

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

VIII. 毒性

〈毒性試験一覧表〉

1. 原体

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁		
1	急性毒性 14日観察	ラット	♂♀10	経口	♂ 1,000 3,000 5,000	♂ >5,000 ♀ 3,520	(1982)	毒-8		
♀ 1,347 1,751 2,246 2,959 3,846 5,000 6,500										
2				経皮	♂♀ 1,000 3,000 5,000	♂♀>5,000				毒-9
4		マウス	♂♀10	経口	♂♀ 1,000 3,000 5,000	♂♀>5,000				毒-10
5					経皮	♂♀ 1,000 3,000 5,000			♂♀>5,000	
7 [GLP]		ラット	♂♀ 5	吸入	♂♀ 1,500 mg/m ³	♂♀>1,500 mg/m ³ 4時間暴露	(1986)	毒-12		
12	眼刺激性 14日観察	ウサギ	♀ 9	点眼	♀ 100mg/匹	軽微な刺激性あり	(1982)	毒-13		
13	皮膚刺激性 14日観察	ウサギ	♀ 6	塗布	♀ 500mg/匹	刺激性なし		毒-15		
16 [GLP]	皮膚感作性 3週間	モット	♂ 20	皮内及び塗布	♂ 1%(皮内) 25%(塗布)	皮膚感作性なし	(1986)	毒-16		
44 (省略)	急性神経毒性	急性毒性試験等の結果等から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。							毒-17	
(省略)	急性遅発性神経毒性	遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。							毒-18	
18	亜急性毒性 3ヶ月	ラット	♂♀15	経口	0, 50, 250 1,250, 6,250 ppm ♂ 0, 3.57 17.87, 90.7 426.0 ♀ 0, 3.99 19.92, 99.5 493.5	♂♀ 50ppm ♂ 3.57 ♀ 3.99	(1984)	毒-19		

* 下線を引いた試験成績については残留農薬安全性評価委員会で評価済み

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。

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
19	<u>亜慢性毒性</u> 13 週間	マウス	♂♀ 20	経口	0, 100, 500 2,500 ppm	♂♀ 100ppm	(1983)	毒・25	
					♂ 0, 16.4 84.2, 439 ♀ 0, 22.2 113.8, 582	♂ 16.4 ♀ 22.2			
46	<u>亜急性毒性</u> 28 日間	イヌ	♂♀ 1	経口	♂♀ 0, 125, 250, 500, 1000	125	(2000)	毒・29	
45 (省略)	反復経口投 与神経毒性	反復経口投与毒性試験等の結果から神経毒性を有するおそれがないと認められることから試験省略。							毒・32
(省略)	28 日間遅発 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
20	<u>慢性毒性/ 発がん性</u> 106 週間	ラット	♂♀ 80	経口	0, 3, 17, 90 500 ppm	♂♀ 17ppm	(1983)	毒・34	
					♂ 0, 0.11 0.62, 3.22 18.34 ♀ 0, 0.15 0.86, 4.53 25.66	♂ 0.62 ♀ 0.86 催腫瘍性 なし			
21	<u>慢性毒性/ 発がん性</u> 24 ヶ月	マウス	♂♀ 70	経口	0, 5, 50 500 ppm		(1986)	毒・53	
43 [GLP]	<u>慢性毒性</u> 12 ヶ月	イヌ	♂♀ 4	経口	♂♀ 0, 2, 20, 200	♂ 20 ♀ 2	(2001)	毒・66	

* 下線を引いた試験成績については残留農薬安全性評価委員会で評価済み

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。

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無作用量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
22 [GLP]	繁殖性 64週間	ラット	♂♀30	経口	0, 7.5, 75 750 ppm ♂ 0, 0.62 5.99, 61.2 ♀ 0, 0.70 6.91, 73.0	繁殖毒性 ♂ 5.99 ♀ 6.91 一般毒性 ♂ 0.62 ♀ 0.70	(1986)	毒・74
23 [GLP]	催奇形性 妊娠 6~15日	ラット	♀ 20	経口	♀ 0, 4, 16 64	催奇形性 なし 一般毒性 親 4 児 16	(1986)	毒・81
24 [GLP]	催奇形性 妊娠 6~19日	ウサギ	♀ 20	経口	♀ 0, 12, 60 300	催奇形性 なし 一般毒性 親 300 児 60		毒・84
変異原性 (No.25~28)								
25 [GLP]	復帰変異	サルモネラ菌及び大腸菌	—	—	206, 413, 825, 1,650 3,300, 6,600 μ g/plate	陰性	(1986)	毒・87
26 [GLP]	染色体異常	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞	—	—	41.3, 82.5, 165 330 μ g/ml	代謝非活性化法で倍数性細胞を低頻度で誘起		毒・89
27 [GLP]	DNA修復	枯草菌	—	—	S9+: 206, 413, 825, 1,650, 3,300 S9-: 103, 206, 413, 825, 1,650 μ g/disk	陰性	(1985)	毒・91
28 [GLP]	小核試験	マウス	♂♀ 5	経口	120, 600 3,000	陰性	(1989)	毒・92
32	一般薬理 中枢神経 自律神経他	マウス ラット モルモット ウサギ	♂ 3~10	経口 静注 他	0, 50, 500 5,000 mg/kg	薬理作用 なし	(1986)	毒・94

* 下線を引いた試験成績については残留農薬安全性評価委員会で評価済み

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。

2. 原体混在物および代謝物

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	LD ₅₀ 値又は最大無作用量(mg/kg/日)	試験機関 (報告年)	抄録記載頁
(代謝分解物記号)								
11 [GLP]	<u>急性毒性</u> 14日観察	ラット	♂♀10	経口	♂ 347, 417 500, 600 720, 864 ♀ 289, 347 417, 500 600, 720	♂ 594 ♀ 444	(1986)	毒-99
29 [GLP]	<u>復帰変異</u>	サルモネラ菌及び大腸菌	—	—	375, 750 1,500, 3,000 6,000, 12,000 μg/ml	陰性		毒-101
30 [GLP]	<u>染色体異常</u>	チャイニーズハムスター肺線維芽細胞	—	—	S9-: 25, 50, 100, 200 S9+: 75, 300, 600, 1200 μg/ml	代謝活性化法で染色体構造異常を低頻度で誘起		毒-103
31 [GLP]	<u>DNA修復</u>	枯草菌	—	—	S9-: 219, 438, 875, 1750, 3500 S9+: 109, 219, 438, 875, 1750 μg/disk	陽性		毒-105
33 [GLP]	<u>急性毒性</u> 14日観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀ 5,000	♂♀ >5,000	(1987)	毒-107
35 [GLP]	<u>復帰変異</u>	サルモネラ菌及び大腸菌	—	—	109, 219, 438 875, 1,750 3,500 μg/plate	陰性		毒-108
36 [GLP]	<u>DNA修復</u>	枯草菌	—	—	S9-: 109, 219, 438, 875, 1,750 S9+: 54.7, 109, 219, 438, 875 μg/disk (注)	陰性		毒-110

* 下線を引いた試験成績については残留農薬安全性評価委員会で評価済み

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。

資料 No.	試験の種類・期間*	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg/日)	LD ₅₀ 値又は最大無作用量(mg/kg/日)	試験機関 (報告年)	抄録記載頁
34 [GLP]	<u>急性毒性</u> <u>14日観察</u>	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 5,000	♂♀ >5,000	(1987)	毒 -111
37 [GLP]	<u>復帰変異</u>	サルモネラ菌及び大腸菌	—	—	139, 278, 556 1,113, 2,225 4,450 μg/plate	陰性		毒 -112
38 [GLP]	<u>DNA 修復</u>	枯草菌	—	—	S9-: 139, 278, 556, 1,113, 2,225 S9+: 69.5, 139, 278, 556, 1113 μg/disk	陰性		毒 -114

* 下線を引いた試験成績については残留農薬安全性評価委員会で評価済み

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。

3. 製剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り動物数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無作用量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
用心棒フロアブル (オキサジアゾン 6.5%+クロメプロップ 6.7% フロアブル)								
製剤 1 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♀3	経口	♀2000	♀>2000	(2005)	毒 -115
製剤 2 [GLP]	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀5	経口	♂♀2000	♂♀>2000		毒 -116
製剤 3 [GLP]	皮膚刺激性 3日間観察	ウサギ	♀3	塗布	0.5ml/匹	刺激性なし	(2004)	毒 -117
製剤 4 [GLP]	眼刺激性 3日間観察	ウサギ	♀3	点眼	0.1ml/匹	極軽度刺激性		毒 -120
製剤 5 [GLP]	皮膚感作性 5週間	モルモット	♀20	塗布	感作、惹起とも 100%	感作性なし		毒 -122

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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. 参考

資料 No.	試験の 種類・期間*	供試 生物	1群 当り 動物数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 最大無作用 量(mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
3	急性毒性 14日間観察	ラット	♂♀10	皮下	♂♀ 1,000 3,000 5,000	♂♀>5,000	(1982)	毒 -124
6		マウス	♂♀10	皮下	♂♀ 1,000 3,000 5,000	♂♀>5,000		毒 -125

* 下線を引いた試験成績については残留農薬安全性評価委員会で評価済み

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。

1. 原体

(1) 急性毒性

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料 1)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度: %

試験動物: フィッシャー系ラット(7週齢、雄 120~138g、雌 88~112g)
1群雌雄各 10匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体をコーン油に懸濁させて単回強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 1,000、3,000、5,000 雌 1,347、1,751、2,246、2,959、 3,846、5,000、6,500
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 >5,000 雌 3,520 (2,398~5,166)
死亡開始時間及び 終了時間	投与後 1~7 日(雌のみ)
症状発現及び 消失時期	投与後 8 時間~10 日
最大無作用量(mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雄 5,000 雌 1,347

中毒症状として雌雄共に立毛、下痢、軟便、被毛失沢が観察されたほか、雌には貧血がみられて死亡例が発生し、剖検の結果腸管内出血が認められた。

試験終了時の生存動物の剖検では異常は認められなかった。

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料 2)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度: %

試験動物: フィッシャー系ラット(7週令、雄 146~164g、雌 107~121g)
1群雌雄各 10匹

試験期間: 14日間観察

方法: 検体にコーン油を加えペースト状にして背部に塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	1,000、3,000、5,000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共に >5,000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状発現なし
最大無作用量(mg/kg)	雌雄 5,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

中毒症状の発現及び死亡例もなかった。

試験終了時の生存動物の剖検では、いずれの投与経路とも異常は認められなかった。

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

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料 4)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度: %

試験動物: BDF₁系マウス(7週令、雄 21~23g、雌 16~18g)

1群雌雄各 10匹

方法: 検体をコーン油に懸濁させて単回強制経口投与した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	1,000、3,000、5,000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄 >5,000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状発現なし
最大無作用量(mg/kg)	—
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

中毒症状の発現及び死亡例もなかった。

試験終了時の生存動物の剖検では、いずれの投与経路とも異常は認められなかった。

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

マウスにおける急性経皮毒性試験

(資料5)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度: %

試験動物: BDF₁系マウス(7週令、雄 24~26g、雌 18~21g)

試験期間: 14日間観察

方法: 検体にコーン油を加えペースト状にして背部に塗布した。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	1,000、3,000、5,000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雌雄共に >5,000
死亡開始時間及び 終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時期	症状発現なし
最大無作用量(mg/kg)	雌雄 5,000
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄 5,000

中毒症状の発現及び死亡例もなかった。

試験終了時の生存動物の剖検では、いずれの投与経路とも異常は認められなかった。

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料 7)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1986 年

検体の純度: %

試験動物: SD系ラット(雄7週令 225~254g、雌10週令 198~224g)
1群雌雄各5匹

試験期間: 14日間観察

方法:

実際濃度; 1,500mg/m³(達成可能な最高濃度)

粒子径分布; 平均空気力学的中央径(AMMD) 6.9 μm

暴露量の60%が10 μm以下の呼吸可能な粒子であった。

暴露条件; チャンバー容積 1000

通気量 43 l/分

噴射圧 9 ポンド/平方インチ(psi)

検体を微粉碎し、4時間全身暴露を行った。

試験項目: 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。試験終了時の全生存動物につき、肉眼的病理検査を実施した。

結果:

性	LC ₅₀ (mg/m ³)	死亡開始及び終了時期	症状の発現と消失時期	最大無作用量 (mg/m ³)
雄	>1,500	死亡例なし	暴露中より 暴露終了後1週間	〔死亡例の認められ なかった最高投与量 雌雄 1,500〕
雌				

