
4 GLP	急性毒性 (14日間観察)	ラット	♀3	経口	♀: 2000	LD ₅₀ ♀: >2000	(2006年)	毒-204
5 GLP	Ames 試験 復帰変異	サルモネラ菌; TA100, TA98, TA102 TA1535, TA1537		<i>in vitro</i> プレート法 及びプレート インキュベーション 法	S-9 Mix 無添加, 添加 0, 16, 50, 158, 500, 1581, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(2005年)	毒-205
6 GLP	Ames 試験 復帰変異	サルモネラ菌; TA100, TA98, TA102 TA1535, TA1537		<i>in vitro</i> プレート法 及びプレート インキュベーション 法	S-9 Mix 無添加, 添加 0, 16, 50, 158, 500, 1581, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(2006年)	毒-208
7 GLP	Ames 試験 復帰変異	サルモネラ菌; TA100, TA98, TA102 TA1535, TA1537		<i>in vitro</i> プレート法 及びプレート インキュベーション 法	S-9 Mix 無添加, 添加 0, 16, 50, 158, 500, 1581, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(2005年)	毒-211

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	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
8 GLP	Ames 試験 復帰変異	サルモネラ菌; TA100, TA98, TA102 TA1535, TA1537		<i>in vitro</i> プレート法 及びプレ ンキュベーション 法	S-9 Mix 無添加, 添加 0, 16, 50, 158, 500, 1581, 5000 µg/プレート	変異原性なし	(2006 年)	毒 - 214

3. 製剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50 値又は無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
1 GLP	急性毒性 (22.4% 7077µl) (14日間観察)	ラット	♀3	経口	♀ : 2000	LD ₅₀ ♀ : >2000	(2005 年)	毒 - 217
2 GLP	急性毒性 (22.4% 7077µl) (14日間観察)	ラット	♂♀各 5	経皮	♂♀ : 4000	LD ₅₀ ♂♀ : >4000	(2005 年)	毒 - 218
3 GLP	皮膚刺激性 (22.4% 7077µl) (3日間観察)	ウサギ	♀3	背部に 貼付	0.5ml/パッチ	刺激性なし	(2005 年)	毒 - 219
4 GLP	眼刺激性 (22.4% 7077µl) (3日間観察)	ウサギ	♀3	片側眼に 強制投与	0.1ml/眼	刺激性なし	(2005 年)	毒 - 220
5 GLP	皮膚感作 Buehler 法 (22.4% 7077µl) (約 5 週間)	モルモット	感作群 ♀20 無感作群 ♀10	感作 : 100% 惹起 : 100%		皮膚感作性 あり	(2005 年)	毒 - 222

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

1) 急性経口毒性試験

ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料 No. 原体-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2004年5月6日

検体純度: (2002年6月21日)、(2003年1月15日)

供試動物: ウィスター ハノーバー (Cr1:WI[Glx/BRL/Han]IGS BR)系ラット、10週齢、
体重 155~159g、1群雌 5匹

観察期間: 14日間

試験方法: OECD ガイドライン No. 425

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁させて 10ml/kg の投与容量で
経口投与した。投与前に一晩絶食した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14日間観察した。体重測定は、投与直前、投与後 7日
および 14日に行った。全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雌 >2000
死亡開始および 終了時間	死亡は認められなかった。
症状発現および 消失時間	症状は認められなかった。
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	2000

中毒症状および死亡は認められなかった。

順調な体重増加が認められた。

剖検において、検体に起因する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。

2) 急性経皮毒性試験

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料 No. 原体-2)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2004 年 4 月 28 日

検体純度:

供試動物: ウィスター ハノーバー (Cr1:WI[Glx/BRL/Han]IGS BR)系ラット、10 週齢、

体重 雄 271~319g、雌 182~195g、1 群雌雄各 5 匹

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液と 1:1 の割合で混ぜてペースト状にし、投与 24 時間前に剃毛した背部皮膚に 24 時間塗布した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重測定は、投与直前、投与後 7 日および 14 日に行った。全動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ 値 (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始および 終了時間	死亡は認められなかった。
症状発現および 消失時間	投与当日から発現 投与後 4 日に消失。
死亡例の認められなかった最 高投与量 (mg/kg)	2000

一般状態の変化として、鼻部の赤色の汚れ、生殖器付近の湿気および黄色の汚れが認められた。死亡は認められなかった。

順調な体重の増加が認められた。

剖検において、検体に起因する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。

3) 急性吸入毒性試験

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料 No. 原体-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：2002年5月15日

検体純度：

供試動物：SPF bred ウィスター[Hsd Cpb:WU(SPF)]系ラット、約2ヶ月齢、

体重 雄 181~203g、雌 158~181g、1群雌雄各5匹

観察期間：14日間

暴露方法：検体を粉塵発生装置を用い、ダスト化し、流動式吸入装置によりラットの鼻部に4時間曝露した。曝露空気をガラスファイバーフィルターを用いて捕集し、重量測定法により実測濃度を求めた。

曝露条件：

	1群	2群	3群
目標濃度 (mg/m ³)	0	1000	5000
実際濃度(重量分析値) (mg/m ³)	空気対照	1100.0	4182.5
給気流量(L/分)	15	28	28
排気流量(L/分)	13	24	24
粒子径分布	-	(μ m) (%)	(μ m) (%)
		19.2 96.6	9.0 75.9
		9.6 92.3	5.8 57.6
		4.8 60.9	4.7 46.5
		2.4 27.0	3.3 26.8
		1.2 8.29	2.1 12.7
		0.6 1.60	1.1 4.22
		0.3 0.09	0.7 1.21
		0.4 0.00	0.01 0.00
空気力学的質量中位径 (μ m)	-	3.68	5.13
幾何標準偏差 (GSD)	-	2.29	2.37
呼吸可能な粒子の割合 (<3 μ m)%	-	41.2	26.8
チャンバー容積(L)	3.8		
曝露条件	ダスト4時間鼻部曝露		

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・検査項目：暴露中および暴露後 14 日間、中毒症状および生死を観察した。

体重は暴露開始前、暴露後 3 日、7 日および 14 日に測定した。暴露当日の暴露後に反射の測定をし、暴露終了後 30 分以内に直腸温を測定した。

観察終了時の全生存動物をペントバルビタールナトリウムで麻酔後屠殺し剖検した。

結 果：

投与方法	吸入 (ダスト)
暴露濃度 (実測濃度 ; mg/m^3)	0, 1100, 4183
LC_{50} (mg/m^3)	雄 : >4183 雌 : >4183
死亡開始時間及び 終了時間	雄 : - 雌 : -
症状発現時間及び 消失時間	雄 : 0 日 ~ 8 日 雌 : 0 日 ~ 8 日
死亡例の認められなかった 最高暴露濃度 (mg/m^3)	雄 : 4183 雌 : 4183

死亡例は認められなかった。

症状として、雌雄共に粗毛、立毛、緩徐呼吸、努力性呼吸、鼻汁、喘鳴および運動性低下、体温低下および反射への影響等が認められた。

体重では、雌雄ともに、一過性の体重増加抑制がみられた。

剖検では、全動物に検体に起因する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。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

1) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料 No. 原体-4)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2002 年 4 月 25 日

検体純度:

供試動物: ヒマラヤン系雄ウサギ、約 6.5 ヶ月齢、1 群雄 3 匹、試験開始時体重 2.2kg

観察期間: 3 日間

投与方法: 投与 1 日前に動物の背部刈毛した。投与部位には、検体 500mg (4000mg の検体と 3mL の蒸留水を混合、動物 1 匹当たりこのペースト 875mg を投与) を非アレルギー性パッチにのせ貼布 (約 6cm²) した。適用部位を半閉塞性包帯でゆるく固定し、4 時間暴露した。周囲の処理しない皮膚を対照とした。

観察項目: 暴露終了後 60 分、24 時間、48 時間、72 時間に塗布部位の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無等を観察し、評価した。

体重測定は、検体投与直前に行った。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点*	暴露後時間			
			1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
1	紅斑/痂皮形成	4	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0
2	紅斑/痂皮形成	4	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0
3	紅斑/痂皮形成	4	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0
合計	紅斑/痂皮形成	12	0	0	0	0
	浮腫形成	12	0	0	0	0
平均	紅斑/痂皮形成	4	0	0	0	0
	浮腫形成	4	0	0	0	0

*: 判定基準の最高点

投与後 1 時間、24 時間、48 時間及び 72 時間の観察において、検体に起因する所見は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの皮膚に対して刺激性がないものと判定した。

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

2) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料 No. 原体-5)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2002年4月25日

検体純度:

供試動物: ヒマラヤン系雄ウサギ、約6.5ヶ月齢、1群雄3匹、試験開始時体重 2.3~2.5kg

観察期間: 8日間

投与方法: 検体 100mg を右眼結膜嚢内に投与した。検体の損失を防ぐため、約1秒間、眼瞼を緩やかに合わせ保持した。左眼は未処理の対照眼とした。

観察項目: 検体投与後1時間、24時間、48時間、72時間および4~8日に、角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draizeの判定基準に従って採点した。投与24時間および7日後にフルオレセイン液を用いて検査した。体重測定は、検体投与直前に行った。

結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項目		最高 評点	適用後時間								
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間	4日	5日	6日	7日	8日
1	角膜	混濁*	4	0	1	1	1	1	1	1	1	0
	虹彩		2	0	1	1	1	1	1	1	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	0	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計**		-	-	27	-	-	-	-	-	5	-
2	角膜	混濁*	4	0	1	1	1	1	1	1	1	0
	虹彩		2	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	合計**		-	-	17	-	-	-	-	-	5	-
3	角膜	混濁*	4	0	1	1	1	1	1	1	0	-
	虹彩		2	0	1	1	1	1	1	0	0	-
	結膜	発赤	3	1	1	1	1	1	0	0	0	-
		浮腫	4	0	1	1	0	0	0	0	0	-
	合計**		-	-	24	-	-	-	-	-	0	-
合計**		-	-	68	-	-	-	-	-	10	-	
平均**		-	-	22.7	-	-	-	-	-	3.3	-	

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。

* : フルオレセイン染色による検査

24 時間後 動物番号 1 : 角膜染色 (全表面)、動物番号 2 および 3 : 角膜染色 (表面の 3/4)

7 日後 動物番号 1 および 2 : 角膜染色 (表面の 1/4)

** : 合計は、フルオレセイン染色の検査をした 24 時間および 7 日について Draize の基準に従って申請者が計算した。

角膜 (程度 × 面積 × 5) + 虹彩 (虹彩 × 2) + 結膜 (発赤 + 結膜浮腫 + 分泌物) × 2

角膜混濁が全動物に 24 時間～6 日後に認められた。虹彩の炎症が 24 時間～5 日後まで全動物に認められた。結膜の発赤が 1 時間～72 時間までは全動物に、4 日後では 2 匹に認められた。結膜浮腫が 24 および 48 時間後に 1 匹に見られた。

なお、各動物に各観察時点で認められた変化の採点は全て 1 であった。

また、中毒症状は認められなかった。

以上の結果から、本検体はウサギの眼に対して刺激性があるものと判定した。

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

(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. 原体-6)

試験機関： [GLP 対応]

報告書作成年月日：2002年8月14日

検体純度：

供試動物：SPF-bred Hsd Poc:DH 系モルモット、約5～6週齢、体重292～366g、

感作群：雌20匹、対照群雌10匹

観察期間：約4週間

試験操作：Maximization 法

投与量設定根拠；予備試験において、0、1、2.5及び5%の皮内注射を1匹のモルモットに行ったとき、周囲の赤変を伴う白い膨疹が全濃度で認められた。また、別の3匹のモルモットに0、12、25及び50%で24時間閉塞貼付した結果、貼付開始後48時間及び72時間において、皮膚反応は3匹とも認められなかった。更に、本試験の惹起1週間前の感作期間中に無感作群として同様の処置をした動物2匹に、検体濃度0、12、25及び50%で24時間閉塞貼付したとき、塗布後48時間において、50%の濃度で1例に軽度の紅斑がみられた。従って、感作濃度は皮内注射が5%、貼付が50%、惹起濃度は25%とした。

感作；検体はポリエチレングリコール400に懸濁し調整した。

1. 皮内感作

投与前24時間に刈毛した動物の背頸部の各長軸方向に左右一列ずつ平行に3カ所、検体の5%懸濁液を0.1ml皮内注射した。

a)感作群

第一注射部位（頭方）：Freundの完全アジュバントと滅菌生理食塩水の1：1混液

第二注射部位（中央）：ポリエチレングリコール400で調製した検体5%液

第三注射部位（尾方）：ポリエチレングリコール400とFreundの完全アジュバント
1：1で調製した検体5%液

b)無感作群

感作群と同様に処理したが、第二と第三注射部位の調製液には検体が含まれていなかった。

2. 貼布感作

皮内感作1週間後、貼布感作1日前に刈毛した部位にそれぞれ0.5mlを48時間閉塞貼付した。

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。

a)感作群：ポリエチレングリコール 400 で調製した検体 50%液

b)無感作群：ポリエチレングリコール 400

惹起；惹起操作一日前に動物の背部と右腹側部を刈毛した。皮内感作 3 週間後に 25%

検体液 0.5ml を感作群と無感作群の動物の右側側部（尾部）に 24 時間閉塞貼付した。

対照として、検体を含まない溶媒のみを、右腹側部（頭部）に貼付した。

観察・検査項目：惹起 48 時間及び 72 時間後に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

反応の判定基準を以下に示す。

0 = 反応なし

1 = 軽度の部分的な紅斑

2 = 中程度の融合性の紅斑

3 = 強い紅斑及び浮腫

結果：各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数								陽性動物数		感作陽性率 (%)	
				惹起後 48 時間				惹起後 72 時間				48 時間	72 時間	48 時間	72 時間
				皮膚反応評点											
				0	1	2	3	0	1	2	3				
感作	皮内;5 貼付;50	25	19	1	3	7	8	1	4	7	7	18	18	95	95
無感作	皮内;0 貼付;0	25	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0

