

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

農 薬 抄 録

ホラムスルフロン

(除草剤)

作成：平成21年11月11日

改定：平成22年11月29日

バイエルクロップサイエンス株式会社

(作成責任者・所属) 登録センター部

目次

I. 開発の経緯	1
II. 物理的・化学的性状	2
III. 生物活性	13
IV. 適用及び使用上の注意	15
V. 残留性及び水質汚濁性	16
VI. 有用動植物等に及ぼす影響	19
VII. 使用時安全上の注意、解毒法等	30
VIII. 毒性	毒-1
1. 原体	毒-6
(1) 急性毒性	毒-6
(2) 皮膚および眼に対する刺激性	毒-10
(3) 皮膚感作性	毒-13
(4) 急性神経毒性	毒-16
(5) 急性遅発性神経毒性	毒-17
(6) 反復投与毒性	毒-18
(7) 反復経口投与神経毒性	毒-32
(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性	毒-33
(9) 1年間反復投与毒性および発がん性	毒-34
(10) 繁殖毒性および催奇形性	毒-75
(11) 変異原性	毒-94
(12) 生体の機能への影響に関する試験	毒-106
(13) その他	毒-109
2. 製剤を用いた試験成績	毒-112
IX. 動物及び上壤等における代謝分解	
代謝分解試験一覧表	運命-1
代謝分解物一覧表	運命-9
動物体内運命試験	運命-11
土壌中運命試験	運命-36
水中運命試験	運命-49
土壌吸着試験	運命-64
代謝のまとめ	運命-72
開発年表	付-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

ホラムスルフロンは、1995年、ヘキスト・シェーリング・アグレボ社（現バイエルクロップサイエンス社）で創製された新規のスルホニルウレア系化合物で、一年生イネ科雑草・広葉雑草及び一部の多年生広葉雑草に広範囲な活性を有する茎葉処理型除草剤である。

日本においては、2007年より BEH-417 フロアブルの試験名で芝用除草剤として（財）日本植物調節剤研究協会の委託試験を開始し、2008年にコウライシバ・ノシバにおいて“実用化可能”の判定を得た。

世界的には、芝、トウモロコシ等の生育期の茎葉処理除草剤として実用化されている。ホラムスルフロンの主要国での登録状況および安全性に関する評価結果を次表に示した。

表1. 海外における主なホラムスルフロンの登録状況

国名	適用作物
ドイツ	トウモロコシ、クリスマスツリー
フランス	トウモロコシ
イギリス	トウモロコシ
スイス	トウモロコシ
デンマーク	トウモロコシ、樹木
オーストリア	トウモロコシ
スペイン	トウモロコシ
アメリカ	デントコーン、ポップコーン、パミューダグラス、日本芝
カナダ	トウモロコシ
ブラジル	トウモロコシ
チリ	スイートコーン

表2. 主要国における安全性評価結果

国名/ 地域	評価 機関	評価結果 (ADI 等)	評価年
EU	EFSA	ADI : 0.5mg/kg/日 設定根拠 NOAEL : 50mg/kg/日 (ウサギ発生毒性試験、母毒性) 安全係数 : 100 倍	2003
アメリカ	EPA	毒性が低いため ARfD および CRfD は設定しない。	2002
カナダ	PMRA	ADI : 8.49mg/kg/日 設定根拠 NOAEL : 849mg/kg/日 (ラット 2 年間混餌試験) 安全係数 : 100 倍	2008

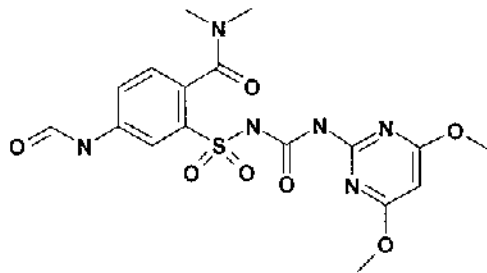
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

II. 物理的・化学的性状

1. 有効成分の名称及び化学構造

- 1) 一般名： ホラムスルフロン、foramsulfuron (ISO 名)
- 2) 別名： 商品名：トリビュートフロアブル
試験コード名：BEH-447、BES0447、Hoe130360、AEF130360
- 3) 化学名
IUPAC
[和名]：1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[2-(ジメチルカルバモイル)-5-ホルムアミドフェニルスルホニル]尿素
[英名]：1-(4,6-dimethoxypyrimidin-2-yl)-3-[2-(dimethylcarbamoyl)-5-formamidophenylsulfonyl]urea
CAS
[和名]：2-[[[(4,6-ジメトキシ-2-ピリミジニル)アミノ]カルボニル]アミノ]スルホニル]-4-(ホルミルアミノ)-N,N-ジメチルベンズアミド
[英名]：2-[[[(4,6-dimethoxy-2-pyrimidinyl)amino]carbonyl]amino]sulfonyl]-4-(formylamino)-N,N-dimethylbenzamide

4) 構造式：

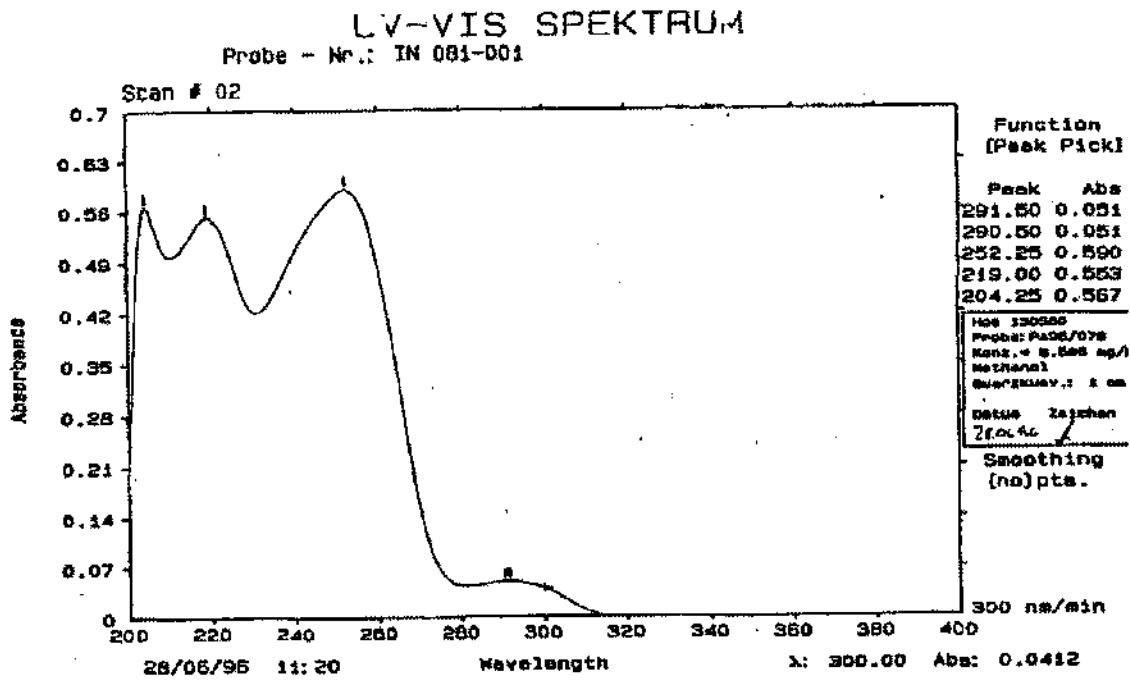


- 5) 分子式： $C_{17}H_{20}N_6O_7S$
- 6) 分子量： 452.44
- 7) CAS No.： 173159-57-4

2. 有効成分の物理的・化学的性状

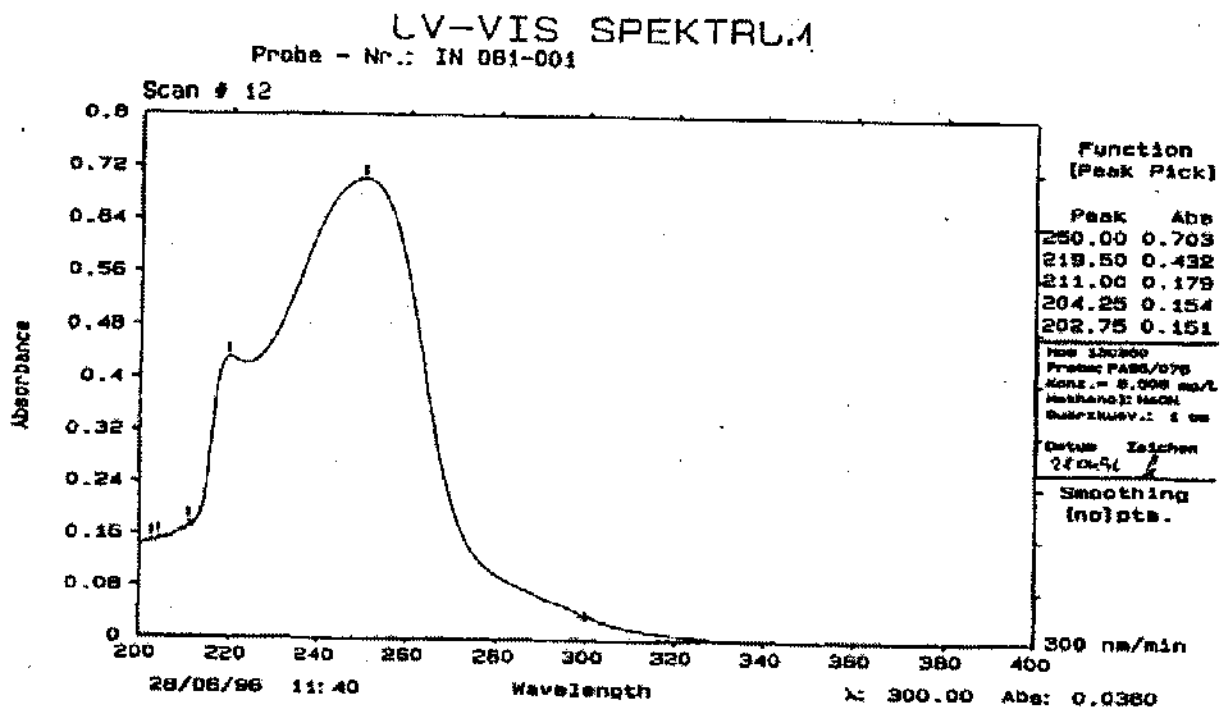
1) 外観・臭気	ベージュ色粉末・わずかな酸味臭	官能法 1999年、非GLP ガス比較比重瓶法
2) 密度	1.44g/m ³ (25.5°C)	2000年、GLP
3) 融点	194.5°C(分解を伴う)	示差熱分析法
4) 沸点	測定不能(常圧で熱分解)	2000年、GLP
5) 蒸気圧	4.2 × 10 ⁻¹¹ Pa (20°C) 1.3 × 10 ⁻¹⁰ Pa (25°C)	気体流動法 1997年、GLP

6) 溶解度(20°C)		
水	蒸留水(溶解後の pH: 4.90) : 37.2 mg/L pH 6.91 : 3293 mg/L pH 8.05 : 94577 mg/L	フラスコ法 1997年、GLP
アセトン	1925 mg/L	
アセトニトリル	1111 mg/L	
1,2-ジクロロエタン	185 mg/L	フラスコ法
酢酸エチル	362 mg/L	
ヘプタン	<10 mg/L	1997年、GLP
メタノール	1660 mg/L	
p-キシレン	<10 mg/L	
7) 解離定数 (pKa) 4.60 (21.5°C) 分光光度法 1997年、GLP		
8) 分配係数 (LogPow、20°C) 非緩衝液 : 0.60 pH 2 (1.93-1.95) : 1.44 pH 7 (6.79-6.83) : -0.78 pH 9 (8.97-9.23) : -1.92 フラスコ振とう法 1997年、GLP		
9) 安定性 示差熱分析法		
熱	194°C以上で分解	2000年、GLP
加水分解性 半減期 (25°C) pH 4 : 3.7 日 EPA §161-2 pH 5 : 10.1 日 OECD No.111 pH 7 : 128 日 2000年、GLP pH 9 : 132 日		
水中光分解性 緩衝液(pH 7)	実験条件半減期 77~106 日 (25°C) 環境中半減期 >1年 (東京)	EPA §161-2, 光強度 51.7~77.2MJ/m ² /日 (300-3000nm) 1999年、GLP
水中光分解性 自然水	実験条件半減期 1.9~2.1 日 (25°C) 環境中半減期 13.2~14.6 日 (東京)	光強度 680W/m ² (290-800nm) 2008年および2009年、GLP
10) 土壌吸着 K _F ^{ads} _{oc} =38~151 25°C、OECD 106、EPA PAG-N 163-1 K _F ^{ads} =0.31~2.61 2000年、GLP K _F ^{ads} _{oc} =273~325 25°C、OECD 106 K _F ^{ads} =6.82~11.7 2008年、GLP		
11) UV、赤外、MS、NMR 等のスペクトル 次頁以降に、紫外吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトルを示す。		



試験機関	1996年、GLP
測定条件	
測定機器	Beckmann DU-70
測定溶媒	メタノール
測定濃度	8.506 mg/L
測定結果	
波長[nm]	モル吸光係数
291.5	0.27×10^4
252.25	3.14×10^4
219	2.94×10^4
204.25	3.02×10^4

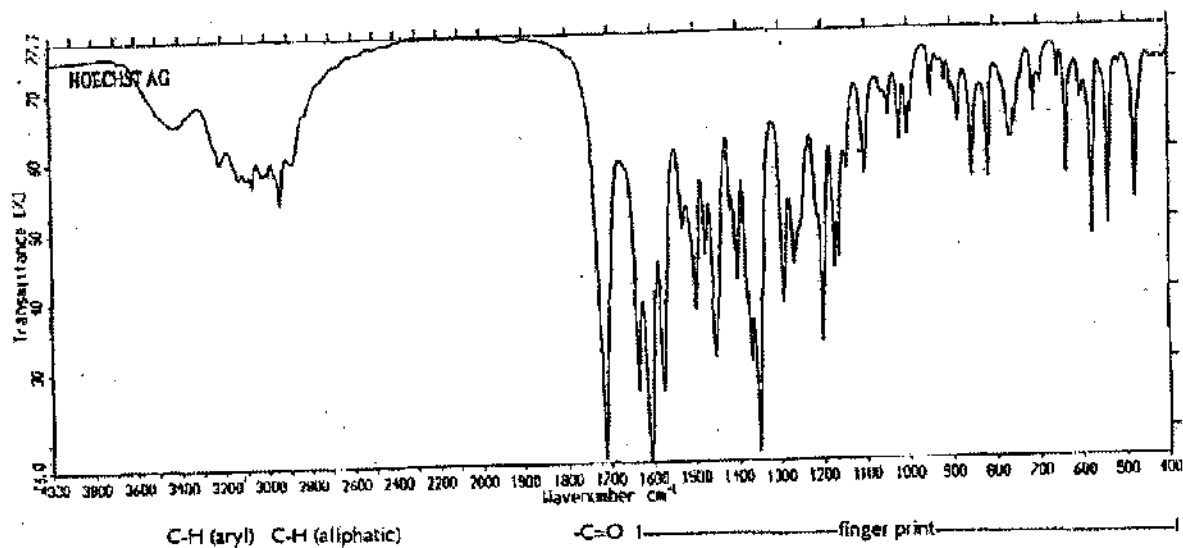
図 1-1. 紫外可視吸収スペクトル(中性溶媒)



試験機関	1996年、GLP
測定条件	
測定機器	Beckmann DU-70
測定溶媒	メタノール/1M水酸化ナトリウム (9/1)
測定濃度	8.506 mg/L
測定結果	
波長[nm]	モル吸光係数
250	3.74×10^4
219.5	2.30×10^4

図 1-2. 紫外可視吸収スペクトル(アルカリ性溶媒)

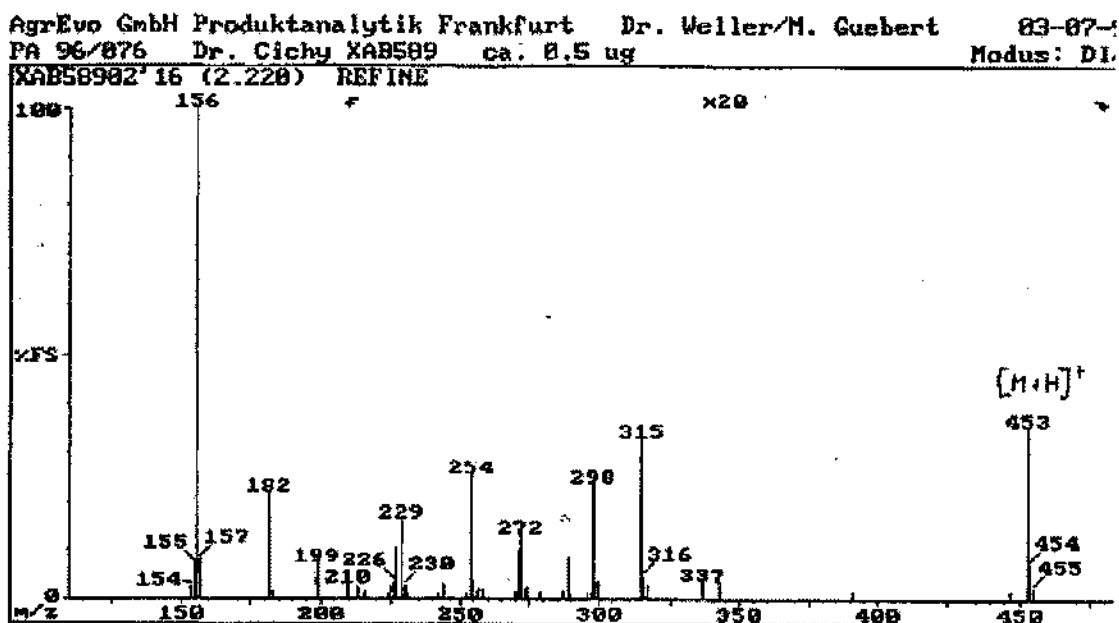
本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。



試験機関	1996年、GLP	
測定条件 測定機器 測定法	Bruker IFS-88 KBr 法	
ピークの帰属	吸収波長(cm⁻¹)	吸収部位
	1710	C=O
	2800-2900	C-H
	>3200	C-H

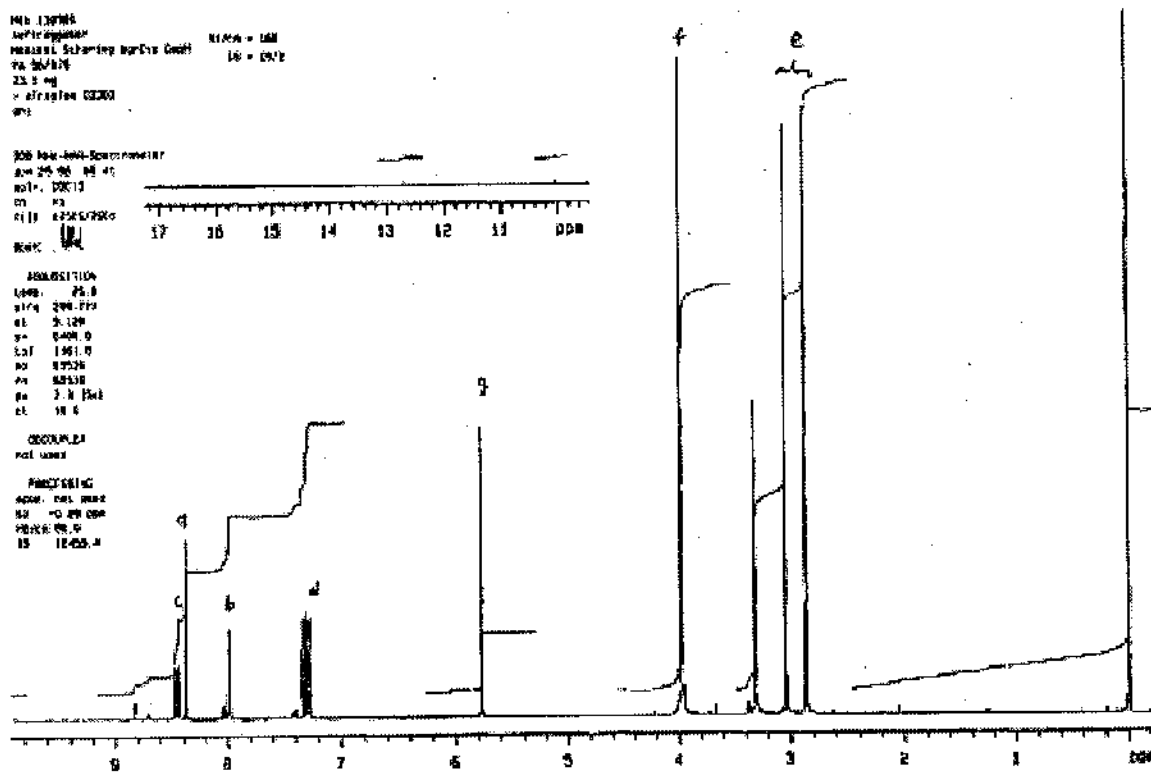
図2. 赤外吸収スペクトル

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



試験機関	1996年、GLP
測定条件	FISONS TRIO-2000
測定機器	CI(+)
イオン化法	
ピークの帰属	

図 3. 質量スペクトル



試験機関	1996年、GLP
測定条件	Varian 300 MHz
測定機器	300 MHz
周波数	CDCI3 / CD3OD
溶媒	テトラメチルシラン (TMS)
内部標準	
ピークの帰属	

図 4. 核磁気共鳴スペクトル (1H)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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	化学名				規格値	通常値
有効成分	ホルムスルフロ	1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[2-(ジメチルカルバモイル)-5-ホルムアミドフェニルスルホニル]尿素		C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₇ S	452.44		
原体混在物							

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オ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	化学名				規格値	通常値

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。

4. 製剤の組成

2.2%剤（トリビュート OD）

ホラムスルフロン	2.2 %
界面活性剤、増量剤等	97.8 %

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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. 生物活性の範囲

本剤の殺草スペクトラムを温室内のポット試験、圃場試験等の生物試験を実施して調べた結果、イネ科、キク科、マメ科、タデ科、ナデシコ科、トウダイグサ科、アブラナ科、ゴマノハグサ科、シソ科などの一年生および多年生雑草に生育期処理で高い活性を示すことが判った(表1)。これらの雑草の中には芝地内で旺盛な生育を示し、芝に大きな影響を与えるものが多い。

日本芝(こうらいしば、のしば、ひめこうらいしば)に対しては高い選択性を示し日本芝の休眠期から生育期まで本剤の使用が可能である。今までの試験で得られた本剤の主な草種に対する活性は以下のとおりである。

表1. ホラムスルフロン(登録商標)の主な草種に対する活性 (処理薬量: 45~60 g a.i./ha)

草 種		処 理 時 期
学 名	和 名	雑草生育期
<i>Poa annua</i>	スズメノカタビラ	+++
<i>Didytaria ciliaris</i>	メヒシバ	+++
<i>Didytaria violascence</i>	アキメヒシバ	+++
<i>Setaria viridis</i>	エノコログサ	
<i>Conyza bonariensis</i>	アレチノギク	+++
<i>Conza sumatrensis</i>	オオアレチノギク	+++
<i>Erigcron canadensis</i>	ヒメムカシヨモギ	++
<i>Taraxacum officinale</i>	セイヨウタンポポ	+++
<i>Stenactis annuus</i>	ヒメジョオン	
<i>Senecio vulgaris</i>	ノボロギク	+++
<i>Oxalis corniculata</i>	カタバミ	+++
<i>Kummcrowia striata</i>	ヤハズソウ	+++
<i>Trifolium repens</i>	シロツメクサ	+++
<i>Vicia angustifolia</i>	カラスノエンドウ	
<i>Vicia hirsuta</i>	スズメノエンドウ	+++
<i>Persicaria longiseta</i>	イヌタデ	++
<i>Cerastium glomeratum</i>	オランダミミナグサ	+++
<i>Stellaria media</i>	ハコベ	+++
<i>Euphorbia supina</i>	コニシキソウ	++
<i>Euphorbia pseudo-chamaesyce</i>	ニシキソウ	++
<i>Cardamine flexuosa</i>	タネツケバナ	++
<i>Veronica persica</i>	オオイヌノフグリ	+++
<i>Lamium purpureum</i>	ヒメオドリコソウ	+++
<i>Lamium amplexicaule</i>	ホトケノザ	+++
<i>Hdrocotyle sibthorpioides</i>	チドメグサ	++

評価: +++ 効果極大, ++ 大, + 小, - 無

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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. 作用機構

本剤の殺草機構は、分岐アミノ酸であるバリン、ロイシン、イソロイシンの生合成に関与するアセトラクテート合成酵素の活性阻害により、植物の生命に不可欠な正常なタンパク質生合成が阻害されることによるものと考えられる。この結果処理された雑草は生育が停止し、枯死に至る。本剤の選択性は、植物の種類による植物体内での代謝速度の違いに基づくと考えられる。こうらいしば、のしばなど本剤に影響を示さない植物では本剤の代謝が速やかに行われ、本剤に感受性の植物では代謝速度が遅く本剤が長時間植物体内に存在していることが明らかにされている。

3. 作用特性と防除上の利点

本剤は、日本芝に対する選択性が高く、雑草の生育期処理で高い効果を示すので芝の休眠期、生育期を問わず安心して使用できる。また本剤は、他のスルホニルウレア系除草剤で防除困難なスズメノカタビラ、メヒシバ、オヒシバ等の一年生イネ科雑草およびアレチノギク、オランダミミナグサ等の広葉雑草に対し除草効果が高い。

防除上の利点としては

1) 本剤は雑草の生育期に高い効果を示し、日本芝に対しては休眠期から生育期まで安全に使用できる。一年生イネ科雑草および一年生広葉雑草に対しては有効成分量として 44-55g/ha の使用量で卓効を示す。

2) 本剤は一年生イネ科雑草および広葉雑草に対し安定した茎葉処理効果を示す。特に秋冬に処理することにより生育期のスズメノカタビラを防除する事ができる。

これらのことから、本剤は日本芝内に発生する広い範囲の草種を防除できる。単剤または混合剤の母剤として芝地の効率的な雑草防除が可能である。

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。

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

トリビュート OD (ホラムスルフロン 2.2%)

作物名	適用病害虫名	使用時期	散布量	散布水量	本剤の使用回数	使用方法	ホラムスルフロンを含む農薬の総使用回数
日本芝	一年生雑草 多年生広葉雑草	春夏期 雑草発生初期 ～生育期	200-250 ml/10a	100-200 L/10a	3回 以内	雑草 茎葉 散布	3回 以内
		秋冬期 雑草発生初期 ～生育期	150-250 ml/10a				

2. 使用上の注意事項

- (1) 使用量に合わせ薬液を調製し使いきること。
- (2) 本剤は貯蔵中に分離することがあるので、使用に際しては容器をよく振ること。
- (3) 本剤は、イネ科雑草の生育期（6葉期まで）に有効なので、時期を失ないように均一に散布すること。
- (4) 寒地型西洋芝（バントグラス、ブルーグラス、ライグラス）では葉害を生じるので飛散しない様注意して散布すること。特にゴルフ場においては、寒地型西洋芝を使用しているグリーンやティーランド周辺では使用しないこと。
- (5) 本剤の使用により、日本芝に黄変などの葉害を生じることがあるが、1～2週間で回復し、その後生育には影響を与えない。
- (6) 本剤の使用に当っては、その日の天候に留意し、降雨が予想される時には使用を避けること。
- (7) 本剤の散布に用いた機具類は、使用后できるだけ早く水で十分洗浄し、他の用途に使用する場合は葉害の原因にならないよう注意する。
- (8) 本剤の使用にあたっては、使用量、使用時期、使用方法を誤らないように注意し、特に初めて使用する場合には、病害虫防除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