試験期間中、死亡はなかった。

中毒症状としては、雌雄とも暴露中及び暴露後2時間の観察では浅呼吸、行動抑制、被毛退色及び分泌反応の増加がみられ、分泌反応の増加は暴露後1週間続いた。

試験終了時の生存動物の肉眼的病理検査では、検体に関連した変化は認められなかった。

(2) 眼及び皮膚に対する刺激性

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料 12)

試験機関:

報告書作成年: 1982年

検体の純度: %

試験動物: 日本白色種ウサギ (体重 2.45~2.70kg)

1群雌9匹 (非洗眼群6匹、洗眼群3匹)

試験期間: 14日間観察

方法: Draizeの方法に準じて検体 100mg を右眼に投与し、3匹は 20~30秒後に洗眼した。6匹については洗眼しなかった。

試験項目: 投与後 24、48、72時間、4、7及び14日に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

結果: 観察した刺激性変化は Draize の採点では下表のとおりである。

項目		投与後時間						
		24時間	48時間	72時間	4日	7日	14日	
非洗眼群	動物番号 1	角膜	0	0	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0	0	0
		結膜	0	0	0	0	0	0
	動物番号 2	角膜	0	0	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0	0	0
		結膜	2	0	0	0	0	0
	動物番号 3	角膜	0	0	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0	0	0
		結膜	2	0	0	0	0	0
	動物番号 4	角膜	0	0	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0	0	0
		結膜	4	2	0	0	0	0
	動物番号 5	角膜	0	0	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0	0	0
		結膜	2	0	0	0	0	0
	動物番号 6	角膜	0	0	0	0	0	0
		虹彩	0	0	0	0	0	0
		結膜	2	0	0	0	0	0
平均	角膜	0	0	0	0	0	0	
	虹彩	0	0	0	0	0	0	
	結膜	2	0.3	0	0	0	0	
洗眼群 (平均)	角膜	0	0	0	0	0	0	
	虹彩	0	0	0	0	0	0	
	結膜	1.3	0	0	0	0	0	

角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。

結膜の刺激性変化は投与後 24 時間で、洗眼群では 3 匹中 2 匹に、非洗眼群では 6 匹中 5 匹に軽度の発赤が認められたが、この変化は投与後 48 時間には非洗眼群の 1 匹を除いて消失した。

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

以上の結果から、クロメプロップはウサギの眼粘膜に対して、わずかな刺激性があるものと思われる。

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。

ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料 13)

試験機関：

報告書作成年： 1982年

検体の純度： %

試験動物： 日本白色種ウサギ（体重 2.35～2.80kg） 1群雌 6匹

試験期間： 14日間観察

方法： Draize の方法に準じて検体 500mg を殺菌蒸留水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚(3cm 四方)に塗布した。正常皮膚区及び角質層剥離皮膚区を各 2 区設けた。塗布時間は 24 時間とした。

試験項目： 投与後 24、48、72 時間、4、7 及び 14 日に塗布部分の刺激性変化（紅斑、痂皮、浮腫）の有無等を観察した。

結果： 観察した刺激性変化は Draize の採点では下表のとおりである。

変 化		塗 布 後 時 間					
		24 時間	48 時間	72 時間	4 日	7 日	14 日
紅斑、痂皮	正常	0	0	0	0	0	0
	角質層剥離	0	0	0	0	0	0
浮腫	正常	0	0	0	0	0	0
	角質層剥離	0	0	0	0	0	0
合計	正常	0	0	0	0	0	0
	角質層剥離	0	0	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値である。

塗布後の観察期間中、皮膚の刺激性変化は認められなかった。

以上の結果から、クロメプロップはウサギの皮膚に対し刺激性はないものと思われる。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料 16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1986 年

検体の純度： %

試験動物： ハートレー系モルモット(体重 319~412g) 1 群雄 20 匹
(但し、陽性対照群は 1 群雄 10 匹)

試験期間： 24 及び 48 時間観察

方法： Maximization 法

感作： 肩甲骨上部 (4×6cm) を刈毛し、検体の 1.0%ピーナッツオイル懸濁液 0.1ml (左右各 0.05ml) を皮内注射した。また、同部位に adjuvant のみ、及び検体を乳化した adjuvant 各 0.1ml (左右各 0.05ml) を同様に皮内注射した。

1 週間後に肩甲骨上部を再び刈毛し、検体を 25%の濃度で白色ワセリンと混合し 48 時間閉塞塗布した。

一方、陽性対照群には DNCB を用い、検体投与群と同様の処置を行った (但し、投与濃度は皮内 0.1%、経皮 1.0%とした)。

誘発： 最終感作の 2 週間後に腹側部 (5×5cm) を刈毛して検体を 25%の濃度で、また陽性対照には DNCB を 0.1%の濃度で、白色ワセリンと混合して 24 時間閉塞塗布した。

なお、検体処理群および陽性対照群とも誘発暴露のみの誘発対照群を設けた。

観察項目： 誘発 24、48 時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

試験結果： 検体処理群においては感作群、対照群ともいずれの観察時間にも皮膚反応は認められなかった。

一方、陽性対照においては感作群でいずれの観察時間にも中等程の紅斑が認められた。誘発対照群では皮膚反応は認められなかった。

	群		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				
	感作	巻起		皮膚反応評点					計	皮膚反応評点					計		
					0	1	2	3		4		0	1	2		3	4
検体	検体 1%	検体 25%	20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
	溶媒		20	20	0	0	0	0	0/20	20	0	0	0	0	0/20	0	0
陽性対照	DCNB 0.1%	DCNB 0.1%	10	0	10	0	0	0	10/10	0	1	9	0	0	10/10	100	100
	溶媒		10	10	0	0	0	0	0/10	10	0	0	0	0	0/10	0	0

以上の結果から、クロメプロップの皮膚感作性は陰性であると判断する。

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

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

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

1. 急性経口毒性（資料 1 および 4）：

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

2. ラットの 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 18）：

- 1) 詳細な状態の観察項目「外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行異常、動物の取扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系および異常行動」については、試験実施機関の SOP ではこれらの項目について調査を行うこととなり何らかの所見があればレポートに記載されることになっている。これらの項目についてレポートへの記載はなく、詳細な状態の観察項目に関して致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考える。
- 2) 病理組織学的検査項目：脳、坐骨神経および脊髄に関して特異的な神経毒性を示唆する所見はない。また、骨格筋、眼球および付属器についてはラットの慢性毒性／発がん性併合試験（資料 20）において検査されており致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- 3) その他の検査項目：脳重量、眼科学的検査に関して、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

以上より、本剤の急性および 90 日間反復経口投与毒性試験ならびに慢性毒性／発がん性併合試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅していると考えられ、この結果神経毒性を示す所見はなかった。

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

(5) 急性遅発性神経毒性

12 生産第 3986 号「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成 12 年 11 月 24 日付 け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての 4. 試験成績の除外 について」（2）③のイの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 有効成分がリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬 以外の農薬である。

(6) 90日間反復投与毒性

ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(資料 18)

試験機関：

報告書作成年： 1984年

検体の純度： %

試験動物： フィッシャー系ラット 1群雌雄各15匹 開始時5週齢

試験期間： 13週間(1982年11月22日～1983年2月28日)

投与方法： 検体を0、50、250、1,250及び6,250ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日2回観察した。

いずれの群においても検体に起因する一般症状に変化のあった動物はなく、また死亡例もなかった。

体重変化；毎週1回全動物の体重を測定した。

1,250ppm以上投与群で体重増加抑制がみられた以外、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率；各ケージの摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

6,250ppm投与群では対照群より低く、1,250ppm投与群でも僅かな低下がみられた。食餌効率は6,250ppm投与群で僅かに低下した。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は50、250、1,250及び6,250ppm投与群で、雄が各々3.57、17.87、90.7、426.0mg/kg、また雌が3.99、19.92、99.5、493.5mg/kgであった。

飲水量；毎日、各ケージの飲水量を測定した。

雄の1,250ppm以上投与群、雌の250ppm以上投与群で対照群より多かった。

血液学的検査；投与後12週時に全動物を対象として眼窩静脈叢から採血し、ヘマトクリット値(HCT)、ヘモグロビン濃度(HGB)、赤血球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(PLT)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)及び平均赤血球血色素量(MCH)を測定した。また、血液塗抹標本を鏡検することにより白血球百分率を算出するとともに、白血球 100 個あたりの正赤芽球数をカウントした。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 投与群 (ppm)	雄				雌			
	50	250	1250	6250	50	250	1250	6250
HCT			↓94	↓94		↓96	↓91	↓87
HGB			↓93	↓88		↓96	↓90	↓86
RBC		↓98	↓91	↓84		↓96	↓90	↓82
MCHC			↓97	↓97			↓97	↓97
MCV			↑104	↑108				↑107
WBC		↑111						↑119
白血球百分率 リンパ球(%)		↑110						↑117
PLT								↓92
正赤芽球数				↑745				↑386

↓↑ : P<0.05 ↓↑ : P<0.01 (Dunnett 又はノンパラメトリック Dunnett 検定:申請者実施)、
数値は対照群に対する割合(%)を示す。

1,250ppm 以上投与群では HCT、HGB 及び RBC が減少したほか、MCV の増加ないし MCHC の低下がみられ、6250ppm では正赤芽球数も増加して貧血症状が示唆された。250ppm 投与群でも HCT、HGB ないし RBC の僅かな減少がみられた。これ以外の変動は、いずれも正常範囲内のものであると考えられる。

血液生化学検査；上記の血液学検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿を用いて尿素、グルコース、アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ(AST)、総蛋白、蛋白分画、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GT)、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素及びクレアチニンを測定した。

次表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

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。

性	雄				雌			
	50	250	1250	6250	50	250	1250	6250
投与群 (ppm)								
尿素			↑130	↑152				↑136
グルコース			↓92	↓85			↓87	↓86
ALP			↑128	↑127				
ALT(=GPT)				↓76				
AST(=GOT)			↑125					
総蛋白			↓92	↓92				↓94
蛋白分画	グロブリン α ₁						↓85	↓87
	α ₂		↓86	↓86			↓86	↓80
	β		↓84	↓80				↓89
ナトリウム				↑101				↑143
カリウム								↑106
カルシウム			↓98					
無機リン			↑108					
塩素					↓98			
クレアチニン			↑120	↑120				

↓↑: P<0.05 ↓↑: P<0.01 (Dunnett 又はノンパラメトリック Dunnett 検定:申請者実施)、
数値は対照群に対する割合(%)を示す。

雄では 1250ppm 以上で尿素、ALP、クレアチニンの増加およびグルコース、総蛋白、蛋白分画 α₂-グロブリンならびに β-グロブリンの減少が認められた。雌では 1250ppm 以上でグルコース、蛋白分画 α₁ 並びに α₂-グロブリンの減少、6250ppm で尿素的増加、総蛋白、蛋白分画 β-グロブリンの減少が認められた。他に認められた変化は単発的であり、程度が僅かであったため投与の影響とは考えられなかった。

尿検査: 投与後 12 週時に全動物を対象として外観、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリリン、亜硝酸塩及び潜血を検査した。また、尿沈査を検鏡した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性	雄				雌			
	50	250	1250	6250	50	250	1250	6250
投与群 (ppm)								
尿量			↑130	↑159				↑137
pH						↑103		↓98
比重			↓98	↓98			↓99	↓97

↓↑: P<0.05 ↓↑: P<0.01 (Dunnett 又はノンパラメトリック Dunnett 検定:申請者実施)、
数値は対照群に対する割合(%)を示す。

1,250ppm 以上の雄および 6250ppm の雌では尿量が増加し、1250ppm 以上の雌雄で比重が僅かに低下した。これ以外には、検体に起因した変化はみられなかった。

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

眼検査；投与開始前に全動物について、投与後 11 週時に対照群及び 6,250ppm 投与群の全動物を検査した。

検体の投与による影響と考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として解剖の後、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、下垂体、脾臓、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		50	250	1,250	6,250	50	250	1,250	6,250
副腎	実重量				▲145			▲146	▲200
					▲123			▲139	▲191
	対体重比							▲146	▲208
					▲150			▲150	▲208
脳	実重量								
	対体重比			▲107	▲111			↑105	▲111
心臓	実重量			↓94	↓91				↓94
腎臓	実重量		↑103						
	対体重比		▲103	↑103	▲103			▲110	▲112
			↑108		▲110			▲110	▲112
肝臓	実重量								▲126
	対体重比				▲120			↑109	▲138
肺	実重量				↓91				
	対体重比							↑112	↑110
下垂体	実重量		↑140						↓64
	対体重比		↑150						↓65
脾臓	実重量			▲116	▲140			▲115	▲135
	対体重比			▲121	▲152			▲124	▲148
胸腺	実重量								↓70
	対体重比						↓86		↓79
精巣	実重量								
	対体重比				▲109				
				▲110	▲112				