感作群 1 匹が試験 15 日目に死亡した。

体重増加において、感作群と対照群との差は認められなかった。

惹起後の皮膚反応では、感作群において 18/19 例に皮膚反応が認められた。無感作群ではいずれの動物においても、皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から本検体の皮膚感作性は陽性であると判断した。

なお、OECD ガイドライン No. 406 に推奨されている陽性対照物質である Alpha hexyl cinnamic aldehyde について、別の実施した Maximization 法による試験結果を次に示す。

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

皮膚反応を示した動物数 (2001年6月5日～29日)

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	動物数	感作反応動物数								陽性動物数		感作陽性率 (%)	
				惹起後 48 時間				惹起後 72 時間				48 時間	72 時間	48 時間	72 時間
				皮膚反応評点											
				0	1	2	3	0	1	2	3				
感作	皮内;5 貼付;25	12	10	0	3	5	2	1	4	4	1	10	9	100	90
無感作	皮内;0 貼付;0	12	5	5	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0

上記に示すように、既知の皮膚感作性陽性物質 Alfa hexyl cinnamic aldehyde には
 明らかな感作性が認められ、動物の感作性物質に対する感受性が確認された。

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。

(4)急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料 No. 原体-7)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：2005年4月13日

検体純度：

供試動物：ウイスター (Cr1:WI[Glx/BRL/Han]IGS.BR)系ラット、9週齢以上、一群雌雄各12匹
体重(群平均) 雄 238~304g、雌 155~164g

観察期間：14日間

投与方法：初回試験では0(溶媒)、200、500および2000mg/kg、追加試験では0(溶媒)、50、100および500mg/kgの用量で強制的に単回経口投与した。投与液は、0.5%メチルセルロース/0.4%Tween 80の脱イオン水に懸濁し調製した。投与容量は、10mL/kgとした。

用量設定根拠：

観察・検査項目：

死亡率および一般状態；生死を毎日観察し、詳細な一般状態を毎日記録した。

投与に関連した死亡はいずれの用量でも認められなかった。一般状態の変化は、初回試験において、尿による被毛の汚れが全投与群雌雄に、肛門周囲の汚れが2000および500mg/kg群雄に、追加試験では500mg/kg雌に尿による被毛の汚れが認められて、投与に関連した変化と考えられた。これらの変化は投与当日に認められ、投与後1~4日に消失した。追加試験の雌100および50mg/kg群および雄の全投与群には認め

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。

られなかった。

その他の変化は偶発的で投与に関連ないものと判断した。

体重変化；FOBの一環として週1回測定した。

雌雄いずれの投与群においても投与による変化は認められなかった。

FOBおよび運動能試験；初回試験では投与開始前、投与後90分、7日及び14日後に全動物を対象としてFOBおよび運動能試験を行った。追加試験では投与開始前および投与後90分に同様に実施した。

FOBは個々の動物についてMoser¹により記述された一連の試験法に準拠して実施した。運動能試験は、8の字型迷路法を用いた自動化運動能測定装置で行い、運動能と移動運動能について検査した。運動能及び移動運動能は、各々10分間隔で60分間の試験を行った。運動能は、試験時間中に赤外線ビームを遮断する回数を計測して測定した。移動運動能は、ラットが迷路中で新しい場所に移動し、別のビームの一つを遮断する回数を計測して測定した。なお、60分間のセッション間中の経時的な活動性の減少を順応性として評価した。

FOB

初回試験の投与当日の観察において、500および200mg/kg群の雄それぞれ1例に認められた尿による被毛の汚れは投与に関連すると考えられた。この変化は7日後には認められず、2000mg/kg群雄および雌の全投与群には認められなかった。この他認められた所見は偶発的なもので投与に関連のないものと考えられた。

追加試験においては、雌雄ともにいずれの投与群にも投与に関連した変化は認められなかった。

運動能および移動運動能

初回試験の運動能および移動運動能の試験結果の要約を次頁に示す。

*申請者注：尿による被毛の汚れに関して、前頁の一般状態とFOBで異なる観察結果が生じたが、これは観察日および観察時間帯の違いによるものと考えられる。

¹ V. C. Moser, "Screening Approaches to Neurotoxicity : A Functional Observational Battery", J. Am. Coll. Toxicol., 1989, 8, pp. 85-93

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 運動能 雄

用量	投与前	%	投与後90分	%	投与後7日	%	投与後14日	%
0mg/kg	416±219	-	516±182	-	493±170	-	410±118	-
200mg/kg	318±121	76	546±420	106	573±370	116	429±125	105
500mg/kg	385±138	93	350±141	68	409±79	83	346±103	84
2000mg/kg	383±135	92	270*±83	52	459±128	93	374±96	91

表2 運動能 雌

用量	投与前	%	投与後90分	%	投与後7日	%	投与後14日	%
0mg/kg	508±169	-	491±142	-	520±246	-	409±160	-
200mg/kg	399±166	79	443±162	90	450±294	87	494±190	121
500mg/kg	567±136	112	444±110	90	530±130	102	428±209	105
2000mg/kg	539±116	106	294*±135	60	477±160	92	469±177	115

ANOVA検定実施，試験セッションにおける遮光回数：平均値±標準偏差 動物数；12
 表中の%値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたもの(平均値の比較)。

表3 移動運動能 雄

用量	投与前	%	投与後90分	%	投与後7日	%	投与後14日	%
0mg/kg	265±172	-	312±140	-	307±126	-	236±82	-
200mg/kg	202±93	76	222±102	71	270±65	88	227±83	96
500mg/kg	239±91	90	174*±80	56	233±45	76	175±43	74
2000mg/kg	238±93	90	113*±39	36	271±75	88	221±80	94

表4 移動運動能 雌

用量	投与前	%	投与後90分	%	投与後7日	%	投与後14日	%
0mg/kg	329±108	-	292±90	-	294±105	-	239±108	-
200mg/kg	220*±122	67	262±112	90	256±170	87	303±163	127
500mg/kg	363±117	98	251±104	86	315±76	107	263±153	110
2000mg/kg	345±81	105	102*±47	35	261±88	89	240±95	100

ANOVA検定実施，試験セッションにおける遮光回数：平均値±標準偏差 動物数；12
 表中の%値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたもの(平均値の比較)。

60分間の測定値では、初回試験の投与後90分の運動能において、2000mg/kg群雌雄で有意な低下が、500mg/kg群雄に有意差はないものの低下が認められた。移動運動能では2000mg/kg群雌雄および500mg/kg群雄に有意な低下が、200mg/kg群雄に

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

わずかな低下が認められた。

追加試験の投与後 90 分の運動能および移動運動能では、500mg/kg 群雄でわずかに低下したが、雄の 100 及び 50mg/kg 群および雌のいずれの投与群でも低下はみられなかった。いずれの試験でも投与 7 および 14 日の測定では投与に関連した影響は認められなかった。

10 分間の各区分毎の比較では、初回試験の投与後 90 分において、雄の 2000 および 500mg/kg 群の運動能および移動運動能（ほぼ全区分）で、また 200mg/kg 群の移動運動能（区分 3）で統計学的に有意な低下が認められ、投与との関連性があると考えられた。雌では、2000mg/kg 群の運動能（区分 1～5）および移動運動能（全区分）、500mg/kg 群の移動運動能（区分 1～5）が統計学的に有意差はないものの低下し、投与と関連すると考えられた。

追加試験では、500mg/kg 群雌雄の投与後 90 分において、運動能および移動運動能ともに対照群と比較し低下した。これらの変化は統計学的に有意差は認められなかったが、初回試験においても同様の変化が認められたことから、投与と関連があると考えられた。

100 および 50mg/kg 群では雌雄ともに投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に初回試験の全動物を対象に全臓器、体腔、剖面、天然孔および体表の検査を行った。

いずれの投与群にも、投与に関連した影響は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に初回試験の各群雌雄各 6 匹を対象に、ペントバルビタール（50mg/kg）の腹腔内投与で深麻酔した後、リン酸緩衝液に溶解した亜硝酸ナトリウムで灌流後、1% (w/v) グルタルアルデヒドと 4% (w/v) の EM 用ホルムアルデヒドのリン酸緩衝液からなる汎用固定液を用いて灌流固定した。以下の組織を採取し、10% 緩衝ホルマリンで後固定した。

全脳および脊髄、両眼（視神経付）、一部の末梢神経（両側、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経）、ガッセル神経節、腓腹筋、両前肢、神経組織や骨格筋における肉眼的異常部位および個体標識部位。

脳は灌流固定後頭蓋骨から摘出し、ホルマリンによる固定前に重量を測定して脳体重比を算出した。

高用量群および対照群について、病理標本を作製し、検鏡した。

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。

以下の組織はパラフィン包埋し、H.E染色法で染色した。

脳の8部位、脊髄の3部位（頸部、胸部および腰部）および馬尾、眼、視神経
および腓腹筋

以下の組織はグリコールメタアクリレートで包埋し、Leeの変法で染色した。

頸膨大および腰膨大の脊髄神経節（前根および後根含む）、ガッセル神経節、
末梢神経（頸骨神経、腓腹神経および坐骨神経）の縦断面と横断面

投与に関連した脳重量の変化はいずれの用量群においても認められなかった。

病理組織学的検査の結果、検体に関連した所見は2000mg/kg群雌雄ともに認められな
かった。

以上の結果から、2000mg/kg雌雄に尿による被毛の汚れ、運動能および移動運動能の低下、
雄に肛門周囲の汚れ、500mg/kg群雌雄に尿による被毛の汚れ、運動能および移動運動能の低下、
雄に肛門周囲の汚れ、200mg/kg群雌雄に尿による被毛の汚れ、雄に移動運動能の低下が認められ
たことから、無毒性量は雌雄とも100mg/kgであると判断される。

本検体による神経毒性、肉眼的病変および病理組織学的所見は最高用量の2000mg/kgでも雌雄と
も認められなかった。

[申請者追記]

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

(資料 No. 原体-8)

13 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) ⑧のイの規定に基づき下記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)28日間反復経口投与毒性

1)マウスを用いた28日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 原体-9)

試験機関:

報告書作成年月日:2001年9月13日

検体純度:

試験動物:Cr1:CD-1(ICR)BR系マウス

1群雄5匹

投与期間:28日間

投与方法:検体を0、500及び5000ppmの用量で飼料中に混合し28日間投与した。

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率;毎日の観察および週毎の詳細な一般状態の観察において、投与に関連する変化は認められなかった。死亡は認められなかった。

体重;体重増加量は対照群と比較して統計学的な有意差は認められなかった。

摂餌量;摂餌量は両投与群ともに対照群と比較して減少したが、用量に関連性が認められなかったことから、投与による変化とは考えられなかった。

検体摂取量;投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

表1 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)		500	5000
検体摂取量	雄	136.5	1415

血液生化学検査;末梢血中の以下の項目について測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、コレステロール、トリグリセリド

投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量;以下の臓器重量を測定した。

肝臓、精巣、精巣上体、副腎。

対照群と比較して臓器重量に有意差は認められなかった。

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

肉眼的病理検査；投与に関連する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；以下の臓器を採取して、病理組織学的検査を行った。

肝臓および胆嚢、副腎、精巣上部、精巣。

投与による病理組織学的変化はいずれの用量群においても認められなかった。

以上の結果、5000ppmにおいても投与に関連した影響が認められなかったことから、本試験における無毒性量は、雄 5000ppm (1415mg/kg 体重/日) であると判断した。

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。

2) イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 原体-10)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2004 年 12 月 13 日

検体純度:

試験動物: ビーグル犬、1 群雌雄各 2 匹、投与開始時 5~6 ヶ月齢

体重 (群平均) 雄: 9125~10777.5g、雌: 7287.5~8136.0g

投与期間: 28 日間 (2002 年 4 月 1 日投与開始~2002 年 4 月 29、30 日最終屠殺)

投与方法: 検体を 0、100、400、1600 及び 6400ppm の用量で飼料中に混合し 28 日間投与した。

観察・検査項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 毎日の観察および週毎の詳細な一般状態の観察において、投与に関連する変化は 6400ppm 群雌雄における削瘦であった。死亡動物は認められなかった。