この登録に係る使用方法では該当がない。

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。

V. 残留性

1. 土壌残留

(1) 分析法の原理と操作概念

①ホラムスルフロン、AE F130360

試料にトリエチルアミンを加えアセトニトリルで抽出後、酢酸エチルで転溶し、ENVI Carb/LC NH₂カラムクロマトグラフィーで精製する。

高速液体クロマトグラフ質量分析計にて、ホラムスルフロン (AE F130360) を定量する。

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

(2) 分析対象の化合物

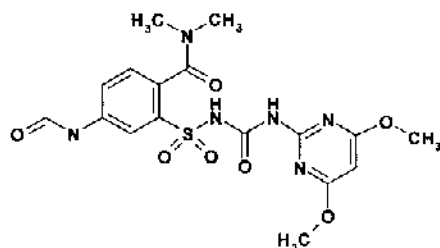
① ホラムスルフロン

[化学名] 1-(4,6-ジメトキシピリミジン-2-イル)-3-[2-(ジメチルカルバモイル)-5-ホルムアミドフェニルスルホニル]尿素

[分子式] $C_{17}H_{20}N_6O_7S$

[分子量] 452.44g/mol

[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) 畑地圃場試験

推定半減期（最小二乗法）

親化合物：火山灰土；約12日、 洪積土；約9日

試料調製 及び 採取場所	被験物 質 の濃度 (薬量)	使用 回数	経過 日数	分析値 (mg/kg)						
				ホラムスルフロ						
				最高値	平均値					
日植圃 研究所 (火山灰) 土性:軽填土 7077 ^μ ル 1L/10a 3回散布 平成20年度 (2008年)		0	-	<0.005	<0.005					
		3	0	0.327	0.326					
		3	1	0.542	0.538					
		3	7	0.229	0.228					
		3	14	0.102	0.102					
		3	30	0.038	0.038					
		3	60	0.014	0.014					
		3	120	<0.005	<0.005					
	3	180	<0.005	<0.005						
新中国グ リ ン研究所 (洪積土) 土性: 7077 ^μ ル 植壤土 1L/10a 3回散布 平成20年度 (2008年)		0	-	<0.005	<0.005					
		3	0	0.201	0.200					
		3	1	0.079	0.079					
		3	7	0.036	0.036					
		3	14	0.052	0.052					
		3	30	<0.005	<0.005					
		3	61	<0.005	<0.005					
		3	121	<0.005	<0.005					
	3	181	<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。

VI. 有用動植物等に及ぼす影響

1. 水産動植物に対する影響

No.	試験の種類・ 被験物質	供試生物	1群 当り の供試数	試験 方法	試験水 温(°C)	LC50 又は EC50 値 (mg/L)				(報告年)	備考 ・ 頁
						24h	48h	72h	96h		
1 GLP	魚類急性 毒性試験 原体	コイ	10	半止水式	21.8 ~22.6	>100* (>97.6)	>100* (>97.6)	>100* (>97.6)	>100* (>97.6)	(2008年)	20
2 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 原体	オオミジ ンコ	30	半止水式	19.1 ~20.8	>100* (>98.4)	>100* (>98.4)	---	---	(1997年)	21
3 GLP	藻類生長 阻害試験 原体	<i>Pseudokirc h-neriella subcapitata</i>	初期濃度 10 ⁴ cells/mL	振とう培 養法	24.5 ~24.8	ErC50 (0-72h): 75.0 (70.6) * NOEC(0-72h): <13.0 (<12.2)*				(1998年)	22
4 GLP	魚類急性 毒性試験 トリブート OD** (2.2%)	コイ	10	止水式	21.2 ~22.8	26.8	26.8	26.8	26.8	(2008年)	23
5 GLP	ミジンコ類急性 遊泳阻害試験 トリブート OD** (2.2%)	オオミジ ンコ	20	止水式	19.7 ~20.5	2.52	1.48	---	---		24
6 GLP	藻類生長 阻害試験 トリブート OD** (2.2%)	<i>Pseudokirc h-neriella subcapitata</i>	初期濃度 7,620 cells/mL	振とう培 養法	22.0 ~22.5	ErC50 (0-72h): 8.95 NOEC (0-72h): 3.2					25

*: 設定濃度に基づく値 ()は有効成分換算値

** : ホラムスルフロン水和剤

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。

1) コイを用いた急性毒性試験

(資料No. 1)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

被験物質 : ホラムスルフロン原体

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)

1 群各 10 匹、平均全長 : 5.6cm (5.2~5.9cm)、平均体重 : 2.5g (1.9~3.2g)

方 法 : 半止水式 (48 時間日に換水)、暴露時間 : 96 時間、試験液量 : 50L/試験区、
照光時間 : 16 時間/日。
試験用水 (脱塩素水道水) に被験物質を溶解し、最終濃度 100mg/L の試験溶液を
調製した。

本試験の濃度は、0、10、30 及び 100mg/L の試験濃度で行った予備試験の結果、
最高濃度 100mg/L で何らの所見が認められなかったことから、100mg/L の 1 群の
みを設定した。

試験水温 : 21.8~22.6℃

結 果 :

試験設定濃度 (mg/L)	0, 100	
平均実測濃度 (mg/L)	0, 96.7	
LC ₅₀ (mg/L)*	24 h	>100 (>97.6)
	48 h	>100 (>97.6)
	72 h	>100 (>97.6)
	96 h	>100 (>97.6)
NOEC (mg/L)*	100 (97.6)	
死亡例の認められなかつた最高濃度 (mg/L)*	>100 (>97.6)	

*設定濃度に基づく。() 内は有効成分換算値

暴露期間中、被験物質に起因すると考えられる所見は認められなかった。

各分析時点における試験液中の有効成分濃度は設定濃度の 94.3~99.9%であり、いずれの時点においても設定値の±20%以内であった。

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。

2) ミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料No. 2)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年

被験物質 : ホラムスルフロン原体

供試生物 : オオミジンコ (*Daphnia magna*)

1 群各 30 頭 (生後 24 時間以内の個体 : 10 頭/容器、3 容器/群)

方 法 : 半止水式、暴露時間 : 48 時間

被験物質の所定量を採取し、希釈水で所定濃度 (100mg/L) の試験溶液を調製した。対照群には被験物質を加えない試験用水 (希釈水) を用いた。200ml/容器の水量を用いた。

この濃度は、予備試験の結果 (0.1、1.0、10、100 及び 1000mg/L の濃度で 48 時間暴露したが、いずれの濃度でも死亡例は認められなかった) に基づき、100mg/L のみを設定した。

試験水温 : 19.1~20.8°C

結 果 :

試験設定濃度 (mg/L)	0, 100	
平均実測能動 (mg/L)	0, 102.5	
EC ₅₀ (mg/L)*	24 h	> 100 (>98.4)
	48 h	> 100 (>98.4)
NOEC (mg/L)*	100 (98.4)	

*設定濃度に基づく。()内は有効成分換算値

100mg/L 濃度群に遊泳阻害及び毒性兆候は認められなかった。

試験液中の有効成分濃度(対設定値)は、暴露開始時 100.4%、暴露終了時 104.6%で、全期間平均は 102.5%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)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1998 年

被験物質 : ホラムスルフロン原体

供試生物 : 緑藻(*Pseudokirchneriella subcapitata* No.1648 株)
初期濃度 約 10^4 cells/mL

方 法 : 振とう培養法、暴露時間: 96 時間
3 連/試験区 (6 連/対照区)、100mL/容器
照度: 約 4300 ± 645 lux

被験物質の所定量を試験培地に溶解させ基準液を調製した。この基準液の所定量を採取し、培地で所定濃度 (0, 13, 22, 36, 60, 100mg/L) の試験培地 (100mL) を調製した。対照群には被験物質を加えない培地を用いた。

この濃度は、2 回の予備試験結果 (1 回目: 0.001, 0.01, 0.1, 1.0, 10.0mg/L ではいずれの群も 72 時間で 50%以下の生長阻害、2 回目: 1.0, 10.0, 100mg/L の 96 時間で、1.0mg/L が 3%、100mg/L が 52%の生長阻害) に基づき設定した。

試験水温 : 24.5~24.8°C

結果 :

試験設定濃度 (mg/L)	0, 13, 22, 36, 60, 100
平均実測濃度 (mg/L)	0, 12.3, 19.1, 31.5, 54.5, 92.6
ErC ₅₀ (0-72h) (mg/L)*	75.0 [60.1-93.5] (70.6 [56.6-88.1])
NOEC (0-72h) (mg/L)*	< 13.0 (<12.2)

* 設定濃度に基づく、()内は有効成分換算値

[]: 95%信頼限界

試験液中の有効成分濃度(対設定値)は、暴露開始時で 84 ~96%及び 96 時間暴露終了時で 89 ~94%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) トリビュート OD のコイを用いた急性毒性試験

(資料No. 4)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

被験物質 : トリビュート OD (ホラムスルフロン水和剤)
 組成 有効成分 ホラムスルフロン 2.2% (表示値)
 その他 増量剤、界面活性剤等 97.7%

供試生物 : コイ (*Cyprinus carpio*)
 1群 各 10 匹
 全長 : 平均 5.5cm (5.1~5.9cm)、体重 : 平均 2.3g (1.5~3.2g)

方 法 : 止水式、 暴露時間 : 96 時間
 被験物質の所定量を、試験用水 (希釈水) に直接添加し、所定濃度 (7, 10, 13, 17, 23, 30mg/L) の試験溶液 (50L) を調製した。対照群には被験物質を加えない試験用水 (希釈水) のみを用いた。
 なお、この濃度設定は、0, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 mg/L の試験液で実施した予備試験結果 (無影響濃度は 3mg/L、0%死亡最高濃度は 10mg/L、50%死亡濃度は 10~30mg/L、100%死亡最低濃度は 30mg/L) に基づき設定した。

試験水温 : 21.2~22.8 °C

結 果 :

試験設定濃度 (mg/L)	0 (対照群), 7, 10, 13, 17, 23, 30	
LC ₅₀ (mg/L)	24 h	26.8 (22.9~38.2)
	48 h	26.8 (22.9~38.2)
	72 h	26.8 (22.9~38.2)
	96 h	26.8 (22.9~38.2)
NOEC (mg/L)	96 h	<7.0
死亡例の認められなかった最高濃度 (mg/L)	13.0	

() : 95%信頼限界

一般状態の観察において、7mg/L 以上の試験群で表層遊泳、平衡失調、自発運動の減少及び体色黒化が、10mg/L 以上の群で反転が、13mg/L 以上の群で横転状態及び眼球突出が、17mg/L 以上の群で呼吸異常がそれぞれ認められた。これらの所見の多くは、暴露 6 時間以内に発現し、48 時間以降回復傾向を示した。

死亡は、17 及び 30mg/L 群の暴露後 24 時間で認められたのみであった。死亡例の認められなかった最高濃度群は、13mg/L 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。

5) トリビュート OD のミジンコ類急性遊泳阻害試験

(資料No. 5)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

被験物質 : トリビュート OD (ホラムスルフロン水和剤)
組成 有効成分 ホラムスルフロン 2.2% (表示値)
その他 増量剤、界面活性剤等 97.7%

供試生物 : オオミジンコ (*Daphnia magna*)
1 群 各 20 頭 (5 頭/容器、4 容器/群)

方 法 : 止水式、暴露時間: 48 時間
被験物質の所定量を採取し、希釈水を用い基準液を調製した。その後、所定量の基準液を再度試験用水 (希釈水) で希釈して所定濃度 (0.3, 0.5, 1.0, 1.7, 3.0mg/L) の試験溶液 (500mL) を調製した。対照群には被験物質を加えない試験用水 (希釈水) を用いた。

なお、この濃度設定は、0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10 mg/L の試験液で実施した予備試験結果 (0%遊泳阻害最高濃度は 0.1mg/L 未満、50%遊泳阻害濃度は 1~3mg/L、100%遊泳阻害最低濃度は 3.0mg/L) に基づき設定した。

試験水温 : 19.7~20.5°C

結 果 :

試験設定濃度 (mg/L)	0 (対照群), 0.3, 0.5, 1.0, 1.7, 3.0	
EC ₅₀ (mg/L)	24 h	2.52 (2.11~2.80)
	48 h	1.48 (1.30~1.67)
NOEC (mg/L)	48 h	1.0

() : 95%信頼限界

一般状態の観察において、1.7mg/L 以上の試験群で、触覚運動の減少及び横転状態が、3.0mg/L 群で這いずりがそれぞれ認められた。

1.0mg/L 以下の群では何ら異常は認められなかった。

死亡例は、1.7mg/L 群で暴露後 48 時間、3.0mg/L 群で暴露後 24 時間にそれぞれ認められた。

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) トリビュート OD の藻類生長阻害試験

(資料No. 6)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 2008 年

被験物質 : トリビュート OD (ホラムスルフロン水和剤)
組成 有効成分 ホラムスルフロン 2.2% (表示値)
その他 増量剤、界面活性剤等 97.7%

供試生物 : 緑藻 (*Pseudokirchneriella subcapitata*/ATCC22662 株)
初期生物量 7,620 cells/mL

方 法 : 振とう培養法、暴露時間 : 72 時間
3 連/試験区 (6 連/対照区)、100mL/容器
照度 ; 4,628~4,668 lux

被験物質の所定量を試験培地に溶解させ基準液を調製した。この基準液の所定量を採取し、培地で所定濃度 (1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10.0mg/L) の試験培地 (100mL) を調製した。対照群には被験物質を加えない培地を用いた。

なお、この濃度設定は、0, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0, 10, 30, 100 mg/L の試験液で実施した予備試験結果 (最大無影響濃度は 1mg/L 付近、50%遊泳阻害濃度は 3~10mg/L、100%生長阻害最低濃度は 30.0mg/L) に基づき設定した。

観察終了時に顕微鏡下での細胞形態観察を行った。

試験水温 : 22.0~22.5°C

結 果 :

試験設定濃度 (mg/L)	0(対照群), 1.0, 1.8, 3.2, 5.6, 10.0
ErC ₅₀ (0~72 h)	8.95 mg/L (8.35 ~9.68 mg/L)
NOECr (0~72 h)	3.2 mg/L

() : 95%信頼限界

藻類の顕微鏡観察 (72 時間後) において、全ての試験群に検体暴露に起因すると考えられる細胞の形態異常 (萎縮、膨張、破裂等) や細胞凝集等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. 水産動植物以外の有用生物に対する影響

2-1 蚕に対する影響

No.	供試生物	供試薬剤	試験方法	1区 当たりの 頭数	試験結果				(実施年)			
					試験群	平均死亡率 (%)	一般状態の観察	摂餌量 (mg/頭)		被験物質 摂取量 ($\mu\text{g a. i. / 頭}$)		
7	蚕 品種 錦秋 × 鐘和		影響試験 4齢蚕が1日に摂取する桑葉に付着すると考えられる薬剤量を人工飼料に混和(0.03mg/g飼料)し給餌	20頭 (3連飼)	処理区	1.7	異常認められず	2258	66.2	(2008)		
					無処理区	1.7	異常認められず	2323	0			
					試験結果							
					試験群	結繭蚕数	健繭数	平均健繭歩合 (%)	4~5 齢期間中経過日数		平均繭量 (g)	平均繭層量 (mg)
					処理区	60	59	98.3	4 齢：摂食期/4日・眠期/3日 5 齢：摂食期/10日・繭/4日		2.60	490
無処理区	60	59	98.3	4 齢：摂食期/4日・眠期/3日 5 齢：摂食期/10日・繭/4日	2.66	494						
蚕に対する安全日数：0日（全項目で影響なし）												

2-2 ミツバチに対する影響

No.	供試生物	供試薬剤	試験方法	1区当たりの虫数	試験結果				(実施年)
					摂食量 ($\mu\text{g ai/蜂}$)	死亡率 (%)			
					24 時間	48 時間	72 時間		
8 GLP	ミツバチ <i>Apis mellifera</i> L.	原体	経口投与方法 薬剤の所定量を飼料と混和し、5時間摂食させ、摂食量を測定した。72時間の観察期間の死亡率(LD ₅₀ 値)を算出。	10頭 (5連制)	0	2	2	2	(1998)
					0.01673	0	0	0	
					0.11834	0	0	0	
					1.49580	0	0	4	
					15.8650	0	0	4	
					163.090	0	0	0	
					LD ₅₀ 値 ($\mu\text{g ai/蜂}$)	24 時間 48 時間 72時間	>163 >163 >163		
9 GLP	ミツバチ <i>Apis mellifera</i> L.	36.7% 顆粒水和剤*	接触投与方法 薬剤を水で希釈後所定量(1.0 μL)をハチ胸部腹面に局所施用。施用後、72時間観察し、期間中の死亡率(LD ₅₀ 値)を算出。	10頭 (5連制)	施用量 ($\mu\text{g ai/蜂}$)	死亡数			(1999)
						24 時間	48 時間	72 時間	
					0 (水)	3	5	5	
					50.5	3	3	3	
					LD ₅₀ 値($\mu\text{g ai/蜂}$)				
					24 時間	>50.5			
					48 時間	>50.5			
72 時間	>50.5								

* ホラムスルフロンとしての投与量および毒性値は製剤の有効成分含有量および投与量から申請者が計算

2-3 天敵昆虫等に対する影響

No.	供試生物	供試薬剤	試験方法	1区 当り 頭数	投薬 量	試験結果				(天敵)
10	コレマン アブラ バチ (<i>Aphidius colemani</i>) 成虫	原体	濾紙接触法 試験液0.5mLを7cm濾紙に処理し、24時間又は30分間乾燥後プラスチック容器内に納めた。放虫後、24、48および72時間後の一般状態及び死亡率について調査した。	10頭 (3連 制)	56.5 mg a. i. /L*		一般状態の観察	72時間後 累積死亡率(%)		
								濾紙 24時間 乾燥	濾紙 30分間 乾燥	
						処理区	異常なし	3.3	10.0	
	無処理区	異常なし	6.7	16.7						
検体はコレマンアブラバチ成虫に対して影響を示さなかった。										
11	タイリク ヒメハナ カメムシ (<i>Orius strigicollis</i>) 成虫	原体	ドライフィルム法 アセトンに溶解した検体をスクレーパーに入れ、管瓶を回転させながらアセトンを揮発させ、管瓶全体に供試薬剤が付着するようにした。処理1時間後にタイリクヒメハナ成虫と餌をスクレーパーに收容し、24、48および72時間後の一般状態及び死亡率について調査した。	5頭 (6連 制)	5.65 g a. i. /10a*		一般状態の観察	72時間後 累積死亡率 (%)		(2008)
						処理区	異常なし	3.3	3.3	
						無処理区	異常なし	3.3	3.3	
検体は、タイリクヒメハナカメムシ成虫に対して影響を示さなかった。										
12	ナミ テントウ (<i>Harmonia axyridis</i>) 幼虫(1齢)	ホラム スルフ ロン 原体	ガラス板接触法 ガラス板(40cm×25cm)にコマト散布器を用いて検体をアセトンに溶解して散布し、1時間後に15穴(直径5.6cm)の開いたアクリル板およびアクリル製リング(内径:5cm、高さ4cm)により区画をつくりナミテントウ幼虫を1穴当り1頭と餌を入れた。処理後21日間の一般状態、死亡率および21日後の羽化率を調査した。	15頭 (2連 制)	5.65 g a. i. /10a*		一般状態の観察	7日後 累積 死亡率 (%)	21日 後羽 化率 (%)	
						処理区	異常なし	6.7	93.3	
						無処理区	異常なし	3.3	96.7	
検体は、ナミテントウ幼虫に対して影響を示さなかった。										

* 本製品の最大投下薬量相当量からの換算値

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。

2-4 鳥類に対する影響

No.	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)	LD50 又は LC50 値及び無影響 量	観察され た影響	(報告年)
13 GLP	急性経口毒性試験 原体	Bobwhite ウズラ	雌雄 各5羽	強制経口投与	0, 2000	>2000mg/kg	なし	(1998)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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事項

1. 使用時安全上の注意事項

- (1) 誤食などのないよう注意すること。
- (2) 誤って飲み込んだ場合は吐き出させ、直ちに医師の手当を受けさせること。
- (3) 本剤は眼に対して弱い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。
- (4) 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。
- (5) 散布の際は農薬用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、洗眼・うがいをすること。
- (6) 公園等で使用する場合は、散布中及び散布後（少なくとも散布当日）に小児や散布に関係のない者が散布区域に立ち入らないよう縄囲いや立て札を立てるなど配慮し、人畜等に被害を及ぼさないよう注意を払うこと。
- (7) 使用残りの薬剤は必ず安全な場所に保管すること。

2. 解毒法及び治療法

本剤での解毒法及び治療法は見出されていない。

3. 製造時、使用時等における事故例

製造時、試験散布及び委託試験での散布時等において、本薬剤による中毒症例は報告されていない。

VIII 毒性

<毒性試験 一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

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
1 (GLP)	急性経口毒性 (14 日間観察)	ラット	♂♀各5	経口	♂♀: 5000	♂: >5000 ♀: >5000	(1997 年)	毒 - 6
2 (GLP)	急性経皮毒性 (14 日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂♀: 2000	♂: >2000 ♀: >2000	(1997 年)	毒 - 7
3 (GLP)	急性吸入毒性 (14 日間観察)	ラット	♂♀各5	吸入 流動式 (ダスト) (4 時間暴露)	♂♀: 5.04 (mg/L)	LC ₅₀ ♂: >5.04 ♀: >5.04 (mg/L)	(1998 年)	毒 - 8
22 (GLP)	皮膚刺激性	ウサギ	♂6	背脊隈貼付	0.5g/匹	刺激性なし	(1997)	毒 - 10
23 (GLP)	眼刺激性	ウサギ	♂5	点眼	0.1ml (57mg)/匹	刺激性あり		毒 - 11
4 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 (48 時間観察)	モルモット	♂15 (対照群: ♂5)	感作: 2.5% 液 皮下注射感作 60% 液 貼付感作 惹起: 30% 液 貼付惹起 60% 液 貼付惹起		感作性なし	(1997 年)	毒 - 13
5 除外	急性神経毒性	28 日間反復経口投与と神経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考えられることから試験省略						毒 - 16
6 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省略						毒 - 17
7 (GLP)	90 日間反復経口投与毒性 (1 か月間回復)	ラット	♂♀各20 (回復群: ♂♀各10)	混餌	0, 20, 200, 5000, 20000 (ppm) ♂: 1.54, 15.4, 388, 1568 ♀: 1.81, 19.4, 475, 1786 (mg/kg/日)	20000 (ppm) ♂: 1568 ♀: 1786 (mg/kg/日)	(1998 年)	毒 - 18
8 (GLP)	90 日間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀各4	経口	0, 10, 250, 1000 (mg/kg/日)	1000 (mg/kg/日)	(1998 年)	毒 - 25
9 除外	反復経口投与神経毒性	28 日間反復経口投与と神経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考えられることから試験省略						毒 - 32
10 除外	28 日間反復経口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						毒 - 33

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
11 (GLP)	2年間反復経口投与毒性/発がん性併合	ラット	♂♀各70	混餌	0, 100, 600, 6000, 20000 (ppm) ♂: 4.3, 25, 246, 849 ♀: 5.6, 35, 339, 1135 (mg/kg/日)	20000 (ppm) ♂: 849 ♀: 1135 (mg/kg/日) 催動発生なし	(2000年)	毒 - 34
12 (GLP)	発がん性 80週	マウス	♂♀各51	混餌	0, 40, 800, 8000 (ppm) ♂: 5.4, 109, 1115 ♀: 6.5, 134, 1358 (mg/kg/日)	8000 (ppm) ♂: 1115 ♀: 1358 (mg/kg/日) 催動発生なし	(1999年)	毒 - 58
13 (GLP)	1年間反復経口投与毒性	イヌ	♂♀各4	経口	0, 5, 100, 1000 (mg/kg/日)	1000 (mg/kg/日)	(1999年)	毒 - 69
14 (GLP)	2世代繁殖毒性	ラット	♂♀各30	混餌	0, 100, 1225, 15000 (ppm) F0♂: 6, 75, 975 F0♀: 9, 110, 1374 F1♂: 7, 88, 1118 F1♀: 10, 120, 1486 (mg/kg/日)	15000 (ppm) F0♂: 957 F0♀: 1374 F1♂: 1118 F1♀: 1486 (mg/kg/日) 繁殖性に影響なし	(1999)	毒 - 75
15 (GLP)	催奇形性 (妊娠6~15)	ラット	♀ 23	経口	0, 5, 71, 1000 (mg/kg/日)	母動物: 1000 胎児: 1000 (mg/kg/日) 催奇形性なし	(1997年)	毒 - 84
16 (GLP)	催奇形性 (妊娠6~18)	ウサギ	♀ 15	経口	0, 5, 50, 500 (mg/kg/日)	母動物: 50 胎児: 500 (mg/kg/日) 催奇形性なし	(1997年)	毒 - 89

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
17 (GLP)	復帰突然変異	枯草桿菌; TA98, TA100, TA1535, TA1537 大腸菌; WP2uvrA	3プレート/群 2回繰り返し	<u>in vitro</u> プレートインキュベーション法	1回目: +S9 0, 4, 20, 100, 500, 2500, 5000 (μ g/プレート) 2回目: \pm S9 0.032, 0.16, 0.8, 4, 20, 100 500, 2500, 5000 (μ g/プレート)	変異原性なし	(1996)	毒 - 94
18 (GLP)	染色体異常	ヒトリンパ球	2プレート/群 2回繰り返し	<u>in vitro</u>	1, 2回目: \pm S9 600, 1200, 2400 (μ g/ml) 3回目: -S9 2400 (ng/ml)	-S9 陽性 +S9 陰性	(1997年)	毒 - 97
19 (GLP)	小核	マウス	♂♀各5	強制経口	0, 200, 1000, 2000 (mg/kg)	変異原性なし	(1997年)	毒 - 104

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 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
20 (GLP)	一般症状 (Irwin法)	ラット	♂ 5	経口 (CMC-Na+注射用水)	0 200 600 2000	2000	(2008年)	毒 106		
	中枢神経系	自発運動量	マウス						♂ 6	2000
		痙攣誘発	マウス						♂ 6	2000
		正常体温	ラット						♂ 5	2000
	循環器系	血圧 心拍数	ラット						♂ 5	2000
	腎機能	尿量 電解質 浸透圧	ラット						♂ 5	2000
	自律神経系	瞳孔径	ラット						♂ 5	2000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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)	記載頁
21 (GLP)	28日間 反復経口投与 神経毒性	ラット	12	混餌	0, 3750, 15000 (ppm) ♂:307.0, 1208 ♀:362.4, 1415 (mg/kg/日)	15000 (ppm) ♂:1208 ♀:1415 神経毒性なし	(2009)	毒-109

2. 製剤を用いた試験成績

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 値又は無毒用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
製剤1 (GLP)	急性経口毒性 (2.2%剤) (14日間観察)	ラット	♀3	経口	♀:2000	♀:>2000	(2008年)	毒-112
製剤2 (GLP)	急性経皮毒性 (2.2%剤) (14日間観察)	ラット	♂♀各5	経皮	♂:2000 ♀:2000	♂:>2000 ♀:>2000	(2008年)	毒-114
製剤3 (GLP)	皮膚刺激性 (2.2%剤) (14日間観察)	ウサギ	♀3	背部貼付	0.5 (mL/バック)	軽度刺激性あり	(2008年)	毒-116
製剤4 (GLP)	眼刺激性 (2.2%剤) (3日間観察)	ウサギ	♀3	片側眼適用	0.1 (mL/眼)	軽度刺激性あり	(2008年)	毒-118
製剤5 (GLP)	皮膚感作性 Buehler法 (2.2%剤) (48時間観察)	モルモット	♀20 (対照群:♀10)	感作:100% 貼付感作惹起:100% 貼付惹起		感作性なし	(2008年)	毒-121

1. 原体を用いた試験成績

(1) 急性毒性

ラットを用いた急性経口毒性試験

(毒性資料 1)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年

供試動物 : CD 系雌雄ラット(Hsd/Ola: Sprague-Dawley(CD)、1 群雌雄各 5 匹

投与開始時 7-10 週齢、体重 雄 268~278 g、雌 228~245 g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 所定量の検体を秤量後、1%w/v メチルセルロース水溶液に懸濁、調製し、体重 1kg あたり 5000mg の割合で強制経口投与した。投与の約 16 時間前から投与約 4 時間後まで絶食させた。

観察・検査 :

一般状態の観察および体重の測定

一般状態の観察は、投与日は頻繁に、翌日からは 1 日 2 回、14 日間にわたり行った。

体重の測定は、投与前、投与後 7 日および 14 日に行った。

剖検

観察終了時に、全生存動物を頸椎脱臼により致死させ、剖検を行った。

結 果 :