↓↑：P<0.05 ▲◆：P<0.01 (Dunnett 又はノンパラメトリック Dunnett 検定:申請者実施)、数値は対照群に対する割合(%)を示す。

6,250ppm 雄および 1250ppm 以上の雌で副腎の実重量および対体重比が増加し、投与の影響と考えられた。6250ppm 雌の肝臓の実重量および対体重比が増加し、同群雄では対体重比のみ増加した。また、1250ppm 以上の雌雄で脾臓の実重量および対体重比が増加した。

6250ppm 群雌で下垂体、250ppm および 6250ppm 群雌で胸腺の実重量および対体重比が減少したが、肉眼的および病理組織学的に対応する変化は認められず毒性学的意義は不明であった。

その他認められた変動は実重量、対体重比の一方のみの変化である、用量との関連性が認められない、または程度が僅かであることから投与の影響とは考えなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物を対象として検査を行った。

検体投与によると考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、重量測定臓器を含む大動脈、盲腸、頸部リンパ節、結腸、十二指腸、回腸、空腸、腸間膜リンパ節、食道、脾臓、直腸、唾液腺、坐骨神経、胸骨骨髓、胃（腺胃、前胃）、膀胱、子宮及び異常が認められた部位について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎では、球状帯淡明が雄の 6,250ppm 投与群及び雌の 1,250ppm 以上投与群で有意に増加した。また、6,250ppm 投与群では雄に皮質の脂肪性空胞が、雌では束状帯細胞顆粒肥大が有意に増加した。

また、肝臓における均一な好酸性細胞質を伴う肝細胞肥大と脾臓における脾洞うっ血が 1,250ppm 以上投与群で有意に増加した。これ以外にみられた病変はいずれも自然発生的なものであり、検体投与によるものとは考えられなかった。

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

本試験結果の概要を下記に示す（申請者作成）。

投与レベル (ppm)	毒性影響 (各所見の認められた最低用量)
50	薬物に起因する変化なし
250	血液学検査：HCT（雌）↓、HGB（雌）↓、RBC↓
1,250	体重増加抑制、摂餌量↓、飲水量↑ 血液学検査：HCT（雄）↓、HGB（雄）↓、MCV（雄）↑、 MCHC↓ 血液生化学検査：グルコース↓、グロブリン↓、ALP（雄）↑、 尿素（雄）↑、総蛋白（雄）↓、クレアチニン（雄）↑ 尿検査：尿量（雄）↑、尿比重↓ 臓器重量：脾臓↑、副腎（雌）↑ 病理組織：副腎の球状帯淡明（雌）↑ 肝細胞肥大↑、脾洞うっ血↑
6,250	摂餌量（効率）↓ 血液学的検査：MCV↑（雌）、正赤芽球数↑ 血液生化学：尿素↑（雌）、総蛋白↓（雌） 尿検査：尿量（雌）↑ 臓器重量：肝臓↑、副腎（雄）↑ 病理組織：副腎皮質脂肪性空胞（雄）↑、 副腎球状帯淡明（雄）↑、 副腎束状帯細胞顆粒肥大（雌）↑

以上の結果から、クロメプロップのラットを用いた亜急性毒性試験における無毒性量は雌雄とも 50ppm（雄 3.57mg/kg/H、雌 3.99mg/kg/日）と判断された。

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

マウスを用いた飼料混入投与による亜慢性毒性試験

(資料 19)

試験機関：

報告書作成年： 1983 年

検体の純度： %

試験動物： BDF₁系マウス 1群雌雄各 20匹 開始時 5週齢

試験期間： 13週間(1982年 10月 20日～1983年 1月 19日)

投与方法： 検体を 0、100、500 及び 2,500ppm の濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。粉立ち防止のためオリーブ油を 2%飼料に添加した。検体を混入した飼料は隔週 1回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；一般症状及び生死を毎日 2回観察した。

いずれの群でも一般症状に変化のあった動物はなく、また死亡体もなかった。

体重変化；毎週 1回、全動物の体重を測定した。

雄の 500ppm 以上投与群で、投与後半に軽度の体重増加抑制が認められた以外、検体投与に伴う変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1回測定し、食餌効率も算出した。

雄の 2,500ppm 投与群と雌の 500ppm 以上投与群で、対照群に比較して摂餌量の多い週があった。

食餌効率は雄の 500ppm 以上投与群と雌の 2,500ppm 投与群でやや低かった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した 1日あたりの平均検体摂取量は 100、500 及び 2,500ppm 投与群で雄が各々 16.4、84.2、439mg/kg、また雌が 22.2、113.8、582mg/kg であった。

飲水量；投与後 1、6 及び 12 週に、各群雌雄 10匹ずつを対象として測定した。

各群、各検査時期とも異常がなかった。

血液学的検査；投与後 13週時に各群雌雄 10匹ずつを対象として腹部大動脈から採血し、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、平均赤血球容積(MCV)、

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

平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)及び血小板数(PLT)を測定した。また、血液塗抹標本を鏡検することにより白血球百分率を算出した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 投与群 (ppm)	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
RBC						↓95
HGB						↓94
HCT						↓95
MCV			↑101			
MCH			↑101		↓99	
MCHC						↓99
WBC		↓71				
白血球百分率						
好中球(%)		↓74				
リンパ球(%)		↑110				

↓↑: P<0.05 ↓↑: P<0.01 (Dunnett 又はノンパラメトリック Dunnett 検定; 申請者実施)

2500ppm 群雌では赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットおよび MCHC が減少し、軽度の貧血傾向が示唆された。その他認められた変動は単発的であり偶発的変化と考えられた。

血液生化学検査; 上記の血液学検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて血糖、尿素窒素、尿酸、総蛋白、総コレステロール、アルブミン、アルカリホスファターゼ(ALP)、ALT (GPT) 及び AST (GOT) を測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 投与群 (ppm)	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
血 糖			↑147			↑148
尿 素 窒 素		↓85				
ア ル ブ ミ ン			↓94			
ALP			↓94			
A/G		↓90	↓86			

↓↑: P<0.05 ↓↑: P<0.01 (Dunnett 又はノンパラメトリック Dunnett 検定; 申請者実施)

2,500ppm 投与群で血糖が増加した。また、雄の 2,500ppm 投与群ではアルブミンが減少した。

これ以外の変動は、いずれも正常範囲内のものであると考えられる。

尿検査；投与後 13 週時に各群雌雄 10 匹ずつを対象として pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビンを検査した。各群とも異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として解剖の後、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、対体重比も算出した。

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別		雄			雌		
投与群 (ppm)		100	500	2,500	100	500	2,500
体重			↓95	↓94			
脳	実重量						↑102
	対体重比			↑108			↑105
心臓	実重量						↑108
	対体重比						↓68
肺	実重量		↓93				
	対体重比						
肝臓	実重量			↑111			↑113
	対体重比			↑119			↑115
腎臓	実重量			↑111	↑106	↑106	↑126
	対体重比		↑111	↑120	↑106	↑113	↑129
脾臓	実重量			↑120			↑140
	対体重比			↑131			↑131
精巣	実重量						
	対体重比	↑109	↑110				

↑↑：P<0.05 ↓↑：P<0.01 (Dunnett 又はノンパラメトリック Dunnett 検定;申請者実施)

2500ppm 群雌雄で肝臓、腎臓および脾臓重量、500ppm 群雌で腎臓の実重量および対体重比が増加し、検体投与との関連が考えられた。その他認められた変動は実重量、対体重比の一方のみの変化である、用量との関連性が認められない、または程度が僅かであることから投与の影響とは考えなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物を対象として検査を行った。

2,500ppm 投与群の全例に脾臓のびまん性黒色化がみられたほか、少数例で肝臓に灰色調がみられた。

その他の所見は、いずれも自然発生的な変化と考えられた。

病理組織学的検査；上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、

重量測定臓器を含む食道、脊髄、眼、唾液腺、胸腺、胃、小腸、大腸、膵臓、膀胱、前立腺、子宮体部及び頸管リンパ節、骨格筋、坐骨神経、下垂体(上皮小体を含む)、肺と付属した気管支、気管、副腎、大動脈、大腿骨、皮膚、乳腺、胆嚢及び骨髄について病理標本を作成し、検鏡した。

2,500ppm 投与群ではヘモジデリン様色素の沈着増強による脾臓のびまん性黒色化が全例にみられた他、肝臓では軽度の細胞核大

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

小不同性や脂肪変性(細かい脂肪滴の沈着)も少数例に認められた。

本試験結果の概要を下記に示す。(申請者作成)

投与レベル (ppm)	毒性影響 (各所見の認められた最低用量)
100	薬物に起因する変化なし
500	体重増加抑制(雄)、食餌効率(雄) ↓ 臓器重量：腎臓(雄：対体重比、雌：実重量、対体重比) ↑
2,500	食餌効率(雌) ↓ 血液学検査：RBC ↓、HGB ↓、HCT ↓、MCHC ↓ (以上雌) 血液生化学検査：血糖 ↑、アルブミン(雄) ↓ 臓器重量：肝臓(実重量、対体重比) ↑、 脾臓(実重量、対体重比) ↑ 病理組織：脾臓のびまん性黒色化(ヘモジデリン様色素沈着) ↑、 肝臓細胞核大小不同、脂肪変性 ↑

以上の結果から、クロメプロップのマウスを用いた亜慢性毒性試験における無毒性量は雌雄とも 100ppm (雄 16.4 mg/kg/日、雌 22.2 mg/kg/H) 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28日間反復経口投与毒性試験

(資料No.46)

試験機関：

(GLP)

報告書作成年：2000年

検体純度： %
試験動物： ビーグル犬、1群雌雄各1匹
 投与開始時約6ヶ月齢、 体重6.9～9.4kg
試験期間： 28日間投与
投与方法： 検体を0、125、250、500および1000mg/kg体重/口の用量で1日1
 回経口カプセル投与した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態；全動物について投与開始1週間前～投与期間中毎日、一般状態を毎日2回観察した。

検体投与に起因すると考えられる一般状態の変化として、1000mg/kg群の雄では後肢肢端部の腫脹および後肢趾間部の潰瘍あるいは痂皮が観察された。また、250mg/kg群の雄では趾間部から肢端部にかけての腫脹、趾間部および上腕部の潰瘍、自発運動量低下、蒼白（口腔粘膜）および黄色化（口腔粘膜、強膜および結膜）が観察された。その他、1000mg/kg群の雌雄および500mg/kg群の雄で便中に被検物質と考えられる混人物が観察されたが、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

体重；投与開始1週間前、投与前日および投与後毎週1回体重を測定した。

投与開始時に比較して、250mg/kg群雄で20%、1000mg/kg群の雄で11%、雌で12%の減少が認められた。その他の動物に明らかな体重の増減は認められなかった。

摂餌量；摂餌量は試験開始4日前から試験期間中毎日測定した。

1000mg/kg群の雌雄で摂餌量に変化は認められなかったものの、250mg/kg群の雄では投与期間中に摂餌量の減少が認められた。その他の動物に影響は認められなかった。

臨床検査；

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

採血：全動物について、血液学検査、血液凝固能検査および血液化学的検査を投与開始前、投与3週および投与4週に実施した。採血は給餌前に実施し、投与前夜は食べ残しの餌があれば除去し採血前夜に摂餌しないようにした。

血液学検査：以下の項目を検査した。

ヘマトクリット値(HCT)、ヘモグロビン量(HGB)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(HCH)、平均赤血球色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球百分率プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノーゲン量(Fibrinogen)

250mg/kg群の雄に投与15日の検査で白血球数、好中球比率および単球比率の高値、血小板数およびリンパ球比の低値並びにAPTTの延長が認められた、これら一連の変化は一般状態の観察で認められた潰瘍などの炎症性病変に対応する変化と考えられた。同例の投与4週検査では、投与15日で認められた好中球比率の高値、血小板数およびリンパ球比率の低値並びにAPTTの延長が引き続いて認められ、更に白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量および赤血球数の低値が認められ、全身状態悪化がより進行したことを示す結果と考えられた。

その他、125mg/kg群の雌では投与15日の検査で血小板数の低値およびAPTTの延長が認められたが、何れも4週の検査では異常値は認められなかった。また、同例では投与4週の検査でフィブリノーゲン量が低値を示したが、他の関連項目に明らかな変化が認められなかったことから、何れの変化も毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。