神経学的検査; 投与開始前および試験終了時に実施した。6400ppm 群雌 1 例に後肢の軽度の歩行異常、雌雄各 1 例に筋萎縮とこれに伴う姿勢反応の低下が認められたが、病理組織学的検査において神経系の変性変化が認められなかったことから、削瘦に伴う二次的な影響と考えられた。

心臓血管及び肺検査; 投与開始前及び試験終了時において、全群に心雑音や異常な肺音は認められなかった。

体温; 投与開始前および試験終了時において、全群に体温への影響は認められなかった。

体重: 週に 1 回および剖検直前に体重を測定した。6400ppm 群雌雄において、顕著な体重減少が認められた。

表 1 試験終了時の体重

性	雄					雌				
	0	100	400	1600	6400	0	100	400	1600	6400
投与群 (ppm)	0	100	400	1600	6400	0	100	400	1600	6400
平均体重 (g)	11230	11421	12398	9831	7542	8596	8992	8928	7872	6144*
平均増加量 (g)	1278	740	1621	706	-1813	934	856	966	584	-1521

*= $P < 0.05$ (Anova+Student's t-test)

摂餌量: 摂餌量は毎日測定した。6400ppm 群雌雄において、顕著な摂餌量の低下が認められた。

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。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

表 2 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)		100	400	1600	6400
検体摂取量	雄	3	13	42	104
	雌	3	12	70	127

血液学的検査；投与開始前、投与 7 及び 23 日に一晚絶食させた動物の血液を頸静脈から採血し、以下の項目について測定を行った。

活性化部分トロンボプラスチン時間、赤血球数、ハイツ体、ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数および白血球分画、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、形態、血小板数、網状赤血球数、赤血球サイズ分布幅、血色素濃度分布幅。

投与に関連した影響は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採血した血液を用いて以下の項目について測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、胆汁酸、総ビリルビン、尿素窒素、カルシウム、塩素、総コレステロール、クレアチンキナーゼ、クレアチニン、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、グロブリン、グルコース、乳酸脱水素酵素、リン、カリウム、総蛋白質、ナトリウム、チロキシン及びトリヨードチロニン、甲状腺刺激ホルモン、トリグリセリド。

6400 群雌雄及び 1600ppm 群雄に甲状腺ホルモンに関する影響が認められた。

6400ppm 群雌雄にチロキシン及びトリヨードチロニンの減少、1600ppm 群雄にチロキシンの減少が認められ、投与に関連した変化と考えられた。しかしながら、これらの変化が認められた動物でも、甲状腺重量の変化や病理組織学的変化は認められなかったことから、生物学的に有意な影響とは考えられなかった。また、6400ppm 群雌に TSH の減少が認められたが、この群においては開始前の数値が低く、また、90 日反復投与経口毒性試験（資料 No. 原体-13）に見られるように検査値の変動が大きいことから、変動の範囲内と考えられた。雄の 1600ppm 群にトリヨードチロニンの減少、400ppm 雄にチロキシン及びトリヨードチロニンの減少が認められたが、変動が小さく、生物学的変動の範囲内にあるものと考えられた。

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。

6400ppm 群雌雄にカルシウム及びアルブミン濃度の減少が認められ、投与に起因する消瘦に伴うものと考えられた。

この他に認められた有意差は偶発的なもので投与に関連する変化とは考えられなかった。

肝薬物代謝酵素：試験終了時に UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ活性を測定した。

投与に関連した影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び試験終了時に全動物を対象に実施した。

投与に関連した影響は認められなかった。

尿検査；投与開始前、投与 9 及び 24 日に採尿し、以下の項目について測定を行った。

外観、ビリルビン、グルコース、ケトン、白血球、尿沈査、亜硝酸塩、潜血、pH、蛋白質、比重、ウロビリノーゲン。

投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量；以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、精巢上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、脾臓、精巢、胸腺、甲状腺及び副甲状腺、子宮。

6400ppm 群雌雄に胸腺重量の減少が認められた。

肉眼的病理検査；試験終了時、全動物に Fatal-Plus® (Vortech Pharmaceuticals, Dearborn, Michigan) を静脈に注射して動物を安楽死させ、剖検した。

6400ppm 群雌雄に胸腺の矮小化が認められ、体重低下に伴う全身状態の悪化によるものと考えられた。

病理組織学的検査；以下の臓器について病理標本を作製した。

副腎、大動脈、肋骨、大腿骨、胸骨、骨髄、脳（小脳、大脳-中脳、延髄/橋）、腸（盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸、直腸）、子宮頸部及び子宮、精巢上体、食道、眼、胆嚢、心臓、大腿頸骨の関節、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節（腸管膜、咽頭後方）、乳腺、筋肉、鼻咽頭、視神経、坐骨神経、卵巣、卵管、膵臓、上皮小体及び甲状腺、下垂体、前立腺、唾液腺、皮膚、脊髄（頸部、腰部、胸部）、脾臓、胃、精巢、胸腺、気管、膀胱、膣、身体標識及び肉眼的変化が認められた全ての臓器。

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。

6400ppm 群雌雄に胸腺の退縮、同群雄に耳下唾液腺の萎縮及び性的に未成熟（一次および二次生殖器官の未発達-精巣上体、精巣）が認められた。これらの変化はいずれも削瘦という全身状態を反映したものと考えられた。

以上の結果、6400ppm 群において、体重及び摂餌量の減少、削瘦に起因するカルシウム及びアルブミン濃度の減少、胸腺重量の減少、胸腺の退縮、耳下唾液腺の萎縮及び未成熟が認められたことから、本試験における無毒性量は、1600ppm（雄 42mg/kg 体重/日、雌 70mg/kg 体重/日）であると判断した。

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。

(7)90日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた90日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 原体-11)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2005年6月1日

検体純度:

試験動物: ウィスターハノーバー (Cr1:WI[Glx/BRL/Han]IGS BR)系ラット、

主群; 1群雌雄各10匹

回復群[14週間投与後4週間の回復期間](0, 10000ppm); 1群雌雄各10匹

試験開始時: 雄 約9週齢(体重263.4~269.6g群平均)

雌 約9週齢(体重171.9~177.2g群平均)

投与期間: 14週間(2002年4月9日投与開始~2002年7月18日主群最終屠殺終了/8月13日

回復群最終屠殺終了)

投与方法: 検体を0, 150, 600, 2500及び10000ppmの用量で飼料中に混合し14週間投与した。

その後0及び10000ppm群については認められた毒性の回復性を確認するため、検体を混入していない調製飼料を4週間投与した。

投与用量設定の根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般状態及び生死を少なくとも1日2回(週末と休日は1回)観察した。

個々の動物の詳細な観察として、例えば体表、天然孔、姿勢、一般行動、呼吸及び排泄物などについて、毎週1回実施した。

死亡例は認められなかった。また、投与に関連した一般状態の変化はいずれの投与群においても認められなかった。

体重(図1a, 図1b, 図1c); 投与開始前、投与期間の14週間は毎週1回および剖検前に測定した。回復群は18週まで毎週1回測定した。

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

試験期間全体の体重増加量において、雄 10000ppm 群に対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められた (-18%)。雄のその他の投与群および雌の全投与群では投与による変化は認められなかった。また、雄の 10000ppm 群については 4 週間の回復期間中順調なる増加 (増加量 対照群 19g、10000ppm 群 29g) を示した。

図 1 a 体重(主群) 雄

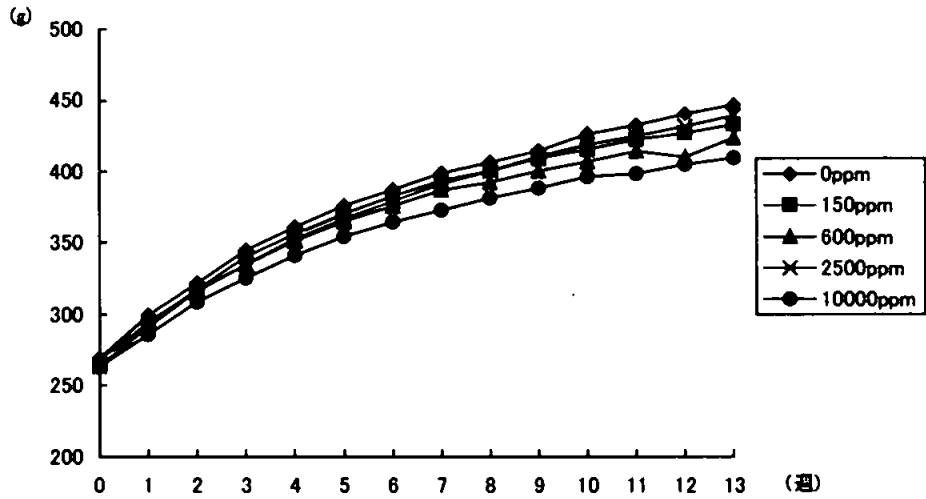


図 1 b 体重(主群) 雌

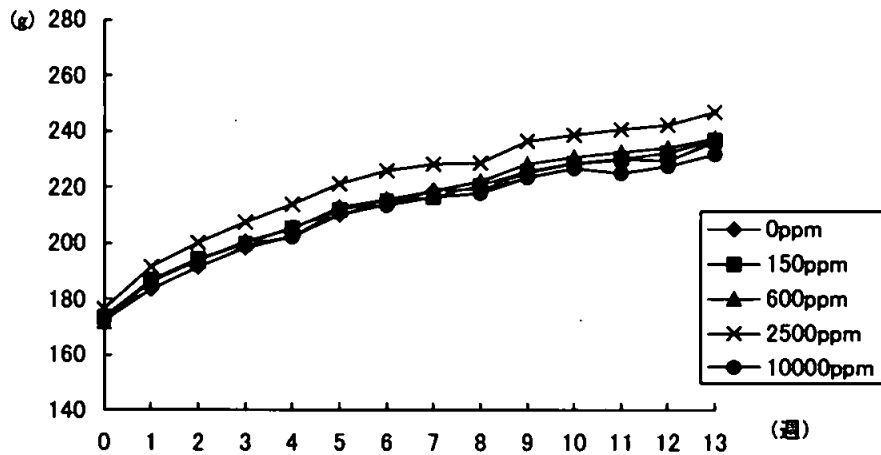
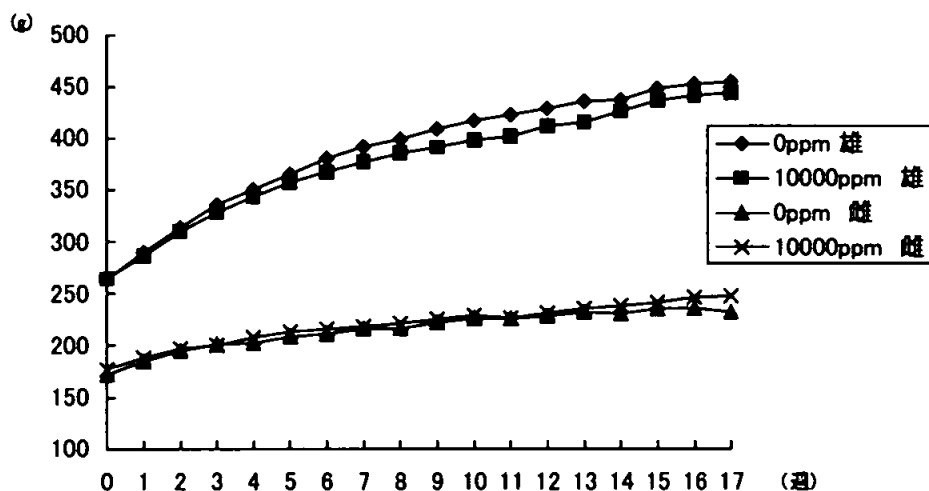


図 1c 体重(回復群)



投餌量；投餌量を週1回、個体毎に測定した。

投餌量に投与による変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

表 1 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)		150	600	2500	10000
検体摂取量	雄	8.9	35.9	148	616
	雌	11.4	46.1	188	752

血液学的検査；投与後 13±1 週（主群）または 17±1 週（回復群）時に全生存動物を対象として、軽い麻酔下で、一晩絶食させた動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について測定又は算定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、プロトロンビン時間、白血球分画、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、網状赤血球数、赤血球形態、ハインツ小体。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

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 血液学的検査

性別	雄				雌			
	150	600	2500	10000	150	600	2500	10000
赤血球		↓ 94						
ヘモグロビン量		↓ 96		↓ 96				
血小板数								↑ 125

↑ ↓ : p<0.05 (Anova + Dunnett' s test) ,

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

散見された有意差は用量関連性が認められないことから、偶発的なもので投与による影響とは考えられなかった。

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

酵素/アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチンホスフォキナーゼ、乳酸脱水素酵素、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)。

電解質/塩素 (Cl)、カルシウム (Calc)、無機リン、カリウム (K)、ナトリウム (Na)

その他/アルブミン、総ビリルビン (T-Bili)、総コレステロール、クレアチニン (Creat)、総蛋白 (T-Prot)、トリグリセリド (Trig)、尿素窒素 (UN)、グロブリン (Glob)、グルコース、尿酸 (Uric-A)。