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雄 : 5000 雌 : 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 : >5000 雌 : >5000
死亡開始時間および終了時間	雄 : 死亡例なし 雌 : 死亡例なし
症状発現時間および消失時間	雄 : 投与後 5 分発現~4 日消失 雌 : 投与後 5 分発現~4 日消失
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 : <5000 雌 : <5000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 : 5000 雌 : 5000

1) 一般状態の観察

一般状態では、投与 5 分以内から立毛、円背、白色の液状を伴った軟便が認められた。

これらの症状は投与後 4 日までに消失した。

動物の死亡は観察されなかった。

体重では、雄全例および雌 3 例に僅かな増加抑制の傾向が認められた。他の動物は順調な増加を示した。

2) 剖検

生存動物の剖検では、何ら肉眼的な異常所見は認められなかった。

ラットを用いた急性経皮毒性試験

(毒性資料 2)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年

供試動物 : CD 系雌雄ラット(Hsd/Ola: Sprague-Dawley(CD)、1 群雌雄各 5 匹
投与開始時 7-10 週齢、体重 雄 232~242 g、雌 201~226 g

観察期間 : 14 日間

投与方法 : 所定量の検体を秤量後、1%w/v メチルセルロース水溶液に湿らせ、体重 1kg あたり 2000mg の用量で動物の刈毛した背部皮膚(約 25cm²) に貼付した。更にガーゼ・非刺激性包帯を用い固定した。塗布時間は 24 時間とし、終了後、ガーゼ・非刺激性包帯を除去し、塗布部位の皮膚を温水で洗浄し、水分を拭き取った。

観察・検査:

一般状態の観察および体重の測定

一般状態の観察は、投与日は頻繁に、翌日からは 1 日 2 回、14 日間にわたり行った。

また塗布部位の状態も観察した。

体重の測定は、投与前、投与後 7 日および 14 日に行った。

剖検

観察終了時に、全生存動物を頸椎脱臼により致死させ、剖検を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量(mg/kg)	雄:2000 雌:2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雄:>2000 雌:>2000
死亡開始時間および終了時間	雄:死亡例なし 雌:死亡例なし
症状発現時間および消失時間	雄:投与後 1 日開始~2 日消失(皮膚所見) 雌:投与後 1 日開始~2 日消失(皮膚所見)
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:<2000 雌:<2000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄:2000 雌:2000

1) 一般状態の観察

一般状態の観察では、中毒症状および死亡例は認められなかった。

皮膚の塗布部位に投与 1 日後軽微な紅斑および浮腫が 2 例に認められたが、翌日には消失した。

体重では、雄および雌の各 2 例に僅かな増加抑制の傾向が認められた。他の動物は順調な増加を示した。

2) 剖検

生存動物の剖検では、何ら肉眼的な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。

ラットを用いた急性吸入毒性試験

(毒性資料3)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1998 年

供試動物 : CD 系ラット(Sprague-Dawley)、1 群雌雄各 5 匹、
暴露開始時 雌雄 8~10 週齢、体重 雄 281~314 g、雌 222~255 g

観察期間 : 14 日間

暴露方法 : 検体はチャンバー最上部に取り付けた粉塵発生装置を用いて粉塵としチャンバー内に噴霧した。
動物への暴露法は鼻部暴露とし、動物 1 匹ずつ収容したポリカーボネート製チューブを暴露チャンバーに装着した。暴露時間は 4 時間とした。
チャンバー中の気中濃度を化学分析で調べると共に、試験空気をグラスファイバーフィルターで捕集し、重量を測定した。
気中の粒度分布は、カスケードインパクターを用い測定した。

暴露条件 :

設定濃度(mg/L)	9.7
実際濃度(mg/L)	5.04
粒子径分布(μm)*	平均積算%
0.5	5.42
0.9	14.58
1.6	38.47
3.5	62.71
6.0	94.83
10.0	100.00
空気力学的質量中位径(μm)*	2.0
呼吸可能な粒子(<4 μm)の割合(%)*	79.9
チャンバー容積(L)	30
チャンバー内通気量(L/分)	20

* 3 測定値の平均

観察・検査 :

一般状態の観察および体重の測定

一般状態の観察は、暴露期間は 1 時間毎、暴露終了時および終了 1 時間後、翌日以降は 1 日 1 回、14 日間にわたり行った。

体重の測定は、暴露前、投与後 7 日および 14 日に行った。

剖検

観察終了時に、全生存動物をペントバルビタール・ナトリウムの過量静脈投与により致死させ、剖検を行った。

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

結 果 :

投与方法	吸 入
暴露濃度(mg/L)	雄 : 5.04 雌 : 5.04
LC ₅₀ (mg/l)	雄 : > 5.04 雌 : > 5.04
死亡開始時間および終了時間	雄 : 死亡例なし 雌 : 死亡例なし
症状発現時間および消失時間	雄 : 暴露期間中から暴露 1 日後 雌 : 暴露期間中から暴露 1 日後
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/L)	雄 : < 5.04 雌 : < 5.04
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/L)	雄 : 5.04 雌 : 5.04

1) 一般状態の観察

暴露期間中は、すべての動物で被毛の湿りが認められ、時々不規則な呼吸が認められた。暴露終了時には、これらに加え円背位、立毛が、また数例に眼、鼻あるいは頭部の周囲に赤色/茶色の汚れが認められた。暴露終了後 1 時間では、被毛の湿りが消失し、不規則な呼吸、眼、鼻あるいは頭部の周囲の赤色/茶色の汚れが減少した。1 日後には全ての動物でこれらの所見は消失した。

死亡例は認められなかった。

体重では、全ての動物において順調な増加が認められた。

2) 剖検

生存動物の剖検では、何ら肉眼的な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。

(2) 皮膚および眼に対する刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(毒性資料 22)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997年

供試動物：New Zealand White 系ウサギ、1群雄6匹

投与開始時 12-14 週齢、体重 2.9~3.5kg

観察期間：72 時間

投与方法：検体 0.5g を 25mm×25mm のガーゼパッドに載せ 0.5ml の蒸留水で湿らせたのち、前日に刈毛した動物の腰背部に適用し伸縮性包帯で固定した。適用 4 時間後に包帯およびガーゼをはずし、残った検体を温水(30~40℃)を用いて完全に除去した。

観察：動物の健康状態を毎日観察した。
刺激性の観察は、適用終了後、1、24、48 および 72 時間日に実施し Draize の基準に従い紅斑、痂皮および浮腫について採点した。

結果：観察した刺激性変化の採点は下表のとおりであった。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間				M.I.S.*
			1	24	48	72	
1	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
2	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
3	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
4	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
5	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
6	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0

*M.I.S.(平均刺激性スコア)：24、48 および 72 時間日の評点の平均

検体投与による刺激性変化は認められなかった。また、一般状態に投与の影響は見られなかった。

以上より、検体の皮膚刺激性はなしと判断された。

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

ウサギを用いた眼刺激性試験

(毒性資料 23)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997年

- 供試動物 : New Zealand White 系ウサギ、1群雄6匹 (非洗眼群)、1匹 (洗眼群)
投与開始時 12-15 週齢、体重 2.8~3.6kg
- 観察期間 : 72 時間
- 投与方法 : 検体 0.1ml(57mg)を動物の片側の眼の下脣に適用した。1匹は 30 秒適用後に 30 秒間蒸留水を用いて洗眼した。6匹は洗眼しなかった。
- 観察 : 動物の健康状態を毎日観察した。
刺激性の観察は、適用終了後、1、24、48 および 72 時間目に実施し Draize の基準に従い角膜、虹彩、結膜の刺激性について採点した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点は次頁の表のとおりであった。
いずれの動物でも角膜混濁および虹彩の炎症は認められなかった。結膜の発赤、浮腫およびまたは分泌物が適用後 1 時間目の全例に認められた。発赤は適用 48 時間、浮腫および分泌物は適用後 24 時間後には完全に回復した。

本試験の結果、検体には一時的な刺激性が認められた。

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。

項目		最高 評点	適用後時間				M.I.S		
			1	24	48	72			
非洗眼群	動物1	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	2	1	0	0	0.33
			浮腫	4	1	0	0	0	0
	分泌物		3	1	0	0	0	0	
	合計*		110	8	2	0	0		
	動物2	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0.33
			浮腫	4	1	0	0	0	0
	分泌物		3	1	0	0	0	0	
	合計*		110	6	2	0	0		
	動物3	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0	
			面積	4	0	0	0	0	
		虹彩		2	0	0	0	0	
		結膜	発赤	3	1	1	0	0	0.33
			浮腫	4	1	0	0	0	0
	分泌物		3	1	0	0	0	0	
合計*		110	6	2	0	0			
動物4	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹彩		2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0.33	
		浮腫	4	1	1	0	0	0.33	
分泌物		3	0	0	0	0	0		
合計*		110	4	4	0	0			
動物5	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹彩		2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	2	1	0	0	0.33	
		浮腫	4	1	0	0	0	0	
分泌物		3	2	0	0	0	0		
合計*		110	10	2	0	0			
動物6	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹彩		2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	1	1	0	0	0.33	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	
分泌物		3	1	0	0	0	0		
合計*		110	4	2	0	0			
総計*		550	30	14	0	0	0		
平均*		110	6.3	2.3	0	0	0		
洗眼群	角膜混濁	程度	4	0	0	0	0		
		面積	4	0	0	0	0		
	虹彩		2	0	0	0	0		
	結膜	発赤	3	2	1	0	0	0.33	
		浮腫	4	0	0	0	0	0	
分泌物		3	1	0	0	0	0		
合計*		110	6	2	0	0			

*: 合計 = (角膜混濁評点 (程度×面積)) × 5 + (虹彩評点) × 5 + (結膜評点 (発赤+浮腫+分泌物)) × 2

**M.I.S(平均刺激性スコア): 24, 48 および 72 時間目の評点の平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 (Magnusson and Kligman 試験)

(毒性資料 4)

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1997 年

供試動物 : Dunkin/Hartley 系白色雄モルモット、感作群 10 匹 (非感作群 : 1 群 5 匹)

感作開始時の週齢 約 7~8 週齢、 体重 365~422g

観察期間 : 48 時間観察

試験操作 : マキシミゼーション法により行った。

試験濃度設定の理由 ;

感作 ;

検体処理群では、試験の開始前日に背部皮膚の刈毛した 2×4cm の部位に以下の 3 種類の処理をそれぞれ左右 2 ヶ所に皮内注射を行った。

- ① FCA と水の等量混液
- ② Alembicol D で調製した検体の 2.5% 液
- ③ FCA と水の等量混液で調製した検体の 2.5% 液

注射 6 日後に同部位を刈毛して、ラウリル硫酸ナトリウムを 10% 濃度で含むワセリン 0.5mL を前処理した。その 24 時間後に Alembicol D で調製した検体の 60% 液約 0.4mL を滲み込ませたパッチを動物の背部皮膚に 48 時間閉塞貼付した。

対照群では検体を含まない溶媒で同様の感作処理をした。

惹起 ;

最終感作の 2 週間後に左側腹部の刈毛した部位に、Alembicol D で調製した検体の 60% 液 (頭部) および 30% 液 (尾方) 約 0.2ml をそれぞれ 24 時間貼付した。対照群でも同様の惹起処理をした。

観察・検査 :

一般状態の観察および体重の測定

一般状態の観察は、1 日 1 回行った。

体重の測定は、試験前日および最終観察日に行った。

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

皮膚反応の観察

皮膚反応の観察は、皮内注射、感作および惹起時に行った。

惹起部位の観察は、パッチ除去後 24 時間と 48 時間に行い、その炎症の程度を肉眼的に判定した。

感作性の評価は、対照群で認められた所見と比較し、検体処理群の皮膚反応が対照群の最大反応よりも明らかに顕著であり、持続性がある場合は、感作性ありと判断した。

結果：

群	感作濃度 (%)	惹起濃度 (%)	供試動物数	感作反応動物数						陽性率(%)	
				24 時間後			48 時間後			24 時間	48 時間
				皮膚反応評点		計	皮膚反応評点		計		
				紅斑 0,1,2,3,4	浮腫 0,1,2,3,4		紅斑 0,1,2,3,4	浮腫 0,1,2,3,4			
感作	皮内 2.5 貼付 60	60	10	10,0,0,0,0	10,0,0,0,0	0	10,0,0,0,0	10,0,0,0,0	0	0	0
		30		10,0,0,0,0	10,0,0,0,0	0	10,0,0,0,0	10,0,0,0,0	0	0	0
対照	皮内 0 貼付 0	60	5	5,0,0,0,0	5,0,0,0,0	0	5,0,0,0,0	5,0,0,0,0	0	0	0
		30		5,0,0,0,0	5,0,0,0,0	0	5,0,0,0,0	5,0,0,0,0	0	0	0

1) 一般状態の観察

一般状態の観察において、検体による毒性徴候は認められなかった。

また体重増加においても検体投与によると思われる影響はみられなかった。

2) 皮膚反応

皮内注射後、検体処理群および対照群の FAC 処理部位に壊死が認められた。

また、検体処理群で 2.5% Alembicol D 液の投与部位および対照群で Alembicol D 液の投与部位に軽度の刺激性が認められた。貼付処理後には、検体 60% Alembicol D 液および対照群 (Alembicol D 液) の投与部位にそれぞれに軽度の紅斑が認められた。

惹起暴露後の観察では、検体処理群および対照群ともに、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陰性であると判断した。

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。

なお、既知の皮膚感作性である陽性対照物質 Hexyl cinnamic aldehyde (HCA)および Mercapto benzo thiazole (MBT)を用いた試験は、本試験実施機関で 1996 年に実施され、その結果を示す（下記表）。

陽性対照物質	濃度(%)		供試動物数	反応動物数	陽性率 (%)
	感作濃度	惹起濃度			
HCA*	皮内；10 貼付；未希釈	50 および 未希釈	10	10	100
MBT**	皮内；10 貼付；83	83 および 40	10	10	100

* : 陽性対照物質/Hexyl cinnamic aldehyde (HCA) (実施期間 : 1996年3月13日~1996年4月10日)

** : 陽性対照物質/Mercapto benzo thiazole (MBT) (実施期間 : 1996年10月29日~1996年11月22日)

既知の2陽性対照物質に対する皮膚反応は、いずれも100%の陽性率と明らかな感作性を示し、本方法の動物の感作性物質に対する感受性が確認されているものと判断する。

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。

(4) 急性神経毒性試験

(毒性資料5)

本農薬の28日間反復経口投与神経毒性試験の結果、神経毒性を示す所見は認められなかったことから、急性神経毒性試験は実施しなかった。

以下に28日間反復経口投与神経毒性試験の概要および本農薬の急性神経毒性に関する考察を記す。

28日間反復経口投与神経毒性試験：

Wistar系ラット一群雌雄各12匹にホラムスルフロン原体を0、3750および15000ppmの濃度（それぞれ雄では0、307.0および1208mg/kg/day、雌では0、362.4および1415mg/kg/dayに相当）で28日間混餌投与し、FOB、自発運動量ならびに神経病理組織学的検査を含む神経系への影響を検討した。

この結果、雌雄ともいずれの用量においても投与による影響は認められなかった。本試験における無毒性量は雌雄とも15000ppm（雄1208mg/kg/day、雌1415mg/kg/day）であった。神経毒性は認められなかった。

急性神経毒性に関する考察：

本農薬の28日間反復経口投与神経毒性試験において、1000mg/kg/dayを超える投与量で投与期間中を含むいずれの調査時期においても神経毒性を示唆する所見は認められなかったことから、本農薬の急性暴露により神経系に重篤な影響を及ぼす可能性は低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。

(5) 急性遅発性神経毒性試験

(毒性資料6)

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 「試験成績の提出の除外について」(2) ⑧のAおよび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) 反復投与毒性

ラットを用いた 13 週間連続投与および 4 週間回復試験

(毒性資料 7)

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

供試動物：SD系雌雄ラット(CRL: D(SD) BR)

試験開始時 5 週齢、体重 雄 121~170g、雌 110~170g

群の構成は下表に示した。

用量 (ppm)	主群		副群 (回復群)	
	雄	雌	雄	雌
0	10	10	10	10
20	10	10	—	—
200	10	10	—	—
5000	10	10	—	—
20000	10	10	10	10

投与期間：主群：13 週間投与

副群：13 週間投与 + 4 週間回復期間

投与方法：検体を 0(対照群)、20、200、5000、20000ppm 濃度となるように基礎飼料に添加し、13 週間投与した(主群)。また、検体濃度 0(対照群)および 20000ppm 群については、検体起因の所見の回復性を調べるため、別の雌雄 10 匹に 13 週間の投与後検体を含まない基礎飼料で 4 週間飼育した(副群)。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果

1. 一般状態の観察および死亡

全動物について、一般状態の観察および生死の確認を毎日、詳細な観察を週 1 回行った。

一般状態の観察では、投与群と対照群との間に差異は認められず、また検体投与に関連した所見も認められなかった。

試験期間中、20ppm 群の雄 1 例 (切迫と殺) および雌 1 例 (採血ミス) の死亡が認められたが、いずれも検体投与に起因したものではなかった。

2. 体重 (図1、図2)

体重は投与開始時、その後は1週間毎および剖検時に測定した。

検体投与期間における20000ppmまでの全投与群の平均体重は、対照群と同等の増加傾向を示し、検体に関連した影響は認められなかった。(申請者による考察:各週の増体重について対照群に比べ統計学的有意な変動が散見されたが、単発的である、用量との関連性がない、絶対体重に投与の影響がみられていない等の理由より偶発的な変動と考えられた。)

回復期間中においても、20000ppm群の平均体重は、雌雄ともに対照群と同等の増加傾向を示した(副群)。

図1. 体重曲線 (主群)

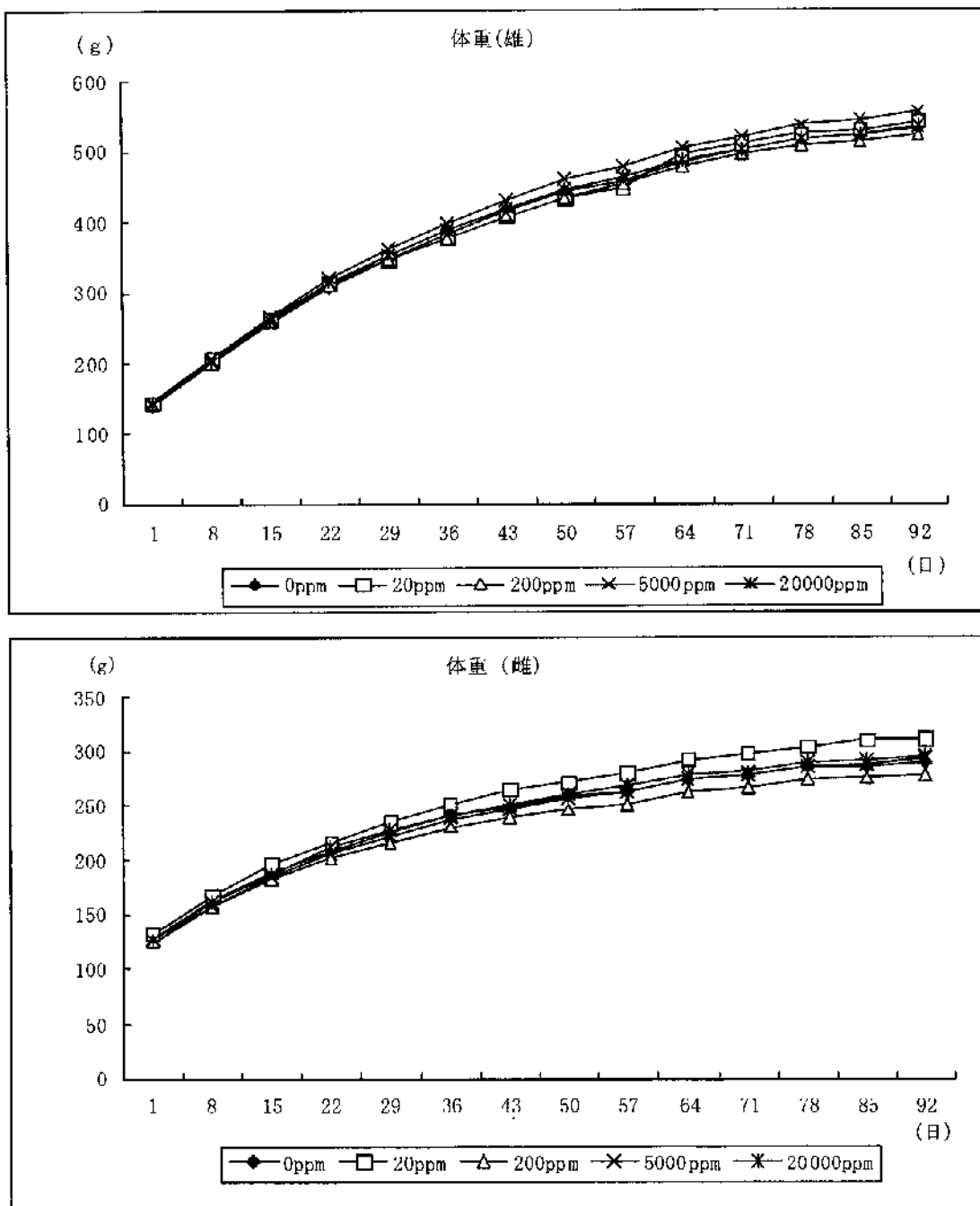
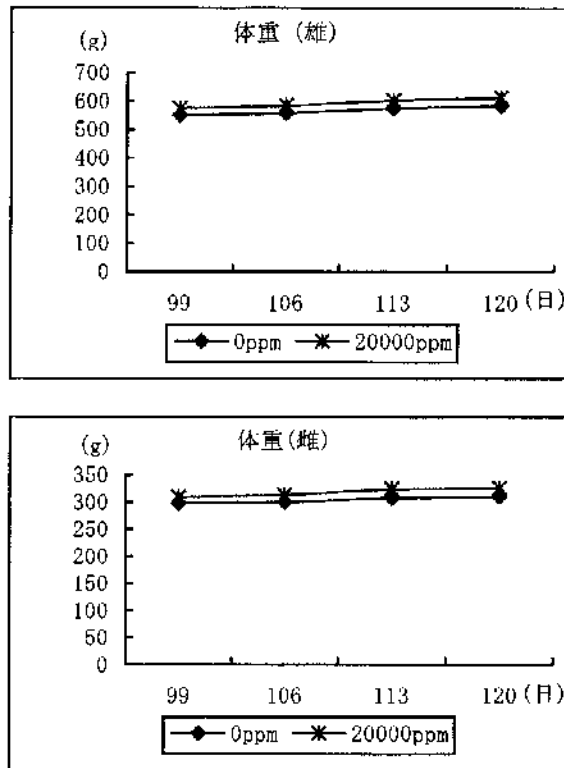


図2. 体重曲線 (副群)



3. 摂餌量および食餌効率

摂餌量は、投与期間中1週間隔で測定し、群当りの食餌効率も算出した。

雌雄とも摂餌量および食餌効率に投与の影響は見られなかった。

4. 検体摂取量 (表1)

試験期間中の平均検体摂取量(mg/kg/日)を以下に示した。

表1. 平均検体摂取量

用量 (ppm)	平均検体摂取量(mg/kg/日)		
	雄	雌	雌雄
0	0	0	0
20	1.54	1.81	1.68
200	15.4	19.4	17.4
5000	388	475	432
20000	1568	1786	1677

5. 飲水量

飲水量は投与4、8および12週目にそれぞれ4日間(月～金曜)の飲水量を測定した。

全ての投与群の飲水量に对照群と差は認められず、検体投与に関連した影響は認められなかった。

6. 眼科学的検査

眼科学的検査は、投与開始前に全投与群、投与終了時(13週目)には对照群と20000ppm群について、各動物の両眼に0.5% Mydriacylを点眼した後、間接検眼鏡で行った。

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

検体投与に関連した影響は認められなかった。

7. 臨床検査 (表2、3、4)

血液学および血液生化学的検査用の血液は、投与終了時 (13 週目) に、主群各動物から軽いエーテル麻酔下で後眼窩洞より採取した。

尿の試料は、13 週目に、主群各動物から一晩にわたり採取した。採尿期間中は絶食させた。

7-1. 血液学的検査

検査は、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン量(HB)、ヘマトクリット値(HCT)、血小板数(PLT)、好中球(NEUT)、リンパ球(LYMP)、単球(MONO)、好酸球(EOS)、好塩基球(BASO)、非染色性巨大細胞(LUC)、網状赤血球数(RET)*、プロトロンビン時間(PT)、活性トロンボプラスチン時間(APTT)およびメトヘモグロビン(METH)について行った。また、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)を算出した。(*: 赤血球指数の異常が示された場合のみ報告)

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示した。

表2. 血液学的検査成績

性	雄				雌				
	用量 (ppm)	20	200	5000	20000	20	200	5000	20000
NEUT							↑ 199		

↑ ↓: $p < 0.05$ (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test) 数値は対照群値に対する変動率(%)

投与終了時の検査において、200ppm 雌群で NEUT に有意な増加($p < 0.05$)が認められたが、用量相関性がなく他の検査項目に有意な変動が認められなかったことから、偶発的な変動と考えられた。

7-2. 血液生化学的検査

検査は、総蛋白(PROT)、アルブミン(ALB)、総グロブリン(GLOB)、A/G 比(A/G)、カルシウム(CA)、リン(PO₄)、ナトリウム(NA)、カリウム(K)、塩素(CI)、尿素(UREA)、クレアチニン(CREAT)、グルコース(GLUC)、コレステロール(CHOL)、総ビリルビン(TBIL)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(AP)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)、クレアチンキナーゼ(CPK)について行った。

統計学的に有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

統計学的に有意な変化が幾つかみられたが、いずれもその程度は僅かであり、用量との関連性が無い、雌雄で一貫した変化がみられない、ないし、背景対照値の範囲内である等の理由から投与の影響ではないないし毒性学的に意義の低い変化と考えられた。

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。

表3. 血液生化学的検査成績

用量 (ppm)	0	20	200	5000	20000	背景データ範囲
雄						
GLUC (mmol/L)	9.6 (100)			8.8* (92)		5.9-11.3
AST (U/L)	89 (100)	73*** (82)	76** (86)	74*** (83)	78* (88)	56-113
雌						
PROT (g/L)	74.0 (100)			70.2* (95)		62.3-78.7
GLOB (g/L)	36.1 (100)			33.7* (93)		24.7-41.8
A/G	1.1 (100)		1.0** (91)			0.7-1.6
NA (mmol/L)	143.6 (100)	142.0* (99)	142.0* (99)	141.9* (99)		135.6-151.4
K (mmol/L)	3.85 (100)				3.58** (93.0)	2.58-4.36
UREA (mmol/L)	5.8 (100)		5.1* (88)			3.7-8.5
CREAT (μmol/L)	56 (100)		53* (95)	53* (95)		47-80
ALT (U/L)	80 (100)				54** (68)	17-87
AP (U/L)	133 (100)				98* (74)	10-253

*; p < 0.05, **; p < 0.01, ***; p < 0.001 (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test)

() 内の数値は対照群値に対する変動率(%)

7.3. 尿検査

投与終了時における尿検査は、以下の項目について行った。

pH、蛋白、グルコース、外観、尿量、比重、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、細菌、赤血球、上皮細胞、リン酸塩結晶、尿酸塩結晶、円柱、白血球、精子、沈渣色調

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示した。

表4. 尿検査成績

性	雄					雌					
	用量 (ppm)	0	20	200	5000	20000	0	20	200	5000	20000
pH	7.3	7.3	7.1	7.2	7.2	7.8***	5.9	5.8	5.4**	6.2	6.0

*; p < 0.05, **; p < 0.01, ***; p < 0.001 (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test)

20000ppm 雄群で尿 pH が対照群にくらべ統計学的有意に上昇し、一方、200ppm 群雌では低下した。これらの変化は用量との関連性が認められず、雌雄で同様の変化がみられないため検体投与に関連した影響とは考えられなかった。他の投与群の検査項目には、統計学的に有意な変動は何ら認められなかった。