血液化学的検査：以下の項目について検査した。

総蛋白(T.protein)、アルブミン(albumin)、血糖(Glucose)、リン脂質(Phospholipid)、総コレステロール(T.cholesterol)、中性脂肪(Triglyceride)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Creatinine)、総ビリルビン(T.bilirubin)、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(ALP)、 γ -グルタミルトランスペプチターゼ(Gamma-GTP)、ナトリウム(Sodium)、カリウム(Potassium)、塩素(Chloride)、カルシウム(Calcium)、無機リン(I.phosphorus) 1000mg/kg群の雄でALTおよびALPが高値をアルブミン分画およびA/Gが低値を示した。また、250mg/kg群の雄で総ビリルビン、AST、ALTおよびALPが高値を、総蛋白質、アルブミン、アルブ

ミン分画およびA/Gが低値を示した。

死後検査； 投与期間終了後、全動物を深麻酔下で体重を測定し、腋窩動脈より放血致死させたのち剖検した。病理検査として、肉眼的観察および臓器重量測定を実施した。

臓器重量；以下の臓器の重量を測定した。

脳、下垂体、顎下腺（左、右）、甲状腺（上皮小体を含む、左、右）、胸腺、心臓、肺、膵臓、肝臓（胆嚢を含む）、腎臓（左、右）、副腎（左、右）、脾臓、精巣（左、右）、前立腺、卵巣（左、右）、子宮

250mg/kg群の雄で腎臓、脾臓および副腎の実重量並びに相対重量ともに高値を示し、検体投与による影響と考えられた。

1000および500mg/kg群では、各群ともに前立腺の実重量並びに相対重量が低値を示したが、検体投与との因果関係は不明であった。

肉眼的病理検査；全動物を対象に外表、体腔および諸器官について観察し、全ての肉眼所見について記録した。

検体投与の影響が示唆される所見として250mg/kg群の雄に心臓の赤色斑／区域、脾臓およびリンパ節の肥大、肺の赤色斑／区域、舌の潰瘍、肝臓の黄色化、胆嚢の内腔拡張、腎臓の肥大、膀胱の赤色斑／区域、副腎の肥大、皮膚の潰瘍、皮下織の黄色化、筋肉および横隔膜の赤色斑／区域ならびに前肢および後肢の潰瘍が観察された。

なお、1000、500および250mg/kg群で前立腺の小型化が観察されたが、検体投与との因果関係は明らかでなかった。また、各投与群で観察されたその他の所見はいずれも自然発生病変と考えられた。

病理組織学的検査；以下の臓器・組織を採取し固定・保存した。病理組織学的検査については実施しなかった。

脳、下垂体、眼、視神経、顎下腺、耳下腺、頸部リンパ節、甲状腺、上皮小体、舌、心臓、胸腺、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、膵臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、膀胱、前立腺、卵巣、子宮、膣、骨格筋（下腿三頭筋）、脊髄、大腿骨、乳腺（雌）、その他肉眼的異常器官

以上より、検体を雌雄のビーグル犬に4週間反復経口投与することにより、用量との相関性は認められないものの250mg/kg/day投与により検体投与に起因すると考えられる影響が確認された。無毒性量は125mg/kg/day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

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

下記に、90日間反復経口投与毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、および反復経口投与神経毒性に対する総合考察を記載する。

1. ラットの90日間反復経口投与毒性試験（資料18）：

- 1) 詳細な状態の観察項目「外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行異常、動物の取扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系および異常行動」については、試験実施機関のSOPではこれらの項目について調査を行うこととなっており何らかの所見があればレポートに記載されることになっている。これらの項目についてレポートへの記載はなく、詳細な状態の観察項目に関して致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考える。
- 2) 病理組織学的検査項目：脳、坐骨神経および脊髄に関して特異的な神経毒性を示唆する所見はない。また、骨格筋、眼球および付属器についてはラットの慢性毒性/発がん性併合試験（資料20）において検査されており致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。
- 3) その他の検査項目：脳重量、眼科学的検査に関して、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

2. その他長期毒性試験

ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験（資料20）、マウスを用いた慢性毒性/発がん性併合試験（資料21）、イヌを用いた慢性毒性試験（資料43）、ラットを用いた繁殖試験（資料22）にて、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は報告されていない。

以上より、反復経口投与神経毒性に関連する観察項目を網羅していると考えられ、この結果神経毒性を示す所見はなかった。

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

(8) 28日間遅発性神経毒性

12生産第3986号「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての4.試験成績の除外について」（2）③の規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 有効成分がリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。

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

(9) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性・発がん性併合試験 (資料 20)

試験機関:

報告書作成年: 1986年

検体の純度: %

試験動物: フィッシャー系ラット 1群雌雄各 80匹

(本試験群 50匹、衛星試験群 30匹)

開始時 5~6週令

投与後 52週時に、衛星試験群の各群雌雄 10匹ずつを中間屠殺した。

試験期間: 106週 (1983年 4月 18日~1985年 5月 2日)

投与方法: 検体を 0、3、17、90 及び 500ppm の濃度で飼料に混入し、106週にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日 2回観察した。また、週に 1回、全動物について触診した。

検体によると考えられる変化はなかったが、投与 19~20週に一過性の感染症(唾液腺涙腺炎)が全群に発生したが、後遺症は認められなかった。

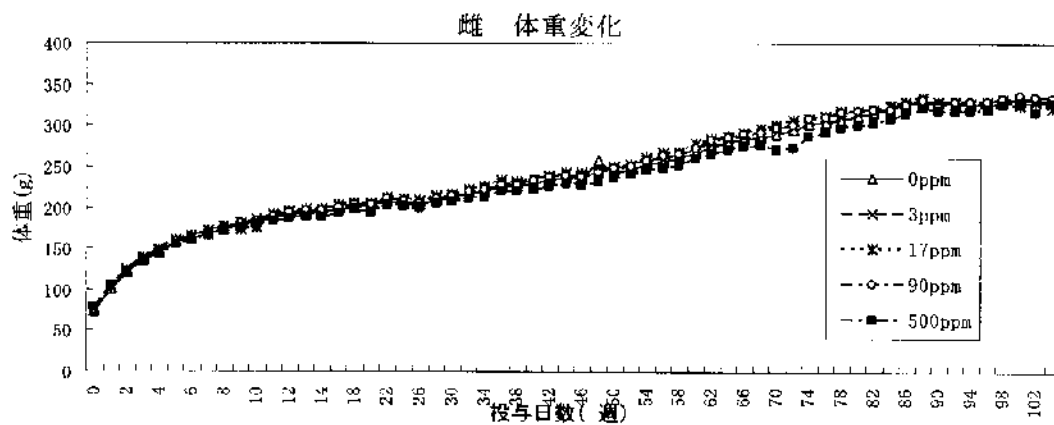
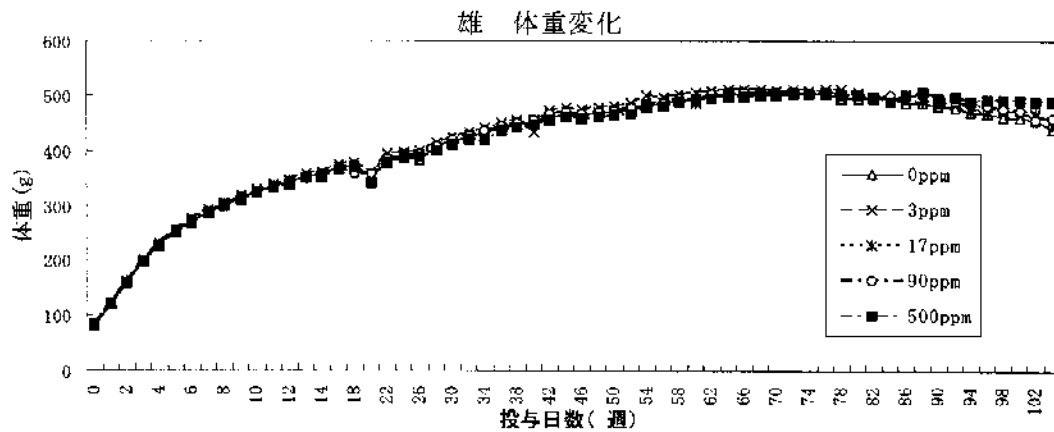
試験終了時の死亡率は下表の通りであり、中高用量以上で死亡率の低下がみられた。

試験終了時の死亡率 (%)

用(ppm)	0	3	17	90	500
雄	38	38	44	28	16
雌	32	26	30	21	12

体重変化; 投与開始から 14週間は週 1回、その後は 2週間に 1回すべての生存動物の体重を測定した。

雄では 70週以降対照群を含め 90ppm 以下の投与群では体重の減少がみられたが 500ppm 群ではその程度は僅かであり、最終屠殺時における体重は対照群より高値を示した(対照群の 111%)。この変化は毒性とはみなさなかった。雌では投与 88週までの期間で 500ppm 群の体重が対照群に比べ僅かに減少した(最大 10%減少)。



摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週1回測定し、食餌効率（投与14週迄）を算出した。

全投与期間を通して、投与群と対照群との間に差異はなかった。

食餌効率は、雌の500ppm投与群で対照群より僅かに低かったほかは対照群と同等であった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は3、17、90及び500ppm投与群で雄が各々0.11、0.62、3.22、18.34mg/kg、また雌が0.15、0.86、4.53、25.66mg/kgであった。

飲水量；本試験群で投与後25週迄は4週間毎に、その後は8週間毎に各群雌雄15匹ずつを対象にして測定した。

500ppm投与群では雌が一貫して対照群よりも多く、雄では73週以降対照群より少なかった。

血液学的検査；投与12、25、51、53/54、77及び103週後に衛星試験群の各群雌雄10匹ずつを対象として後眼窩静脈叢より採血し、赤血球容積(PCV)、ヘモグロビン濃度(HGB)、赤血球数(RBC)、白血球数(WBC)、血小板数(PLT)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)を測定した。また、血液塗抹標本を鏡検すること

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

により白血球百分率を算出するとともに白血球 100 個あたりの正赤芽球をカウントし、網状赤血球数 (RC) もカウントした。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査時期 投与群(ppm)	12週				25週				51週			
	3	17	90	500	3	17	90	500	3	17	90	500
雄												
PCV				↓95				↓96				↓94
HGB				↓95				↓95				↓95
RBC				↓94				↓96				↓96
WBC (Total)			↑115									
MCHC							↓97					
MCV												↓98
正赤芽球									↓13			
雌												
PCV								↓95				↓96
HGB				↓95				↓96				
RBC				↓96				↓94				↓97
WBC (L)									↓83	↓83		
(M)							↓10		↓11			
PLT			↓92									
MCHC	↓96			↓97								↑102
MCV	↑104			↑103								
正赤芽球			↑700									

↓↑ : P<0.05 ↓▲ : P<0.01 (Dunnett:申請者実施)、数値は対照群に対する割合(%)を示す。

検査時期 投与群(ppm)	53週				77週				103週			
	3	17	90	500	3	17	90	500	3	17	90	500
雄												
PCV				↓97								
HGB				↓95								
RBC												↑119
WBC (Total)				↑116								
(N)				↑171								
PLT												↓78
MCHC							↑102					
雌												
PCV				↓97				↓95				
HGB		↓96			↓95			↓96				
RBC		↓96										
MCHC					↓97				↓97	↓95		↓98
RC									↑550			

↓↑ : P<0.05 ↓▲ : P<0.01 (Dunnett:申請者実施)、数値は対照群に対する割合(%)を示す。

(注) 投与後 12、25、51週と投与後 53/54、77、103週時の検査とでは検査動物が異なる。

500ppm 投与群では投与後 54 週までの間、PCV、HGB ないし RBC が低く、同群雌ではこの変化は投与後 77 週の検査でもみられ、MCHC の減少も一時的にみられた。

これ以外の変動は、いずれも正常範囲内のものであると考えられる。

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。

血液生化学的検査；上記の血液学検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血漿(または血清)を用いて尿素、グルコース、アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ(AST)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP)、ラクテート脱水素酵素(LDH)、クレアチンフォスホキナーゼ(CPK)、総蛋白、蛋白分画、総コレステロール、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素及び無機リンを測定した。

次表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

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。

検査時期 投与群(ppm)	12週				25週				51週			
	3	17	90	500	3	17	90	500	3	17	90	500
雄												
尿素	↓84		↓84									
グルコース				↓85				↓92				
ALP				↑109				(109)				↑134
ALT(-GPT)												↑150
γ-GTP		↓44			↓0	↓13	↓0		↑286			↑471
LDH		↓81				↓64			↓60		↓56	
CPK						↓61			↓63		↓61	
総蛋白				↓93			↓96	↓94		↓96		
蛋白 分 画	アルブミン	↓90		↓81	↓86						↑108	↑110
	グロブリンα ₁			↑118					↓87		↓82	↓86
	α ₂			↑116								
	γ										↓68	
総コレステロール				↓84				(95)				(97)
総ビリルビン				↓76					↓44		↓48	
ナトリウム						↑102	↑101				↓99	
カリウム												
カルシウム							↑104			↑103		
塩素									↓97		↓97	
無機リン	↑109		↑113								↓91	
雌												
尿素												↑128
グルコース			↑134									
ALP				(112)				↑121				(117)
ALT(-GPT)				↑113								
AST(-GOT)												↑135
γ-GTP						↑900	↑990					↑267
LDH		↑139			↓82		↓72		↓81	↓75		
CPK		↑130						↑	↓80	↓75		
総蛋白									↓96			
蛋白 分 画	アルブミン								↓87			↓89
	グロブリンα ₁											↑
	α ₂	↓77			↓66	↑134		↑134	↑129			↑126
総コレステロール				↓81				↓76				↓73
総ビリルビン									↑164	↑143		
ナトリウム		↓98				↑101		↑101	↓99			
カルシウム				↑104								↓94
塩素							↓97					
無機リン	↑117			↑124								