甲状腺機能関連項目/トリヨードチロニン (T3)、チロキシン、甲状腺刺激ホルモン。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

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

表 3 血液生化学的検査

性別	雄					雌				
	主群				回復群	主群				回復群
	150	600	2500	10000		150	600	2500	10000	
投与量 (ppm)										
Na	↓ 99					↑ 101		↑ 101		↑ 101
K		↓ 91	↓ 93	↓ 93						↓ 93
Cl						↑ 101		↑ 102		
UN	↓ 79	↓ 79	↓ 79	↓ 84				↑ 133	↑ 127	
Creat								↑ 125	↑ 125	
Uric-A		↓ 71	↓ 71							
Trig						↓ 77				
ALT	↑ 126	↑ 117								
ALP				↑ 131						
GGT								↑ 0/1*		
T-Bili									↓ 50	↓ 50
T-Prot								↑ 106	↑ 106	
Calc									↑ 103	
Glob								↑ 116	↑ 116	
T3					↑ 133					

↑ ↓ : p<0.05 (Anova + Dunnett's test または Kruskal-Wallis Anova + Mann-Whitney U-tests)

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

* : 投与群検査値/対照群検査値

認められた有意差は軽度な変化で用量関連性もないことから、偶発的なもので投与による影響とは考えられなかった。

肝組織の酵素測定 ; 主群については投与終了時に、回復群については回復期間終了時に、それぞれ摘出した肝臓組織について以下の酵素を測定した。

肝酵素/チトクロム P450 (Cyto P-450)、N-デメチラーゼ (N-Demeth)、O-デメチラーゼ (O-Demeth)、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

表 4 肝酵素

性別	雄					雌				
	主群				回復群	主群				回復群
投与量 (ppm)	150	600	2500	10000	10000	150	600	2500	10000	10000
N-Demeth										↓ 83
O-Demeth					↓ 76					
Cytop450					↓ 68				↑ 217	

↑ ↓ : p<0.05 (Anova + Dunnett's test または Kruskal-Wallis Anova + Mann-Whitney U-tests) 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

認められた有意差は偶発的なもので投与による影響とは考えられなかった。

尿検査 ; 投与後 13±1 週 (主群) または 17±1 週 (回復群) 時に全生存動物を対象として、一晚採尿し、以下の項目を検査した。

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

600ppm 群の雄の比重に統計学的な有意な増加 (対照群を 100 としたとき、102) が認められたが、用量関連性がないことから、偶発的な変化と考えられた。その他の項目では対照群と比較して統計学的に有意な差は認められなかった。

回復群の尿分析の結果に対照群と検体投与群との間で有意な差は認められなかった。

眼科学的検査 ; 眼科学的検査を全群の全動物を対象に、投与開始前 (週 0)、投与終了時 (13 週 ; 主群) 及び回復終了時 (17 週 ; 回復群) に実施した。

投与による眼に対する影響は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了時に主群の全動物を、また回復期間終了時に回復群の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、肺、心臓、脾臓、胸腺、精巣上体、腎臓、卵巣、精巣、子宮、副腎、甲状腺、脳。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

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

表 5 臓器重量

性別		雄					雌				
検査時期		主群			回復群	主群			回復群		
投与量 (ppm)		150	600	2500	10000	10000	150	600	2500	10000	10000
最終体重					(92)						
腎臓	実重量				↓89						
	対体重比										
甲状腺	実重量					↓81					
	対体重比										
脳	実重量										
	対体重比				↑110						
精巣	実重量				(94)	(102)					
	対体重比				(101)	(103)					

↑ ↓ : $p < 0.05$ (Anova + Dunnett' s test)

() : 統計学的有意差は認められず。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

主群の雄 10000ppm 群の精巣重量が減少した。統計学的有意差は認められなかったが、病理組織学的変化が認められたため、投与による変化と考えられた。回復群では減少が認められなかった。

その他散見された有意差は偶発的なもので、投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に主群の全動物を、また回復期間終了時に回復群の全動物を、CO₂により窒息死させ（または CO₂ 麻酔後横隔膜切除）、臓器・組織の詳細な病理解剖学的検査を実施した。

主群および回復群ともに特記すべき臓器の変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器を採取して、10%緩衝ホルマリン液中に固定した。

消化器系 胆管、盲腸、結腸、十二指腸、食道、回腸、空腸、肝臓、膵臓、直腸、唾液腺、胃(前胃及び腺胃)、舌、歯。

呼吸器系 喉頭、肺、鼻部、鼻咽頭、口腔部、気管。

心臓血管/血液系 大動脈、骨髄、心臓、頸部リンパ節、腸管膜リンパ節、脾臓、胸腺。

泌尿生殖器系 子宮頸部、陰核腺*、精巣上体、腎臓、乳腺、卵巣、包皮腺*、前立腺、精囊、精巣、膀胱、子宮、膈*

腺 副腎、外涙腺*、上皮小体を伴う甲状腺。

神経系 脳、小脳、大脳-中脳、眼、延髄/橋、視神経、坐骨神経、下垂体、脊髄(頸部、

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。

胸部および腰部)。

その他 大腿骨、肋骨/肋軟骨の接合部、胸骨、肉眼的病変部、ハーダー腺、関節 (大腿骨/頸骨)、筋肉、個体識別票*(ID チップ)、皮膚、外耳道腺*。

対照群および 10000ppm 群については、全動物の上記臓器をパラフィン包埋した後、切片を作成し、ヘマトキシリン及びエオジン(H&E)で染色し、検鏡した。精巣上体、精巣および肺については 10000ppm 群で投与による影響が認められたため、中低用量群についても同様に病理標本作製し、検鏡した。* 印の臓器については保存はしたが、病理標本は作製しなかった。

主要な病理組織学的所見は表に示した。

表 6 主要な病理組織学的所見

性別		雄						
群		主群					回復群	
投与群 (ppm)		0	150	600	2500	10000	0	10000
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
精巣上体	異常精子	0	-	0	0	9*	0	1
	精子減少	0	-	0	0	5*	0	1
精巣	精細管変性	0	-	0	0	5*	0	1
	空胞化	0	-	0	0	5*	0	0
肺	肺泡マクロファージ	2	4	0	5	9*	3	7

- ; 検査せず, * : p<0.05

性別		雌						
群		主群					回復群	
投与群 (ppm)		0	150	600	2500	10000	0	10000
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10
肺	肺泡マクロファージ	1	0	0	1	7*	4	5

* : p<0.05 (Fisher 検定)

主群の 10000ppm 群雄の精巣上体に異常精子および精子減少が、精巣に精細管の変性および空胞化が認められた。異常精子は多核巨細胞、球状精細胞 (脱落した未熟な精細胞) さらには細胞残屑として存在した。精細管変性および空胞化は多巣性で、精上皮細胞の消失や変性が精上皮内に認められた。

同群雌雄の肺に肺泡マクロファージ集簇が認められ、投与による変化と考えられた。

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。

回復群では、雌雄ともに肺/肺泡マクロファージは依然として対照群より増加していたが回復傾向がみられた。精巣および精巣上で認められた所見は回復が認められた。

以上の結果、本試験における検体の影響として、10000ppm 群雄では体重増加抑制、精巣重量の減少がみられ、病理組織学的検査では精巣上に異常精子および精子減少、精巣に精細管変性および空胞化が認められた。また、同群雌雄の肺に肺泡マクロファージ集簇が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも 2500ppm (雄 148mg/kg 体重/日, 雌 188mg/kg 体重/日) であると判断した。

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。

2) マウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 原体-12)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2005 年 7 月 14 日

検体純度:

試験動物: CD-1 (CD-1 [ICR]/BR) 系マウス、1 群雌雄各 15 匹

試験開始時: 雄 約 9 週齢 (体重 30.1~30.9g 群平均)

雌 約 9 週齢 (体重 25.3~25.9g 群平均)

投与期間: 14 週間 (2002 年 5 月 30 日投与開始~2002 年 9 月 6 日最終屠殺終了)

投与方法: 検体を 0、70、350、1700 及び 7000ppm の用量で飼料中に混合し約 14 週間投与した。

投与用量設定の根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般状態及び生死を少なくとも 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回) 観察した。

個々の動物の詳細な観察として、例えば体表、天然孔、姿勢、一般行動、呼吸及び排泄物などについて、毎週 1 回実施した。

投与に関連した死亡および一般状態の変化は、雌雄ともにいずれの投与群においても認められなかった。

体重; 投与開始前、投与期間中は毎週 1 回および剖検前に測定した。

投与に関連した体重への影響は、雌雄ともにいずれの投与群においても認められなかった。

摂餌量; 摂餌量を週 1 回、個体毎に測定した。

雌雄ともにいずれの投与群においても毒性学的に意義のある変化は認められなかった。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は次の通りであった。

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

表 1 検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)		70	350	1700	7000
検体摂取量	雄	12.8	59.6	300	1305
	雌	16.0	72.4	389	1515

血液学的検査；投与後約 13 週時に全生存動物を対象として、絶食せずに各動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について測定又は算定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球分画、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、網状赤血球数、赤血球形態、ハインツ小体、赤血球濃度分布幅、血色素濃度分布幅。

投与による変化は、雌雄いずれの投与群においても認められなかった。

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

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総コレステロール、クレアチニン、トリグリセリド、尿素窒素。

投与による変化は、雌雄いずれの投与群においても認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、肺、心臓、脾臓、腎臓、卵巣、精巣、副腎、脳。

絶対重量および対体重比ともに投与による変化は、雌雄いずれの投与群においても認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全生存動物を、CO₂により窒息死させ、剖検を実施した。

投与による変化は、雌雄いずれの投与群においても認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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を採取して、10%緩衝ホルマリン液中に固定した。

消化器系 盲腸、結腸、十二指腸、食道、胆嚢、回腸、空腸、肝臓、膵臓、直腸、唾液腺、胃(前胃及び腺胃)、舌、歯。

呼吸器系 喉頭、肺、鼻部、鼻咽頭、口腔部、気管。

心臓血管/血液系 大動脈、骨髄、心臓、頸部リンパ節、腸管膜リンパ節、脾臓、胸腺。

泌尿生殖器系 子宮頸部、陰核腺*、精巣上体、腎臓、乳腺、卵巣、包皮腺*、凝固腺、前立腺、精囊、精巣、膀胱、子宮、膣*。

腺 副腎、眼窩外/涙腺*、上皮小体、甲状腺。

神経系 脳、眼、視神経、坐骨神経、下垂体、脊髓(頸部、胸部および腰部)。

その他 大腿骨、肋骨/肋軟骨接合部、胸骨、肉眼的病変部、ハーダー腺、関節(大腿骨/頸骨)、筋肉、皮膚、外耳道腺*。

対照群および7000ppm群について、全動物の上記組織をパラフィン包埋した後、切片を作成し、ヘマトキシリン及びエオジン(H&E)で染色し、検鏡した。*印の臓器については保存はしたが、病理標本は作製しなかった。

投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果、いずれの投与群においても投与による変化が認められなかったことから、本試験における無毒性量は、雌雄とも7000ppm(雄1305mg/kg体重/日、雌1515mg/kg体重/日)であると判断した。

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。

!

3) イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. 原体-13)

試験機関:

報告書作成年月日: 2005 年 5 月 9 日

検体純度:

試験動物: ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時 7~8 ヶ月齢

体重 雄: 9.2~11.6kg、雌: 6.1~8.8kg

投与期間: 90 日間 (2003 年 12 月 22 日投与開始~2004 年 3 月 23~26 日最終屠殺)

投与方法: 検体を 0、150、300、1200 及び 2500ppm の用量で飼料中に混合し 90 日間投与した。

投与用量設定の根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 毎日の観察および週毎の詳細な一般状態の観察において、投与に関連する変化は認められなかった。死亡動物は認められなかった。

体重: 週に 1 回および剖検前に体重を測定した。4000ppm 群雌雄において、投与に関連する体重減少が認められたので、投与 2 週間後から 2500ppm に濃度を下げた。雄では体重増加に明らかな回復傾向が認められたが、雌では投与終了時においても対照群との差は依然として著明で初体重にまで回復しなかった。