8. 臓器重量 (表5)

投与終了時と回復期間終了時に全生存動物を屠殺し、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、副腎、精巣、卵巣、脳を摘出し、その重量を測定した。また対体重比を算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示す。

表 5. 臓器重量測定成績

検査時期		投与終了時			
性		雄			
用量 (ppm)		20	200	5000	20000
体重(g)		(100)	(89)	(104)	(96)
肝臓	実重量		↓75.4		
	対体重比		↓84.6		
腎臓	対体重比		↑109.6		
脾臓	実重量		↓82.8		
副腎	実重量			↑212.7	
	対体重比		↑150		

↑↓: p < 0.05 ↑↑: p < 0.01 (Dunnett's test)

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

13 週の投与終了時において、200ppm 群雄で肝臓の実重量および対体重比が対照群に比べ統計学的有意に減少したが、用量との関連性が認められず、投与の影響とは考えられなかった。同群雄の腎臓の比重量、脾臓の実重量、副腎の比重量および 5000ppm 群雄の副腎実重量が対照群に比べ統計学的有意に変動したがいずれも用量との関連性が認められず、実重量または比重量の一方のみの変動であったため投与の影響とは考えられなかった。

回復期間終了時における 20000ppm 群の臓器重量に有意な変動は認められなかった。

9. 肉眼的病理検査

投与終了時と回復期間終了時の全生存動物について、エーテル麻酔下で腹部大動脈からの瀉血により屠殺し、剖検を行った。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

10. 病理組織学的検査 (表 6)

投与終了時と回復期間終了時に全生存動物につき屠殺し、以下の臓器および組織について病理標本を作成した。

副腎、大動脈 (腹部)、脳、盲腸、結腸、樹嚢膜、十二指腸、精巣上部、眼、大腿骨および関節、ハーダー腺、頭部、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺 (膨張部)、リンパ節 (頸部、腸間膜)、乳腺 (雌)、筋肉 (骨格)、視神経および坐骨神経、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺 (下顎、舌下、耳下)、皮膚および皮下組織、精囊、脊髄 (3 部位)、脾臓、胸骨、胃、精巣、舌、胸腺、甲状腺 (上皮小体含む)、気管、膀胱、子宮、膈、肉眼的な異常組織、死亡動物除く全動物の骨髄塗抹標本

投与終了時の対照群および最高用量群については全組織と肉眼的病変部、試験期間中に死亡あるいは屠殺動物については全組織、他の用量群については腎臓、肝臓および肺についてそれぞれ鏡検した。回復期間終了時の動物については、検査しなかった。

認められた主な所見を以下に示した。

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 6. 病理組織学的所見

検査時期	投与終了時					
	用量 (ppm)	0	20	200	5000	20000
雄						
所見						
肝臓/検査数	10	10	10	10	10	
門脈周囲炎	0	1	4	0	1	
辺縁性細胞質	6	2	2	4	4	
腎臓/検査数	10	10	10	10	10	
好塩基性尿細管	1	2	2	3	1	
硝子様小滴	10	10	9	9	10	
雌						
所見						
肝臓/検査数	10	10	10	10	10	
門脈周囲炎	1	0	0	2	0	
単核細胞浸潤	1	1	0	2	2	
辺縁性細胞質	4	3	2	2	2	
腎臓/検査数	10	10	10	10	10	
好塩基性尿細管	2	1	0	1	0	
皮質内石灰化	0	1	3	2	0	

投与終了時の病理組織学的検査に肝臓や腎臓に認められた主な所見をはじめ他のすべては、対照と投与群で同様に認められており検体投与に関連したものではなかった。

以上の結果から、検体投与に起因する影響は雌雄いずれの動物にも最高用量の 20000ppm まで認められなかった。

これらのことから、本試験における無影響量および無毒性量は、雌雄とも 20000ppm (雄 1568mg/kg/日、雌 1786 mg/kg/日)であると判断された。

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

イヌを用いた 90 日間反復経口投与試験

(毒性資料 8)

[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

供試動物：ビーグル犬雌雄、1 群雌雄各 4 匹
試験開始時約 7～8 カ月齢、体重 雄 8.4～11.8kg、雌 8.0～9.5kg

投与期間：13 週間(1996 年 12 月 18 日開始)

投与方法：検体を 0(対照群)、10、250、1000mg/kg/日となるように 0.5%メチルセルロース蒸留水混液に懸濁し、1 群雌雄各 4 匹に 13 週間毎日強制経口投与した。投与容量は 5mL/kg 体重とした。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果

1. 一般状態の観察および死亡率

すべての動物について、一般状態の観察、行動の変化および死亡の有無を毎日観察した。
また、投与開始前と終了時に直腸温の測定を含む詳細な観察を行った。

1000mg/kg 群の動物に、投与後 3 週以降ページョ色の便が時々認められた。また、250 および 10mg/kg 群の雄各 1 匹にも同様の所見が散見された。これは、投与された検体の色に関連したものと思われた。
試験期間中、検体に関連した一般状態の変化および途中死亡例はみられなかった。
また、投与終了時に実施した詳細な観察および直腸温の測定においても、投与に起因した変化は認められなかった。

2. 体重 (図 1)

体重は、投与開始時および投与期間中は 1 週間毎に測定した。

全投与群の体重の推移に検体投与に関連した変動はみられなかった。

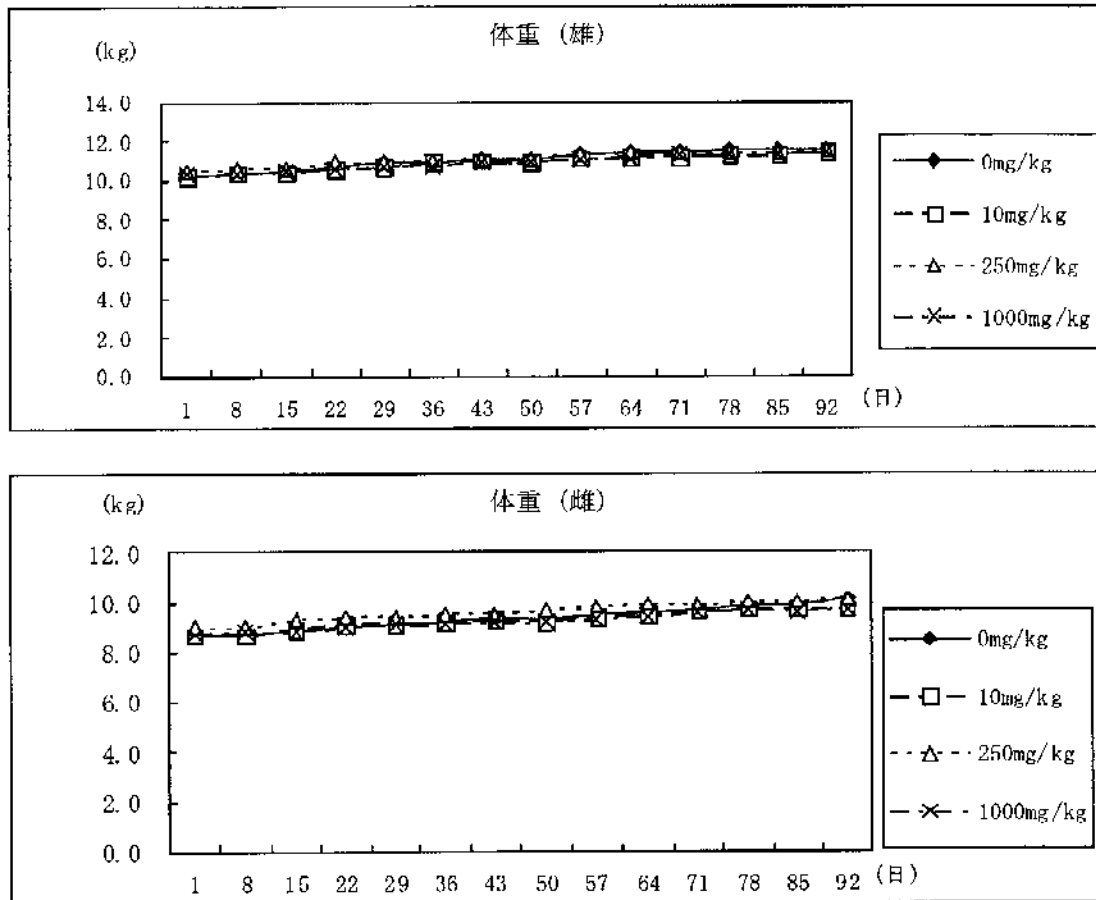


図1. 体重曲線 (雄・雌)

3. 摂餌量および食餌効率

投与期間中、動物に投与後約1時間から2.5時間まで400g/日給餌し、その摂餌量を測定した。群当りの食餌効率も算出した。

摂餌量では、投与群と対照群は同等で、検体投与に関連した影響は認められなかった。
また、食餌効率においても、対照群と投与群の間に有意な差は認められなかった。

4. 眼科学的検査

眼科学的検査は、投与開始前および投与終了時(13週目)に対照群と最高投与群(1000mg/kg)において、各動物の両眼に1.0% Mydriacyl を点眼した後、間接検眼鏡で行った。

検体投与に起因する所見は認められなかった。

5. 臨床検査 (表1, 2)

血液学および血液生化学的検査用の血液は、投与開始23日および16日前と投与41日目(6週目)および終了時(13週目)に、各動物の頸静脈から採取した。
尿の試料は、剖検時(13週目)に、各動物の膀胱から直接採取した。

5-1. 血液学的検査 (表1)

検査は、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン量(HB)、ヘマトクリット値(HCT)、血小板

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

数(PLT)、好中球(NEUT)、リンパ球(LYMP)、単球(MONO)、好酸球(EOS)、好塩基球(BASO)、非染色性巨大細胞(LUC)、網状赤血球数(RET)、プロトロンビン時間(PT)、活性トロンボプラスチン時間(APTT)、赤血球沈降速度(ESR)、メトヘモグロビン(METH)について行った。また、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)を算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示した。

表 1. 血液学的検査

性	雄			雌		
	10	250	1000	10	250	1000
WBC	23 日前		↓72			
	16 日前		(77)			
	6 週		↓70			
	13 週		↓74			
NEUT	23 日前	↓65	(74)			
	16 日前	(87)	(77)			
	13 週	↓70	↓71			
BASO	16 日前					(150)
	13 週					↑200
LUC	23 日前				↑157	
	13 週	↓71	↓71	↓57	↑200	
MCH	23 日前		(104)			
	16 日前		(103)			
	13 週		↑104			
RET	6 週		↓68			
	13 週		(109)			
PT	23 日前		(103)		↑103	
	16 日前		(103)		(102)	
	6 週		↑106		↑103	
METH	23 日前					
	16 日前					↓73
	6 週					↓80
	13 週					↓73

↑ ↓; p < 0.05, ↑ ↓; p < 0.01 (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test)
 数値は対照群値に対する変動率(%) () 内は参考値

投与に関連した変化は認められなかった。統計学的に有意な変化が散見されたが用量との関連性がないし通常の範囲内の変動であるため毒性学的に意義のある変化とはみなさなかった。

(申請者による考察:雄投与群における WBC、NEUT、MCH および PT、雌の投与群における BASO、LUC、PT および METH の変動はいずれも投与前から同様の変動がみられていることから、動物の個体間差による変動と考えられた。雄投与群の 13 週の検査でみられた LUC の低値は、下表のとおり同様の値が投与前にも認められており、背景対照データの範囲内であることから投与の影響とは考えられなかった。

雄の LUC 測定値 (単位: 10⁹/L)

検査時期	0mg/kg	100mg/kg	250mg/kg	1000mg/kg	背景対照データ
23 日前	0.17	0.17	0.14	0.20	0.17-1.09
16 日前	0.05	0.05	0.04	0.05	0.00-1.07
6 週	0.13	0.14	0.10	0.10	0.00-0.62
13 週	0.07	0.05*	0.05*	0.04**	0.00-0.62

*; p < 0.05, **; p < 0.01, ***; p < 0.001 (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test)

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

1000ppm 群雄の6週目の検査でみられたRETの低値は、13週時には認められず、また、他に造血能の低下を示唆する変化が認められないことから偶発的変化と考えられた。）

5-2. 血液生化学的検査 (表2)

検査は、総蛋白(PROT)、アルブミン(ALB)、総グロブリン(GLOB)、A/G比(A/G)、カルシウム(CA)、リン(PO₄)、ナトリウム(NA)、カリウム(K)、塩素(CL)、尿素(UREA)、クレアチニン(CREAT)、グルコース(GLUC)、コレステロール(CHOL)、総ビリルビン(TBIL)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(AP)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)、クレアチンキナーゼ(CPK)について行った。

統計学的に有意差の認められた項目を次頁の表に示した。

投与に関連した変化は認められなかった。統計学的に有意な変化が散見されたが用量との関連性がないないし通常範囲内の変動であるため毒性学的に意義のある変化とはみなさなかった。

(申請者による考察：統計学的変動が認められた所見の内、雌の6週時におけるCPK以外の項目についてはいずれも投与前から同様の変化がみられていないし用量との関連が認められないことから、動物の個体間差による変動と考えられた。6週の検査時において10および1000mg/kg群雄のCPKの値が対照群に対し上昇したが(対照群145(U/L))に対しそれぞれ188および205(U/L)、背景対照データ(61~286(U/L))の範囲内であり、心筋炎等の関連する変化を伴わないことから毒性学的に意義のあ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。

表 2. 血液生化学的検査

性	用量(mg/kg/日)	雄			雌		
		10	250	1000	10	250	1000
PO1	23 日前		(94)				
	16 日前		(97)				
	6 週		↓84				
	13 週						
NA	23 日前		(99)				
	16 日前		(99)				
	6 週		↓98				
	13 週		(101)				
GLUC	23 日前		(110)	↑112			
	16 日前		(109)	↑110			
	6 週		↑112	↑114			
	13 週		↑110	↑114			
AST	23 日前						
	16 日前		↑128				
	6 週		↑195				
ALT	23 日前			(116)			
	16 日前			(126)			
	6 週			↑132			
GLOB	23 日前				(103)		
	16 日前				(105)		
	13 週			↓90	↑106		
TBIL	23 日前		(127)				
	13 週		↑150				
ALB	23 日前					(107)	
	16 日前					(107)	
	6 週					↑111	
	13 週					↑109	
K	23 日前				(92)	↓86	↓88
	6 週		↓84		↓94	↓94	↓92
	13 週					↓94	
CPK	6 週				↑130		↑141
PROT	23 日前					(104)	
	16 日前					(105)	
	13 週					↑106	
CHOL	23 日前					(112)	
	16 日前					(112)	
	6 週					(119)	
	13 週					↑112	

↑ ↓; p < 0.05, ↑ ↓; p < 0.01 (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test)
 数値は対照群値に対する変動率(%) () 内は参考値

7-3. 尿検査

尿検査は、剖検時に以下の項目について行った。

外観、pH、蛋白、グルコース、比重、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、細菌、赤血球、上皮細胞、リン酸塩結晶、尿酸塩結晶、円柱、白血球、精子、沈渣色調

尿の各検査項目に検体投与に起因した変動はみられなかった。

8. 臓器重量

投与終了時に全生存動物を屠殺し、脳、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、副腎、精巣、卵巣、甲状腺（上皮小体含む）、下垂体を摘出し、その重量を測定した。また対体重比を算出した。

統計学的に有意差の認められた臓器は、250mg/kg 群の精巣（対体重比： $p < 0.05$ (Dunnett's test)）のみで、他の臓器には何ら有意な重量変動は認められなかった。この精巣の値は、対照群と同値（0.2%）であり、肉眼的および病理組織学的な所見も認められていないことから、検体投与に関連した変動とは考えられなかった。

9. 肉眼的病理検査

投与終了時に全生存動物について、ペントバルビタールナトリウム静注後、瀉血により屠殺し、剖検を行った。

投与に関連した所見は認められなかった。

10. 病理組織学的検査（表3）

投与終了時に全生存動物を屠殺し、以下の臓器および組織について病理標本（HE 染色）を作成し鏡検した。また肝臓の凍結切片を作製し、脂肪の有無を検査した。

副腎、大動脈、大腿骨関節表面および骨幹断片、骨（胸骨）、脳（3部位）、盲腸、結腸、十二指腸、横隔膜、精巣上体、眼、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、リンパ節（下顎/腸間膜）、乳腺、食道、視神経、卵巣、輸卵管、膵臓、耳下腺、甲状腺（上皮小体）、下垂体、前立腺、直腸、坐骨神経、骨格筋、皮膚、唾液腺（下顎、舌下）、脊髄（3部位）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、扁桃腺、気管、膀胱、子宮（子宮角および子宮頸管）、陰、肉眼的な異常組織、全動物の骨髄塗抹標本（第7胸肋）

投与に関連すると考えられる異常は認められなかった。認められた所見はいずれも対照群を含む全群に用量と関連無く認められ、自然発生によるものと考えられた。

認められた主な所見を以下に示した。

表3. 病理組織学的所見

性別		雄				雌			
		0	10	250	1000	0	10	250	1000
投与量 (mg/kg/日)		4	4	4	4	4	4	4	4
検査数		4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	うっ血	2	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	0	0	2	1	3	1	1	0
腎臓	好塩基性尿細管	0	2	0	0	0	0	0	0
	肉芽腫	0	0	0	0	0	2	0	1
肺	肺炎	2	1	2	0	1	0	1	1
脾臓	被膜腺維化	0	2	2	1	0	1	0	0
胃(噴門部)	腺石灰化	2	3	3	3	0	0	0	0
甲状腺	傍皮質細胞過形成	4	3	3	3	3	4	4	4

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

以上の結果より本試験における無毒性量は、雌雄ともに 1000mg/kg/日であると判断された。

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

(7) 反復経口投与神経毒性試験

(毒性資料9)

本農薬の28日間反復経口投与神経毒性試験の結果、神経毒性を示す所見は認められなかったことから、90日間反復経口投与神経毒性試験は実施しなかった。

以下に28日間反復経口投与神経毒性試験の概要および本農薬の急性神経毒性に関する考察を記す。

28日間反復経口投与神経毒性試験：

Wistar系ラット一群雌雄各12匹にホラムスルフロン原体を0、3750および15000ppmの濃度（それぞれ雄では0、307.0および1208mg/kg/day、雌では0、362.4および1415mg/kg/dayに相当）で28日間混餌投与し、FOB、自発運動量ならびに神経病理組織学的検査を含む神経系への影響を検討した。

この結果、雌雄ともいずれの用量においても投与による影響は認められなかった。本試験における無毒性量は雌雄とも15000ppm（雄1208mg/kg/day、雌1415mg/kg/day）であった。神経毒性は認められなかった。

急性神経毒性に関する考察：

本農薬の28日間反復経口投与神経毒性試験において、1000mg/kg/dayを超える投与量で投与期間中を含むいずれの調査時期においても神経毒性を示唆する所見は認められなかったことから、本農薬の反復経口暴露により神経系に重篤な影響を及ぼす可能性は低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。

(8) 28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(毒性資料10)

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 「試験成績の提出の除外について」(2) ⑧の A および B 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年間反復投与毒性および発がん性

ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験

(毒性資料 11)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

供試動物：SD系雌雄ラット(CRL:CD (IGS) BR)、1群雌雄各70匹 (主群50匹+副群20匹)
試験開始時5週齢、体重 雄60~184g、雌114~163g

投与期間：主群：104週間、副群52週間

投与方法：検体を0(対照群)、100、600、6000、20000ppmの濃度で基礎飼料に添加し52または104週間投与した。
投与後52週終了時に各群雌雄の生存動物20匹(識別番号の小さい順)を屠殺し、病理組織学的検査により慢性毒性としての影響を調べた。他の動物は104週時に屠殺し、発がん性の評価に供した(最終屠殺)。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果

1. 一般状態の観察および死亡率(表1~4)

全動物について、一般状態の観察(神経-筋協調性を含む)および生死の確認を毎日観察し、腫瘍または腫脹の触診を含む詳細な観察を週1回行った。

一般状態、死亡率および触診腫脹の発生頻度に投与の影響は認められなかった。

一般状態の観察では、対照群を含む全群で活動低下、被毛減少、筋緊張の低下、円背位等が認められたが、発生頻度やその発生時期に用量と関連性はなく、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

表1. 一般状態において認められた主な所見(全投与期間、70匹)

投与量(ppm)		0	100	600	6000	20000
活動低下	雄	19	10	12	21	11
	雌	22	15	25	19	12
被毛の減少	雄	39	40	50	32	37
	雌	63	57	52	52	59
筋緊張の低下	雄	14	6	11	12	9
	雌	11	8	10	9	8
円背位	雄	14	6	11	12	9
	雌	16	20	26	21	15

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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. 死亡率

投与量(ppm)		0	100	600	6000	20000
(投与 12 ヶ月目:70 匹)						
死亡率(%)	雄	1.4	1.4	4.3	1.4	2.9
	雌	2.9	2.9	2.9	8.6	1.4
(投与 24 ヶ月目:50 匹)						
死亡率(%)	雄	52.0	40.0	48.0	54.0	40.0
	雌	62.0	38.0	68.0	60.0	46.0

表 3. 触診腫瘍

投与量(ppm)		0	100	600	6000	20000
腫瘍動物数	雄	41	37	33	35	35
	雌	38	43	37	42	38
平均腫瘍率(%)*	雄	2.46 (444)**	2.14 (441)	1.76 (462)	2.31 (452)	2.34 (508)
	雌	2.50 (469)	3.00 (469)	2.27 (493)	2.43 (489)	2.29 (490)

*: 平均腫瘍数/動物 ** : 平均発現日

2. 体重

体重は投与開始時、投与後 14 週までは 1 週間毎、それ以降は 2 週間毎および剖検時に測定した。

体重および増体重に投与の影響は見られなかった。

20000ppm 群の雄で、投与後 92 日と 113 日の平均体重に有意な低下($p < 0.05$, 対対照群比・4%)が認められたが、他の測定時および他の投与群には何ら有意な変動が認められなかったことから、この低下は偶発的なものと考えられた。

(申請者による考察: 各調査時点における投与群の増体重がときおり対照群に比べ統計学的有意に変動したが、散発的であり一定の傾向は認められない、用量との関連性がないおよび体重に影響は認められていない等の理由により、偶発的な変動と考えられた。)

性	雄			
投与量(ppm)	100	600	6000	20000
92 日				↓96
127 日				↓96

表中の数値は対照群に対する割合(%), ↓: $p < 0.05$ (Dunnett's test)

3. 摂餌量および食餌効率

摂餌量および食餌効率は、投与後 13 週までは 1 週間毎、それ以降は 4 週間毎に測定した。

摂餌量および食餌効率に投与の影響は認められなかった。

投与群の摂餌量が時折対照群に比べ統計学的有意に増減したが、その程度はわずかで経時的な一貫性がなく、用量との関連性も見られないため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。

性 投与量(ppm)	雄				雌			
	100	600	6000	20000	100	600	6000	20000
1週	↑108			↓92	↑110	↑105		↓90.5
2週					↑114			
4週					↑105			
5週							↓96	↓91
6週						↑105		
9週				↓96				
10週					↑105			
11週	↑104				↑110	↑110		
12週							↑105	
50週					↑115	↑115	↑110	
74週			↓93					
86週	↑112							
98週					↑125			

表中の数値は対照群に対する割合(%), ↓p<0.05 (Dunnett's test)

4. 検体摂取量 (表4)

試験期間中の平均検体摂取量(mg/kg/日)を以下に示した。

表4. 群平均検体摂取量(mg/kg/日)

用量 (ppm)	100	600	6000	20000
雄	4.3	25	246	849
雌	5.6	35	339	1135

5. 眼科学的検査

眼科学的検査は、投与開始前は全投与群および中間屠殺時(12ヵ月)と最終屠殺時(24ヵ月)は対照群と20000ppm群の全動物について、各動物の両眼に0.5% Mydriacylを点眼した後、間接検眼鏡で行った。

投与に関連した影響は認められなかった。

6. 臨床検査

血液学および血液生化学的検査用の血液は、投与3、6、12、18および24ヵ月目に、各群雌雄10匹の生存動物(識別番号の小さい順)の後眼窩洞からエーテル麻酔(3および6ヵ月目)またはイソフルラン麻酔下で採取した。

尿の試料は、投与3、6、12、18および24ヵ月目に、各群雌雄10匹の生存動物(識別番号の小さい順)から一晩にわたり採取した。採尿期間中は絶食としたが、水は自由に与えた。

6.1. 血液学的検査 (表5,6)

検査は、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン量(HB)、ヘマトクリット値(HCT)、血小板数(PLT)、好中球(NEUT)、リンパ球(LYMP)、単球(MONO)、好酸球(EOS)、好塩基球(BASO)、非染

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

色性巨大細胞(LUC)、網状赤血球数(RET)、プロトロンビン時間(PT)、活性トロンボプラスチン時間(APTT)について行った。また、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)を算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示した。

投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

対照群に比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも用量との関連性が無い、経時的な一貫性が認められないないし背景対照データの範囲の変動である等の理由で投与の影響とは考えられなかった。

表5. 血液学的検査成績

投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	背景対照値
雄							
HB (g/L)	24 カ月	133 (100)				155* (117)	115-171
HCT (L/L)	24 カ月	0.41 (100)				0.47* (115)	0.35-0.51
MCHC (g/L)	3 カ月	330 (100)				321* (97)	320-344
PLT (10 ⁹ /L)	12 カ月	901 (100)		1045* (116)			602-1175
	24 カ月	741 (100)		972* (131)			423-1275
WBC (10 ⁹ /L)	18 カ月	7.8 (100)	12.3** (157)				6.48-15.12
	24 カ月	97.9 (100)				9.2* (9)	5.13-17.73
NEUT (10 ⁹ /L)	24 カ月	6.6 (100)	2.7* (40)			2.7* (40)	1.46-3.95
LYMP (10 ⁹ /L)	12 カ月	8.9 (100)	7.0* (78.7)				3.38-10.49
	18 カ月	5.6 (100)	7.4* (132)			7.1* (127)	3.38-10.49

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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. 血液学的検査成績(続き)

投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	背景対照値
雄							
MONO(10 ⁹ /L)	12 カ月	0.4 (100)				0.2** (50)	0.2-0.6
	24 カ月	1.5 (100)				0.3* (20)	0.2-0.8
EOS (10 ⁹ /L)	3 カ月	0.1 (100)				0.2** (200)	0.06-0.3
	6 カ月	0.1 (100)			0.2* (200)		0.07-0.3
	12 カ月	0.3	0.1* (33.3)			0.1* (33.3)	0.05-0.3
BASO(10 ⁹ /L)	12 カ月	0.0 (-)	0.0* (-)				0.01-0.03
APTT (s)	6 カ月	20.1 (100)				18.3* (91)	17.3-26.9
PT (s)	12 カ月	17.3 (100)	16.4* (94.8)			16.0* (92.5)	--
雌							
RBC (10 ¹² /L)	18 カ月	6.69 (100)			7.19* (107)		6.44-8.03
HB (g/L)	3 カ月	151 (100)			143** (95)		136-163
MCH (pg)	18 カ月	20.2 (100)			18.4** (91)		18.3-19.7
MCHC (g/L)	18 カ月	362 (100)			341* (94)		329-354
RET (10 ⁹ /L)	18 カ月	189 (100)	240* (127)				--
WBC (10 ⁹ /L)	3 カ月	10.8 (100)			14.0* (130)		4.20-11.8
LYMP (10 ⁹ /L)	3 カ月	8.4 (100)			10.7* (127)		3.06-9.79
	24 カ月	4.6 (100)		3.3* (72)			1.86-5.47
MONO (10 ⁹ /L)	18 カ月	0.4 (100)			0.2** (50)	0.3* (75)	0.27-0.3
EOS (10 ⁹ /L)	6 カ月	0.1 (100)				0.1* (100)	0.03-0.2

*; p < 0.05, **; p < 0.01, (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test)
() 内の数値は対照群値に対する変動率(%), --; データなし

6-2. 血液生化学的検査

検査は、総蛋白(PROT)、アルブミン(ALB)、総グロブリン(GLOB)、A/G 比(A/G)、カルシウム(CA)、リン(PO₄)、ナトリウム(NA)、カリウム(K)、塩素(CL)、尿素(UREA)、クレアチニン(CREAT)、グルコース(GLUC)、コレステロール(CHOL)、総ビリルビン(TBIL)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(AP)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)、クレアチンキナーゼ(CPK)について行った。