↓↑: P<0.05 ↓↑: P<0.01 (Dunnett;申請者実施)、数値は対照群に対する割合(%)を示す。()内は参照値。

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。

(続き)

検査時期 投与群(ppm)	53週				77週				103週			
	3	17	90	500	3	17	90	500	3	17	90	500
雄												
尿素				↑113	↑							
グルコース	↓92											
ALP				↑127				(121)				↑158
γ-GTP	↑633	↑533	↑500	↑767	↑250	↑267		↑242				
LDH				↓74								
CPK				↓68								↓69
総蛋白	↓98							↓97	↓96			
蛋白 分 画	アルブミン				↓86							
	グロブリン α ₁			↓89	↑130							
	γ											↑169
総コレステロール				(85)				(78)				↓50
総ビリルビン		↓67	↓71	↓50								
ナトリウム						↓99	↓97	↓98				
カリウム				↑105								
カルシウム												↑108
塩素	↑103	↑105	↑105	↑102								
雌												
尿素				(133)	↓86			↑121				
グルコース												
ALP				(112)				(113)				(168)
AST(=GOT)							↓78					
γ-GTP												↑350
LDH					↓57	↓53	↓74				↓64	
CPK					↓62	↓57					↓68	
蛋白 分 画	アルブミン			↑113				↑113	↓74			
	α ₂	↑130	↓70	↓63				↓83				
	γ			↑140								
総コレステロール				↓74			↓64					(68)
ナトリウム				↑101								
塩素				↓93	↓96							

↑↑: P<0.05 ↓↑: P<0.01 (Dunnnett;申請者実施)、数値は対照群に対する割合(%)を示す。()内は参照値。
(注) 投与後 12、25、51 週と投与後 53/54、77、103 週時の検査とでは検査動物が異なる。

検体投与による変化としては、500ppm 投与群雌雄で ALP および尿素の増加と総コレステロールの低下が認められた。また、同群雄では同群雌雄で ALT、AST が一時的に増加し投与の影響の可能性が考えられた。

これ以外の変化は、正常範囲内の変動と考えられる。

尿検査；血液学及び血液生化学検査の採血前に、同一動物から1夜かけて採尿し、外観、尿量、pH、比重、グルコース、蛋白、ケトン体、ビリルビン、ウロビリリン、総還元体、窒素、血液を検査した（但し、投与開始時の検査は実施せず）。また、尿沈査を検鏡した。

500ppm 投与群雄では投与後 25 週以降蛋白濃度が対照群より低く、この変化は同群雌及び 90ppm 投与群雄でもしばしばみられた。また、500ppm 投与群では投与後 103 週時の検査で対照群に比べ尿量が少なかった。これ以外には、検体に起因した変化はみられなかった。

眼検査；投与開始前と投与 50、77 及び 102 週後に本試験群の対照群と 500ppm 投与群の全生存動物を、さらに試験終了時に 3、17 及び 90ppm 投与群の全生存動物を対象として検査した。また、検査時に眼球障害のみられた動物については眼底検査を行った。

500ppm 投与群雄 2 例で投与後 50 週時に片側網膜に退行性変化がみられた。

102/104 週時に、17ppm 以上投与群雌で水晶体混濁又は白内障が対照群より増加したが、これらの変化の多くは動物飼育ラックの最上段に設置されたケージにて飼育された動物であり、比較的強度の光に長期間さらされたことが原因と考えられた（本試験においてケージの設置位置は無作為に決定されたが、試験期間中のローテーションは行われなかった）。これらの上段列の動物を除外した場合、罹病率に群間差が認められないことから検体による影響とは考えられなかった。

他に検体の影響と考えられる変化は認められなかった。

雌ラットの水晶体混濁発生頻度(102/104 週)

投与群 (ppm)	全動物		最上段列動物を除外した場合	
	発生例数 ¹⁾	発生率(%)	発生例数 ¹⁾	発生率(%)
対照	1/34	3	1/34	3
3	3/47	6	2/43	5
17	10/34**	29	5/28	18
90	10/40**	25	1/28	4
500	10/44*	23	5/39	13
背景データ ²⁾	12/126	10		

*P<0.05 **P<0.01 (Fisher 直接確率検定、両側)

1) 罹患動物数/検査動物数

2) で過去に実施した 3 試験の平均発生頻度

臓器重量；投与後 52 週時の中間屠殺動物と試験終了時の全生存動物を対象として解剖の後、副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺(含副甲状腺)及び子宮の重量を測定した。また、対体重比も測定した。

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

以下に対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄								雌							
	52週				104週				52週				104週			
検査時期	3	17	90	500	3	17	90	500	3	17	90	500	3	17	90	500
投与群(ppm)	3	17	90	500	3	17	90	500	3	17	90	500	3	17	90	500
体重				↓93				↑111								
副腎 実重量												↑118				↑111
副腎 対体重比								↓111								↑112
脳 実重量																
脳 対体重比								↓88								
心臓 実重量								↓93								↓93
心臓 対体重比								↓82								↓94
腎臓 実重量																
腎臓 対体重比				↑112												
肝臓 実重量								↓92								↓87
肝臓 対体重比								↓81								↓89
肺 実重量																
肺 対体重比								↓85								
下垂体 実重量													↓71			↓79
下垂体 対体重比								↓81								
脾臓 実重量																↓61
脾臓 対体重比																↓61
精巣 実重量				↓92					X							
精巣 対体重比																
胸腺 実重量				↓71					X							
胸腺 対体重比				↓78												

↓↑: P<0.05 ↓◆: P<0.01 (Dunnett)、数値は対照群に対する割合(%)を示す。

(注) 52週時測定: 衛星試験群、104週時測定: 本試験群

投与後 52 週の間隔段階では、500ppm 群雄の胸腺実重量および対体重比が減少した。104 週時検査では、500ppm 群雌雄の心臓および肝臓の実重量と対体重比が減少し、同群雌では副腎の実重量と対体重比の増加および脾臓の実重量と対体重比の減少が認められた。しかし、何れの変動も病理検査や臨床検査等で関連する変化が認められず、投与による毒性影響とは考えられなかった。

他の変動は実重量または対体重比のどちらか一方の変動であり、投与の影響とは判断されなかった。

肉眼的病理検査: 投与後 52 週時の中間屠殺動物と投与後 104 週時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行った。

52 週中間屠殺群では特に変化はみられなかった。

本試験群の 500ppm 投与群および/または 90ppm 群では、痩身、腎臓、胃、脾臓及び上皮小体における病変の発生頻度が対照群より低かったが毒性影響とは考えられなかった。500ppm 群雄で精巢の肥大の頻度が対照群に比べ増加し、弛緩ならびに萎縮の頻度が減少したが病理組織学的検査において異常が見られなかったため毒性影響とはみなさなかった。

性別	雄					雌				
	0	3	17	90	500	0	3	17	90	500
卵巣										
嚢胞	—	—	—	—	—	2	8	7	7	5
上皮小体										
肥大	5	4	6	8	0*	1	2	3	1	1
皮膚										
会陰部しみ	16	15	16	11	4**	11	9	15	7	8
顔面しみ	24	20	22	17	13	20	17	18	16	14
脾臓										
腫脹	10	6	7	4	1**	3	3	4	2	0
形態異常	5	2	3	1	0*	2	0	4	2	0
腫大	11	11	8	5	3	7	4	4	0**	0**
胃										
異常内容物	11	9	12	10	2*	5	8	8	6	2
壁肥厚	6	5	4	4	0*	1	2	3	1	0
精巣										
弛緩	20	19	16	15	8*	—	—	—	—	—
肥大	13	14	14	16	26*	—	—	—	—	—
萎縮	28	26	19	21	14**	—	—	—	—	—
リンパ節 (胸腺)										
暗調化	11	5	6	8	3*	6	6	7	3	4
その他										
痩身	17	16	16	9	4**	10	11	11	9	6

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001 (Fisher 直接確率検定、両側)

検査動物数 50

病理組織学的検査；投与後 52 週時の中間屠殺動物と本試験群の試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として重量測定臓器を含む大動脈、血液塗抹標本、骨(胸骨骨髓及び大腿骨と関節)、盲腸、大腸、十二指腸、副睾丸、眼球及び視神経、ハーダー腺、回腸、空腸、涙腺、頸部及び腸間膜リンパ節、食道、脾臓、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄(頸部、中胸部、腰部)、気管、膀胱、尿道頸部、腫瘍・組織塊及びリンパ節部と異常部位について病理標本を作成し、検鏡した。

非腫瘍性病変としての所見 (表 1-1、1-2 参照)；

52 週中間屠殺時において、小葉中心性肝細胞肥大が雄の全ての投与群で見られ、90ppm 以上の投与群で統計学的有意に増加した。

*90ppm 以下の用量群では何れも変化の程度は軽度であり、他に肝臓への影響を示す所見も認められなかったことからこれらの群にみられた病変は毒性影響とは考えられなかった。一方、500ppm 群雄における変化には血液生化学的検査において肝障害時逸脱酵素 (ALT、AST、ALP) の増加がみられていることから、肝臓への悪影響が示唆されたため投与による毒性影響と判断した。(*申請者による考察)

52 週中間屠殺時における雄ラットの肝細胞肥大の程度

用量 (ppm)	0	3	17	90	500
軽度	0	2	3	5	7
中等度	0	0	0	0	1
合計	0	2	3	5*	8***

*P<0.05 ***P<0.001 (Fisher 直接確率検定)

尚、最終屠殺時においては、この所見の有意な増加はみられず、また肝障害時逸脱酵素の上昇は認められなかった。

・腎臓における尿細管上皮細胞色素沈着の頻度が 90 および 500ppm 群雄で統計学的有意に増加した。52 週中間屠殺時には 17ppm 群雄、最終屠殺群では 3ppm 群雄でも増加したが、両検査時期で変動しており偶発的な変動と考えられた。

*また、投与群について慢性腎症の発生頻度/程度の軽減による色素評価への影響の可能性が考えられること、500ppm を除きその程度はほとんど軽微な変化にとどまったこと、生化学検査、尿検査および臓器重量検査において検体による腎機能への悪影響が認められなかったことから色素沈着の変化は毒性影響とは考えられなかった。(*申請者による考察)

52 週中間屠殺時における雄ラットの腎臓尿細管上皮細胞色素沈着の程度

用量 (ppm)	0	3	17	90	500
軽微	0	2	7	8	4
軽度	0	0	1	1	6
合計	0	2	8***	9***	10***

***P<0.001 (Fisher 直接確率検定)

最終屠殺群における雄ラットの腎臓尿細管上皮細胞色素沈着の程度

用量 (ppm)	0	3	17	90	500
軽微	2	5	6	13	5
軽度	0	9	4	4	17
中等度	0	1	0	2	6
顕著	2	0	0	0	1
重度	0	1	1	1	0
合計	4	16**	11	20***	29***

P<0.01 *P<0.001 (Fisher 直接確率検定)

・52 週中間屠殺において慢性心筋炎の発生頻度が 17 および 500ppm 群雄で有意に増加した。当所見は最終屠殺動物雄において

は対照群を含めほとんどの動物に認められ、最高用量群では逆に発生頻度の有意な減少が認められた。

*中間屠殺群における発生頻度の増加は検体投与により心筋炎の発生時期を早めたことが疑われたが、後述のとおり最終屠殺群動物では逆に最高用量群で発生時期の遅延を示す結果を得ており一貫性がないことから偶発的な変動と考えられた。また、3ppm 群雌において急性心筋炎の増加が認められたが、用量との関連性がなく偶発的な変動と判断された。(*申請者による考察)