図 1 a 体重 雄

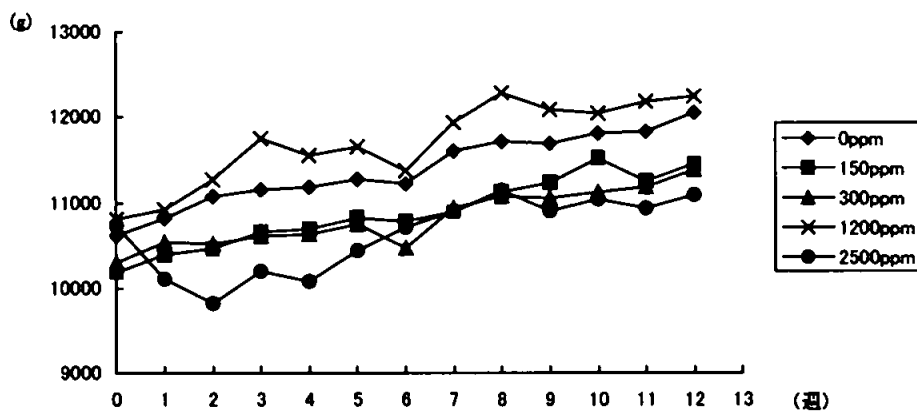
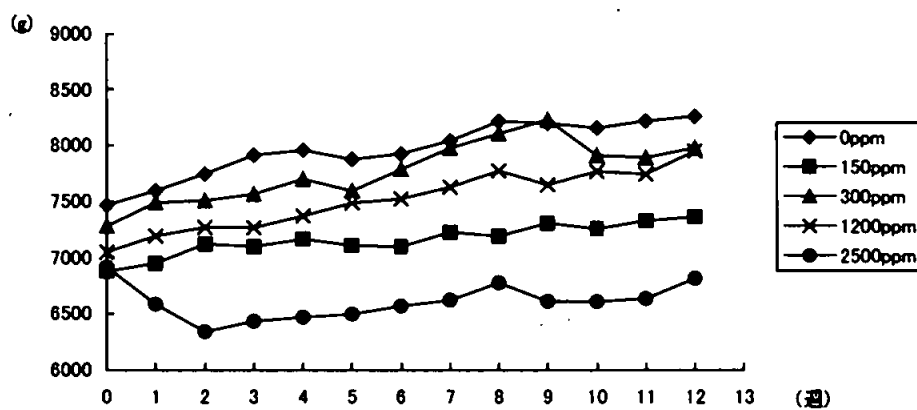


図 1 b 体重 雌



摂餌量：摂餌量は毎日測定した。

4000ppm 群雌雄に摂餌量の減少がみられた。2500ppm に変更後、雄ではほぼ対照群と同等であったが、雌では依然として対照群より下回った。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は次頁の通りであった。

表 1 検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)		150	300	1200	2500
検体摂取量	雄	5	9	33	81*
	雌	6	10	32	72*

* : 4000ppm の濃度は検体摂取量の計算に含めなかった。

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 4、8 及び 13 週に一晚絶食させた動物の血液を頸静脈から採血し、以下の項目について測定を行った。

活性化部分トロンボプラスチン時間、赤血球数 (RBC)、ヘマトクリット (Ht)、ヘモグロビン (Hb)、白血球数および白血球分画、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、プロトロンビン時間、網状赤血球数、赤血球サイズ分布幅および血色素濃度分布幅 (HDW)。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 2 血液学的検査

性別	雄											
投与量 (ppm)	150			300			1200			2500		
検査時期 (週)	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13
HDW					↓ 93						↑ 121	

性別	雌											
投与量 (ppm)	150			300			1200			2500		
検査時期 (週)	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13
RBC												↓ 83
Hb												↓ 83
Ht												↓ 84
HDW								↑ 121			↑ 120	

↑ ↓ : p<0.05 (Anova+Student's test)

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

雌の 2500ppm 群の RBC、Hb および Ht に減少が認められたが、1 年間反復経口投与毒性試験 (資料 No. 原体-19) において赤血球系への影響がみられないことから、毒性的に意味のある変化とは考えられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に採血した血液を用いて以下の項目について測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総ビリルビン (T. Bil)、尿素窒素、カリウム、塩素、総コレステロール、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン (Creat)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、グロブリン、グルコース (Glu)、乳酸脱水素酵素、リン、カルシウム、総蛋白質、ナトリウム、チロキシン (T4) 及

びトリヨードチロニン(T3)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、トリグリセリド(Trig)、尿酸。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表3 血液生化学的検査

性別	雄											
	150			300			1200			2500		
	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13
T4				↓72			↓45		↓41	↓38		↓24
T3											↓58	
T.Bil										↓64		↓50
ALP		↑161									↑154	
Glu						↑111						↑110

性別	雌											
	150			300			1200			2500		
	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13
T4	↓53	↓69	↓47				↓37	↓44	↓49	↓21	↓33	↓36
T3										↓54	↓48	
AST			↑128									
Creat								↑120	↑110			
Trig									↑179			↑164

↑ ↓ : p<0.05 (Anova+Student's test)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

2500ppm 群雌雄にT4及びT3の減少、1200ppm 群雌雄にT4の減少が認められ、投与に関連した変化と考えられた。しかしながら、一般状態の変化およびTSHの増加は認められず、また後述するように甲状腺重量の増加および甲状腺の病理組織学的変化は認められなかったことから、投与による甲状腺への影響を動物への総合的な反応に基づいて考えると、甲状腺ホルモンの変化は有害な影響ではないと判断した。

300ppm 群雄の4週に見られたT4の減少は、8週および13週に有意差が認められなかったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。150ppm 群雌に見られたT4の減少は、300ppm 群に統計学的有意差が認められなかったことから、投与による変化とは考えられなかった。

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

この他に認められた変化は、用量関連性がなく、経時的な一貫性もみられないことから、偶発的なものと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前及び試験終了時に全動物を対象に実施した。

投与に関連した影響は認められなかった。

尿検査；投与開始前、投与4、8および13週に採尿し、以下の項目について測定を行った。

ビリルビン、グルコース、ケトン(Ket)、白血球、尿沈査、潜血(Bld)、蛋白質、外観、尿量、比重(Sp.Gr)、pH、ウロビリノーゲン、クレアチニン(CREA)、亜硝酸塩。

表4 尿検査

性別	雄											
	150			300			1200			2500		
検査時期(週)	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13
Bld*	↑2.0/0.1			↑1.9/0.0			↑1.8/0.0					

性別	雌											
	150			300			1200			2500		
検査時期(週)	4	8	13	4	8	13	4	8	13	4	8	13
Ket*		↓4/0			↓4/0			↓4/0			↓4/0	
CREA					↓58			↓57			↓53	
Sp.Gr.						↓98						

↑ ↓ : p<0.05 (Anova+Student's test)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

*: 投与群検査値/対照群検査値 (対照群を100として表せなかったため)。

散見された有意差は用量および経時的な関連性がないことから、投与に関連した影響と考えられなかった。

臓器重量；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、肺、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、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。

!

表 5 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		150	300	1200	2500	150	300	1200	2500
肝臓	実重量								
	対体重比	↑ 119	↑ 117		↑ 128				
下垂体	実重量							↓ 79	↓ 80
	対体重比								
子宮	実重量								
	対体重比								↑ 204

↑ ↓ : p<0.05 (Student's test)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

2500、300 および 150ppm 群雄の肝臓の対体重比が有意に増加したが、用量関連性が認められず、実重量に有意差が認められなかったことから、投与による変化とは考えられなかった。

この他に投与に関連する変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時、全動物に Fatal-Plus® (Vortech Pharmaceuticals, Dearborn, Michigan) を静脈に注射して動物を安楽死させ、剖検した。

投与による変化は認められなかった。

病理組織学的検査；以下の臓器について病理標本作製した。

副腎、大動脈、肋骨、胸骨、脳、腸（盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸、直腸）、子宮、精巣上体、食道、眼（視神経）、胆嚢、心臓、大腿骨の関節、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、骨格筋、鼻、咽頭、坐骨神経、卵巣、膝臓、上皮小体及び甲状腺、下垂体、前立腺、唾液腺、皮膚、脊髄（頸部、腰部、胸部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、気管、膀胱および肉眼的変化が認められた全ての臓器。

対照群および 2500ppm 群は全臓器の病理組織学的検査を行った。150、300 および 1200ppm 群は肝臓、甲状腺、胸腺、精巣および精巣上体について病理組織学的検査を行った。

投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果、4000ppm 群雌雄における体重および摂餌の減少に基づいて、本試験における無毒性量は、2500ppm（雄 81mg/kg 体重/日、雌 72mg/kg 体重/日）であると判断した。

申請者注：

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

!

表 6 主な病理所見

性別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	150	300	1200	2500	0	150	300	1200	2500
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
腎臓	検査動物数	4	0	0	0	4	4	0	0	0	4
	尿細管内鉍質沈着	3				4	4				4
	慢性間質性炎	1				1	1				1
肝臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	小葉中心性細胞質空胞化	4	4	4	3	3	4	4	4	4	4
精巣	検査動物数	4	4	4	4	4	/				
	精細管変性	0	2	1	2	0					
胸腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	出血	3	0	0	2	1	1	0	0	0	1
	萎縮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞	1	0	2	0	0	0	1	0	0	1
	傍濾胞細胞過形成	1	1	0	0	0	2	2	0	0	2

* : p<0.05 (Fisher 検定)

空欄 : 検査せず

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

(8)21 日間反復経皮投与毒性

ラットを用いた 4 週間 (週 5 日投与) 反復経皮投与毒性試験 (資料 No. 原体-14)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2006 年 6 月 20 日

検体純度:

試験動物: ウィスターハノーバー (Cr1:WI[GLX/BRL/HAN]IGS BR)系ラット、

1 群雌雄各 10 匹

試験開始時: 雄 7~9 週齢 (体重 173~302g)

雌 7~9 週齢 (体重 149~220g)

投与期間: 4 週間 (2005 年 1 月 10 日投与開始~2005 年 2 月 7、8 日剖検)

投与方法: 検体を 1ml の脱イオン水で湿らせ、0、100、300 及び 1000mg/kg の用量で 4 週間 (1 日 6 時間の曝露、週 5 日間投与)、ラットの剃毛した背部から側腹部にかけて経皮投与した。

観察・検査項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般状態及び生死を少なくとも 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回) 観察した。

100mg/kg 群雌 1 匹が採血時に使用した麻酔のために試験 22 日に死亡した。

投与に関連した一般状態の変化はいずれの投与群においても認められなかった。

体重; 試験開始前、投与 7、14、21 および 28 日後に測定した。

いずれの投与群においても投与に関連した体重の変化は認められなかった。

血液学的検査; 投与 3 週および 4 週に全生存動物を対象として、麻酔下で、一晚絶食させた動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について測定又は算定した。4 週は絶食させずに採血しプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数および白血球分画、血小板数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、白血球分画、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積、網状赤血球数、赤血球形態、赤血球サイズ分布幅、血色素濃度分布幅。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 1 血液学的検査

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (ppm)						
APTT		↑ 119				
PT						↑ 104
白血球					↑ 148	↑ 145
単球 (数/%)		↑ 188/138	↑ 175/138		↑ 183/(121)	↑ 217/142
リンパ球数					↑ 149	↑ 139
分葉核好中球 (数)					↑ 155	↑ 167

↑ ↓ : p<0.05 (Anova + Dunnett' s test) () は有意差なし

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

散見された有意差は用量との関連性が認められないことから、偶発的なもので投与による影響とは考えられなかった。

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

酵素/アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、クレアチンホスホキナーゼ (CK)、乳酸脱水素酵素 (LD)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ。

電解質/塩素、カルシウム、無機リン、カリウム、ナトリウム

その他/アルブミン、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン、総蛋白、トリグリセリド、尿素窒素、グロブリン、グルコース、尿酸、A/G 比。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 2 血液生化学的検査

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (ppm)						
CK			↓ 27			
LD		↓ 49	↓ 31			
AST					↓ 77	

↑ ↓ : p<0.05 (Kruskal-Wallis Anova + Mann-Whitney U-tests)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

認められた有意差は用量関連性がない、対照群より減少している、あるいは生物学的に有意であるとは考えられないとの理由により、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。

眼科学的検査；眼科学的検査を全群の全動物を対象に、投与開始前および試験 4 週に実施した。

投与による眼に対する影響は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、心臓、脾臓、胸腺、精巣上体、腎臓、卵巣、精巣、子宮、副腎、脳。

投与による臓器重量の変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を、CO₂により窒息死させ、臓器・組織の詳細な病理解剖学的検査を実施した。

特記すべき臓器の変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器を採取して、10%緩衝ホルマリン液中に固定した。

消化器系 盲腸、結腸、十二指腸、食道、回腸、空腸、肝臓、脾臓、直腸、唾液腺、胃(前胃及び腺胃)、舌*、歯*。

呼吸器系 喉頭、肺、鼻部、鼻咽頭、口腔部、気管。

心臓血管/血液系 大動脈、骨髄、心臓、頸部リンパ節、腸管膜リンパ節、脾臓、胸腺。

泌尿生殖器系 子宮頸部*、陰核腺*、精巣上体、腎臓、乳腺、卵巣、包皮腺*、前立腺、精囊、精巣、膀胱、子宮、陰*。

腺 副腎、涙腺(眼窩外)*、上皮小体、甲状腺。

神経系 脳、小脳、大脳-中脳、眼、延髄/橋、眼、視神経、坐骨神経、下垂体、脊髓(頸部、胸部および腰部)。

その他 胸骨、肉眼的病変部、ハーダー腺*、関節*(大腿骨/頸骨)、筋肉*、個体識別票*IDチップ)、皮膚(投与部位および非投与部位)、外耳道腺*。

対照群および 1000mg/kg 群については、全動物の上記臓器を 10%ホルマリン溶液に固定し(ただし、眼および視神経は Davidson 溶液、卵巣と精巣はブアン溶液に固定)、切片を作成し、ヘマトキシリン及びエオジン(H&E)で染色し、検鏡した。