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

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示した。

投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

対照群に比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも用量との関連性が無い、経時的な一貫性が認められないないし背景対照データの範囲の変動である等の理由で投与の影響とは考えられなかった。

表 6. 血液生化学的検査成績

投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	背景対照値
雄							
ALB	6ヶ月	31.0 (100)	32.4* (105)				--
	24ヶ月	28.8 (100)			30.4* (106)		25.2-35.5
A/G	3ヶ月	1.0 (100)		0.9** (90)		0.9** (90)	0.6-1.4
CA	18ヶ月	2.73 (100)				2.66* (97)	2.67-2.82
PO4	12ヶ月	1.31 (100)		1.42* (108)	1.41* (108)		1.40-2.02
	18ヶ月	1.21 (100)		1.36*** (112)	1.30* (107)	1.33** (110)	1.37-1.99
NA	6ヶ月	142.4 (100)	143.4* (101)				--
K	12ヶ月	4.52 (100)			4.31** (95)		3.12-4.56
	24ヶ月	4.07 (100)				4.42* (109)	2.20-4.45
UREA	6ヶ月	4.7 (100)				5.4** (115)	--
CREAT	12ヶ月	51 (100)		47** (92)			51-70
GLUC	3ヶ月	8.7 (100)		9.7* (112)			5.9-11.3
	6ヶ月	9.0 (100)		10.1* (112)			--
CHOL	6ヶ月	1.95 (100)				1.71* (87)	--
ALT	3ヶ月	65 (100)			56* (86)		25-78
AP	24ヶ月	104 (100)	74* (71)				13-168
CPK	18ヶ月	568 (100)	227* (40)		207* (37)		60-732

*; p < 0.05、**; p < 0.01、***; p < 0.001 (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test)

() 内の数値は対照群値に対する変動率(%)、--; データなし

表 6. 血液生化学的検査成績 (続き)

投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	背景対照値
雌							
A/G	12ヶ月	1.1 (100)		1.0* (91)			0.9-1.2
PO4	18ヶ月	1.30 (100)	1.45* (115)				1.11-2.02
NA	12ヶ月	140.5 (100)		139.6* (99)			142.2-150.8
	18ヶ月	140.8 (100)		139.2** (99)			142.2-150.8
	24ヶ月	139.4 (100)				141.5* (102)	138.9-150.8
K	12ヶ月	4.25 (100)			3.93* (93)		2.63-4.26
CL	24ヶ月	97 (100)		99* (102)		99* (102)	95-109
UREA	6ヶ月	4.9 (100)		5.7* (116)			--
	12ヶ月	4.8 (100)	5.4** (113)				3.8-6.9
GLUC	12ヶ月	8.3 (100)		9.2* (111)			5.7-10.3
CHOL	24ヶ月	3.55 (100)			2.86* (81)		2.00-4.79
AST	12ヶ月	203 (100)				112* (55)	56-90
ALT	12ヶ月	116 (100)				71* (61)	27-97
CPK	12ヶ月	221 (100)	145* (66)				0-488

*; p < 0.05, **; p < 0.01, ***; p < 0.001 (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test)

() 内の数値は対照群値に対する変動率(%), --; データなし

6-3. 尿検査

尿検査は、剖検時に以下の項目について行った。

外観(APP)、尿量(VOL)、pH(PH)、蛋白(PROT)、グルコース(GLUC)、比重(SG)、ケトン体(KET)、潜血(BLD)、ウロビリノーゲン(UBIL)、ビリルビン(BIL)、細菌(BACT)、赤血球(RBC)、上皮細胞(EPTH)、リン酸塩結晶(PO4)、尿酸塩結晶(URAT)、円柱(CAST)、白血球(WBC)、精子(SPEN)、沈渣色調(SDEP)

投与に関連した異常は認められなかった。

比重、pH および尿量において対照群に比べ統計学的有意差が散見されたが、用量との関連性がない、経時的な一貫性がない、ないし、他に関連する所見が見られていないことから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。

表 7. 尿検査結果

投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000
雄						
SG	3ヶ月	1.023			1.031*	
PH	3ヶ月	7	6*		8*	8*
	6ヶ月	7				8**
	18ヶ月	7				8*
	24ヶ月	6	7*			7*
雌						
SG	12ヶ月	1.031		1.022*		
VOL	6ヶ月	6				12*
	12ヶ月	8		11*		

*: p < 0.05 (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test)

7. 臓器重量

中間屠殺動物および最終屠殺動物について、脳、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、副腎、精巣、卵巣、精巣上体を摘出し、その重量を測定した。また対体重比を算出した。

投与に関連する変化は認められなかった。

(申請者による考察：中間屠殺動物において 6000ppm 群雄、最終屠殺群においては 20000ppm 群雄の精巣の相対重量が対照群に比べ統計学的有意に減少したが、実重量に変動は認められず、体重の僅かな変動に伴う変化であり投与の影響とは考えられなかった。)

表 8. 臓器重量

性		雄				雌			
用量(ppm)		100	600	6000	20000	100	600	6000	20000
中間屠殺動物 (52 週)									
最終体重		(105)	(102)	(104)	(97)	(101)	(106)	(99)	(100)
精巣	相対			↓86					
最終屠殺動物 (104 週)									
最終体重		(101)	(101)	(102)	(110)	(101)	(99)	(94)	(97)
精巣	相対				↓83				

↓ p < 0.05 (Dunnett's test), 表中の数値は対照群に対する割合(%), () は参考値

8. 肉眼的病理検査

投与後約 52 週間時 (中間屠殺) に、各群雌雄 20 匹 (No.1~No.20) の生存動物について、104 週時 (最終屠殺) に他の動物について、それぞれエーテル麻酔下で腹部大動脈からの瀉血により屠殺し、剖検を行った。

有意差の認められた所見を以下に示した。

投与の影響は認められなかった。

(申請者による考察：中間屠殺では、600ppm 群雌で肝臓の小葉明瞭化の発生頻度が対照群に比べ統計学的有意に増加し、最終屠殺動物では 600ppm 群雌の肝臓の蒼白化の発生頻度が対照群に比べ統計学的有意に増加したが、いずれも用量との関連性が無いため投与の影響とは考えられなかった。他に、統計学的有意に増加した所見は認められなかった。)

表 9. 肉眼的病理所見

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
中間屠殺動物 (52週)											
動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
肝臓	小葉明瞭化	2	1	0	2	0	4	4	10*	2	1
最終屠殺動物 (104週)											
動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
外観	汚れ	19	11	8*	13	11					
副腎	病巣/左						8	1*	5	5	1*
	病巣/右						8	2	5	7	1*
腎臓	蒼白化/左	7	5	9	0**	2					
	蒼白化/右	6	5	6	0*	2					
	腎盂拡張/右	8	2*	4	1*	2*					
肝臓	蒼白化						2	3	9*	2	5
	小葉明瞭化	13	7	6	17	5*					
下垂体	腫大						33	29	31	30	22*
後肢	腫脹	5	2	1	2	0*					

*: p<0.05 (Fisher 直接確率計算法、申請者実施)

9. 病理組織学的検査 (表 8)

途中死亡動物および中間屠殺時と最終屠殺時の全生存動物につき屠殺し、以下の臓器および組織を採取、固定した。頭部および耳介を除く全臓器・組織について病理標本 (HE 染色) を作成し、鏡検した。また途中死亡動物を除く全動物から骨髓塗抹標本を作製、検査した。

副腎、大動脈、胆管*、脳、盲腸、結腸、横隔膜、十二指腸、精巣上部、眼、大腿骨および関節、ハーダー腺、頭部、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肺、リンパ節 (下顎/腸間膜)、乳腺 (雌)、筋肉 (骨格)、視神経および坐骨神経、食道、卵巣、卵管、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺 (下顎、舌下、耳下)、精囊、皮膚および皮下組織、肝臓、脊髄 (3 部位)、脾臓、胸骨、胃、精巣、舌、胸腺、甲状腺 (上皮小体)、気管、膀胱、子宮 (子宮角および子宮頸管)、膈、耳介、肉眼的な異常組織

*: 投与 61 週日以降の動物を対象

9-1. 非腫瘍性病変 (表 10)

中間屠殺群、最終屠殺群のいずれにおいても投与に関連する変化は認められなかった。

(申請者による考察: 中間屠殺群の 6000ppm 群雄で前立腺の炎症巣および精巣の胚上皮変性、100ppm 群雌で肝臓の好塩基性細胞巣、600ppm 群雌で乳腺管拡張の発生頻度が対照群に比べ統計学的有意に増加したが用量との関連性がなく、また最終屠殺群動物では同様の変化が見られなかったため投与の影響とは考えられなかった。最終屠殺群では 100ppm 群雌で慢性進行性腎症の発生頻度が対照群に比べ統計学的有意に増加したが用量との関連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。

主要な非腫瘍性病変を以下の表 10a～10f に示す。

表 10a. 病理組織学的検査〔非腫瘍性病変：中間屠殺群/途中死亡動物〕

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		--	--	2	--	1	1	1	1	1	1
副腎/皮質	嚢胞性変性	--	--	0	--	0	1	1	0	0	1
ハーパー腺	炎症巣	--	--	1	--	0	0	0	0	0	1
心臓	心筋炎巣	--	--	2	--	0	1	0	0	0	0
腎臓	慢性進行性糸球体	--	--	2	--	1	0	0	0	0	0
	乳頭/髄質結石	--	--	1	--	0	1	1	1	1	1
肝臓	好塩基性細胞巣	--	--	0	--	0	0	0	1	0	1
	胆管過形成	--	--	0	--	0	0	0	0	0	1
	髄外造血	--	--	1	--	0	0	0	0	1	0
肺	肺炎巣	--	--	0	--	1	0	0	0	0	0
	肺胞クロマージュ	--	--	0	--	0	0	1	0	0	0
前立腺	炎症巣	--	--	0	--	1	--	--	--	--	
脾臓	髄外造血の増加	--	--	1	--	1	1	1	0	1	0
精巣	胚上皮の変性	--	--	0	--	0	--	--	--	--	
甲状腺	濾胞上皮の肥大	--	--	0	--	1	0	0	0	0	0
	散在性 C 細胞過形成	--	--	0	--	0	0	0	0	0	1
乳腺	腺房増殖	--	--	--	--	--	1	0	1	0	0
	管拡張	--	--	--	--	--	1	0	1	0	1

--: 検査試料なし

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。

表 10b. 病理組織学的検査 [非腫瘍性病変：中間屠殺群/計画殺動物]

性別	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		20	20	18	20	19	19	19	19	19	19
副腎/皮質	嚢胞性変性	1	0	2	0	2	12	12	13	16	14
	脂肪空胞巣	2	1	4	7	5	0	1	4	0	1
	過形成巣	2	2	4	0	0	1	0	0	1	1
精巣上体	精子減少/欠如	0	0	0	4	0	--	--	--	--	--
ハーダー腺	炎症巣	4	4	5	7	5	7	4	4	4	2
心臓	心筋炎巣	13	13	10	12	13	5	8	3	5	7
腎臓	皮髓境界部鉍物質沈着						17	17	16	13	10
	乳頭髄質結石	6	4	4	2	8	14	10	15	13	15
	過形成巣・移行性上皮	6	4	4	7	2	4	3	7	8	4
	水腎症	3	5	6	4	6	2	3	4	5	2
肝臓	好塩基性細胞巣	2	2	2	3	1	8	16	10	9	8
	明細胞/カガラス様巣	8	10	10	12	10	4	5	1	1	2
	胆管過形成	3	1	2	4	1	1	1	1	1	2
肺	肺炎巣	4	1	1	3	5	5	3	3	5	5
	肺泡マクファージ	5	3	9	3	7	6	7	7	5	8
膵臓	腺房萎縮	4	3	5	1	1	0	3	2	1	3
下垂体	過形成巣/末端部	2	6	1	4	2	5	7	5	7	7
前立腺	炎症巣	4	6	4	10	8	--	--	--	--	--
坐骨神経	軸索変性	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	髓外造血の増加	11	12	9	9	13	12	13	13	11	10
精巣	胚上皮の変性	0	1	0	5	1	--	--	--	--	--
甲状腺	濾胞上皮の肥大	5	6	7	10	6	0	0	0	0	0
	散在性C細胞過形成	9	11	9	10	8	7	10	8	9	6
	巣状C細胞過形成	0	2	1	3	2	3	0	1	1	3
乳腺	腺房増殖	--	--	--	--	--	11	11	8	8	13
	管拡張	--	--	--	--	--	2	7	8	5	4
卵巣	管状過形成	--	--	--	--	--	0	0	1	0	1
子宮	子宮内膜腺の嚢胞性拡張	--	--	--	--	--	3	4	5	2	5

--: 検査試料なし

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。

表 10c. 病理組織学的検査 (非腫瘍性病変: 中間層殺群/全動物)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
副腎/皮質	嚢胞性変性	1	0	2	0	2	13	13	13	16	15
	脂肪空胞巣	2	1	4	7	5	0	1	4	0	1
	過形成巣	2	2	4	0	0	1	0	0	1	1
精巣上体	精子減少/欠如	0	0	0	4	0	--	--	--	--	--
ハーダー腺	炎症巣	4	4	6	7	5	7	4	4	4	3
心臓	心筋炎巣	13	13	12	12	13	6	8	3	5	7
腎臓	慢性進行性ネフローゼ	16	15	17	16	18	8	4	10	4	10
	乳頭/髓質結石	6	4	5	2	8	15	11	16	14	16
	過形成巣・移行性上皮	6	4	4	7	2	4	3	7	8	4
	水腎症	3	5	6	4	6	2	3	4	5	2
肝臓	好塩基性細胞巣	2	2	2	3	1	8	16*	11	9	9
	明細胞/ミグリス様巣	8	10	10	12	10	4	5	1	1	2
	胆管過形成	3	1	2	4	1	1	1	1	1	2
	髓外造血	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
肺	肺炎巣	4	1	1	3	6	5	3	3	5	5
	肺泡マクロファージ	5	3	9	3	7	6	8	7	5	8
脾臓	腺房萎縮	4	3	6	1	1	0	3	2	1	3
下垂体	過形成巣/末端部	2	6	1	4	2	5	7	5	7	7
前立腺	炎症巣	4	6	4	10*	9	--	--	--	--	--
坐骨神経	軸索変性	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	髓外造血の増加	11	12	10	9	14	13	14	13	12	10
精巣	胚上皮の変性	0	1	0	5*	1	--	--	--	--	--
甲状腺	濾胞上皮の肥大	5	6	7	10	7	0	0	0	0	0
	散在性 C 細胞過形成	9	11	9	10	8	7	10	8	9	7
	巣状 C 細胞過形成	0	2	1	3	2	3	0	1	1	3
乳腺	腺房増殖	--	--	--	--	--	12	11	9	8	13
	管拡張	--	--	--	--	--	2	7	8*	5	4
卵巣	管状過形成	--	--	--	--	--	0	0	1	0	1
子宮	子宮内膜腺の嚢胞性拡張	--	--	--	--	--	3	4	5	2	5

--: 検査試料なし * p<0.05 (Fisher 直接確率計算法、申請者実施(全動物のみ))

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 10d. 病理組織学的検査 [非腫瘍性病変：最終屠殺群/途中死亡動物]

性別		雄					雌				
		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
	投与量 (ppm)	0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
	検査動物数	30	22	25	28	21	34	21	34	30	23
副腎/皮質	嚢胞性変性	7	4	3	6	2	31	16	28	23	20
	脂肪空胞巣	15	10	6	8	8	6	3	6	4	4
	過形成巣	17	9	8	8	9	8	3	8	8	2
髄質											
骨髓	低細胞性	7	3	3	8	4	6	4	7	6	5
塗抹標本	赤血球系の増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体	精子減少/欠如	6	3	4	6	7	--	--	--	--	--
ハーダー腺	炎症巣	8	6	5	8	5	8	4	8	2	6
心臓	心筋炎巣	27	17	19	20	15	17	11	19	18	11
腎臓	慢性進行性ネフローゼ	25	19	22	25	19	17	12	17	17	13
	乳頭/髄質結石	8	6	8	9	5	29	19	33	25	19
	過形成巣・移行性上皮	9	4	7	4	4	23	13	23	17	11
	水腎症	8	4	5	4	5	6	2	13	4	4
肝臓	好塩基性細胞巣	9	6	5	3	3	25	14	17	12	7
	明細胞/カラス様巣	6	6	3	3	1	3	4	1	3	2
	胆管過形成	15	10	11	12	10	10	6	11	5	3
	髄外造血	4	4	2	2	3	6	2	9	5	1
肺	肺炎巣	4	3	2	6	5	8	2	2	4	3
	肺泡マクロファージ	12	4	10	6	4	10	10	13	10	4
膵臓	腺房萎縮	4	6	5	6	3	3	1	7	3	4
下垂体	過形成巣/末端部	6	5	6	4	2	3	2	2	3	2
前立腺	炎症巣	21	12	18	17	11	--	--	--	--	--
坐骨神経	軸索変性	16	9	7	17	10	14	1	8	8	5
脾臓	髄外造血の増加	17	15	16	16	15	21	14	21	19	15
胃/噴門部	上皮細胞過形成	5	3	8	11	7	7	6	4	2	2
精巣	胚上皮の変性	5	4	6	6	5	--	--	--	--	--
甲状腺	散在性 C 細胞過形成	7	5	7	7	2	15	5	12	6*	6
	巣状 C 細胞過形成	9	6	5	9	3	11	6	14	7	4
乳腺	腺房増殖	--	--	--	--	--	17	11	12	16	17
	管拡張	--	--	--	--	--	21	14	22	21	14
卵巣	管状過形成	--	--	--	--	--	12	3	12	7	6
子宮	子宮内膜腺の嚢胞性拡張	--	--	--	--	--	7	5	7	7	3
脾	腔内炎症性細胞	--	--	--	--	--	11	8	9	5	5

--: 検査試料なし

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。

表 10e. 病理組織学的検査 [非腫瘍性病変：最終屠殺群/計画殺動物]

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		20	28	24	22	29	16	29	16	20	27
副腎/皮質	嚢胞性変性	6	9	3	4	10	16	29	16	19	26
	脂肪空胞巣	9	10	11	8	14	3	5	3	3	6
	過形成巣	6	14	12	13	14	5	9	4	2	10
骨髓	低細胞性	0	3	3	2	6	6	3	2	1	8
塗抹標本	赤血球系の増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体	精子減少/欠如	4	6	1	3	6	--	--	--	--	--
ハーダー腺	炎症巣	10	4	9	2	9	3	3	1	4	8
心臓	心筋炎巣	16	27	23	18	26	14	24	13	16	22
腎臓	慢性進行性ネフローゼ	20	25	22	22	29	10	26	15	15	17
	乳頭/髓質結石	6	7	5	9	8	15	27	15	19	25
	過形成巣・移行性上皮	7	9	8	6	10	10	17	13	17	22
	水腎症	4	3	2	1	2	3	5	3	3	3
肝臓	好塩基性細胞巣	12	14	15	11	15	14	27	14	17	20
	明細胞/カガラス様巣	19	20	17	20	25	8	11	6	10	9
	胆管過形成	11	17	13	10	7	4	8	2	5	3
	髓外造血	1	1	2	1	1	2	7	1	2	4
肺	肺炎巣	9	10	7	10	6	4	11	6	7	8
	肺胞マクロファージ	5	13	10	8	9	6	12	2	6	12
膵臓	腺房萎縮	6	6	7	8	12	5	4	3	5	2
下垂体	過形成巣/末端部	5	10	5	9	8	1	4	4	5	5
前立腺	炎症巣	15	16	17	12	23	--	--	--	--	--
坐骨神経	軸索変性	19	24	21	22	23	12	23	12	15	20
脾臓	髓外造血の増加	17	22	19	19	25	14	27	14	17	24
胃/贛門部	上皮細胞過形成	3	3	4	2	6	2	1	2	4	1
精巣	胚上皮の変性	6	7	3	4	6	--	--	--	--	--
甲状腺	散在性 C 細胞過形成	8	13	10	10	8	12	14	11	16	20
	巣状 C 細胞過形成	3	8	7	7	6	5	12	6	5	8
乳腺	腺房増殖	--	--	--	--	--	7	13	7	12	16
	管拡張	--	--	--	--	--	9	14	10	8	17
卵巣	管状過形成	--	--	--	--	--	5	9	8	12	15
子宮	子宮内膜腺の嚢胞性拡張	--	--	--	--	--	1	9	4	4	9
腔	腔内炎症性細胞	--	--	--	--	--	2	3	4	3	3

--: 検査試料なし

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

表 10E 病理組織学的検査 [非腫瘍性病変：最終屠殺群/全動物]

性別	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎/皮質	嚢胞性変性	13	13	6	10	12	47	45	44	42	46
	脂肪空胞巣	24	20	17	16	22	9	8	9	7	10
	過形成巣	23	23	20	21	23	13	12	12	10	12
骨髄	低細胞性	7	6	6	10	10	12	7	9	7	13
塗抹標本	赤血球系の増加	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣上体	精子減少/欠如	10	9	5	9	13	--	--	--	--	--
ハーダー腺	炎症巣	18	10	14	10	14	11	7	9	6	14
心臓	心筋炎巣	43	44	42	38	41	31	35	32	34	33
腎臓	慢性進行性ネフローゼ	45	44	44	47	48	27	38*	32	32	30
	乳頭髓質結石	14	13	13	18	13	44	46	48	44	44
	過形成巣・移行性上皮	16	13	15	10	14	33	30	36	34	33
	水腎症	12	7	7	5	7	9	7	16	7	7
肝臓	好塩基性細胞巣	21	20	20	14	18	39	41	31	29**	27**
	明細胞/カサラス様巣	25	26	20	23	26	11	15	7	13	12
	胆管過形成	26	27	24	22	17	14	14	13	10	6*
	髓外造血	5	5	4	3	4	8	9	10	7	5
肺	肺炎巣	13	13	9	16	11	12	13	8	11	11
	肺胞マクロファージ	17	17	20	14	13	16	22	15	16	16
膵臓	腺房萎縮	10	12	12	14	15	8	5	10	8	6
下垂体	過形成巣/末端部	11	15	11	13	10	4	6	6	8	7
前立腺	炎症巣	36	28	35	29	34	--	--	--	--	--
坐骨神経	軸索変性	35	33	28	39	33	26	24	20	23	25
脾臓	髓外造血の増加	34	37	35	35	40	35	41	35	36	39
胃/噴門部	上皮細胞過形成	8	6	12	13	13	9	7	6	6	3
精巣	胚上皮の変性	11	11	9	10	11	--	--	--	--	--
甲状腺	散在性 C 細胞過形成	15	18	17	17	10	27	19	23	22	26
	巣状 C 細胞過形成	12	14	12	16	9	16	18	20	12	12
乳腺	腺房増殖	--	--	--	--	--	24	24	19	28	33
	管拡張	--	--	--	--	--	30	28	32	29	31
卵巣	管状過形成	--	--	--	--	--	17	12	20	19	21
子宮	子宮内膜腺の嚢胞性拡張	--	--	--	--	--	8	14	11	11	12
膣	腔内炎症性細胞	--	--	--	--	--	13	11	13	8	8

--: 検査試料なし *; p<0.05, **: p<0.01 (Fisher 直接確率計算法、申請者実施 (全動物のみ))

9-2. 腫瘍性病変 (表 11)

投与による腫瘍性病変の増加は認められなかった。

(申請者による考察：最終屠殺群の 100ppm 群雌で乳腺線維腫を 1 つ有する動物数が統計学的有意に増加したが同群における乳腺線維腫を 2 つ以上有する動物数は対照群と同等であり、600ppm 以上の投与群ではいずれの差は認められなかったことから投与の影響とは考えられなかった。坦腫瘍動物数に対照群と投与群で差は認められなかった。)

認められた全ての腫瘍性病変を以下の表 11a~11f に、腫瘍数を表 11g に示す。

表 11a. 病理組織学的検査 [腫瘍性病変：中間屠殺群/途中死亡動物]

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		-	-	2	-	1	1	1	1	1	1
造血臓器	悪性リンパ腫(M)	-	-	0	-	0	0	0	0	1	0
リンパ節/腸間膜	リンパ管腫(B)	-	-	1	-	0	0	0	0	0	0
肺	平滑筋腫(B)	-	-	0	-	1					
下垂体	末端部腺腫(B)/1	-	-	0	-	3	0	1	1	0	1
甲状腺	C細胞腺腫(B)	-	-	0	-	0	1	0	0	0	0

--: 死亡・切迫殺なし (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 11b. 病理組織学的検査 [中間屠殺群/計画殺動物]

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		20	20	18	20	19	19	19	19	19	19
脳	星状細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
造血臓器	骨髄性白血病(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節/腸間膜	リンパ管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	末端部腺腫(B)/1	5	3	2	1	3	1	1	2	3	3
	末端部腺腫(B)/2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	末端部腺癌(M)/1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	基底細胞腺腫(B)/1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫(B)/1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
脊髄腰部	星状細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	C細胞腺腫(B)	0	1	2	0	0	0	2	0	0	0
	濾胞細胞腺腫(B)/1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺(域)	腺癌(M)	1	--	--	--	--	1	0	1	1	1
	線維腫(B)/1	--	--	--	--	--	4	1	0	1	1
	線維腫(B)/3	--	--	--	--	--	0	0	1	0	0
子宮頸	子宮内膜間質ポリープ(B)	--	--	--	--	--	0	0	1	0	0
子宮	子宮内膜間質ポリープ(B)	--	--	--	--	--	0	1	0	0	1
尾	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	--	--	--	--	1

--: 検査試料なし (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 11c. 病理組織学的検査 (腫瘍性病変: 中間屠殺群/全動物)

性別	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
脳	星状細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
造血臓器	悪性リンパ腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
	骨髄性白血病(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節/腸間膜	リンパ管腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	末端部腺腫(B)/1	5	3	2	1	3	1	2	3	3	4
	末端部腺腫(B)/2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	末端部腺腫(M)/1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	基底細胞腺腫(B)/1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫(B)/1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0
脊髄/腰部	星状細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	C細胞腺腫(B)	0	1	2	0	0	1	2	0	0	0
	濾胞細胞腺腫(B)/1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺(域)	腺癌(M)	1	--	--	--	--	1	0	1	1	1
	線維腫(B)/1	--	--	--	--	--	5	1	0	1	1
	線維腫(B)/3	--	--	--	--	--	0	0	1	0	0
子宮頰	子宮内膜間質ポリープ(B)	--	--	--	--	--	0	0	1	0	0
子宮	子宮内膜間質ポリープ(B)	--	--	--	--	--	0	1	0	0	1
尾	血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	--	--	--	--	1

--: 検査試料なし (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

統計学的有意差なし (Fisher 直接確率計算法、申請者実施(全動物のみ))

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 11d. 病理組織学的検査 (腫瘍性病変: 最終屠殺群/途中死亡動物)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		30	22	26	28	21	34	21	34	30	23
副腎 /皮質	腺腫(B)	0	0	0	0	0	2	0	1	1	0
	腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
副腎 /髓質	褐色細胞腫(B)/1	2	2	1	2	2	1	0	0	0	0
	褐色細胞腫(B)/2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	褐色細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
骨髓	骨肉腫(M)	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0
脳	顆粒細胞腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	星状細胞腫(M)	0	0	2	2	1	1	0	1	0	2
	乏突起膠腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
眼	黒色腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
造血 臓器	悪性リンパ腫(M)	0	0	1	1	2	0	0	2	0	1
	組織球肉腫(M)	0	0	2	1	0	1	1	0	0	1
	骨髄生白血病(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	大顆粒リンパ球白血病(M)	3	1	0	0	1	0	1	0	0	0
心臓	神経鞘腫(B)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
空腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	管状腺腫(B)/1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	管状腺癌(M)/1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
肝臓	肝細胞腺腫(B)/1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞腺癌(M)/1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	肺腺腫(B)/1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ節 /腸間膜	リンパ管腫(B)	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	リンパ管肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
膵臓	島細胞腺腫(B)/1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	外分泌腺腺腫(B)/1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺	腺腫(B)/1	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
下垂体	末端部腺腫(B)/1	14	9	12	19	16	28	16	28	21	16
	末端部腺癌(M)/1	1	0	0	0	0	1	0	2	1	0
前立腺	腺腫(B)/1	1	0	0	1	0	--	--	--	--	--
皮膚	脂肪腫(B)/1	2	0	2	2	1	0	0	0	0	1
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮乳頭腫(B)/1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	基底細胞腺腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	角化棘細胞腫(B)/1	1	0	2	0	2	0	0	0	0	0
	線維腫(B)/1	4	3	0	3	3	2	0	0	0	0
	線維腫(P)/2	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
	線維肉腫(M)/1	1	1	1	0	2	1	0	0	0	1
	悪性神経鞘腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肉腫(M) NOS	1	1	0	1	0	1	0	2	0	0	