・最終屠殺群では急性心筋炎が 500ppm 群雄で有意に増加した。

*本群で急性心筋炎が認められた 6 例のうち、5 例は最終屠殺時の生存動物に確認されたものであり、生死にかかわる病変とは考えられなかった。一方、最終屠殺群においては慢性心筋炎の発生頻度が 500ppm 群雄で対照群に比べ有意に減少し、心筋炎全体の発生頻度では対照群と差がなかった。慢性心筋炎は急性心筋炎を経て発生することを考慮すると、500ppm 群雄における急性心筋炎の増加および慢性心筋炎の減少は心筋炎発症時期を遅延する効果が考えられたが、52 週時検査では逆の傾向が示されたことから、これらの変動は偶発的なものであると考えられた。(*申請者による考察)

・最終屠殺群で肝臓胆管硝子化の発生頻度が全投与群雄で統計学的有意に増加した。しかしながらこれらの変化の程度は軽度であり投与の影響とは考えられなかった。

*当所見の発生頻度は背景対照値 (0/50~40/50) の範囲内であった。(*申請者注)

・最終屠殺群で甲状腺傍濾胞細胞過形成が 500ppm 群雄で有意に増加した。この変化の程度は軽微であり投与の影響とは考えられなかった。

*当所見の発生頻度は背景対照値 (1/50~12/50) の範囲内であった。(*申請者注)

・最終屠殺群で白内障が 17 および 90ppm 群雄で、網膜萎縮が 17ppm 以上の雄で増加した。白内障が発現した動物 13 例の内 6 例、網膜萎縮が発現した動物 23 例の内 15 例がラックの最上段に設置したケージで飼育された動物であり、眼科学的検査における水晶体混濁および白内障と同様比較的強度の光源に連続して暴露されていたことによる影響が疑われた。最上段の動物を除外したそれぞれの所見の発現頻度は下表の通りであり、対照群との差は認められな

ったため、これらの所見については検体の影響とは考えられなかった。

用量 (ppm)	0	3	17	90	500
検査動物数	45	43	39	33	38
白内障	0	0	4	2	1
網膜萎縮	0	1	3	2	2

有意差なし (Fisher 直接確率検定)

・最終屠殺群で胸骨における骨硬化症が 3ppm 以上の雄で増加し、同所見は 500ppm 群雄の大腿骨でも増加したがこの変化の毒性学的意義は不明である。

*試験実施機関における雌ラットの当該所見の背景値は 0/50～15/81 例であり、90ppm 以下の用量群における発生頻度はこの範囲を僅かに外れるものの偶発的な変動であった可能性が大きい。一方 500ppm における発生頻度は明らかに高く投与の影響は否定できないものの、以下に述べるとおりその毒性学的意義は不明である。

- ・この変化は皮質骨および骨梁表面での石灰化の過剰形成により特徴づけられ、カルシウム代謝等に関連した変化であると考えられるが、血液生化学検査においてカルシウムや無機リンに関し一貫した変化が認められなかった。
- ・骨髄への影響はみられなかった。貧血が 500ppm 群で認められているが、骨硬化症は雌のみで増加しているにも拘わらず、貧血傾向は雌雄とも認められているため関連した変化とは考えられなかった。
- ・雌のみに認められるため性ホルモンの関与が疑われたが、子宮や卵巣に性ホルモンの攪乱に関連する変化は認められなかった。

(*申請者による考察)

・最終屠殺群で、子宮における嚢胞性グラーフ卵胞を有する個体数が 500ppm 群雌で僅かに増加した。

*当試験実施時期における試験実施期間の当該所見の背景対照値は 0/50～3/50 であり、投与群の発生率はこれらより僅かに多いもののその毒性学的意義は不明である。(*申請者による考察)

・最終屠殺群で脾臓におけるヘモジデリン沈着が 90ppm 以上の雌で有意に増加した。

*これらは 500ppm 群における貧血所見と関連した変化であり投与の影響と考えられた。(申請者による考察)

・その他最終屠殺群で、腎臓における塩基性尿細管、微小膿瘍、肝臓における胆管過形成、肺の血管筋質沈着、胸腺の退縮、リンパ節

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

の嚢胞性拡張および嚢胞形成、ハーダー腺の慢性炎症および血管周囲リンパ球集簇の発現頻度増加が一部の投与群で認められたが、用量との関連性がなく、偶発的変動と判断された。

表 1-1. 主な臓器別非腫瘍病変分布表(中間屠殺)

性別	雄					雌				
	0	3	17	90	500	0	3	17	90	500
非腫瘍病変	投与群(ppm)									
肝臓										
小葉中心性肝細胞肥大	0	2	3	5*	8***	0	0	0	0	0
虚血性空胞	7	2	5	3	1*	0	0	0	0	0
腎臓										
尿管上皮細胞への色素沈着	0	2	8***	9***	10***	2	5	6	9**	10***
慢性腎症	8	8	10	5	2*	9	10	8	7	3*
心臓										
急性心筋炎	5	4	3	5	6	0	5*	2	2	2
慢性心筋炎	3	6	8*	7	9*	6	1	3	2	4

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001 (Fisher 直接確率検定、両側)

検査動物数 10

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

表 1-2. 主な臓器別非腫瘍病変分布表(本試験群)

非腫瘍病変	性別 投与群(ppm)	雄					雌				
		0	3	17	90	500	0	3	17	90	500
腎	(49)						(49)				
尿細管上皮細胞色素沈着	4	16**	11	20***	29***	25	31	17	19	33	
好塩基性尿細管	23	21	34*	33	31	29	34	30	36	18*	
慢性腎症	48	50	50	49	45	47	49	47	48	35***	
微小膿瘍	4	18**	12	17*	12	3	3	1	1	2	
肝臓				(49)			(49)		(48)	(49)	
胆管過形成	13	15	24*	13	11	0	2	0	0	1	
胆管硝子化	0	5*	6*	5	7**	1	0	1	1	2	
小葉中心性空胞化	1	0	0	0	0	5	2	2	0*	0*	
肺		(49)				(49)			(49)		
血管欽質化	37	37	35	36	30	16	32**	25	24	21	
甲状腺	(48)			(47)	(49)	(47)	(49)	(49)	(48)	(49)	
傍濾胞細胞過形成	3	7	5	6	11*	10	2*	4	8	5	
心臓									(49)		
急性心筋炎	0	2	2	2	6*	1	0	1	1	2	
慢性心筋炎	43	40	38	38	33*	22	20	22	20	19	
眼	(47)		(48)	(47)	(49)	(45)	(48)	(48)	(48)	(48)	
白内障	2	3	5	4	4	0	0	6*	5*	2	
網膜萎縮	3	2	6	5	6	0	1	7**	9**	6*	
胸骨		(48)					(49)	(48)	(49)		
骨硬化症	1	1	1	1	0	3	10*	13**	14**	19***	
大腿骨					(49)						
骨硬化症	0	1	1	2	0	3	10	8	5	14**	
卵巣									(49)		
グラーフ卵胞嚢胞化	—	—	—	—	—	0	3	2	3	5*	
胸腺	(40)	(45)	(40)	(40)	(36)	(44)	(44)	(46)	(47)	(42)	
退縮	34	35	31	33	29	35	36	39	44	41*	
脾臓	(49)			(49)						(49)	
ヘモジデリン沈着	35	33	28	34	42	37	40	41	47*	48***	

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001 (Fisher 直接確率検定、両側)

検査動物数 50、(): 検査動物が 50 匹以外の場合の動物数

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

表 1-2. (続き)

非腫瘍病変	性別	雄					雌				
	投与群(ppm)	0	3	17	90	500	0	3	17	90	500
胃						(48)	(48)	(49)		(49)	(49)
表皮肥厚		9	10	9	6	3	10	9	11	5	2*
潰瘍		14	9	10	6	0***	9	5	6	6	1**
粘膜下肉芽組織		9	7	9	6	0**	9	10	10	7	0**
副腎		(49)									
過形成		15	14	10	5*	13	4	6	1	4	6
皮質脂肪性空胞化		19	14	13	11	5**	10	11	14	8	10
乳腺		(42)	(38)	(44)	(39)	(45)		(49)			
分泌発達		12	13	14	9	3**	44	44	40	44	45
皮膚											
表面肥厚		6	3	1	1	0*	1	0	1	1	4
角質増殖		7	3	0	1	0**	1	1	1	1	3
リンパ節 (胸部)											
嚢胞性拡張		1	2	8*	2	4	0	3	4	2	3
リンパ節 (腸間膜)											
嚢胞形成		5	8	13*	9	10	2	2	3	3	1
ハーパー腺		(49)			(49)		(49)		(49)	(49)	(49)
慢性炎症		6	12	12	11	8	12	26**	24*	26**	22
血管周囲リンパ球集簇		0	0	0	1	0	0	6*	0	0	0
上皮小体		(47)	(46)		(49)	(46)	(44)	(48)	(43)	(43)	(44)
過形成		17	10	14	8*	1***	3	4	7	5	0

*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001 (Fisher 直接確率検定、両側)

検査動物数 50、(): 検査動物が 50 匹以外の場合の動物数

腫瘍性病変としての所見（表2、表3参照）；

肝細胞腺腫、下垂体腺腫、乳腺線維状上皮腫瘍等が対照群を含め発生したが、検体投与との関係はみられず、雄の17ppm以上投与群、雌の90ppm以上投与群では単核白血病の発生が対照群より低かった。

発生腫瘍の臓器別分布及び総腫瘍(良性、悪性)分布は以下のとおりであった。

表2. 臓器別腫瘍分布表

臓器別腫瘍	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	3	17	90	500	0	3	17	90	500
脳											
M 血管肉腫		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
B 髄膜腫		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎(皮質)	(49)										
M 副腎皮質癌		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎(髄質)	(49)							(49)			
B 褐色細胞腫		6	7	4	3	5	0	0	1	2	0
M 褐色細胞癌		2	1	4	0	1	0	1	0	1	0
空腸	(46)	(49)	(48)	(46)	(48)	(45)	(47)	(48)	(46)	(46)	
M 腺癌		0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
M 平滑筋肉腫		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
M ムチン腺癌		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎	(49)						(49)				
B 腎腺腫		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
B 腎芽細胞腫		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
肝					(49)				(48)	(49)	
B 肝細胞腺腫		6	4	3	3	0*	1	5	4	8*	1
肺			(49)				(49)		(49)		
B 腺腫		0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
M 気管支癌		0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
M 肺癌		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脾臓					(49)	(48)	(49)	(48)	(48)	(47)	
B 外分泌腺腺腫		0	0	0	3	0	0	0	0	0	0
B 島細胞腺腫		6	1	4	3	1	1	1	1	0	
M 島細胞癌		0	0	0	1	0	0	0	0	0	
M 腺癌		0	0	0	0	0	0	1	0	0	
上皮小体	(47)	(46)		(49)	(46)	(44)	(48)	(43)	(43)	(44)	
B 腺腫		0	1	0	0	0	0	0	0	0	

表 2. (続き)

臓器別腫瘍	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	3	17	90	500	0	3	17	90	500
下垂体	(48)	(49)		(49)	(48)		(49)		(49)		
B 腺腫	9	9	13	10	9	17	22	18	24	18	
M 腺癌	1	1	1	1	0	1	1	1	0	0	
B 頭蓋咽頭腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
唾液腺	(48)				(48)	(49)		(49)	(48)		
M 腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
M 扁平細胞癌	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
皮膚											
B 線維腫	13	12	9	5*	6	2	0	0	1	0	
B 角化棘細胞腫	4	3	2	4	1	0	2	1	0	0	
B 脂肪腫	1	1	0	3	5	0	0	0	0	0	
B 乳頭腫	2	5	4	1	4	0	3	1	0	0	
B 脂腺腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
M 基底細胞癌	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
M 線維肉腫	3	4	1	3	2	0	1	0	0	2	
M 平滑筋肉腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
M 脂腺腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
M 扁平細胞癌	1	1	3	0	3	0	0	1	4	0	
脊椎、腰				(49)	(49)						
M 線維肉腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
精巣					(49)						
B 間質性細胞腫	38	41	39	44	44	—	—	—	—	—	
子宮頸						(47)		(47)		(48)	
B 平滑筋腫	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	
胸腺	(40)	(45)	(40)	(40)	(36)	(44)	(44)	(46)	(47)	(42)	
B 胸腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	(48)			(47)	(49)	(47)	(49)	(49)	(48)	(49)	
B 濾胞腺腫	2	2	1	2	6	1	0	2	2	2	
B 傍濾胞細胞腺腫	2	1	0	4	2	4	2	4	2	2	
M 濾胞腺癌	2	2	0	0	1	0	0	0	0	2	
M 傍濾胞細胞腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱	(49)		(49)		(49)	(49)			(49)	(49)	
B 乳頭腫	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
骨											
M 骨肉腫	2	1	0	1	0	0	0	0	1	0	
造血組織											
M 悪性リンパ腫	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
M 単核細胞性白血病	13	11	5*	4*	3**	8	5	3	0**	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。