* 印の臓器については保存はしたが、病理標本は作製しなかった。

主要な病理組織学的所見を次表に示した。

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

表 3 主要な病理組織学的所見

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
精巣上体	無精子	0	-	-	1	-	-	-	-
腎臓	腎盂拡張	1	-	1	1	0	-	-	0
	腎盂鈣質沈着	0	-	-	0	2	-	-	1
肝臓	肝細胞空胞化	6	-	-	5	0	-	-	0

- ; 検査せず, * : $p < 0.05$ (Fisher の直接確率検定)

投与部位の皮膚も含めて投与による病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果、本試験における検体の影響は雌雄いずれの投与群においても認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも 1000mg/kg であると判断した。

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。

(9) 90日間反復吸入毒性

(資料 No. 原体-15)

13 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) ⑩のイの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 急性吸入毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められない。

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。

(10) 反復経口投与神経毒性

ラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No. 原体-16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体純度：

試験動物：ウイスター (Rj:WI (IOPS HAN)) 系ラット、

1 群雌雄各 12 匹

試験開始時：雄 約 7~8 週齢 (群平均体重 303~305 g)

雌 約 7~8 週齢 (群平均体重 202~206g)

投与期間：90 日間 (2011 年 10 月 3 日投与開始~2012 年 1 月 3~6 日最終屠殺)

投与方法：検体を 0、400、2000 及び 10000ppm の用量で飼料中に混合し 90 日間投与した。

投与用量設定の根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般症状及び死亡率；生死を少なくとも 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回)、一般状態の変化を 1 日 1 回観察した。個々の動物の詳細な観察を毎週 1 回実施した。

投与に関連する死亡例は認められなかった。400ppm 群雌 1 例において、体重が減少し、衰弱、蒼白などの症状が認められたので、人道的理由から切迫屠殺した。

投与に関連した一般状態の変化はいずれの投与群においても認められなかった。

体重 (図 1 a, 図 1 b)；順化期間中に 3 回、投与開始日、投与期間中は毎週 1 回および剖検前に測定した。

10000ppm 群雄では、体重増加量が試験第 1 週に対照群と比較して統計学的に有意に低下し (-41%、 $p \leq 0.01$ 、Dunnett LSD Test)、その後は対照群と同等であった。累

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。

積体重増加量はほとんどの場合統計学的に有意に対照群を下回ったが時間とともに差は少なくなった（15日：-30%、 $p \leq 0.01$ 、Dunnett LSD Test、終了時：-10%、有意差なし）。体重は試験期間を通して対照群よりわずかに低下した（-4.5~6.2%、15日のみ有意、 $p \leq 0.05$ ）。10000ppm 群雌、2000 および 400ppm 群雌雄では投与による変化は認められなかった。

図1a 体重 雄

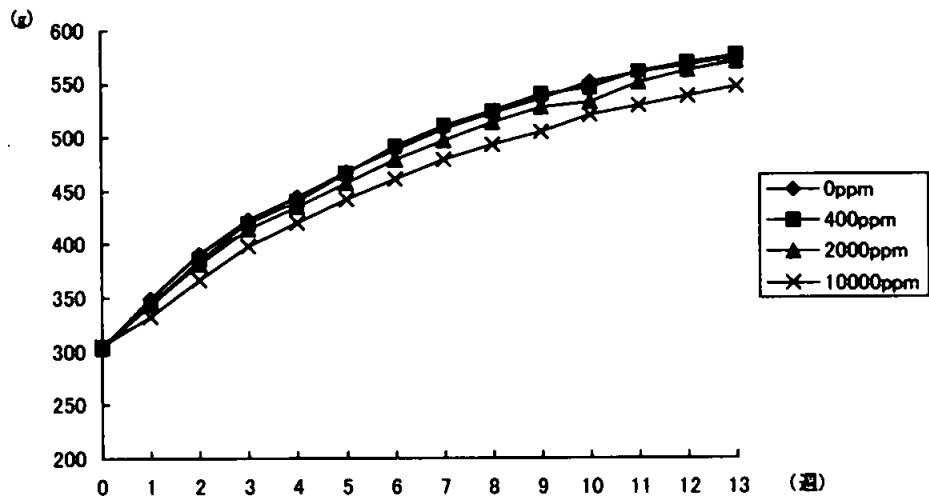
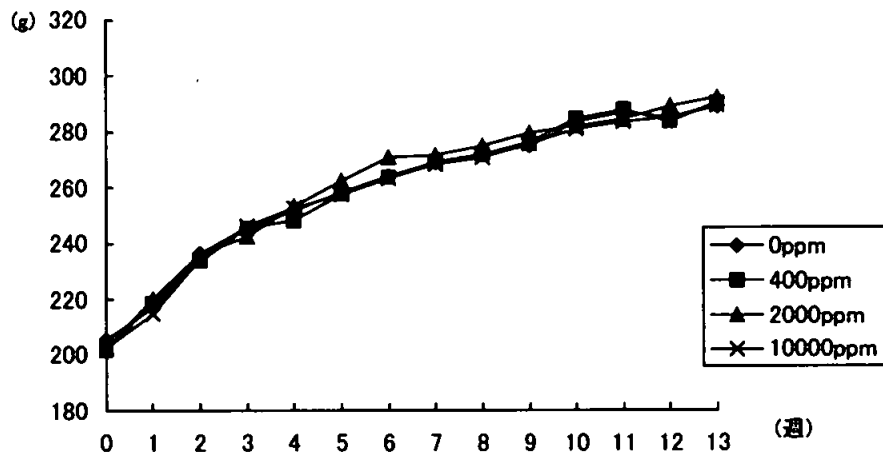


図1b 体重 雌



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；毎週個体毎に摂餌量を測定した。

10000ppm 群雄において、第1週に対照群と比較して統計学的に有意な摂餌量の低下が認められた (-15%、 $p \leq 0.01$ 、Dunnett LSD Test)。10000ppm 群雌、2000 および 400ppm 群の雌雄ではいずれも投与による摂餌量の変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

表1 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)		400	2000	10000
検体摂取量	雄	22.6	114	585
	雌	28.3	137	707

神経行動学的検査；試験開始前、試験2、4、8および14週目に全生存動物を対象にして一匹ずつ以下の神経学的検査を実施した。

機能観察総合検査；

ホームケージ：姿勢、立毛、歩行異常、不随意運動、異常発声、その他異常行動

ハンドリング：取り出し易さ、取り扱い時の反応、筋緊張、眼瞼、流涙、流涎、鼻汁、汚れまたは脱毛のような症状、痩せ、触れた時の体温。

オープンフィールド：立毛、呼吸、覚醒、歩行異常、姿勢、不随意運動、常同行動、異常発声、立ち上がり回数、排便、排尿。

反射および生理学的観察/測定：瞳孔サイズ、瞳孔反射、正向反射、角膜反射、屈筋反射、聴覚驚愕反応、尾挟縮反応、握力、着地開脚幅、体重、直腸温。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた検査項目を下表に示す。

表2 機能総合観察検査

性別	雌														
	400					2000					10000				
投与量 (ppm)	400					2000					10000				
検査動物数	12(11)					12					12				
検査時期(週)	Pre	2	4	8	14	Pre	2	4	8	14	Pre	2	4	8	14
着地開脚幅												122*			

*: $P < 0.05$ (Dunnett's LSD Test)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

400ppm 群の動物数は14週目のみ11匹。

10000ppm 群雌で第2週に対照群と比較して着地開脚幅がわずかに増加した。しかしながら、他のいずれの時点においてもこの変化が認められなかったことから、偶発的

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。

なもので投与による変化とは考えられなかった。

この他の項目では、いずれの時点においても、また、いずれの投与群においても雌雄ともに投与に関連する行動の変化は認められなかった。

自発運動量；

運動量は、個体別に自動フォトセル装置を用い、60分間のセッションおよび各々10分間のインターバルで評価した。

いずれの用量においても雌雄ともに投与に関連する運動量の変化は認められなかった。さらに投与群における自発運動量の経時的パターンは対照群と同様であった。

眼科学的検査；全群の全動物を対象に、馴化期間中および投与終了時(12週)に実施した。

投与による眼に対する影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；神経病理学的検査に使用する雌雄各6匹の動物について灌流固定後、外表検査と神経病理学的検査をした。肉眼的病変部があった場合のみ記録した。灌流しなかった残りの動物は、深麻酔後、放血致死させ、開口部、体腔および体表を肉眼的に検査した。

いずれの投与群においても投与に関連した所見は雌雄ともに認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各6匹を対象に、ヘパリンナトリウム(60mg/kg)を腹腔内注射しイソフルラン吸入で深麻酔した後、リン酸緩衝液で灌流後、1%グルタルアルデヒドと4%ホルムアルデヒドのリン酸緩衝液からなる固定液を用いて灌流固定した。以下の組織を灌流と同じ固定液で後固定した。眼および視神経はDavidson固定液で保存した。

脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、頸膨大および腰膨大からの脊髄神経根および後根神経節、両眼、視神経、末梢神経(坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経)、ガッセル神経節、腓腹筋。

灌流した動物の脳は後固定後重量を測定した。

高用量群および対照群について、病理標本を作製し、検鏡した。

以下の組織はパラフィン包埋し、H.E染色法で染色した。

脳の冠状8部位(嗅球、大脳皮質、尾状核被殻、海馬、視床、視床下部、中脳、小脳、橋および延髄)、脊髄の3部位(頸部、胸部および腰部)および腓

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。

腹筋の縦断面と横断面、眼の横断面、視神経の縦断面。

以下の組織はグリコールメタアクリレートに包埋し、Lee 法で染色した。

頸膨大および腰膨大からの後根神経節（後根および前根線維を含む）およびガッセル神経節の縦断面、末梢神経（頸骨神経、腓腹神経および坐骨神経）の縦断面と横断。

脳の実重量は対照群と比較していずれの用量群においても統計学的有意差は認められなかった。最終体重は 10000ppm 群雄で対照群と比較し統計学的有意差は認められないものの 4%減少した。

病理組織学的検査の結果、投与に関連した所見は雌雄ともに認められなかった。

以上の結果、本試験における検体の影響として、10000ppm 群雄に体重増加抑制、わずかな体重低下、摂餌量の減少が認められた。

神経毒性を示す神経行動学的あるいは病理組織学的な所見が認められなかったことから、神経毒性に対する無毒性量（NOAEL）は、10000ppm（雄：585 mg/kg/日、雌：707 mg/kg/日）であると判断した。

[申請者追記]

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

(11) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

(資料 No. 原体-17)

13 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) ⑬の規定に基づき下記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。

(12) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

1) 1年間反復経口投与毒性

ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性毒性試験 (資料 No. 原体-18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2005年11月15日

検体純度:

試験動物: ウィスターハノーバー (Cri:WI[Glx/BRL/Hans]IGS BR)系ラット、

1群雌雄各25匹、試験開始時約8週齢

体重(群平均) 雄: 241.8~243.9g、雌: 154.4~157.2g

投与期間: 52週間(2003年9月9日~2004年9月6日)

投与方法: 検体を0、250、3500および7500/雄、12000/雌 ppmの用量で飼料中に混合し52週間投与した。

投与用量設定の根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般症状及び死亡率;一般状態及び生死を少なくとも1日2回(週末と休日は1回)観察した。

個々の動物の詳細な観察として、体表、天然孔、姿勢、一般行動、呼吸及び排泄物の評価ならびに一般的なオープンフィールド評価を毎週1回実施した。

12000ppm群雌の生殖器周辺部および尾に汚れが認められた。その他の群では投与による変化は認められなかった。

投与終了時の死亡数を下表に示す。

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

表 1 死亡数

投与量 (ppm)	0	250	3500	7500/12000
雄	1	0	1	0
雌	0	0	1	0

投与に関連した死亡は認められなかった。

神経学的評価;試験12ヶ月目に各群雌雄各10匹を対象に以下の機能観察総合検査を実施した。

ホームケージ:姿勢、立毛、歩行異常、不随意運動、異常発声、活動性低下、頭部の反復上下運動および反応性上昇。

ハンドリング:取り出し易さ、取り扱い時の反応、筋緊張、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、鼻汁、汚れ、脱毛、痩せ、咬みあと、眼球突出、歯の破損/不正咬合、つま先の爪の欠損、脱水、冷触感、その他。

オープンフィールド:立毛、呼吸異常、姿勢、不随意運動、常同行動、異常行動、歩行異常、異常発声、立ち上がり、排便、排尿。

機能試験:接近反応、接触反応、聴覚反応、尾はさみ反応、握力、体重、体温。瞳孔反応および瞳孔サイズは眼科学的検査時に検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 2 FOB

性別	雄				雌			
	0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
投与量 (ppm)	0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
脱糞 (個数)	2.3	2.1	0.5*	2.4				
取り出し易さ/発声を伴うわずかな抵抗					1	4	6*	1
排尿頻度 (回数)					1.3	3.7*	3.5*	3.8*

*: $p < 0.05$ (Dunnett's test)