--: 検査試料なし (B): 良性腫瘍 (M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 11d. 病理組織学的検査 (腫瘍性病変: 最終屠殺群/途中死亡動物) (続き)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		30	22	26	28	21	34	21	34	30	23
脊髄 /腰部	星状細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
顎下腺	線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	間質細胞腺腫(B)/1	0	0	1	0	0	--	--	--	--	--
胸腺	胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺癌(M)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
甲状腺	C細胞腺腫(B)	5	5	0	6	2	4	2	6	2	1
	C細胞腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	濾胞細胞腺腫(B)/1	2	0	0	0	2	0	0	0	1	0
	濾胞細胞腺癌(M)/1	0	1	0	0	0	0	0	1	2	1
腹腔	肉腫(M)	--	0	--	1	--	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	--	1	--	0	--	0	0	0	0	0
頭部	腺癌(M)	--	--	1	--	--	2	--	--	--	--
乳腺 (域)	腺癌(M)/1	--	--	--	1	--	5	2	5	5	2
	腺癌(M)/2	--	--	--	0	0	1	0	2	2	1
	腺癌(M)/3	--	--	--	0	0	0	0	1	1	0
	腺癌(M)/4	--	--	--	0	0	1	0	1	0	0
	線維腫(B)/1	--	--	--	1	--	9	9	13	7	7
	線維腫(B)/2	--	--	--	0	0	6	2	5	4	1
	線維腫(B)/3	--	--	--	0	0	2	2	1	0	0
口腔	扁平上皮癌(M)	--	1	--	--	1	--	1	--	--	--
卵巢	顆粒細胞腫(B)	--	--	--	--	--	0	0	0	1	0
	細胞腫(B)	--	--	--	--	--	1	0	0	0	0
	細胞癌(M)	--	--	--	--	--	1	0	0	0	0
子宮	子宮内膜間質ポリープ(B)	--	--	--	--	--	5	5	3	3	3
	子宮内膜間質細胞腫(B)	--	--	--	--	--	0	1	0	0	0
	子宮内膜間質細胞癌(M)	--	--	--	--	--	0	0	0	0	1
	悪性神経鞘腫(M)	--	--	--	--	--	0	0	2	0	0
子宮頸	悪性神経鞘腫(M)	--	--	--	--	--	0	0	0	0	1
膣	扁平上皮乳頭腫(B)	--	--	--	--	--	0	0	1	0	0
包皮腺	腺癌(M)	--	--	--	--	--	--	1	--	--	--

--: 検査試料なし (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 11e. 病理組織学的検査 (腫瘍性病変: 最終屠殺群/計画殺動物)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		20	28	24	22	29	16	29	16	20	27
副腎 /皮質	腺腫(B)	0	1	0	0	1	0	2	2	0	1
	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
副腎 /髓質	褐色細胞腫(B)/1	5	6	3	5	3	1	1	1	0	3
	褐色細胞腫(B)/2	1	0	2	1	1	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫(M)	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
骨髓	骨肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
脳	顆粒細胞腫(B)	0	2	1	0	1	0	0	0	0	1
	星状細胞腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1
造血 臓器	組織球肉腫(M)	1	1	0	0	2	0	0	0	0	1
	大顆粒リンパ球白血病(M)	1	1	2	0	0	1	0	0	1	0
空腸	平滑筋腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌(M)/1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	管状腺腫(B)/1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
肝臓	肝細胞腺腫(B)/1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
	肝細胞腺癌(M)/1	1	1	1	0	2	0	0	0	1	0
肺	肺腺腫(B)/1	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0
リンパ節 /腸間膜	リンパ管腫(B)	1	1	2	4	1	1	0	0	1	0
	リンパ管肉腫(M)	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
膵臓	島細胞腺腫(B)/1	3	3	3	1	2	1	0	1	0	0
	島細胞腺腫(B)/2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺癌(M)/1	0	0	0	0	1	0	2	0	1	1
	混合分泌腺腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
副甲状腺	腺腫(B)/1	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0
精囊	腺腫(B)	0	0	0	1	0	--	--	--	--	--
下垂体	末端部腺腫(B)/1	13	13	13	11	15	12	21	10	14	17
	中間部腺腫(B)/1	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
	末端部腺癌(M)/1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1
前立腺	腺腫(B)/1	0	0	0	0	0	--	--	--	--	--
坐骨神経	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	脂肪腫(B)/1	3	2	1	1	1	1	2	0	0	1
	扁平上皮乳頭腫(B)/1	2	0	0	3	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫(B)/2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞腺腫(B)	1	2	1	1	2	0	1	0	1	0
	角化棘細胞腫(B)/1	0	3	2	6	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫(B)/2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	線維腫(B)/1	1	1	4	2	4	1	2	0	2	1
	線維腫(B)/2	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)/1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0
	肉腫(M) NOS	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
神経堤腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
精巣	間質細胞腺腫(B)/1	5	3	2	1	2	--	--	--	--	--
	間質細胞腺腫(B)/2	0	0	0	1	0	--	--	--	--	--
胸腺	胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

--: 検査試料なし (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 11e. 病理組織学的検査 (腫瘍性病変: 最終屠殺群/計画殺動物) (続き)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		20	28	24	22	29	16	29	16	20	27
甲状腺	C細胞腺腫(B)	6	11	5	8	9	2	4	4	4	10
	C細胞腺癌(M)	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0
	濾胞細胞腺腫(B)/1	0	1	0	0	2	0	0	0	1	1
	濾胞細胞腺癌(M)/1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1
舌	良性顆粒細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺 (域)	腺癌(M)/1	--	--	--	1	0	2	3	3	4	6
	腺癌(M)/2	--	--	--	0	0	0	2	1	1	1
	腺癌(M)/3	--	--	--	0	0	0	0	0	0	1
	腺癌(M)/6	--	--	--	0	0	0	0	0	0	1
	線維腫(B)/1	--	--	--	0	1	4	14	6	6	8
	線維腫(B)/2	--	--	--	0	0	2	6	1	4	6
	線維腫(B)/3	--	--	--	0	0	2	1	0	0	1
	線維腫(B)/4	--	--	--	0	0	0	4	1	2	1
卵巣	線維腫(B)/6	--	--	--	0	0	0	0	1	0	0
	顆粒細胞腫(B)	--	--	--	--	--	0	0	1	0	0
	細胞腫(B)	--	--	--	--	--	0	0	0	1	0
	顆粒細胞癌(M)	--	--	--	--	--	0	2	0	0	0
子宮	子宮内膜間質リープ(B)	--	--	--	--	--	1	2	3	2	7
	子宮内膜間質細胞腫(B)	--	--	--	--	--	0	1	0	1	0
	顆粒細胞腫(B)	--	--	--	--	--	0	2	0	0	0
	平滑筋腫(B)	--	--	--	--	--	0	1	0	0	0
	悪性神経鞘腫(M)	--	--	--	--	--	0	0	1	0	0

--: 検査試料なし (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 11f. 病理組織学的検査 (腫瘍性病変: 最終屠殺群/全動物)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎 /皮質	腺腫(B)	0	1	0	0	1	2	2	3	1	1
	腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1
副腎 /髓質	褐色細胞腫(B)/1	7	8	4	7	5	2	1	1	0	3
	褐色細胞腫(B)/2	1	1	2	1	1	1	0	0	0	0
	褐色細胞腫(M)	2	1	1	0	1	0	0	0	0	0
骨髓	骨肉腫(M)	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1
脳	顆粒細胞腫(B)	0	2	2	0	1	0	0	0	0	1
	星状細胞腫(M)	1	0	2	3	1	1	0	1	0	3
	乏突起膠腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
眼	黒色腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
造血 臓器	悪性リンパ腫(M)	0	0	1	1	2	0	0	2	0	1
	組織球肉腫(M)	1	1	2	1	2	1	1	0	0	2
	骨髄性白血病(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	大顆粒リンパ球白血病(M)	4	1	2	0	1	1	1	0	1	0
心臓	神経鞘腫(B)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
空腸	平滑筋腫(B)	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
	腺癌(M)/1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	管状腺腫(B)/1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	0
	管状腺癌(M)/1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脂肪腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
肝臓	肝細胞腺腫(B)/1	0	2	1	1	2	0	0	0	0	0
	肝細胞腺癌(M)/1	1	2	1	0	3	0	0	0	1	0
肺	肺腺腫(B)/1	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0
リンパ節 /腸間膜	リンパ管腫(B)	1	1	3	5	2	1	0	0	1	0
	リンパ管肉腫(M)	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0
膵臓	島細胞腺腫(B)/1	4	3	3	1	2	1	0	2	1	0
	島細胞腺腫(B)/2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺癌(M)/1	0	0	0	0	1	0	2	0	1	1
	混合分泌腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	外分泌腺腫(B)/1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺	腺腫(B)/1	2	0	0	0	1	1	0	0	1	0
精囊	腺腫(B)	0	0	0	1	0	--	--	--	--	--
下垂体	末端部腺腫(B)/1	27	22	25	30	31	40	37	38	35	33
	中間部腺腫(B)/1	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
	末端部腺癌(M)/1	1	0	1	0	0	1	1	3	1	1
前立腺	腺腫(B)/1	1	0	0	1	0	--	--	--	--	--
坐骨神経	血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	脂肪腫(B)/1	5	2	3	3	2	1	2	0	0	2
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮乳頭腫(B)/1	2	0	0	3	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫(B)/2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞腺腫(B)	2	2	1	1	2	1	1	0	1	0
	角化棘細胞腫(B)/1	1	3	4	6	2	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫(B)/2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0

--: 検査試料なし (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍
統計学的有意差なし (Fisher 直接確率計算法、申請者実施(全動物のみ))

表 11f. 病理組織学的検査 (腫瘍性病変: 最終屠殺群全動物) (続き)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
皮膚	線維腫(B)/1	5	4	4	5	7	3	2	0	2	1
	線維腫(B)/2	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0
	線維肉腫(M)/1	2	2	2	0	2	1	0	1	0	1
	悪性神経鞘腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	肉腫(M)	1	2	0	1	0	1	0	2	0	0
	神経堤腫瘍(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脊髄腰部	星状細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓	悪性神経鞘腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
顎下腺	線維肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	間質細胞腺腫(B)/1	5	3	3	1	2	--	--	--	--	--
	間質細胞腺腫(B)/2	0	0	0	1	0	--	--	--	--	--
胸腺	胸腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
	胸腺癌(M)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
甲状腺	C細胞腺腫(B)	11	16	5	14	11	6	6	10	6	11
	C細胞腺癌(M)	0	0	2	0	2	0	1	1	0	0
	濾胞細胞腺腫(B)/1	2	1	0	0	4	0	0	1	1	1
	濾胞細胞腺癌(M)/1	1	1	0	0	0	0	0	1	2	1
舌	良性顆粒細胞腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腹腔	肉腫(M)	--	0	--	1	--	0	0	0	0	0
	線維肉腫(M)	--	1	--	0	--	0	0	0	0	0
頭部	腺癌(M)	--	--	1	--	--	2	--	--	--	--
乳腺 (域)	腺癌(M)/1	--	--	--	2	0	7	5	8	9	8
	腺癌(M)/2	--	--	--	0	0	1	2	3	3	2
	腺癌(M)/3	--	--	--	0	0	0	0	1	1	1
	腺癌(M)/4	--	--	--	0	0	1	0	1	0	0
	腺癌(M)/6	--	--	--	0	0	0	0	0	0	1
	線維腫(B)/1	--	--	--	1	1	13	23*	19	13	15
	線維腫(B)/2	--	--	--	0	0	8	8	6	8	7
	線維腫(B)/3	--	--	--	0	0	4	3	1	0	1
	線維腫(B)/4	--	--	--	0	0	0	4	1	2	1
	線維腫(B)/6	--	--	--	0	0	0	0	1	0	0
口腔	扁平上皮癌(M)	--	1	--	--	1	--	1	--	--	--
卵巢	顆粒細胞腫(B)	--	--	--	--	--	0	0	1	1	0
	細胞腫(B)	--	--	--	--	--	1	0	0	1	0
	顆粒細胞癌(M)	--	--	--	--	--	0	2	0	0	0
	細胞癌(M)	--	--	--	--	--	1	0	0	0	0
子宮	子宮内膜間質リーフ(B)	--	--	--	--	--	6	7	6	5	10
	子宮内膜間質細胞腫(B)	--	--	--	--	--	0	2	0	1	0
	子宮内膜間質細胞癌(M)	--	--	--	--	--	0	0	0	0	1
	顆粒細胞腫(B)	--	--	--	--	--	0	2	0	0	0
	平滑筋腫(B)	--	--	--	--	--	0	1	0	0	0
	悪性神経鞘腫(M)	--	--	--	--	--	0	0	3	0	0
子宮頸	悪性神経鞘腫(M)	--	--	--	--	--	0	0	0	1	
膺	扁平上皮乳頭腫(B)	--	--	--	--	--	0	0	1	0	0
包皮腺	腺癌(M)	--	--	--	--	--	1	--	--	--	

--: 検査試料なし (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍 *p<0.05 (Fisher 直接確率計算法、申請者実施(全動物のみ))

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 11g. 増腫瘍動物数 (最終屠殺群/全動物)

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	600	6000	20000	0	100	600	6000	20000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
原発性腫瘍	良性	29	27	29	36	28	33	32	25	23	22
	悪性	17	17	14	10	18	17	18	25	22	22
	合計	46	44	43	46	36	50	50	50	45	44
多発性 原発性腫瘍	良性	32	29	20	32	31	32	39	35	30	31
	悪性	2	1	1	0	1	3	1	3	1	5
	合計	34	30	21	32	32	35	40	38	31	36

これらのことから、本試験における無毒性量は雌雄とも 20000ppm (雄 849 mg/kg/日、雌 1135 mg/kg/日) であると判断された。また増腫瘍性はないものと判断される。

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

マウスを用いた発がん性試験

(毒性資料 12)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

供試動物：ICR系雌雄マウス(CRL: CD-1(ICR) BR)、1群雌雄各51匹
試験開始時6週齢、体重 雄21.8~33.9g、雌19.5~28.0g

投与期間：80週間(1997年7月21日開始)

投与方法：検体を0(対照群)、40、800、8000ppmの濃度となるように基礎飼料に添加し80週間投与した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果

1. 一般状態の観察および死亡率(表1~3)

全動物について、一般状態の観察(神経筋協調性)および生死の確認を毎日観察し、腫瘤または腫脹の触診を含む詳細な観察を週1回行った。

一般状態の観察では、脱毛、被毛の汚れや粗剛が主に認められたが、発生頻度やその発生時期に用量と関連性はなく、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

高用量の8000ppm群の雌の死亡率が対照群より低下したが、用量あるいは性による一定の傾向ではなかったことから検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

触診による腫瘤の発生頻度あるいは時期に用量との関連性は認められず投与の影響は認められなかった。

表1. 一般状態において認められた主な所見(期間中における最高出現頻度:%/週)

投与量(ppm)		0	40	800	8000
脱毛	雄	8.5	7.1	4.2	7.7
	雌	8.9	16.0	7.5	5.9
被毛の汚れ	雄	82.9	68.3	82.9	82.1
	雌	77.8	58.7	59.5	71.7
被毛粗剛	雄	44.9	52.6	58.5	76.9
	雌	46.0	34.9	29.7	37.3

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。

表 2. 死亡率

投与量(ppm)		0	40	800	8000
(投与 80 週目)					
死亡率(%)	雄	39.0	33.0	25.0	27.0
	雌	25.0	18.0	29.0	12.0

2. 体重 (表 3)

体重は投与開始から 16 週までは 1 週間毎、それ以降は 4 週間毎および剖検時に測定した。

各投与群の平均体重および体重増加量は対照群と同等であり、検体に関連した影響は認められなかった。

表 3. 群平均体重増加量(g)

試験週	投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	40	800	8000	0	40	800	8000
1~13	12.0	11.9	13.3	13.1	6.9	7.2	7.6	7.1
13~24	3.3	4.0	4.4	3.6	2.3	2.5	2.1	2.2
24~52	2.1	2.5	2.6	2.9	3.5	2.5	3.2	2.6
52~80	-0.3	-0.9	-1.8	-0.4	3.3	3.6	3.7	2.7
1~80	17.4	18.1	18.7	18.7	16.1	16.1	16.8	14.3

3. 摂餌量 (表 4)

摂餌量は、投与開始から 16 週までは 1 週間毎、それ以降は 4 週間毎に測定した。

各投与群の摂餌量は対照群と同等で、検体に関連した影響は認められなかった。

表 4. 群平均摂餌量(g/動物/週)

試験週	投与量(ppm)							
	雄				雌			
	0	40	800	8000	0	40	800	8000
0~13	39.7	39.4	40.0	40.4	37.0	36.1	36.7	37.1
14~24	40.4	40.5	39.6	41.1	39.7	38.1	38.6	39.0
28~52	40.2	42.0	39.6	42.0	39.0	38.3	39.2	38.5
56~80	40.8	41.4	38.8	42.2	38.1	37.4	39.9	37.9
0~80	40.2	40.1	39.4	41.3	38.1	37.2	38.2	37.9

4. 検体摂取量 (表 5)

試験期間中の平均検体摂取量(mg/kg/日)を以下に示した。

表 5. 平均検体摂取量

用量 (ppm)	平均検体摂取量(mg/kg/日)	
	雄	雌
0	0	0
40	5.4	6.5
800	108.9	133.7
8000	1115.1	1357.5

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。

5. 臨床検査

血液学的検査用の血液は、最終屠殺時まで生存した動物(雄: 8~10 匹/群、雌: 5~9 匹)の腹部大動脈から採取し、白血球数 (WBC) を測定した。なお、52~53 週および最終屠殺時の全生存動物並びに可能な限りすべての切迫殺動物から血液を採取し血液塗抹標本を作製したが検査は行われなかった。

白血球数に検体投与に関連した変化はみられなかった。

6. 臓器重量

投与終了時に全生存動物を屠殺し、副腎、腎臓、脾臓、肝臓、心臓、脳、精巣/精巣上体を摘出し、その重量を測定した。また対体重比を算出した。

投与による影響は認められなかった。

(申請者による考察: 800ppm 群雌の腎臓重量が対体重比のみ対照群に比べ統計学的有意に減少したが、実重量に有意差はみられず、用量との関連性も見られなかったため投与の影響とは考えられなかった。)

表 6. 臓器重量

性		雌		
用量(ppm)		40	800	8000
最終体重		(99)	(100)	(94)
腎臓	対体重比		↓92	

表中の数値は対照群に対する割合 (%), ↓: p<0.05 (Dunnnett's test)

7. 骨髄検査

全ての最終屠殺動物について、骨髄塗抹標本を作製した。

投与による影響はみられなかった。

8. 肉眼的病理検査

途中死亡動物および最終屠殺動物 (ペントバルビタール Na の過剰投与後瀉血により屠殺) について、剖検を行った。

投与の影響と考えられる所見は認められなかった。

(申請者による考察: 800ppm 群雄の精巣の暗調化の発生頻度が対照群に比べ統計学的有意に増加したが、組織病理学的検査において関連する変化は認められず、用量との関連性も認められなかったため投与の影響とは考えられなかった。)

表 7. 肉眼的病理所見

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	40	800	8000	0	40	800	8000
検査数		51	51	51	51	51	51	51	51
脾臓	腫脹	11	4*	7	8	8	12	16	8
胆嚢	拡張	1	2	2	3	13	8	8	4*
精巣	暗調化	0	2	6*	0	-	-	-	-
尾	捻転	8	2*	6	11	3	6	4	4
	先端欠損	14	16	14	7	21	17	12*	18

*: p<0.05 (Fisher 直接確率計算法、申請者実施)

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

9. 病理組織学的検査

途中死亡動物および最終屠殺動物につき、以下の臓器および組織について病理標本を作成し、鏡検した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、横隔膜、十二指腸、眼、大腿骨および関節、胆嚢、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺（主幹気管支を含む）、乳腺（雌）、リンパ節（下顎、腸間膜）、食道、視神経、卵巣、卵管、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、皮膚、脊髄（3部位）、胸骨、脾臓、胃、精巣および精巣上体、胸腺、甲状腺、組織腫瘍、舌、気管、膀胱、子宮、膣、中耳*、鼻甲介*、鼻咽頭*、肉眼的な異常組織

*：各群生存動物雌雄の番号の若い方から10匹のみ検査した。

9-1. 非腫瘍性病変（表8）

投与に関連する非腫瘍性病変の増加は認められなかった。

（申請者による考察：脾臓萎縮（40ppm 群雄）、脾臓リンパ肥大（800ppm 群雄、40ppm 群雌）、腎臓嚢胞（8000ppm 群雄）、腎臓の巣状腎症（40ppm 群雄）、胸腺リンパ肥大（40ppm 群雌）、甲状腺嚢胞性濾胞（8000ppm 群雌）および脳髄の無機化（800ppm 群雄）が対照群に比べ統計学的有意に増加したが、いずれも用量との関連性がない、雌雄で一貫性がない等の理由で投与の影響とは考えられなかった。）

認められた主な非腫瘍性病変を以下に示す。

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 8a. 病理組織学的検査 (非腫瘍性病変: 死亡・切迫殺動物)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	40	800	8000	0	40	800	8000
検査動物数		20	17	13	14	13	9	15	6
ハーダー腺	炎症性細胞巣	3	3	1	0	3	0	4	0
大腿骨	過形成	12	11	5	8	6	4	8	4
	関節症	11	3	3	6	2	1	1	0
肝臓	造血	0	3	0	2	4	3	2	0
	炎症性細胞巣	13	14	9	9	7	3	8	4
	肝細胞空胞化	0	1	1	2	0	0	1	0
	巣状壊死	3	0	2	0	0	2	1	0
	好塩基性細胞巣	2	2	1	2	0	0	0	0
脾臓	萎縮	2	9	1	2	1	1	3	1
	造血	10	6	4	7	6	4	6	4
副腎	髓質肥大	2	3	0	2	0	1	1	0
	被膜下細胞巣	5	5	6	4	8	7	13	5
腎臓	嚢胞	2	1	0	2	1	4	0	0
	炎症性細胞巣	4	3	0	3	2	1	3	1
	巣状腎症	6	9	6	6	5	1	7	3
	尿管拡張	3	4	0	4	0	0	0	0
	皮質無機質化	4	4	3	3	0	0	0	0
	乳頭の石灰化	8	5	4	3	5	3	6	0
精巣	管萎縮	7	6	2	3	--	--	--	--
	間質細胞過形成	4	1	1	3	--	--	--	--
精巣上体	精子減少症	1	2	1	1	--	--	--	--
卵巣	嚢胞	--	--	--	--	9	3	11	3
精嚢	精嚢腺炎	6	2	1	2	--	--	--	--
	拡張	3	3	4	1	--	--	--	--
膀胱	拡張	7	4	3	4	0	1	0	0
	炎症性細胞巣	4	1	1	5	4	1	5	2
前立腺	前立腺炎	6	4	1	6	--	--	--	--
子宮	嚢胞/子宮内膜過形成	--	--	--	--	4	3	8	2
唾液腺	炎症性細胞巣	1	0	1	0	3	1	2	0
胸腺	リンパ肥大	3	0	1	1	5	2	1	2
	萎縮	4	3	2	5	1	0	1	2
肺臓	炎症性細胞巣	13	14	10	11	11	6	12	5
	末期うっ血	4	6	3	2	0	3	1	1
心臓	変性線維症	4	4	1	2	1	0	0	0
甲状腺	嚢胞性濾胞	7	6	3	7	1	0	3	3
脳	無機化	1	0	0	1	0	0	0	0
涙腺	炎症性細胞巣	8	9	2	4	3	2	3	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 8b. 病理組織学的検査〔非腫瘍性病変：最終屠殺動物〕

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	40	800	8000	0	40	800	8000
検査動物数		31	34	38	37	38	42	36	45
眼	網膜萎縮	6	8	7	7	7	7	5	9
ハーダー腺	炎症性細胞巣	1	3	0	1	7	2	2	2
大腿骨	過形成	14	8	11	9	2	4	4	6
	関節症	25	25	25	33	6	1	5	9
肝臓	造血	0	0	0	0	1	2	0	2
	炎症性細胞巣	30	34	38	36	34	40	35	42
	肝細胞空胞化	9	8	12	6	18	20	14	16
	巣状壊死	12	7	12	17	13	13	9	9
	単細胞壊死	1	2	1	2	0	1	1	0
	好塩基性細胞巣	5	2	7	8	1	0	0	0
脾臓	萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
	造血	11	13	20	15	15	18	10	17
	リンパ肥大	2	7	9	5	7	17	9	8
副腎	髓質肥大	3	1	2	6	0	1	0	0
	被膜下細胞巣	15	16	12	19	36	39	34	43
	好酸性細胞巣	4	8	6	11	2	3	1	1
腎臓	嚢胞	8	15	16	18	4	5	4	3
	アミロイド	5	4	6	3	4	3	1	0
	動脈炎	3	4	5	5	1	0	0	0
	炎症性細胞巣	3	5	6	3	5	7	3	3
	巣状腎症	24	30	29	23	22	25	25	24
	水腎症	2	0	2	1	0	1	0	0
	皮質無機質化	11	11	19	8	3	0	0	0
	乳頭の石灰化	14	19	12	17	12	5	6	9
精巣	管萎縮	16	18	13	12	--	--	--	--
	間質細胞過形成	1	2	2	0	--	--	--	--
精巣上体	精子減少症	5	6	4	6	--	--	--	--
卵巣	嚢胞	--	--	--	--	35	41	36	44
精囊	精囊腺炎	0	1	5	1	--	--	--	--
	拡張	13	14	10	14	--	--	--	--
膀胱	拡張	1	1	1	1	1	1	1	0
	炎症性細胞巣	11	5	11	12	16	24	12	22
前立腺	前立腺炎	1	2	5	7	--	--	--	--
子宮	嚢胞/子宮内膜過形成	--	--	--	--	35	34	33	40
	腺筋症	--	--	--	--	7	13	14	7
唾液腺	炎症性細胞巣	3	4	2	4	9	6	5	4
胸腺	リンパ肥大	7	7	12	15	20	34	21	32
	萎縮	2	0	3	0	1	0	0	0
	動脈炎	1	4	0	2	3	1	2	1
	炎症性細胞巣	29	34	36	37	33	41	33	42
肺	末期うっ血	0	1	0	0	0	2	0	0
	泡状組織球	1	1	0	0	2	2	2	2
	細気管支肺胞過形成	2	3	2	2	2	3	2	0
	炎症性細胞巣	29	34	36	37	33	41	33	42
心臓	変性線維症	7	9	6	14	1	0	0	0
甲状腺	嚢胞性濾胞	15	16	22	22	14	15	16	27
脳	無機化	4	4	14	7	15	14	9	11
涙腺	炎症性細胞巣	19	27	25	28	23	30	28	35