表 2. (続き)

臓器別腫瘍	性別 投与量(ppm)	雄					雌				
		0	3	17	90	500	0	3	17	90	500
乳腺		(42)	(38)	(44)	(39)	(45)		(49)			
B 線維上皮腫		5	1	3	1	0	11	20*	20*	22*	18
M 腺癌		0	1	0	1	0	1	1	0	5	2
回腸		(41)	(47)	(46)	(44)	(47)	(43)	(46)	(47)	(45)	(46)
B 平滑筋腫		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腸間膜		(3)	(3)	(5)	(2)	(2)	(1)	(4)	(4)		
M 線維肉腫		1	0	0	0	0	0	0	1	-	-
腹膜		(1)	(3)	(2)	(1)	(1)					
B 中皮腫		0	1	0	1	1	-	-	-	-	-
M 中皮腫		1	1	1	0	0	-	-	-	-	-
包皮腺			(1)	(1)	(2)	(2)	(3)	(1)	(1)	(1)	(1)
B 腺腫		-	0	0	1	1	1	0	0	0	0
M 腺癌		0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
総計		120	115	105	106	100	51	65	64	74	49

*P<0.05 **P<0.01 (Fisher 直接確率検定、片側)

検査動物数 50、(): 検査動物が 50 匹以外の場合の動物数

(注) B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表 3. 総腫瘍(良性、悪性)分布表

投与群(ppm)	性別	雄					雌				
		対照	3	17	90	500	対照	3	17	90	500
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	127	118	115	120	121	46	68	73	74	49
	悪性	26	27	23	15	13	15	10	8	12	10
腫瘍総数		153	145	138	135	134	61	78	81	86	59
腫瘍動物数		48	49	49	49	50	35	39	38	41	34

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

本試験結果の概要を下記に示す。(申請者作成)

投与レベル (ppm)	毒性影響 (各所見の認められた最低用量)
3	薬物に起因する変化なし
17	同上
90	病理組織：脾臓ヘモジデリン沈着↑ (雌)
500	食餌効率低下(雌)、飲水量(雄) ↓、(雌) ↑ 血液学検査：PCV ↓、HGB ↓、RBC ↓、MCHC (雌) ↓ 血液生化学検査：ALP ↑、尿素 ↑、ALT ↑、AST ↑ (雌) 病理組織：小葉中心性肝細胞肥大 (雄) ↑、腎尿細管上皮細胞色素沈着 ↑

本試験の無毒性量として、報告書では 90ppm 以上の雌雄における尿細管上皮細胞への色素沈着、同群雄における肝細胞肥大に基づき、雌雄とも 17ppm と記載したが、申請者は上述の考察に基づき、90ppm における尿細管上皮細胞への色素沈着については毒性影響とみなす必要はないと考えた。また、同群雄の肝細胞肥大についても、変化の程度が軽微であり他に関連する所見が見られないことから毒性影響とは判断しなかった。一方、同群雌では脾臓のヘモジデリン沈着の頻度が対照群に比べ増加しており毒性影響と判断した。これより、本試験における無毒性量は雄では 90ppm(3.22mg/kg/day)、雌では 17ppm(0.86mg/kg/day)と判断した。(申請者による考察)

本試験において腫瘍誘発性は認められなかった。

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

マウスを用いた飼料混入投与による慢性毒性及び催腫瘍性試験 (資料 21)

試験機関：

報告書作成年： 1986 年

検体の純度： %

試験動物： BDF₁系マウス 1群雌雄各 70 匹 開始時 5 週齢

投与後 52 週及び 78 週時に、各群雌雄 10 匹ずつを中間屠殺した。

試験期間： 24 ヶ月(1983 年 4 月 13 日~1985 年 4 月 10 日)

投与方法： 検体を 0、5、50 及び 500ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。粉立ち防止のためオリーブ油を 2%飼料に添加した。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

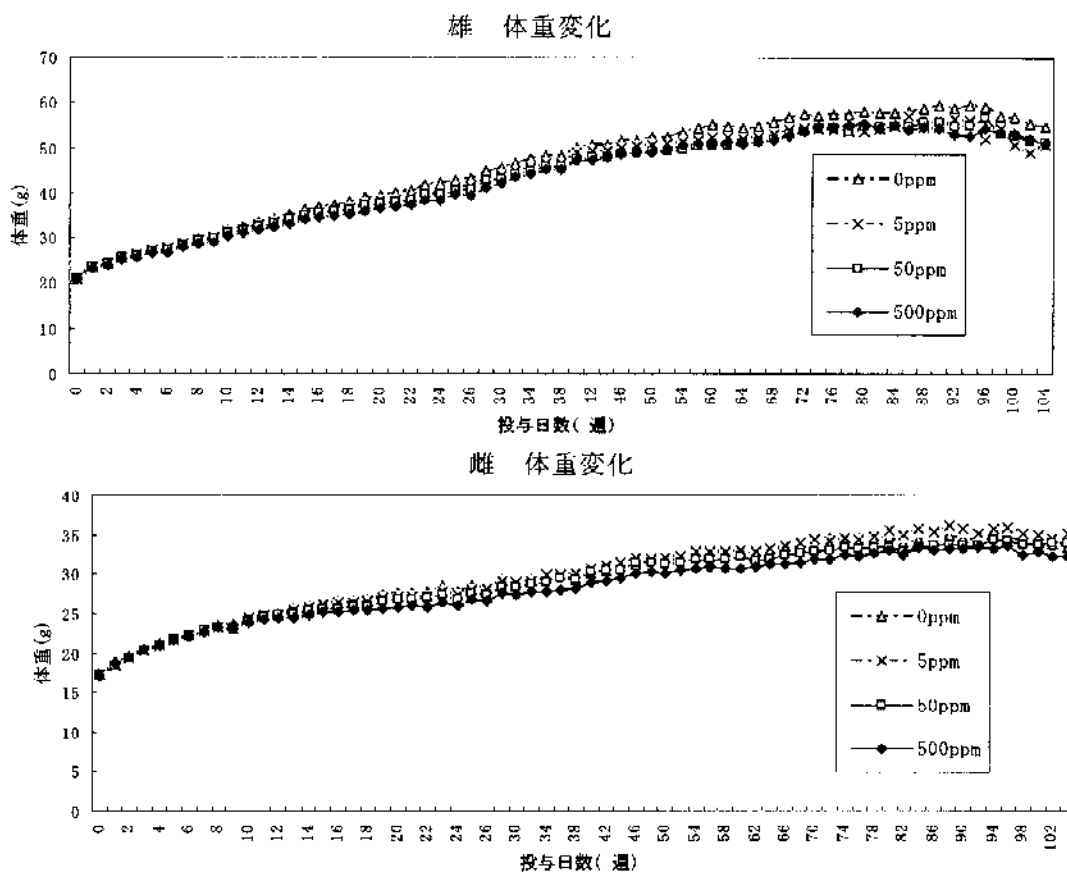
一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。

瘦削、立毛、皮下または腹腔内の腫留および貧血等が対照群を含む全群にみられたが、これらはいずれも老齢化に伴うもので投与によるものとは考えられなかった。試験終了時の死亡率は対照群、5、50 及び 500ppm 投与群の雄で各々 25.5、42.3、25.0、24.8%、また雌で 51.1、34.5、24.1、37.1%であった。

雌雄とも群間で差がみられたものの、投与による影響はなかった。

体重変化；投与開始から 26 週間は週 1 回、その後は 2 週間に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

雄の 500 および 50ppm 群および雌の 500ppm 群で対照群に比べ体重が減少し、しばしば統計学的有意差を伴った（それぞれ対照群に比べ最大 13、11 および 8%減少）。雄の 5 ppm 群においても対照群に比べ体重が減少（対照群に比べ最大 12%減少）し、主に 50 週以降に統計学的有意差が認められたが、これは本試験の雄の平均体重が通常より高かったことに起因し、検体に起因した変化ではないと考えられた。



摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

500ppm 投与群では雄が全期間を通じ断続的に、雌は投与開始から 90 週まで摂餌量が増加した。食餌効率は投与開始から 26 週時まで低かった。

50ppm 投与群では雄のみ投与後 26 週まで増加傾向がみられ、食餌効率も減少した。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量は、5、50 及び 500ppm 投与群で雄が各々 0.662、6.58、66.0mg/kg、また雌が 0.932、9.59、100.7mg/kg であった。

飲水量；投与後 1、13、26、52 及び 78 週に各群雌雄 6~10 匹ずつを対象にして測定した。

各検査時期とも各投与群で対照群と統計学的有意差はなく、異常は認められなかった。

血液学的検査；投与後 52、78 及び 104 週時に各群雌雄 7~10 匹ずつを対象として腹部大動脈から採血し、白血球数(WBC)、赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、平均赤血球容積

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

(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)を測定した。また、血液塗抹標本を検鏡することにより白血球百分率を求めた。網赤血球数(RC)は染色後血液塗抹標本を検鏡して測定した。

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

雄										
検査時期		52週			78週			104週		
項目	投与群(ppm)	5	50	500	5	50	500	5	50	500
RBC								↑112		
HCT								↑112		
MCV									↑105	
MCH									↑105	
MCHC		↑103	↑102	↑103	↑102		↑102			
PLT									↑138	
RC		↓83		↓78						

雌										
検査時期		52週			78週			104週		
項目	投与群(ppm)	5	50	500	5	50	500	5	50	500
MCHC							↓99	↓99		

↑↑: P<0.05 ↓◆: P<0.01 (Dunnettまたはノンパラメトリック Dunnett 検定:申請者実施)、
数値は対照群に対する割合(%)を示す。

各投与群において、各測定時期とも統計学的有意差の認められた項目が散見されたが、いずれも正常範囲内での変動と考えられ検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；上記の血液学的検査における同一の検査時期、動物を対象として、その血清を用いて血糖、尿素窒素、尿酸、総コレステロール、総蛋白、アルブミン、アルカリホスファターゼ(ALP)、ALT (GPT) 及びAST (GOT) を測定した。

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

下表に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

雄									
検査時期	52 週			78 週			104 週		
項目 投与群 (ppm)	5	50	500	5	50	500	5	50	500
血糖			↓77						
尿酸					↓77	↓70	↓67		
総蛋白									↓87
雌									
検査時期	52 週			78 週			104 週		
項目 投与群 (ppm)	5	50	500	5	50	500	5	50	500
血糖		↑136	↑161						
尿酸		↓71			↓78	↓59	↓56	↓76	↓55
アルブミン				↓90	↓80	↓86			
A.L.P					↓79	↓79			

↓↑ : P<0.05 ↓↑ : P<0.01 (Dunnett またはノンパラメトリック Dunnett 検定:申請者実施)、
数値は対照群に対する割合(%)を示す。

投与後 52 週では血糖が雄の 500ppm 投与群で僅かに減少し、雌の 50ppm 以上投与群で増加した。

投与後 104 週では雄の 500ppm 群で総蛋白が僅かに減少した。

これ以外の変動は、いずれも正常範囲内のもの、または毒性学的意義のない変化であると考えられる。

尿検査:投与後 52、78 及び 104 週時に各群雌雄 9~10 匹ずつについて、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ウロビリノーゲン及びビリルビンを検査した。

各検査時期とも各投与群で対照群と統計学的有意差はなく、異常は認められなかった。

臓器重量:投与後 52 週及び 78 週時の中間屠殺動物と試験終了時の生存動物のうち各群雌雄 10 匹ずつを対象として解剖の後、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣及び卵巣の重量を測定した。また、対体重比も測定した。

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

以下に対照群と比べ、統計学的有意差の認められた項目を示す。

雄									
検査時期	52 週			78 週			104 週		
投与群 (ppm)	5	50	500	5	50	500	5	50	500
脳 実重量									↑104
腎臓 実重量			↑115			↑126			↑132
腎臓 対体重比			↑127		↑118	↑132			↑150
雌									
検査時期	52 週			78 週			104 週		
投与群 (ppm)	5	50	500	5	50	500	5	50	500
腎臓 実重量			↑113						↑113
腎臓 対体重比			↑115						

↓↑: P<0.05 ↓↑: P<0.01 (Dunnett またはノンパラメトリック Dunnett 検定:申請者実施)、
数値は対照群に対する割合(%)を示す。

500ppm 投与群では腎重量(実重量および対体重比)が雄では全ての測定週で、雌では 52 及び 78 週で増加し、雄の対体重比は 50ppm 群でも 78 週に増加した。

これ以外の変動は、正常範囲内のものであると考えられた。

肉眼的病理検査; 投与後 52 及び 78 週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を行った。