認められた有意差は他の関連する項目に影響は認められず、用量関連性もないことから、投与による変化とは考えられなかった。

体重(図1a, 図1b);投与開始前、投与期間の13週間は毎週1回、その後は 4 ± 1 週に1回および剖検前に測定した。

体重増加量において、雌12000ppm群の3~31週目に対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められ、試験期間全体では対照群の86%であった。雌のその他の投与

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。

群および雄の全投与群では投与による変化は認められなかった。

図 1 a 体重 雄

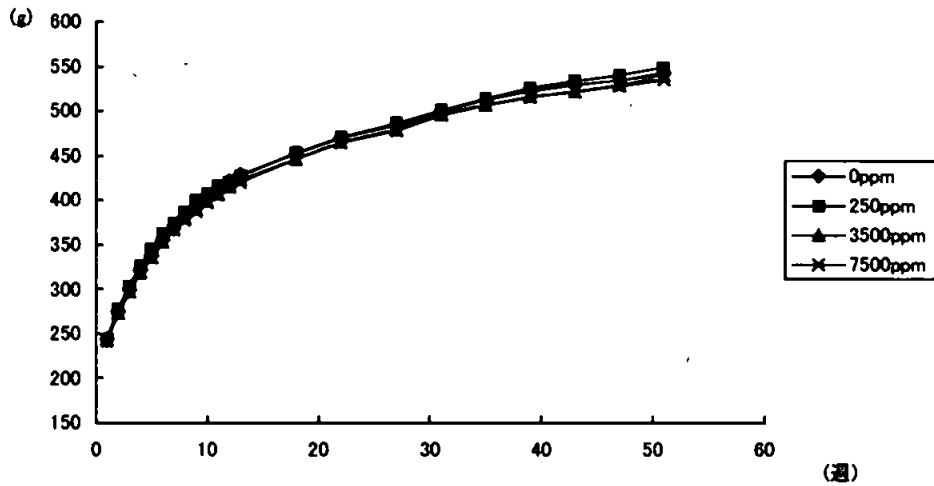
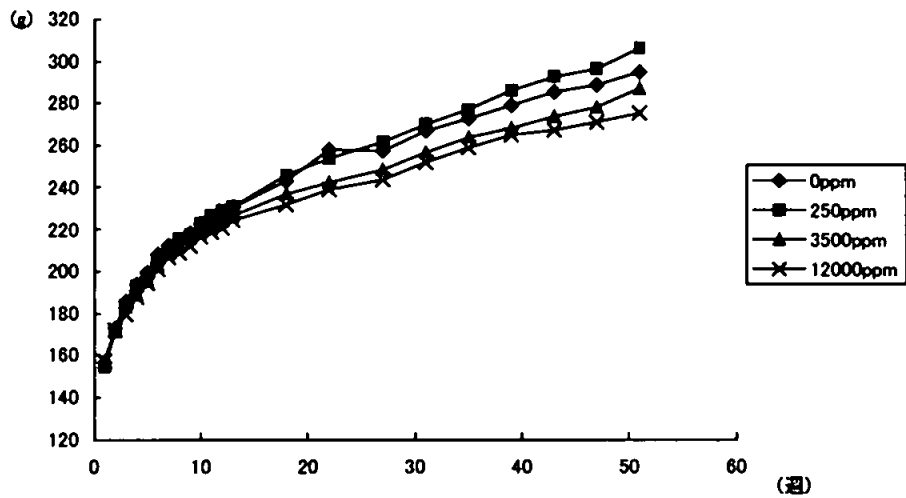


図 1 b 体重 雌



摂餌量；摂餌量を投与期間の 13 週間は毎週 1 回、その後は 4±1 週に 1 回に測定した。

摂餌量に投与による変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

表 3 検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)		250	3500	7500/12000
検体摂取量	雄	13.2	189	414
	雌	18.0	255	890

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 および 12 ヶ月目に全生存動物を対象として、軽い麻酔下で、一晚絶食させた動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目について測定又は算定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値(Ht)、白血球数、血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間 (PT)、白血球分画、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、平均赤血球容積、網状赤血球数、赤血球形態、ハイイツ小体、赤血球濃度分布幅、色素濃度分布幅。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 4 血液学的検査

投与量 (ppm)	雄								
	250			3500			7500		
検査時期(月)	3	6	12	3	6	12	3	6	12
PT							↑ 102		
MCHC						↓ 98			

投与量 (ppm)	雌								
	250			3500			12000		
検査時期(月)	3	6	12	3	6	12	3	6	12
PT							↑ 103		
Ht							↓ 97		
網状赤血球数	↑ 121								
分葉核好中球数								↓ 77	
分葉核好中球 (%)							↓ 74	(83)	↓ 77
リンパ球 (%)							↑ 106	↑ 105	↑ 112

↑ ↓ : $p < 0.05$ (Anova+Dunnnett' s test または Kruskal-Wallis Anova+Mann-Whitney U-test) , 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

投与による変化は認められなかった。

〔申請者追記〕

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

酵素/アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、

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。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、クレアチンホスフォキナーゼ(CK)、乳酸脱水素酵素(LD)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ。

電解質/塩素(Cl)、カルシウム、無機リン、カリウム、ナトリウム(Na)。

その他/アルブミン(Alb)、総ビリルビン、総コレステロール、クレアチニン(Creat)、総蛋白(T-Prot)、トリグリセリド、尿素窒素(UN)、グロブリン、グルコース(Gluc)、尿酸(Uric-A)、A/G比。

甲状腺機能関連項目/トリヨードチロニン、チロキシン(T4)、甲状腺刺激ホルモン。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 5 血液生化学的検査

投与量(ppm)	雄								
	250			3500			7500		
	3	6	12	3	6	12	3	6	12
Creat								↑114	
ALP					↑131				
LD							↑162		
Cl								↓98	↓98
CK							↑141		

投与量(ppm)	雌								
	250			3500			12000		
	3	6	12	3	6	12	3	6	12
Gluc							↑112	↑109	↑111
Creat							↑113		↑114
ALP					↑148		↑133	↑152	
ALT		↓76							
LD			↓57						
A/G比				↑106					
T4							↓73		↓72
Na		↑101							
Cl								↓98	↓97
Alb								↑105	↑105
Phos					↑114				
UN									↑113
CK			↓59			↓75			
T-Prot									↑104

↑↓ : p<0.05 (Anova + Dunnett's test または Kruskal-Wallis Anova + Mann-Whitney U-tests)
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

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

投与による変化は認められなかった。

〔申請者追記〕

尿検査；投与後 3、6 および 12 ヶ月目時に各群雌雄各 10 匹を対象として、一晚採尿し、以下の項目を検査した。

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

投与による変化は認められなかった。

眼科学的検査；眼科学的検査を全群の全生存動物を対象に、投与開始前、投与終了時に実施した。

投与による眼に対する影響は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、肺、心臓、脾臓、胸腺、精巣上体、腎臓、卵巣、精巣、前立腺、子宮、副腎、甲状腺、脳。

表 6 対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		250	3500	7500	250	3500	12000
肝臓	実重量						
	対体重比			↑ 109			↑ 115
腎臓	実重量						
	対体重比						↑ 108
脾臓	実重量						↓ 84
	対体重比						
精巣上体 /卵巣	実重量		↓ 90				
	対体重比						↑ 211

↑ ↓ : $p < 0.05$ (Anova + Dunnett's test または Kruskal-Wallis Anova + Mann-Whitney U-tests)

() : 統計学的な有意差認められず。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

7500/12000ppm 群雌雄に肝臓の対体重比の増加が認められ、投与による変化と考えられた。

〔申請者追記〕

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；途中死亡および投与終了時の全生存動物を、CO₂により窒息死させ、臓器・組織の詳細な病理解剖学的検査を実施した。

主要な肉眼的病理所見を表に示した。

表 7 主要な肉眼的病理所見

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
臓器	所見/検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25
肺	退色	0	0	0	0	0	1	0	0
	退色域	0	0	2	1	0	1	0	5*

* : p<0.05 (Fisher の直接確率検定、申請者により実施)

12000ppm 群雌に肺の退色域を有する動物数の増加が認められた。

雌雄いずれの投与群においても、投与によるその他の変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器を採取して、10%緩衝ホルマリン液中に固定した。

消化器系 盲腸、結腸、十二指腸、食道、回腸、空腸、肝臓、脾臓、直腸、唾液腺、胃(前胃及び腺胃)、舌、歯。

呼吸器系 喉頭、肺、鼻部、鼻咽頭、口腔部、気管。

心臓血管/血液系 大動脈、骨髄、心臓、頸部リンパ節、腸管膜リンパ節、脾臓、胸腺。

泌尿生殖器系 子宮頸部、陰核腺*、精巣上体、腎臓、乳腺、卵巣、包皮腺*、前立腺、精囊、精巣、膀胱、子宮、膣*

腺 副腎、涙腺(眼窩外)*、上皮小体、甲状腺。

神経系 脳、小脳、大脳-中脳、延髄/橋、眼、視神経、坐骨神経、下垂体、脊髓(頸部、胸部および腰部)。

その他 大腿骨、肋骨/肋軟骨の接合部、胸骨、肉眼的病変部、ハーダー腺、関節(大腿骨/頸骨)、筋肉、個体識別票*(IDチップ)、皮膚、外耳道腺*。

対照群および最高用量群については、全動物の上記臓器をパラフィン包埋した後、切片を作成し、ヘマトキシリン及びエオジン(H&E)で染色し、検鏡した。中低用量群については全動物の肺および肉眼的病変部位について同様に病理標本作製し、検鏡した。*印の臓器については保存はしたが、病理標本は作製しなかった。

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。

病理組織学的所見を下表に示した。

非腫瘍性病変

7500/12000ppm 群雌雄および3500ppm 群雄の肺に軽微ないし軽度の肺泡マクロファージ集簇が認められ、投与による変化と考えられた。

主な非腫瘍性病変を下表に示す。

表 8 主要な非腫瘍性病変

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
臓器	所見/動物数	25	25	25	25	25	25	25	25
肺	検査動物数	25	25	25	25	25	25	25	25
	肺泡マクロファージ	1	2	6*	11*	5	3	2	21*
	肉芽腫	2	0	2	2	0	0	1	4
	出血	0	0	2	2	2	2	0	0
	急性炎症	0	0	0	0	0	0	0	1
	慢性炎症	0	1	0	0	0	0	0	0
腎	検査動物数	25	0	0	25	25	0	0	25
	鉍質沈着	0			2	0			0
	腎盂鉍質沈着	0			2	9			10
	尿管拡張	0			0	1			1
	腎盂拡張	1			1	0			0
	腎症	5			6	2			0
肝	検査動物数	25	1	0	25	25	0	0	25
	髄外造血	0	0		0	0			1
	炎症	0	0		1	1			0
	慢性炎症	2	0		2	1			0
	明細胞巢	1	0		1	0			0

* : p<0.05 (Fisher 検定)

空欄 : 検査せず

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

表 8 主要な非腫瘍性病変 (続き)

性別		雄				雌							
投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000				
臓器	所見/動物数	25	25	25	25	25	25	25	25				
精巣	検査動物数	25	3	1	25	/							
	異常精子	0	0	0	2								
	精細管萎縮	1	3*	0	0								
	巨細胞	1	0	0	0								
精巣	検査動物数	25	1	0	25								
上体	脱落精細胞/細胞残屑	0	0		3								
	無精子、絶対/相対	1	1		1								
卵巣	検査動物数	/								25	2	2	25
	卵巣嚢胞									1	0	1	1
	副卵巣嚢胞									0	0	0	1
	卵巣嚢拡張					0	1	1	1				

* : p<0.05 (Fisher 検定)、空欄 : 検査せず

腫瘍性病変

投与による腫瘍性病変の変化は認められなかった。

認められた腫瘍性病変を次表に示す。

表 9 腫瘍性病変

性別		雄				雌							
投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000				
臓器	所見/動物数	25	25	25	25	25	25	25	25				
下垂体	検査動物数	25	0	0	25	24	1	0	25				
	腺腫 (b)	0			2	1	1		2				
子宮	検査動物数	/				25	0	1	25				
	子宮内膜間質ポリープ (b)					2		0	1				
腸管膜	検査動物数					25	0	1	25	25	0	0	25
リンパ節	肉腫 (m)					0		1	0	0			0
血液リン	検査動物数					25			25	25			25
パ網内系	白血病、単核細胞 (m)					1			0	0			0

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

表 9 腫瘍性病変 (続き)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
臓器	所見/動物数	25	25	25	25	25	25	25	25
皮膚、他	検査動物数	0	0	3	2	0	0	1	2
	角化棘細胞腫 (b)			0	1			0	0

* : p<0.05 (Fisher 検定) 空欄 : 検査せず

以上の結果、本試験における検体の影響として、12000ppm 群雌に体重増加抑制、生殖器周辺および尾の汚れ、7500/12000ppm 群雌雄に肝臓の対体重比の増加、肺に退色域 (雌)、病理組織学的所見として肺に肺胞マクロファージ集簇が認められた。3500ppm 群では雄の肺に肺胞マクロファージ集簇が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は、雄が 250ppm、雌が 3500ppm (雄 13.2mg/kg 体重/日、雌 255mg/kg 体重/日) であると判断した。