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 8c. 病理組織学的検査 (非腫瘍性病変: 全動物)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	40	800	8000	0	40	800	8000
検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51
眼	網膜萎縮	7	8	7	8	7	7	6	9
ハーパー腺	炎症性細胞巣	4	6	1	1	10	2*	6	2*
大腿骨	過形成	26	19	16*	17	8	9	12	10
	関節症	34	28	28	39	8	2*	6	9
肝臓	造血	0	3	0	2	5	5	2	2
	炎症性細胞巣	43	48	47	45	41	43	43	46
	肝細胞空胞化	9	9	13	8	18	20	15	16
	巣状壊死	15	7*	14	17	13	15	10	9
	単細胞壊死	1	2	1	2	1	1	3	0
	好塩基性細胞巣	7	4	8	10	1	0	0	0
脾臓	萎縮	2	9*	2	2	1	1	3	1
	造血	21	19	24	22	21	22	16	21
	リンパ肥大	2	7	9*	5	8	17*	9	8
副腎	髄質肥大	5	4	2	8	0	2	1	0
	被膜下細胞巣	20	21	18	23	44	46	47	48
	好酸性細胞巣	7	10	7	12	2	3	2	1
腎臓	嚢胞	10	16	16	20*	5	9	4	3
	アミロイド	7	4	7	3	5	4	1	0*
	動脈炎	4	4	5	7	1	0	0	0
	炎症性細胞巣	7	8	6	6	7	8	6	4
	巣状腎症	30	39*	35	29	27	26	32	27
	水腎症	3	3	2	2	1	1	1	0
	皮質無機質化	15	15	22	11	3	0	0	0
	乳頭の石灰化	22	24	16	20	17	8*	12	9
精巣	管萎縮	23	24	15	15	--	--	--	--
	間質細胞過形成	5	3	3	3	--	--	--	--
卵巣	嚢胞	--	--	--	--	44	44	47	47
精囊	精囊腺炎	6	3	6	3	--	--	--	--
	拡張	16	17	14	15	--	--	--	--
膀胱	拡張	8	5	4	5	1	2	1	0
	炎症性細胞巣	15	6*	12	17	20	25	17	24
前立腺	前立腺炎	7	6	6	13	--	--	--	--
子宮	嚢胞/子宮内膜過形成	--	--	--	--	39	37	41	42
子宮	腺筋症	--	--	--	--	8	13	14	7
唾液腺	炎症性細胞巣	4	4	3	4	12	7	7	4*
胸腺	リンパ肥大	10	7	13	16	25	36*	22	34
	萎縮	6	3	5	5	2	0	1	2
	動脈炎	2	4	0	2	4	1	4	1
肺	炎症性細胞巣	42	48	46	48	44	47	45	47
	末期うっ血	4	7	3	2	0	5	1	1
	泡状組織球	3	2	1	1	3	2	3	3
	細気管支肺胞過形成	4	4	2	3	3	3	2	0
心臓	変性線維症	11	13	7	16	2	0	0	0
甲状腺	嚢胞性濾胞	22	22	25	29	15	15	19	30**
脳	無機化	5	4	14*	8	15	14	9	11
涙腺	炎症性細胞巣	27	36	27	32	26	32	31	35

*: p<0.05, **: p<0.01 (Fisher 直接確率法、申請者実施 (全動物のみ))

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

9-2. 腫瘍性病変 (表 9)

投与の影響と考えられる腫瘍性病変の増加は認められなかった。

(申請者による考察：800ppm 群雄の肺の細気管支腫瘍が対照群に比べ統計学的有意に増加したが8000ppm 群では同様の変化が認められず投与の影響とは考えられなかった。)

表 9a. 病理組織学的検査 [腫瘍性病変：死亡・切迫殺動物]

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	40	800	8000	0	40	800	8000
検査動物数		20	17	13	14	13	9	15	6
ハーダー腺	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	1
	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚・皮下	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	1	0
	組織球肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	1
乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	癌(M)	0	0	0	0	3	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫(B)	2	1	2	2	0	0	0	0
	肝細胞癌(M)	1	0	0	1	0	0	0	0
脾臓	脾島細胞腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
副腎	褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣上体	組織球腫(B)	1	0	0	0	--	--	--	--
子宮	血管腫(B)	--	--	--	--	1	0	1	0
	平滑筋腫(B)	--	--	--	--	0	0	2	0
	癌(M)	--	--	--	--	0	0	1	0
	組織球肉腫(M)	--	--	--	--	0	0	0	1
肺	細気管支腺腫(B)	0	1	1	1	1	0	1	0
	細気管支癌(M)	0	0	1	0	0	0	1	0
舌	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ組織	リンパ球性リンパ腫(M)	1	1	2	0	1	2	1	0
	混合型リンパ腫(M)	3	0	3	2	1	2	3	1
	リンパ腫(M)	1	0	1	0	1	1	1	0
	顆粒球性白血病(M)	1	0	0	0	0	0	1	0
	白血病(M)	1	0	1	1	0	0	0	0
頭蓋腔	骨腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
骨	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1

(B)：良性腫瘍、(M)：悪性腫瘍、統計学的有意差なし (Peto 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 9b. 病理組織学的検査 (腫瘍性病変: 最終屠殺動物)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	40	800	8000	0	40	800	8000
検査動物数		31	34	38	37	38	42	36	45
ハーダー腺	腺腫(B)	3	3	5	5	2	1	0	1
皮膚・皮下	リンパ腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	基底細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺	癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	1
大腿骨	血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫(B)	14	12	12	14	0	0	0	0
	肝細胞癌(M)	3	1	0	0	0	0	0	0
脾臓	脾島細胞腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0
腸間膜リンパ	血管腫(B)	0	1	0	0	0	1	0	1
胃	肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
盲腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎	皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	被膜下細胞腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣上体	組織球腫(B)	0	0	1	0	--	--	--	--
卵巣	嚢胞腺腫(B)	--	--	--	--	0	1	0	0
卵管	嚢胞腺腫(B)	--	--	--	--	0	0	0	1
子宮	血管腫(B)	--	--	--	--	0	1	1	0
	平滑筋腫(B)	--	--	--	--	1	0	1	1
	ポリープ(B)	--	--	--	--	1	1	2	0
	血管肉腫(M)	--	--	--	--	1	0	0	0
	組織球肉腫(M)	--	--	--	--	0	1	2	1
胸腺	胸腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
肺	細気管支腺腫(B)	5	9	12	6	9	4	3	1
	細気管支癌(M)	2	0	2	0	1	1	0	2
リンパ組織	リンパ球性リンパ腫(M)	0	0	0	0	2	1	0	0
	混合型リンパ腫(M)	3	1	0	2	4	0	1	2
	組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
尾	神経繊維腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
頭骸腔	骨腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
骨	骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍、統計学的有意差なし (Peto 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 9c. 病理組織学的検査 (腫瘍性病変: 全動物)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	40	800	8000	0	40	800	8000
検査動物数		51	51	51	51	51	51	51	51
ハーダー腺	腺腫(B)	3	4	5	5	2	1	0	2
皮膚・皮下	リンパ腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	血管腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	基底細胞腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	1	0
	組織球肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肉腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	1
乳腺	腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	癌(M)	0	0	0	0	3	1	0	1
大腿骨	血管肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫(B)	16	13	14	16	0	0	0	0
	肝細胞癌(M)	4	1	0	1	0	0	0	0
脾臓	脾島細胞腫(B)	0	0	1	0	1	1	0	0
腸間膜リンパ	血管腫(B)	0	1	0	0	0	1	0	1
胃	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
盲腸	平滑筋腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
副腎	皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	被膜下細胞腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0
精巣上体	組織球腫(B)	1	0	1	0	--	--	--	--
卵巣	嚢胞腺腫(B)	--	--	--	--	0	1	0	0
卵管	嚢胞腺腫(B)	--	--	--	--	0	0	0	1
子宮	血管腫(B)	--	--	--	--	1	1	2	0
	平滑筋腫(B)	--	--	--	--	1	0	3	1
	ポリープ(B)	--	--	--	--	1	1	2	0
	血管肉腫(M)	--	--	--	--	1	0	0	0
	組織球肉腫(M)	--	--	--	--	0	1	2	2
	癌(M)	--	--	--	--	0	0	1	0
胸腺	胸腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
肺	細気管支腺腫(B)	5	10	13*	7	10	4	4	1
	細気管支癌(M)	2	0	3	0	1	1	1	2
舌	扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
リンパ組織	リンパ球性リンパ腫(M)	1	1	2	0	3	3	1	0
	混合型リンパ腫(M)	6	1*	3	4	5	2	4	3
	リンパ腫(M)	1	0	1	0	1	1	1	0
	顆粒球性白血病(M)	1	0	0	0	0	0	1	0
	白血病(M)	1	0	1	1	0	0	0	0
	組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	1	0
尾	神経繊維鞘腫(B)	0	0	0	1	0	0	0	0
頭骸腔	骨腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	骨腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	骨肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍 *; p<0.05 (Peto 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。

これらの結果から、本試験における無毒性量は雌雄とも 8000ppm (雄 1115mg/kg/日、雌 1358mg/kg/日)であると判断される。また、催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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年間反復経口投与試験

(毒性資料 13)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999年

供試動物： ビーグル大雌雄、1群雌雄各4匹
試験開始時約8ヵ月齢、体重 雄8.1～12.6kg、雌7.6～11.6kg

投与期間： 52週間

投与方法： 検体を0(対照群)、5、100、1000mg/kg/日となるように、0.5% (投与18週まで) および1.0% (投与18週以降) メチルセルロース蒸留水混液に懸濁し、1群雌雄各4匹に52週間投与した。
投与容量は5mL/kg体重とした。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果

1. 一般状態の観察および死亡率

すべての動物について、一般状態の観察、行動の変化および死亡の有無を毎日観察した。
また、投与開始前と終了時に直腸温の測定を含む詳細な観察を行った。

1000mg/kg群の雌に、特に投与後1週間ベージュ色の便が認められた。試験期間を通じて、雌雄共にベージュ色の嘔吐物が散見された。これらの変化は検体の色によるものと考えられた。

試験期間中、検体に関連した一般状態の変化および途中死亡例はみられなかった。

また、投与終了時に実施した詳細な観察および直腸温の測定においても、投与に起因した変化は認められなかった。

2. 体重 (図1)

体重は、投与開始時および投与期間中は1週間毎に測定した。

いずれの投与群とも動物の体重に対照群と有意差は認められず、検体投与に関連した変動はみられなかった。

(申請者による考察：中用量群雄で週ごとの増体重(99週および127週)が対照群に比べ統計学的有意に増加したが、用量との関連がなく、試験期間を通じて体重に対する投与の影響もみられていないため一時的な変動と考えられた。)

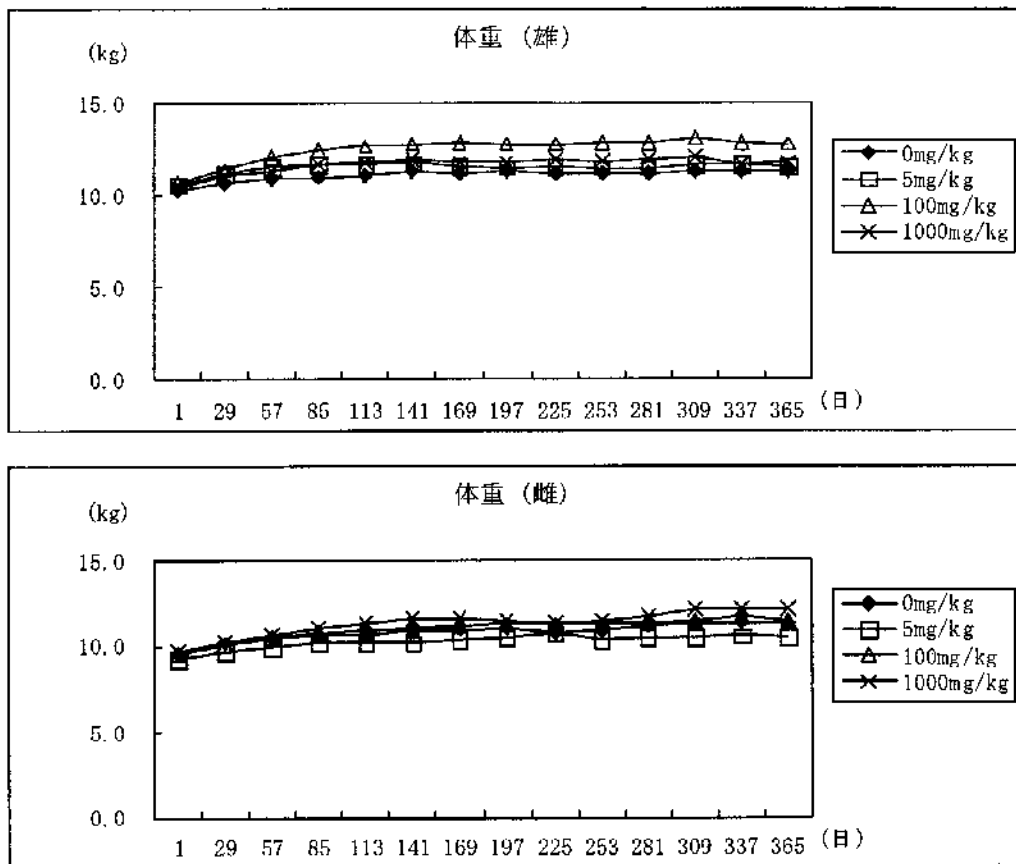


図1. 体重曲線 (雄・雌)

3. 摂餌量および食餌効率

投与期間中、動物に投与後約 1.5 時間から 3 時間まで 400g/日給餌し、その摂餌量を測定した。、群当りの食餌効率も算出した。

摂餌量、食餌効率とも検体投与に関連した影響は認められなかった。

4. 眼科学的検査

眼科学的検査は、投与開始前に全動物、投与終了時 (52 週目) に対照群と高用量群の全動物について両眼に 1.0% Mydriacyl を点眼した後、間接検眼鏡で行った。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

5. 臨床検査 (表 1, 2)

血液学および血液生化学的検査用の血液は、投与開始 15 日および 4 日前と投与 3 カ月目、6 カ月目および終了時 (12 カ月目) に、各動物の頸静脈から採取した。

尿の試料は、投与 3 カ月目と 6 カ月目にカテーテルを用い採取し、12 カ月日 (剖検時) に膀胱から直接採取した。

5-1. 血液学的検査 (表 1)

検査は、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、ヘモグロビン量(HB)、ヘマトクリット値(HCT)、血小板数(PLT)、好中球(NEUT)、リンパ球(LYMP)、単球(MONO)、好酸球(EOS)、好塩基球(BASO)、非染

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

色性巨大細胞(LUC)、網状赤血球数(RET)、プロトロンビン時間(PT)、活性トロンボプラスチン時間(APTT)、赤血球沈降速度(ESR)について行った。また、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)を算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示した。

表 1. 血液学的検査

	性	雄			雌		
		用量(mg/kg/日)	5	100	1000	5	100
PLT	-15日	↓77	(93)	(83)		(107)	(107)
	-4日	(87)	(99)	↓78			(113)
	3ヶ月	↓79		↓70			↑126
	6ヶ月	↓80		↓71			
	12ヶ月	↓68	↓74	↓66		↑115	↑125
MCHC	-15日		(102)				
	-4日	↑102	↑102				
	6ヶ月		↑102				
RETC	-15日				↑142	(126)	
	-4日					(116)	
	3ヶ月					↑164	
LYMP	-15日				↓70	(72)	↓61
	-4日				↓66	↓68	↓61
	3ヶ月					↓72	
	6ヶ月				↓71	↓71	↓76
	12ヶ月				↓73	↓73	↓75
MONO	-15日			(111)			
	3ヶ月	↓64	↓55	↓73			
	6ヶ月			↑129			
	12ヶ月			↑175			
APTT	-4日	(119)	106	106			
	3ヶ月	↑111	100	100			
	12ヶ月	↑117	94	106			

↑↓:p<0.05、↑↓:p<0.01、↑↓:p<0.001 (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test)

数値は対照群値に対する変動率% () 内の数値は参考値

投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

(申請者による考察：対照群に比べ統計学的に有意な変動が散見されたが、いずれも用量との関連性がない、投与前の測定時に同様の変化が認められている等の理由により投与の影響とは考えられなかった。また、全投与群雄の3ヶ月目 MONO の値が対照群に比べ低値を示した (1.1-0.7-0.6-0.8 10⁹/L (0.5-100-1000mg/kg/L)) が、いずれも背景対照値 (0.01~1.09 10⁹/L) の範囲内であり、対照群の動物が高値を示したことによる変動と考えられた。)

5-2. 血液生化学的検査 (表2)

検査は、総蛋白(PROT)、アルブミン(ALB)、総グロブリン(GLOB)、A/G 比(A/G)、カルシウム(CA)、リン(PO₄)、ナトリウム(NA)、カリウム(K)、塩素(CL)、尿素(UREA)、クレアチニン(CREAT)、グルコース(GLUC)、コレステロール(CHOL)、総ビリルビン(TBIL)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリホスファターゼ(AP)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(GGT)、クレアチンキナーゼ(CPK)について行った。

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

統計学的に有意差の認められた項目を以下に示した。

表2. 血液生化学的検査

性	用量(mg/kg/日)	雄			雌		
		5	100	1000	5	100	1000
TPRO	12ヶ月				↓91		
ALB	12ヶ月				↓91		
A/G	-15日			(91)			
	-4日			(91)			
	6ヶ月			↓83			
K	12ヶ月		↓89				
CA	-15日				(99)	↓96	
	12ヶ月				↓91	↓92	
CL	6ヶ月				↓97	↓98	↓97
	12ヶ月				↑103		
UREA	-15日		(112)				
	3ヶ月		↑126				
	6ヶ月				↑125	↑131	
CREAT	-15日	(114)					
	-4日	(113)					
	3ヶ月	↑115					
GLUC	-4日					↑112	↑114
	3ヶ月					↑109	↑107
CHOL	-15日			(127)			
	-4日			(119)			
	3ヶ月			↑148			
	6ヶ月			↑146			
	12ヶ月			↑129	↓63		
TBIL	-15日	(81)	(81)	(78)			
	-4日	(58)	(84)	(87)			
	3ヶ月	↓74	76	↓66			
	6ヶ月	↓71	↓74	↓68			
AST	-15日		(106)		↑124		
	-4日		(128)		(112)		
	3ヶ月				↑140	↑131	
	6ヶ月		↑131				
	12ヶ月			↓68	↑138		
CPK	-15日				↑130		
	3ヶ月				↑128		

↑↓: p < 0.05、↑↓: p < 0.01、↑↓: p < 0.001 (t test 又 Kruskal-Wallis Rank test)
 数値は対照群値に対する変動率(%) ()内の数値は参考値

投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

(申請者による考察: 対照群に比べ統計学的に有意な変動が散見されたが、いずれも用量との関連性がない、投与前の測定時に同様の変化が認められている等の理由により投与の影響とは考えられなかった。高用量群雄の12ヶ月日のASTが対照群に比べ統計学的に低値を示したが、このパラメータの低下の毒性学的意義は低いと考えられた。また、全投与群雌の6ヶ月日のCLの値が対照群に比べ低値を示した(112-109・110-109 mmol/L (0.5-100-1000mg/kg/日))が、いずれも背景対照値(107-119 mmol/L)の範囲内であり、対照群の動物が高値を示したことによる変動と考えられた。)

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

7.3. 尿検査

尿検査は、以下の項目について行った。

外観、pH、蛋白、グルコース、比重、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、細菌、赤血球、上皮細胞、リン酸塩結晶、尿酸塩結晶、円柱、白血球、精子、沈渣色調

1000 および 100mg/kg 群では、統計学的に有意差の認められた項目は認められなかった。5mg/kg 群の雄に、比重の軽度増加が認められたが、用量との関連性がなく、偶発的な影響と考えられた。

8. 臓器重量

投与終了時に全生存動物を屠殺し、脳、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、肺、副腎、精巣、卵巣、甲状腺（上皮小体含む）、下垂体を摘出し、その重量を測定した。また対体重比を算出した。

100mg/kg 群の雄で心臓(125% : $p < 0.05$)および肺(113% : $p < 0.01$)の実重量にのみ有意な増加が認められた。この変動は、用量との関連性がなく、これらの臓器に肉眼的および病理組織学的な異常所見も認められていないことから、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

9. 肉眼的病理検査

投与終了時に全生存動物について、ペントバルビタールナトリウム静注後、瀉血により屠殺し、剖検を行った。

検体投与による影響は認められなかった。

10. 病理組織学的検査 (表 3)

投与終了時に全生存動物につき屠殺し、以下の臓器および組織について病理標本 (HE 染色) を作成した。また肝臓の凍結切片を作製し、脂肪の有無を検査した。

副腎、大動脈、大腿骨関節表面および骨幹断片、骨 (胸骨)、脳 (3 部位)、盲腸、結腸、十二指腸、横隔膜、精巣上体、眼、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、リンパ節 (下顎/腸間膜)、乳腺、食道、視神経、卵巣、輸卵管、脾臓、耳下腺、甲状腺 (上皮小体)、下垂体、前立腺、直腸、坐骨神経、骨格筋、皮膚、唾液腺 (下顎、舌下)、脊髄 (3 部位)、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、扁桃腺、気管、膀胱、子宮 (子宮角および子宮頸管)、臍、肉眼的な異常組織、全動物の骨髓塗沫標本 (第 7 胸肋)

認められた主な所見を以下に示した。

表 3. 病理組織学的所見

性別	雄				雌			
	0	5	100	1000	0	5	100	1000
投与量 (mg/kg/日)								
検査数	4	4	4	4	4	4	4	4
骨髓塗抹	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓								
肝細胞グリコーゲン含有	4	3	3	3	4	4	4	4
炎症巣	1	2	2	2	2	1	2	3
腎臓								
尿細管上皮内色素	3	4	4	4	4	4	4	4
皮質間質性炎症	2	1	0	2	2	3	0	2
脾臓								
うっ血	4	0*	2	2	1	0	2	1
鉄症結節	0	1	2	0	2	0	2	2
肺								
肺炎	0	0	2	1	1	1	1	2
血管周囲炎症性細胞浸潤	1	1	1	1	2	2	1	3

統計学的有意差なし (Fisher の直接確率法、申請者実施)

5mg/kg 雄群の脾臓のうっ血に有意差($p < 0.05$)が認められたが、用量相関性が認められなかったことから投与との関連はないものと考えられた。肝臓の肝細胞グリコーゲン含有、腎臓の尿細管上皮内色素、肺の炎症等が雌雄共に認められたが、その出現頻度に用量相関性が認められないことから、検体投与に関連した所見とは考えられなかった。

これらのことから、本試験における無毒性量は、雌雄ともに 1000mg/kg/日と判断される。

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

(10) 繁殖毒性および催奇形性

ラットを用いた2世代繁殖毒性試験

(毒性資料14)

[GLP対応]

報告書作成年：1999年

供試動物：Sprague Dawley Cr1:CD(SD)系ラット、1群雌雄各30匹

投与開始時 約6週齢、体重；雄166～234g、雌142～195g

投与期間：2世代（交配前70日間、交配期間、妊娠期間、哺育期間を通じ離乳時まで（F1世代の投与開始は離乳時より開始）

投与方法：検体を0（対照群）、100、1225および15000ppmの濃度で飼料に混入し上記の期間投与した。投与は交配前70日間、交配期間、妊娠期間、哺育期間を通じ離乳時まで実施した。（F1世代の投与開始は離乳時より開始。）

用量設定根拠；

交配、調整、観察、検査項目：概要を次表にまとめた。

表：試験の概要

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F0	育成(70日)		
	交配 (最大14日間)	雌雄1対1で交配。膈垢で受精が確認された日を妊娠0日とした。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 一般状態および生死の有無確認。 ・ 体重、摂餌量（交配期間中を除く）検査。 ・ 交配3週間より発情周期検査。
	妊娠		<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠0、4、7、10、14、20日目に体重、摂餌量測定。 ・ 交尾率、授精・受胎率計算
	出産		<ul style="list-style-type: none"> ・ 新生児の生死、性別、外表異常、体重
	哺育(3週)	哺育4日目に各同腹児数を雌雄各4匹に調整	<ul style="list-style-type: none"> ・ 哺育1、4、7、14および21日目に母動物体重および摂餌量測定。 ・ 出産児の生死、性別、一般状態、体重
	離乳 (出産21日目)	継代用の各群雌雄を無作為に選抜	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全同腹児離乳後（哺育21日目）、親動物を屠殺、剖検、臓器重量測定、鏡検。 ・ 次世代親に選抜されなかった児動物の剖検、臓器重量
	投与開始 (出産22日から) 育成(70日)		<ul style="list-style-type: none"> ・ F1親動物について膈開口、表皮分離観察。 ・ (その他、F0世代に準ずる)
F1	交配(2週)	(F0世代に準ずる)	(F0世代に準ずる)
	妊娠(3週) 出産		(F0世代に準ずる)
	哺育(3週)		(F0世代に準ずる)
F2	離乳		

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

検査項目および結果（結果概要を後頁の表に示す）

親動物：

死亡率および一般状態観察結果：1日2回（休日は1日1回）、ケージ内の動物を観察することにより、死亡、病的状態、行動の変化、難産または遅産の徴候、ならびに明白な毒性影響を記述した。

被験物質に関連した死亡または一般状態の変化は認められなかった。

体重および摂餌量：FO および F1 雄は試験期間を通じて毎週および最終屠殺前に、雌は交配の認められた日までは毎週および妊娠0、4、7、10、14ならびに20日目、哺育1、4、7、14ならびに21日目に記録した。但し、交配期間中は摂餌量の測定は実施しなかった。動物当りの1日摂餌量（g/動物/日）および体重当りの1日摂餌量（g/kg/日）を算出した。

投与に関連した異常は認められなかった。

FO 世代 15000ppm 群雄で3および4週目の体重ならびに2-3週の増体重が対照群に比べ統計学的有意に減少し、一方4-5週の増体重が増加した。（申請者注：原文では4-5週の増体重についても減少と記載されているが数値から増加の誤記と思われる）影響のみられた期間、これらの動物では自動給水装置の異常は確認できなかったものの、飲水が認められなかった。ケージに給水ボトルを取り付けたところ体重に対する影響は急速に回復した。従って、体重への影響は一時的であり、雌では同様の影響が見られなかったこともあわせ、この体重への影響は投与に関連した変化とは考えられなかった。

その他、体重、増体重および摂餌量で対照群に比べ統計学的に有意な差が散見されたが、いずれもその程度は僅かであり、また、一時的である、用量との関連性が見られないことから投与の影響とは考えられなかった。

検体摂取量：交配期間を除く試験期間を通じた平均検体摂取量は以下のとおりであった。

平均検体摂取量（mg/kg 体重/日）

性	雄			雌		
	用量(ppm)	100	1225	15000	100	1225
FO	6	75	957	9	110	1374
F ₁	7	88	1118	10	120	1486

発情周期：すべてのFO世代およびF₁世代の雌の発情周期を交配前の3週間、（膣垢を毎日調べることにより）検査した。さらに、最終屠殺直前にすべての雌について発情周期の段階を調べた。

発情周期に投与による影響は認められなかった。

交配：交配前の10週間の投与後、雌1匹と雄1匹を最高14日間連続して同居させることにより、交配を行った。交配期間中は、膣垢を毎朝採取し、精子および／または膣栓の有無を検査した。受精したことが判明した雌は、営巣ケージに移した。膣垢で受精が観察された日をその雌の妊娠0日目とした。14日間の交配期間終了時に受精が認められなかった雌はすべてを営巣ケージに移した。交配開始から交配が認められた日数および以下の交配に関する指標を計算した。

$$\text{雄(雌)交尾率(\%)} = \frac{\text{交配が確認された雄(雌)の数}}{\text{交配に用いた雄(雌)の数}} \times 100$$

$$\text{雌受胎率(\%)} = \frac{\text{妊娠した雌の数}}{\text{交配に用いた雌の数}} \times 100$$

$$\text{雄授精率(\%)} = \frac{\text{雌を妊娠させた雄の数}}{\text{交配に用いた雄の数}} \times 100$$

いずれの指標にも投与の影響は認められなかった。

出産：F0およびF1雌は自然分娩させ離乳時(哺育21日目)まで出産児を哺育させた。出産が予定される期間は毎日2回観察し、出産の開始ならびに終了、難産の兆候等を観察した。出産が完了した日(出産0日目)に新生児の性別、外表異常、死産および生存児数を記録した。

妊娠期間に投与の影響は認められなかった。また、難産の兆候は認められなかった。

同腹児データ：出産児は毎日2回、生死について観察し、毎日、腹ごとの生存児数を記録した。出産0から4日目(選抜前)に死亡した児動物はfresh dissection techniqueにより剖検し必要に応じて骨格検査を実施した。出産4日(選抜以降)から21日目までに死亡した児動物については詳細な剖検を実施した。出産4日目に各腹雌雄4匹となるように同腹児を無作為に選抜した。残りの児動物は安楽死させ廃棄した。生存児動物の異常行動は毎日観察し、さらに出産1、4、7、14および21日に詳細な身体検査、性別確認および体重測定を実施した。