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1年間反復経口毒性試験

(資料 No. 原体-19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2006年7月6日

検体純度:

試験動物: ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時7~8ヶ月齢

体重 雄: 6.6~8.5kg、雌: 5.7~7.9kg

投与期間: 1年間 (2004年6月9日投与開始~2005年6月14日最終屠殺)

投与方法: 検体を0、200、600及び1800ppmの用量で飼料中に混合し1年間投与した。

投与用量設定の根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 一般状態および生死を1日2回(週末と休日は1回)観察し、週に1回全動物の詳細な観察を実施した。

投与による一般状態の変化は認められなかった。死亡動物は認められなかった。

体重: 週に1回および剖検前に体重を測定した。

投与による影響は認められなかった。

図1a 体重 雄

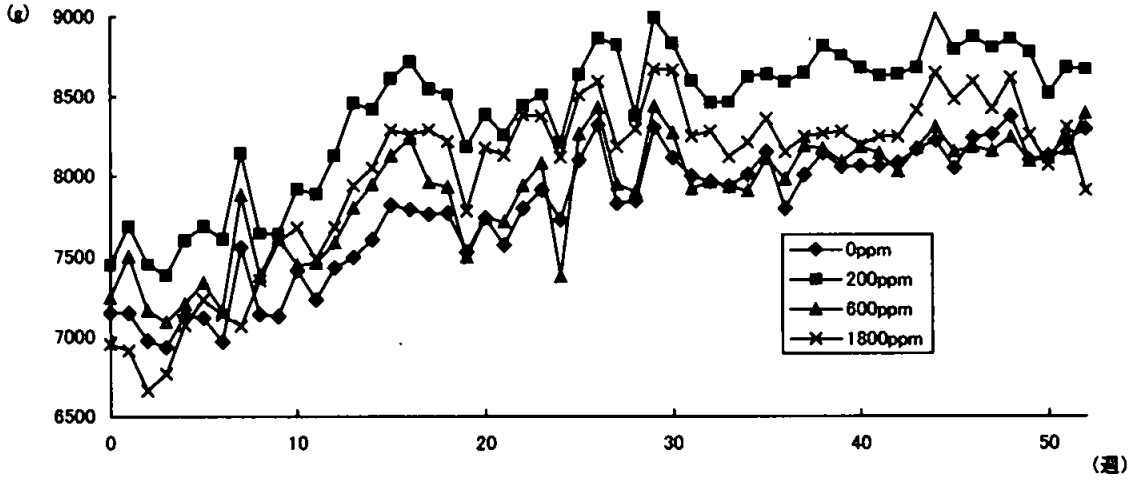
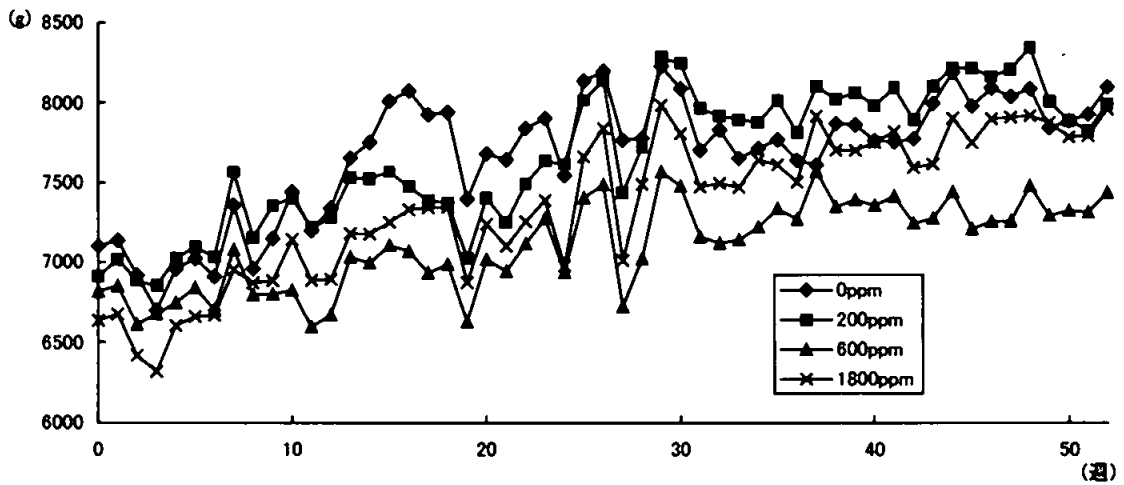


図1b 体重 雌



摂餌量：摂餌量は毎日測定した。

投与による影響は認められなかった。

検体採取量：投与期間中の平均検体採取量は以下の通りであった。

表1 検体採取量(mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)		200	600	1800
検体採取量	雄	6	20	55
	雌	5	19	48

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。

血液学的検査；投与開始前、投与 13、25、38 および 51 週に一晚絶食させた動物の頸静脈から採血し、以下の項目について測定を行った。

活性化部分トロンボプラスチン時間、赤血球数(RBC)、ヘマトクリット(Ht)、ヘモグロビン(Hb)、白血球数(WBC)および白血球分画、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、プロトロンビン時間(PT)、網状赤血球数、赤血球サイズ分布幅(RDW)、血色素濃度分布幅および血球形態。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 2 血液学的検査

性別	雄											
	200				600				1800			
	13	25	38	51	13	25	38	51	13	25	38	51
Hb			↓ 92						↓ 91		↓ 89	
MCHC	↓ 97				↓ 97				↓ 96			↓ 98
WBC							↓ 83				↑ 128	↑ 137
RDW	↑ 109											
リンパ球								↓ 75				
リンパ球数(%)	↓ 75							↓ 74			↓ 69	↓ 67
分葉核好中球	↑ 128								↑ 122		↑ 151	↑ 159
分葉核好中球(%)											↑ 118	
単球											↑ 162	
大型無染色細胞												↑ 200

性別	雌											
	200				600				1800			
	13	25	38	51	13	25	38	51	13	25	38	51
RBC		↑ 110										
Hb		↑ 109		↑ 112								
Ht		↑ 109		↑ 112								
PT							↑ 106	↑ 106			↑ 104	↑ 104
リンパ球数(%)					↓ 84							
単球(%)									↓ 66			
好塩基球(%)					↓ 45							
網状赤血球(%)	↑ 233				↑ 300							

↑ ↓ : p<0.05 (Anova+Student's t-test)

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

有意差が散見されたが、用量関連性がなく、経時的な一貫性も認められないことから、これらの変化が投与に関連する毒性影響を示すとは考えられなかった。

血液生化学的検査;血液学的検査と同時期に採血した血液を用いて以下の項目について測定を行った。さらに、投与 22 週にチロキシン、トリヨードチロニンおよび甲状腺刺激ホルモンの測定のために同部位から採血した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルブミン(A1b)、アルカリホスファターゼ(ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、尿素窒素、カリウム(K)、塩素(Cl)、総コレステロール、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン(Cre)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ、グロブリン、グルコース(Glu)、乳酸脱水素酵素、リン、カルシウム、総蛋白質、ナトリウム、チロキシン(T4)及びトリヨードチロニン(T3)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)、トリグリセリド(TG)、尿酸、A/G 比。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 3 血液生化学的検査

性別	雄														
	200					600					1800				
投与量 (ppm)	200					600					1800				
検査時期(週)	13	22	25	38	51	13	22	25	38	51	13	22	25	38	51
T4										↓ 55	↓ 23	↓ 47	↓ 23	↓ 18	↓ 32
T3			↓ 78					↓ 74			↓ 61	↓ 73	↓ 63	↓ 67	↓ 71
A1b				↓ 91					↓ 94		↓ 88			↓ 91	↓ 91
A/G 比													↓ 83		
Cl										↑ 103				↑ 103	↑ 104
Glu				↑ 121					↑ 123					↑ 127	
K										↓ 96					

↑ ↓ : p<0.05 ↓ ↑ : p<0.01 (Anova+Student's t-test、T4 および T3: Repeated measurements analysis - ANOVA (LS-) plus multiple t-tests)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

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

性別	雌																
	200					600					1800						
投与量 (ppm)																	
検査時期(週)	13	22	25	38	51	13	22	25	38	51	13	22	25	38	51		
T4					↓62	↓51	↓48				↓50	↓39	↓38	↓44	↓23	↓32	↓30
T3																	
ALP						↑162					↑166						
Alb			↑106	↑110													
Glu				↑108													↑117
Cre													↓90				↑122
尿酸					↑200												
A/G 比					↑110												

↑ ↓ : p<0.05 ↓ ↑ : p<0.01 (Anova+Student's t-test、T4 および T3: Repeated measurements analysis - ANOVA (LS-) plus multiple t-tests.

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

1800ppm 群雌雄に T4 の減少、雄に T3 の減少、600ppm 群雌雄に T4 の減少が認められ、投与に関連した変化と考えられた。しかしながら、一般状態の変化および TSH の増加は認められず、また後述するように甲状腺重量の増加および甲状腺にホルモンの変化と関連すると思われる病理組織学的変化は認められなかったことから、投与による甲状腺への影響を動物への総合的な反応に基づいて考えると、甲状腺ホルモンの変化は有害な影響ではないと判断した。

600ppm 群および 200ppm 群雄の 25 週に認められた統計学的に有意な T3 の減少および 200ppm 群雌の 51 週に認められた統計学的に有意な T4 の減少は、対照群の値が高かったことに起因するものと考えられた。

この他に認められた変化は、用量関連性がなく、経時的な一貫性もみられないことから、偶発的なものと考えられた。

眼科学的検査；投与開始前及び試験終了時に全動物を対象に実施した。

投与に関連した影響は認められなかった。

尿検査；投与開始前、投与 13、25、38 および 51 週に採尿し、以下の項目について測定を行った。

ビリルビン、グルコース、ケトン、白血球、尿沈査、潜血、蛋白質、外観、比重、pH、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；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、肺、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺、子宮。

表 4 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		200	600	1800	200	600	1800
最終体重							
心臓	実重量			↓ 83			
	対体重比						

↑ ↓ : p<0.05 (Student's t-test)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

1800ppm 群雄の心臓の実重量が統計学的に有意に低下したが、関連する病理組織学的変化が認められないことから、偶発的な変化と考えられた。この他に、甲状腺重量も含めて投与に関連する変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時、全動物に Fatal-Plus® (Vortech Pharmaceuticals, Dearborn, Michigan) を静脈に注射して動物を安楽死させ、剖検した。

投与による変化は認められなかった。

病理組織学的検査；以下の臓器について病理標本を作製した。

副腎、大動脈、肋骨/肋軟骨接合部、胸骨、骨髄、脳、腸（盲腸、結腸、十二指腸、回腸、空腸、直腸）、子宮、子宮頸部、精巣上体、食道、眼（視神経）、胆嚢、心臓、腎臓、喉頭、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、骨格筋、鼻咽頭、坐骨神経、卵巣、卵管、脾臓、上皮小体及び甲状腺、下垂体、前立腺、唾液腺、皮膚、脊髄（頸部、腰部、胸部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、気管、尿管、膀胱および肉眼的変化が認められた全ての臓器。

対照群および 1800ppm 群は全臓器の病理組織学的検査を行った。200 および 600ppm 群は精巣上体、肺および甲状腺について病理組織学的検査を行った。

1800ppm 群雄 2 匹の甲状腺において、周辺部の濾胞径が縮小し、投与に関連した形態学的変化と考えられた。しかし、これらの変化のみられた濾胞の濾胞上皮細胞は対照群と同様であった。対照群および 1800ppm 群雌雄の全動物について、さらに 2 枚の追加切片を評価したが、最初のスライドで観察された濾胞径の変化は認められなかった。また、甲状腺ホルモンの変化は 1800ppm 群雌雄の全動物で顕著にみられたが、これらの濾胞径の変化は雄の 2 匹のみでしか認められなかったため、これらの組織変化はチロキシンおよびトリヨードチロニンの低下と関連しているものとは結論できなかった。

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。

その他に投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果、1800ppm 群雄における甲状腺の濾胞径の縮小に基づいて、本試験における無毒性量は、雄 600ppm (20mg/kg 体重/日)、雌 1800ppm (48mg/kg 体重/日) であると判断した。

表 5 主な病理所見

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	200	600	1800	0	200	600	1800
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	間質の線維化	0	0	1	3	1	1	0	1
	肺泡マクロファージ	1	2	2	1	1	0	1	1
肝臓	検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	胆管過形成/線維化	0			0	1			0
	小肉芽腫	1			1	1			1
腎臓	検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	尿細管拡張	4			4	0			0
	腎盂鉍質沈着	4			4	4			4
精巣 上体	検査動物数	4	4	4	4				
	精細胞残屑	1	0	1	2				
精巣	検査動物数	4	0	0	4				
	空胞化	0			1				
甲状腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞性濾胞	1	2	0	0	3	0	0	0
	鉍質沈着	4	2	3	2	2	2	0	1
	C-細胞過形成	2	2	1	1	1	1	1	2
	後鰓嚢胞	1	0	1	2	1	0	0	0
	濾胞径縮小	0	0	0	2	0	0	0	0

*: p<0.05 (Fisher 検定)

空欄: 検査せず