以下の同腹児パラメータを計算した。

$$\text{平均腹当り生存児数\%} = \frac{\text{出産0日目における全生存児数}}{\text{出産0日目において生存児を有した腹数}}$$

$$\text{出産時から出産0または4日目(選抜前)までの生存率(\%)} = \frac{\sum(\text{出産0日または4日の生存児数} / \text{腹当り出産時数})}{\text{群あたり腹数}} \times 100$$

$$\text{他の観察期間毎の(腹ごとの)生存率(\%)} = \frac{\sum(\text{当該観察期間終了時における腹当り生存児数} / \text{当該観察期間開始時における腹当り生存児数})}{\text{群当り腹数}} \times 100$$

出産児の腹当りの生存児数、一般状態、性比、生存率、体重のいずれとも投与の影響は認められなかった。

F1児動物の15000ppm群の平均腹当り生存児数が対照群に比べわずかに増加したが、統計学的有意差はなく、F2世代で同様の変化がみとめられないため投与の影響とは考えられなかった。F2児動物の

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

1225ppm 群の平均体重が対照群に比べ統計学的有意に変動したが、15000ppm では同様の変化は認められず、投与の影響とは考えられなかった。

哺育および選抜：各腹毎に選抜された母動物および児動物は哺育 21 日目の離乳時まで同一のケージで飼育した。F0 母動物の出産時については離乳時に各群雌雄 30 匹の(F1)児動物を可能な限り個別の腹から無作為に選抜し F1 世代とし、出産 22 日目より検体を含む飼料を摂取させた。

性成熟指標：F1 動物について以下の性成熟に関する指標を測定した。

包皮分離：F1 雄動物について出産 40 日目以降包皮分離の有無を検査し、包皮分離が始めて認められた日およびその日の体重を個別別に記録した。

膣開口：F1 雌動物について出産 30 日目を以降、膣開口について検査し、膣開口が初めに認められた日およびその日の体重を個別別に記録した。

いずれも投与の影響は認められなかった。

精子パラメータ：最終屠殺時に、F0 世代および F1 親世代のすべての雄について、左側精巣および精巣上体から精子を採取し、それぞれ、均質化抵抗性精子細胞数および精子増殖率を測定した。また、右側精巣上体尾部末端から採取した精子について、形態および運動性を評価した。

いずれのパラメータとも投与の影響は認められなかった。

剖検：

親動物：F0 親動物は F1 世代選抜後、F1 親動物は F2 児動物の離乳後、生存した全動物について剖検し、副腎、脳、精巣上体、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精囊ならびに凝固線、脾臓、精巣、胸腺、子宮（頸部および卵管を含む）の重量を測定した。また、高用量および対照群の雌雄各 10 匹について以下の臓器の病理組織学的検査を実施した。

副腎、脳、精巣上体、頸部、凝固線、腎臓、肝臓、卵巣、卵管、下垂体、前立腺、精囊、脾臓、精巣、胸腺、子宮、膣、輸精管、肉眼的異常部位

投与の影響は認められなかった。

児動物：F1 および F2 児動物の出産 21 日目に、次世代用に選抜した動物を除くすべての生存児動物を剖検した。また、腹当り雌雄各 1 匹について脳、脾臓および胸腺の重量を測定した。

投与の影響は認められなかった。

F2 児動物 15000ppm 群雄の胸腺比重量が対照群に比べ統計学的有意に減少したが、実重量には差がなく、F2 雌あるいは F1 児動物雌雄で同様の変化が見られなかったことから投与の影響とはみなさなかった。

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

以上の結果より、いずれの用量においても親動物および子動物に対する影響は認められず、本試験における無毒性量は15000ppm (F0 世代雄 957mg/kg/day、雌 1374mg/kg/day、F1 世代雄 1118mg/kg/day、雌 1486mg/kg/day) と判断された。繁殖性に対する影響は認められなかった。

表：結果概要（親動物）

世代		親：F0				親：F1				
投与量 (ppm)		0	100	1225	15000	0	100	1225	15000	
供試動物数	雄	30	30	30	30	30	30	30	30	
	雌	30	30	30	30	30	30	30	30	
死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	
妊娠雌数	雌	25	24	27	28	25	29	22	27	
出産雌数	雌	25	24	27	27	25	29	22	27	
生存児を出産した雌数	雌	25	24	27	27	25	29	22	27	
交尾が確認された動物数	雄	29	28	29	28	27	29	22	27	
	雌	28	28	29	28	27	30	27	28	
雌を妊娠させた雄数	雄	24	24	27	27	25	29	22	27	
雄交尾率(%) ^a	雄	97	93	97	93	90	100	90	93	
雌交尾率(%) ^a	雌	97	93	97	93	90	100	90	93	
雄授精率(%) ^a	雄	83	80	90	93	83	97	73	90	
雌受胎率(%) ^a	雌	83	80	90	93	83	97	73	90	
交尾までの日数 ^a		2.1	2.5	2.2	2.3	2.1	2.6	2.6	2.8	
一般状態 ^a		投与の影響なし				投与の影響なし				
体重 (g) ^b	雄 (交配前～剖検)	3週目	386	378	382	358**	-	-	-	-
		4週目	421	413	418	396**	-	-	-	-
	雌(交配前)	2週目	-	-	-	-	124	121	132	133*
	雌(妊娠期間)	4日目	-	-	-	-	317	323	323	343*
	雌(哺育期間)	21日目	-	-	-	-	355	356	364	378**
増体重 (g) ^b	雄 (交配前～剖検)	2-3週	47	45	46	22**	-	-	-	-
		4-5週	40	40	40	50*	-	-	-	-
		10-11週	-8	-5	-1*	-5	-	-	-	-
		17-18週	7	11*	9	12**	-	-	-	-
		19-20週	-	-	-	-	4	6	8	10*
		21-22週	-	-	-	-	10	8	7	2*
	雌(交配前)	1-2週	-	-	-	-	42	41	45	46*
	雌 (妊娠期間)	0-4日	-	-	-	-	6	20*	17	25**
4-7日		-	-	-	-	21	9**	13	10*	

*: p<0.05, **: p<0.01, a: Chi-square test with Yates' correction factor, b: ANOVA + Dunnet's test

c: Kruskal-Wallis test + Mann-Whitney U test, d: Kolmogorov-Smirnov test,

e: Fisher test (申請者実施)

親動物 (続き)

世代			親 : F0				親 : F1			
投与量 (ppm)			0	100	1225	15000	0	100	1225	15000
摂餌量 g (日/4週/5匹)	雄 (交配前~剖検)	1-2週	29	28*	29	30	18	17	18	20*
		2-3週	-	-	-	-	23	23	23	25**
		7-8週	-	-	-	-	31	31	32	33*
		8-9週	-	-	-	-	32	32	32	34*
		9-10週	29	29	30	31*	-	-	-	-
	雌 (交配前)	1-2週	-	-	-	-	16	16	17*	17*
		2-3週	-	-	-	-	18	18	19	20**
		5-6週	-	-	-	-	21	21	22	23*
		3-4週	72	73	75	79**	-	-	-	-
		4-5週	67	67	67	73**	-	-	-	-
摂餌量 g (日/5週/5匹)	雄 (交配前~剖検)	5-6週	61	62	62	66**	-	-	-	-
		6-7週	59	58	59	61*	-	-	-	-
		7-8週	-	-	-	-	70	70	72	75**
		8-9週	55	55	56	58**	66	67	68	70**
		9-10週	52	52	53	56**	61	62	62	64*
		10-11週	49	50	50	53**	-	-	-	-
		13-14週	49	49	49	51*	-	-	-	-
		15-16週	46	47	46	49*	-	-	-	-
		17-18週	45	46	46	49**	47	49	48	50*
		18-19週	43	44	43	46**	46	47	46	49*
	19-20週	-	-	-	-	46	46	42	48**	
	雌(妊娠期間)	0-4日	-	-	-	-	55	64	60	68**
		雌 (哺育期間)	14-21日	-	-	-	-	67	69	71
	1-21日		-	-	-	-	56	57	58	60**
妊娠期間(日) ^b			21.8	21.8	21.8	21.7	21.6	21.7	21.9	21.6
精巣精子数 ^b			87.7	75.2	82.8	82.1	86.9	88.9	85.5	91.8
精巣上体精子数 ^b			498	448	472	492	483	450	480	435
精子増殖率 ^b			14.4	12.3	13.6	13.5	14.3	14.6	14	15
運動性精子率(%) ^c			87.8	88.4	83.9	87.4	72.6	70.3	67.8	67.1
正常形態精子率(%) ^c			99.2	99.4	99.3	99.5	99.3	99	99	99
臓器重量 ^b			投与の影響なし				投与の影響なし			
肉眼的病理所見 ^d			投与の影響なし				投与の影響なし			
病理組織学的所見 ^d			投与の影響なし				投与の影響なし			

*: p<0.05, **: p<0.01, a : Chi-square test with Yates' correction factor, b : ANOVA + Dunnett's test

c : Kruskal-Wallis test + Mann-Whitney U test, d : Kolmogorov-Smirnov test,

e : Fisher test (申請者実施)

児動物

世代			児：F1				児：F2			
投与量 (ppm)			0	100	1225	15000	0	100	1225	15000
出産児数 ^a			14.5	15.1	15.6	16.3	14.4	15.1	14.1	15.3
性比 (雄%) ^a			54.2	53.3	52.4	48.7	48.5	48.1	51	48.8
腹当り平均出産児数 ^a			14.3	14.9	15.4	16.1	14.3	15	13.9	15.2
生存率 ^a (%)	出産0日	出産児数に対する%	98.7	98.3	97.1	98.7	99	99.5	97.9	99.6
	出産4日 (選抜前)		97.7	97.5	94.3	98.5	95.2	98.7	96.7	98.2
	出産4日 (選抜後)-21日		99.5	99.5	100	99.1	97.5	99.6	100	99.5
出産児臨床所見 ^c			投与の影響なし				投与の影響なし			
出産児体重 ^b	雄	1日目	7.2	7.1	7.1	7.1	7.1	7.2	7.6	7.1
		4日目	10.3	10	10	10.3	10.6	10.5	11.4	10.6
		7日目	16.6	16.7	16.3	16.9	16.9	16.9	18	17
		14日目	34.5	34.9	33.9	35.3	35.3	34.7	36.9	35.9
		21日目	55	55.5	55.2	56.3	54	55.1	58.6	55.3
	雌	1日目	6.8	6.8	6.6	6.8	6.7	6.8	7.2*	6.7
		4日目	9.8	9.5	9.4	9.6	9.9	9.9	10.8	9.9
		7日目	9.8	9.5	9.4	9.6	15.7	15.8	17	16
		14日目	33.4	33.4	32.6	34	34.4	33.2	35.2	34.8
		21日目	52.1	53	52.7	53.4	52.3	52.7	55.4	53.1
剖検所見 ^c	途中死亡動物		投与の影響なし				投与の影響なし			
	計画殺動物		投与の影響なし				投与の影響なし			
臓器重量 ^b	雄 胸腺	比重量	投与の影響なし				0.463	0.418	0.413	0.407*
包皮分離日齢 ^b		雄	43.7	43.8	44.4	44.5	該当なし			
膻開口日齢 ^b		雌	32.9	33.1	33.3	33.3	該当なし			

*: p<0.05, **: p<0.01, a: Chi-square test with Yates' correction factor, b: ANOVA + Dunnet's test

c: Kruskal-Wallis test + Mann-Whitney U test, d: Kolmogorov-Smirnov test,

e: Fisher test (申請者実施)

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

ラットを用いた催奇形性試験

(毒性資料 15)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

試験動物：Wistar 系ラット雌(Hoe: WISKf (SPF71)) (投与開始時、約 8～10 週齢)、
1 群 23 匹

投与期間：10 日間 (妊娠 6～15 日)

投与方法：検体は 1%メチルセルロース液に懸濁し、動物に 5ml/kg の容量で 0(対照群)、5、71、1000mg/kg
の投与量を、妊娠 6 日目から 15 日目までの 10 日間毎日 1 回経口投与した。母動物は、妊娠 20
日に帝王切開し、胎児を観察した。

交配および妊娠 0 日；

未経産の雌 1 匹を雄 1 匹で交配し、膣スミアに精子が確認された日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物；一般状態の観察は、全動物について毎日数回行った。

体重 (妊娠 0、3、6、9、13、16、18、20 日) および摂餌量 (妊娠 0～3、3～6、6～9、9～13、
13～16、16～18、18～20 日) は定期的に測定した。

帝王切開時 (妊娠 20 日) には、着床数、黄体数、子宮重量、生存胎児数、外表および内臓 (胸
腔・腹腔) 等について検査した。

生存胎児；摘出時に性別、体重、体長、外表異常の有無を観察した。その後同腹児の約 1/2 の胎児につ
いて、骨格標本を作製し骨格異常の有無を検査した。残りの胎児については内臓異常の有無を
検査した。

試験結果：

概要を表にまとめた。

1. 母動物に対する所見(表 1)

1) 一般状態の観察

母動物の一般状態の観察において、いずれの用量においても検体の投与に起因する変化は認められなかった。

対照群の1例(妊娠 18、19 日目)に自発運動の低下、立毛、傾眠等が認められたことから、切迫増殖した。また 1000mg/kg 群の1例に軽度の角膜混濁と眼球腫大が認められた。これらは、いずれも自然発生的な所見と考えられ、検体の投与に起因するものではないと判断した。

2) 体重および摂餌量

体重および摂餌量に検体の投与に起因する変動は認められなかった。

食餌効率において、1000mg/kg 群で妊娠 6~9 日および 13~16 日に一時的に僅かに高値が認められたが、母動物の体重には影響がみられず、胎児の体重にも有意な影響は認められなかったことから、この所見は偶発的な変動であると考えられた。

3) 剖検

母動物の剖検において、検体の投与に起因する所見は観察されなかった。

子宮重量はいずれの投与群とも同程度であり、有意な差は認められなかった。

4) 帝王切開時の所見

未妊娠の動物数は、対照群 1 例、5mg/kg 群 1 例、71mg/kg 群 2 例であったが、最高投与の 1000mg/kg 群は全例妊娠した。

黄体数、着床数、着床前および着床後胚死亡率に有意な差は認められず、検体の投与に起因する所見は観察されなかった。

2. 胎児に対する所見(表 2)

生存胎児数、性比および胎盤重量に对照群と投与群との間に有意な差は認められなかった。

(申請者による考察：1000mg/kg 群(雌雄および合計)の胎児体重および体長および 5mg/kg 群の雌胎児の体長が統計学的に有意な高値を示した。これらの変化は各群の腹毎の生存胎児数の偶発的な変動(有意差なし)との関連が考えられるが、対照群との差は僅かであり他に早熟な発育傾向を示す変化が認められなかったことから、偶発的なものであり、検体に起因したものではないと考えられた。)

1) 外表検査

胎児の発育遅延、胸腔・腹腔の血液、腎盂拡張などが観察されたが、いずれも用量相関性は認められず、検体の投与との関連性はないと考えられた。

2) 内臓検査

心臓および腹腔に出血が観察されたが、いずれもそれらの出現頻度に統計学的な有意差は認められず、検体投与に起因する所見と考えられなかった。

3) 骨格検査

波状肋骨が、5mg/kg 群で対照群に比べ統計学的有意に増加した(19.7%)が、用量との関連性はなく背

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

景値の範囲内（0.7-22.9%）であり、検体投与との関連性はないと考えられた。前肢第5中手骨の末骨化の増加が71および1000mg/kg群で認められた（11.5%、12.7%）が、有意な差ではなく背景値の範囲内（0.8~62.8%）にあることから検体の投与との関連性はないと考えられた。

以上の結果から、最高投与量の1000mg/kg群まで、母動物および胎児に検体投与に起因する所見はみられなかった。

従って、本試験の母動物および胎児に対する無毒性量は、1000mg/kg/日であり、検体の催奇形性作用はなしと判断された。

表 1. 母動物検査の概要

投与群 (mg/kg)	0	5	71	1000
交配動物数	23	23	23	23
受胎動物数	23	23	23	23
妊娠動物数	22	22	21	23
一般状態の観察				
自発運動の低下等 (匹)	1	0	0	0
角膜混濁等 (匹)	0	0	0	1
死亡数 (切迫屠殺数)	1 (1)	0(0)	0(0)	0(0)
流産	0	1	0	0
体重 ^{a)}	影響なし			
摂餌量 ^{b)}	影響なし			
剖検所見 ^{c)}				
肝臓/退色 (匹)	0	1	0	0
腎臓/腫大 (匹)	1	0	1	0
脾臓/ゼラチン様 (匹)	1	0	1	0
腹腔/赤色様液体 (匹)	1	0	0	0
子宮/茶褐色液体充満 (匹)	0	1	0	2
子宮重量(g)	61.79	58.09	66.60	63.12
着床所見				
検査動物数	21	21	21	23
黄体数 ^{b)}	14.1	13.9	14.0	14.0
着床数 ^{b)}	13.0	11.9	13.5	12.2
着床前胚死亡率(%) ^{d)}	7.14	14.53	3.98	12.64
着床後胚死亡率(%) ^{d)}	7.15	8.20	5.19	2.77
生存胎児数 ^{b)}	12.1	11.0	12.7	11.9

a) t 検定、 b) 順位和検定、 c) Fisher's exact 検定、 d) Dennett's ノンパラメトリック検定(申請者実施):

*; p < 0.05 **; p < 0.01

表 2. 胎児検査の概要

投与群 (mg/kg)		0	5	71	1000	
胎 児	胎児数	255	232	267	273	
	雄の割合(%) ^{d)}	52.2	50.4	50.9	54.4	
	胎児体重(g) ^{e)}					
		雌雄計	3.4	3.5	3.5	3.6**
		雄	3.5	3.6	3.6	3.7*
		雌	3.3	3.5	3.5	3.5*
	体長(mm) ^{e)}	雌雄計	35.5	36.2	36.1	36.7*
		雄	36.1	36.7	36.7	37.1*
		雌	34.9	35.9*	35.5	36.3*
	胎盤重量(g) ^{e)}	雌雄計	0.46	0.47	0.43	0.44
		雄	0.46	0.47	0.43	0.44
		雌	0.45	0.47	0.43	0.44
	外表異常 ^{o)}					
	検査胎児数	132	122	139	142	
	発育遅延	2	1	0	3	
	背部/血腫	0	0	0	1	
	胸腔/血液	0	1	0	0	
	腹腔/血液	1	1	0	0	
	腎臓/腎盂拡張	0	1	2	3	
	内臓異常 ^{o)}					
	検査胎児数	123	110	128	131	
	心膜/血液	0	1	1	3	
	腹腔/血液	5	4	4	2	
	骨格異常 ^{o)}					
	検査胎児数	132	122	139	142	
	1.奇形					
	波状肋骨	8(6.1%)	24(19.7%)**	8(5.8%)	8(5.6%)	
	2.化骨遅延					
	頭蓋骨未骨化	42	51	46	52	
	仙骨椎弓未骨化	2	1	0	3	
尾椎体未骨化	32	23	23	16		
胸骨分節未骨化	18	13	16	19		
前肢第5中手骨未骨化	9(6.8%)	8(6.6%)	16(11.5%)	18(12.7%)		
後肢第3趾骨未骨化	7	2	1	8		
3.変異						
第1腰椎肋骨	34	34	36	33		

a) t検定、 c) Fisher's exact 検定、 d) Dennett's ノンパラメトリック検定(申請者実施)、 e) Dennett's 検定(申請者実施)

*; p < 0.05 **; p < 0.01

(): 出現頻度

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

ウサギを用いた催奇形性試験

(毒性資料 16)

[GLP 対応]

報告書作成年：1997 年

供試動物：ヒマラヤウサギ雌(Chbb: HM(SPF) Kleinrusse)

投与開始時：約 5～10 ヶ月齢、1 群 15 匹

投与期間：13 日間 (妊娠 6～18 日)

投与方法：検体は 1%メチルセルローズ液に懸濁し、動物に 5ml/kg の容量で 0(対照群)、5、50、500mg/kg の投与量を、妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間毎日 1 回経口投与した。
母動物は、妊娠 29 日に帝王切開し、胎児を観察した。

交配および妊娠 0 日；

未経産の雌 1 匹を雄 1 匹で交配し、陰スメアに精子が確認された日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：

親動物；一般状態の観察は、全動物について毎日数回行った。

体重 (妊娠 0、3、6、8、10、13、16、19、23、26、29 日) および摂餌量 (妊娠 0～3、3～6、6～8、8～10、10～13、13～16、16～19、19～23、23～26、26～29 日) は定期的に測定した。

帝王切開時 (妊娠 29 日) には、着床数、黄体数、子宮重量、生存胎児数、外表および内臓 (胸腔・腹腔) 等について検査した。

生存胎児；摘出時に性別、体重、体長、外表異常を観察した。また吸収された胎児および胎盤重量の測定をした。生存胎児の生存性を調べるため、32°C、湿度 60%で哺育し、この間に死亡した胎児数を記録した。全ての胎児について、骨格および内臓検査を行った。

試験結果：

概要を表にまとめた。

1. 母動物に対する所見 (表 1)

1) 一般状態の観察

母動物の一般状態の観察において、500mg/kg 群の 6 匹に 10～12 日日、1 匹に 15～17 日目に 1～3 日間赤色尿が認められた。他の群では検体投与に起因する所見は認められなかった。死亡動物は全ての投与群において認められなかった。

2) 体重および摂餌量

妊娠 19 日目の全投与群体重が対照群に比べ統計学的有意に減少した。しかしながら、その程度は僅かであり、用量との関連性が認められず、5 および 50mg/kg 群については投与前から体重の低値または増体重の低下が認められたため投与の影響とは考えられなかった。一方、500mg/kg 群については摂餌量の減少も伴っていることから投与の影響と考えられた。

摂餌量では、500mg/kg 群で投与期間中減少の傾向が認められ、また 6～8、8～10、10～13 および 16～19 日目の相対摂餌量 (g/100g 体重) に統計学的に有意な低下 ($p < 0.05$) が認められたことから、検体投与に関連した影響が示唆された。他の投与群では対照群と同等の摂餌量の推移を示した。

3) 剖検

母動物の剖検において、検体の投与に起因する所見は観察されなかった。

4) 帝王切開時の所見

対照群および 500mg/kg 群の各 1 匹に着床痕のみが認められたが、この変化は使用したウサギの系統において通常認められる所見であり、対照群でも認められていることから投与の影響とは考えられなかった。黄体数、着床数、胚吸収率、生存胎児数に対照群と投与群の間に投与の影響は認められなかった。

(申請者による考察：投与群の着床前胚損失率および着床後胚損失率が対照群に比べ僅かに増加したが、統計学的有意差は認められず、その発生率 (着床前死亡率: 6.76～18.63%、着床後死亡率 4.93～10.39%) は、それぞれ背景値 (0～33%、0～13%) の範囲内であり、検体投与との関連性は認められなかった。子宮重量、生存胎児数については、各群とも有意な変動は認められず、検体投与に関連した影響はみられなかった。

2. 胎児に対する所見 (表 2)

胎児の観察では、死亡胎児が 500mg/kg 群で 4 例、50mg/kg 群と対照群で各 1 例観察された (0.07～0.29%) が、群間に有意な差は認められず、出現頻度は使用したウサギ系統の背景値 (0～13%) の範囲内であったことから、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

同腹あたりの、生存胎児数、性比、体長、胎盤重量に対照群と用量群との間に有意な差は認められず、検体投与に関連した影響はみられなかった。

帝王切開後の胎児の 24 時間生存率は、群間に有意な差は認められなかった。

1) 外表検査

投与の影響は認められなかった。50mg/kg 群で 2 例に水晶体無形成、対照群で 1 例に小眼球症がそれぞれみられたが、用量相関性がなく検体投与に関連する所見とは考えられなかった。

2) 内臓検査

投与の影響は認められなかった。

3) 骨格検査

投与の影響は認められなかった。500mg/kg 群で胸骨分節の骨化異常（融合、分離）および5mg/kg 群で胸骨分節未骨化の増加がそれぞれ有意に認められた（発生率：10.6%、39.4%）がいずれも背景対照値内（それぞれ、0～14.4%、17.4～86.7%）の変動であり、また胸骨分節未骨化については用量との関連性がみられないことから検体投与との関連性はないと考えられた。

以上の結果から、最高用量の500mg/kg 群で、母動物での赤色尿の観察、体重増加抑制および摂餌量の軽度減少が認められた。胎児に検体投与に起因する所見はみられなかった。

50 および5mg/kg 群では、母動物および胎児に検体投与に関連する所見はみられなかった。

従って、本試験の母動物に対する無毒性量は、50mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は、500mg/kg/日であり、検体の催奇形性作用はなしと判断された。

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. 母動物検査の概要

投与群 (mg/kg)	0	5	50	500
交配動物数	15	15	15	15
受胎動物数	15	15	15	15
妊娠動物数	15	15	15	15
一般状態の観察				
赤色様尿 (匹)	0	0	0	7
死亡数	0	0	0	0
流産	1	0	0	1
体重(g) ^{a)}				
妊娠 19 日	2746	2637*	2732*	2695*
(対照群に対する比:%)	(100)	(96)	(99)	(98)
相対摂餌量(g/100g 体重) ^{b)}				
妊娠 6~8 日	3.2(10)	2.7(84)	3.1(99)	2.6(81)*
妊娠 8-10 日	2.8(100)	2.7(96)	2.7(96)	2.4(86)*
妊娠 10-13 日	2.9(100)	2.7(93)	2.9(100)	2.2(76)*
妊娠 16-19 日	2.9(100)	3.0(97)	2.7(93)	1.7(59)*
(対照群に対する比:%)				
剖検所見				
膈/接合部欠落 (匹)	1	0	0	0
卵巣/黒色卵胞 (匹)	1	0	0	0
子宮重量(g) ^{a)}	416.0	351.4	376.6	363.0
着床所見 ^{b)}				
検査動物数	14	15	15	14
黄体数	8.9	7.9	8.7	9.1
着床数	8.4	6.6	7.3	7.4
着床前胚損失率(%)	6.76	18.63	17.42	18.05
着床後胚損失率(%)	6.54	5.05	4.93	10.39
生存胎児数	7.8	6.3	6.9	6.7

a) t 検定、 b) 順位和検定、空欄：異常なし、*：p < 0.05

表2. 胎児検査の概要

投与群 (mg/kg)		0	5	50	500
胎 児	胎児数	109	94	104	94
	死亡胎児数	1	0	1	4
	雄の割合(%)	63.3	52.1	59.6	48.9
	胎児体重(g) ^{a)}	39.6	41.2	40.1	39.8
	体長(mm) ^{a)}	98.6	99.2	98.2	98.2
	胎盤重量(g) ^{a)}	4.60	4.73	4.70	4.55
	24時間生存率(%)	97.1	100.0	99.2	96.9
	外表異常 ^{b)}				
	検査胎児数	109	94	104	94
	小眼球症	1	0	0	0
	水晶体無形成	0	0	2	0
	内臓異常 ^{b)}				
	検査胎児数	109	94	104	94
	胃/液状等で拡張	5	4	4	8
	腹腔血液	1	4	3	5
	腎臓位置異常	5	4	6	2
	骨格異常 ^{b)}	109	94	104	94
	検査胎児数				
	頭頂骨分裂	2	3	0	0
	前頭骨過剰	4	1	1	4
	頭頂骨穿孔	6	5	1	7
	1.化骨遅延				
	尾椎体未骨化	28	18	17	18
	胸骨分節未骨化	26(23.9%)	↑ 37(39.4%)	35(33.7%)	28(29.8%)
	胸骨分節/融合・分離	4(3.7%)	7(7.4%)	9(8.7%)	↑ 10(10.6%)
	2.変異				
	第7頸椎肋骨	9	10	7	8
第13胸椎肋骨	0	1	0	1	

a) t検定、 c) Fisher's exact 検定、空欄：異常なし、↑↓; p < 0.05

(): 出現頻度