投与によると考えられる所見はなかった。

病理組織学的検査; 投与後 52 週時の中間屠殺動物、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として、重量測定臓器を含む病変部組織、腫瘍部組織塊及び所属リンパ節、胆嚢、肺に付属した気管支、下垂体、甲状腺、脊髄、眼、唾液腺、胸腺、気管、食道、胃、小腸、大腸、脾臓、膀胱、前立腺、子宮体部及び頸管、頸部リンパ節、大動脈、大腿骨、大腿筋、皮膚、坐骨神経及び乳腺について病理標本を作成し、検鏡した。

主な非腫瘍性病変の発生頻度を次表に示す。

投与後 52 週時の中間屠殺では投与によると考えられる変化はなかった。

*試験終了時に屠殺した動物では、雄の 500ppm 群の腎臓の尿細管拡張、石灰沈着および色素沈着の発生頻度が有意に増加し、この群の腎臓重量の有意な増加も考慮すると、検体投与による毒性影響と考えられた。また、色素沈着は雄の 50ppm 群でも有意に増加したが、尿細管拡張の増加傾向も認められたことから毒性影響と判断した。雄の全投与群で前胃粘膜の角化亢進の有意な増加が認められたが、用量との関連がなく、また、雌では対照群も含め高頻度の発生が認

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

められ投与の影響は認められなかったこと、複数の他系統マウスの背景対照データから雄マウスにおいてもある程度の頻度で自然発生が起こることが示唆されたことから、この変化は投与の影響というより、対照群の値が異常に低かったことを反映したものであると考えられた。雄の全投与群で腎臓の脂肪変性、胃の粘膜内腔拡張、上皮化生の発生頻度が有意に減少したが、対照群の発生率が異常に高かったことによる偶発的変化または毒性学的に意義のない変化と考えられた。その他、脳の石灰沈着、甲状腺嚢胞、肝臓の脂肪変性、細胞変性、腎臓の好塩基性上皮細胞、リンパ球集簇、蛋白円柱、嚢腫形成、精巣の萎縮、リンパ節の色素沈着、膵臓の好酸性腺房細胞、腺房細胞空胞化、ラ氏島過形成、副腎の紡錘細胞過形成、子宮の嚢胞状内膜過形成、卵巣の色素沈着の発生頻度に有意な増減が認められたが、何れも用量依存性がないか自然発生頻度の範囲内の発生と考えられ、投与による影響とは考えられなかった。(*申請者実施の Fisher 検定の結果に基づく考察)

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

主な非腫瘍病変発生頻度 (1/3)

性別	雄				雌			
	0	5	50	500	0	5	50	500
非腫瘍病変 投与量(ppm)								
脳								
空胞化	0	0	0	0	0	3	4	3
石灰沈着	7	12	13	17*	6	8	16*	12
肺								
細気管支、肺胞上皮過形成	3	1	2	3	2	4	0	2
泡沫細胞	4	3	2	2	2	0	0	0
甲状腺	(59)	(59)	(59)		(59)			
嚢胞	9	7	9	9	9	11	2*	1**
肝								
硬塞巣	8	9	11	16	7	5	7	7
脂肪変化	37	27*	32	30	20	20	19	14
細胞変性(大小不同性)	13	5*	6	8	7	3	3	10
壊死	6	1	2	3	3	3	5	1
色素沈着	5	3	2	2	5	5	2	5
細胞結節	6	6	9	6	1	6	3	1
リンパ球集簇	0	0	0	0	1	4	6	0
小肉芽巣	14	9	14	18	14	13	16	19
腎								
尿細管拡張	10	9	18	31**	10	8	13	14
脂肪変性	59	50**	49**	29**	5	2	2	8
好塩基性上皮細胞	44	36	43	46	13	20	21	23*
石灰沈着	28	20	24	45**	3	1	4	8
色素沈着	1	5	7*	29**	1	1	0	4
リンパ球集簇	18	7*	8*	19	8	14	15	11
蛋白円柱	39	26*	28*	43	15	24	12	22
嚢胞形成	0	3	3	5	0	3	0	1
硝子変性	4	6	1	1	9	12	8	14
糸球体硬化	3	3	4	0	3	2	2	6
胃								
粘膜内腔拡張	37	17**	18**	25*	7	6	7	7
上皮の化生	30	5**	10**	9**	4	3	0	0
粘膜角化亢進	2	18**	15**	13**	35	39	41	34

検査動物数 60、(): 検査動物数が 60 匹以外の場合の動物数

*: P<0.05 **: P<0.01 (Fisher 検定、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。

主な非腫瘍病変発生頻度 (2/3)

非腫瘍病変	性別		雄				雌			
	投与量(ppm)		0	5	50	500	0	5	50	500
膀胱					(59)			(59)		
リンパ球集簇	0	0	0	0	0	0	2	4	5	4
精巣			(59)							
萎縮	10	10	5	3*	—	—	—	—	—	—
精子嚢胞	4	1	3	2	—	—	—	—	—	—
精子形成低下	8	10	5	9	—	—	—	—	—	—
精子肉芽腫	0	4	0	3	—	—	—	—	—	—
石灰沈着	1	5	2	1	—	—	—	—	—	—
精囊			(59)							
拡張	44	50	41	42	—	—	—	—	—	—
前立腺	(59)	(59)								
萎縮	23	16	16	25	—	—	—	—	—	—
脾			(59)			(59)				
色素沈着	44	50	45	51	33	36	42	42	42	
リンパ組織過形成	4	3	4	2	2	3	6	7	7	
胸腺	(58)	(59)	(59)	(59)	(56)	(59)	(59)	(57)	(57)	
萎縮	48	46	47	48	40	47	44	47	47	
嚢胞	22	16	21	21	1	4	2	3	3	
リンパ節										
色素沈着	17	27*	17	33**	8	15	21**	15	15	
リンパ球増生	2	3	0	2	3	2	2	0	0	
脾						(59)				
好酸性腺房細胞	3	4	5	6	17	8*	13	9	9	
腺房細胞空胞化	5	6	6	13*	6	12	9	9	9	
腺房萎縮	8	8	3	3	11	6	6	9	9	
ラ氏島過形成	24	23	20	9**	1	2	2	1	1	
顎下腺										
リンパ球浸潤	6	2	2	7	0	2	3	1	1	
副腎										
紡錘細胞過形成	38	38	28*	37	58	59	57	59	59	
骨髓										
色素沈着	49	52	53	54	49	53	47	54	54	
造血亢進	0	2	0	0	1	2	1	2	2	
腹膜										
肉芽腫	9	9	5	10	2	0	0	1	1	

検査動物数 60、 (): 検査動物数が 60 匹以外の場合の動物数

*: P<0.05 ** : P<0.01 (Fisher 検定、申請者実施)

主な非腫瘍病変発生頻度 (3/3)

非腫瘍病変	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
		0	5	50	500	0	5	50	500
包皮腺									
拡張		4	5	1	3	0	0	0	0
子宮									
水腫		—	—	—	—	1	3	1	3
嚢胞状内膜過形成		—	—	—	—	19 (59)	25	31*	26
卵巣									
嚢腫		—	—	—	—	21	21	15	16
色素沈着		—	—	—	—	31	33	42*	35
萎縮		—	—	—	—	23	16	21	19

検査動物数 60、 (): 検査動物数が60匹以外の場合の動物数

*: P<0.05 **: P<0.01 (Fisher検定、申請者実施)

腫瘍性病変の臓器別の発生頻度および総腫瘍分布を次表に示す。

投与後 52 週時の中間屠殺では雄の 50 及び 500ppm 投与群の各 1 例に肺の腺腫が、雌の 500ppm 投与群の 1 例に子宮の悪性リンパ腫が発生した。

試験終了時に屠殺した動物では、肝臓の血管内皮腫が 500ppm 群雄で有意に増加したが用量依存性の発生頻度の増加はなく、悪性腫瘍である血管肉腫の用量依存性の発生頻度の増加も認められなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。肝細胞腺腫の発生頻度が雄の 5 および 50ppm 群で有意な減少を示したが偶発的変化と考えられた。

その他投与群における腫瘍の発生頻度の増加は認められず、総腫瘍数ならびに坦腫瘍動物数にも投与の影響は認められなかった。

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

腫瘍性病変発生頻度

臓器別腫瘍	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
		0	5	50	500	0	5	50	500
脳									
B 腫瘍		1	0	0	0	0	0	0	0
M 神経膠星細胞腫		1	0	0	0	0	0	0	0
M 悪性髄膜腫		0	0	1	0	0	0	0	0
肺									
B 腺腫		5	4	5	3	1	1	3	2
M 鱗屑細胞癌		0	0	0	1	0	0	0	0
M 腫瘍		5	6	6	4	2	1	0	1
肝									
B 腺腫		12	4*	3*	8	3	1	2	3
B 血管腫		1	0	0	3	0	0	2	1
B 血管内皮腫		2	7	6	10*	6	3	2	1
M 悪性リンパ腫		5	5	3	2	2	0	0	0
M 肝細胞癌		9	12	9	4	0	1	0	0
M 血管肉腫		0	2	0	0	0	0	0	0
M 肝芽細胞腫		0	0	2	0	0	0	0	0
腎									
B 乳頭腫		0	1	0	0	0	1	0	0
B 腺腫		0	0	1	0	0	0	0	0
M 腎細胞癌		0	1	0	0	0	0	0	0
胃									
B 乳頭腫		0	0	1	0	1	0	0	1
B ポリープ		0	1	0	0	0	0	0	0
M 乳頭細胞癌		0	0	1	0	0	0	0	0
小腸									
B ポリープ		0	0	1	0	0	0	0	0
M 悪性奇形腫		0	0	1	0	0	0	0	0
精巣									
M 精上皮腫		0	(59)	0	1	—	—	—	—
副睾丸									
M 悪性リンパ腫		0	2	0	0	—	—	—	—
精囊									
M 平滑筋肉腫		0	0	(59)	0	—	—	—	—

検査動物数 60、(): 検査動物数が 60 匹以外の場合の動物数

*: P<0.05 (Fisher 検定、申請者実施)

(注) 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。

臓器別腫瘍	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
		0	5	50	500	0	5	50	500
子宮									
B 腺腫		—	—	—	—	0	1	0	0
B ポリープ		—	—	—	—	0	0	1	1
B 平滑筋腫		—	—	—	—	0	1	2	0
M 悪性リンパ腫		—	—	—	—	10	13	10	16
M 平滑筋肉腫		—	—	—	—	2	0	1	1
腺									
M 悪性リンパ腫		—	—	—	—	2	0	0	0
脾				(59)		(59)			
B 血管腫		3	1	4	3	1	1	0	0
M 悪性リンパ腫		0	0	2	3	5	5	7	3
M 血管肉腫		0	2	0	1	0	0	0	0
胸腺		(58)	(59)	(59)	(59)	(56)	(59)	(59)	(57)
M 悪性リンパ腫		1	0	0	0	0	0	2	0
リンパ節									
M 悪性リンパ腫		7	7	6	4	10	4	8	5
M 骨髄腫		0	0	0	0	1	0	0	0
ランゲルハンス島				(59)		(59)			
B 腺腫		0	2	0	0	0	0	1	0
皮膚									
B 皮膚嚢腫		1	2	0	0	0	0	0	0
M 血管肉腫		0	0	1	1	0	0	0	0
M メラノーマ		0	0	0	0	0	1	0	0
M 平滑筋肉腫		0	0	0	0	0	0	1	0
皮下組織									
B 血管内皮腫		0	0	0	1	0	0	0	0
舌									
B 乳頭腫		0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体		(56)	(55)	(58)	(58)	(59)	(58)	(57)	(58)
B 腺腫		0	0	0	0	4	9	2	3
M 腺癌		0	0	0	0	1	0	0	0

検査動物数 60、(): 検査動物数が 60 匹以外の場合の動物数

統計学的有意差なし (Fisher 検定、申請者実施)

(注) 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。

性別		雄				雌			
臓器別腫瘍	投与量(ppm)	0	5	50	500	0	5	50	500
卵巣						(59)			
B 腺腫		—	—	—	—	2	1	0	3
B 血管腫		—	—	—	—	1	1	0	1
眼									
B シュワン鞘腫		0	0	1	0	0	0	0	0
M 悪性髄膜腫		0	0	1	0	0	0	0	0
M メラノーマ		0	0	0	0	0	0	0	1
ハーパー腺									
B 腺腫		1	1	2	2	1	3	1	3
M 腺癌		1	1	1	1	0	0	1	0
骨髓									
B 血管腫		0	1	2	1	0	0	0	1
M 白血病		1	1	0	0	0	1	0	0
M 肥満細胞腫		1	0	0	0	0	0	0	0
骨									
M 骨肉腫		0	0	0	0	1	0	0	0
腹膜									
B 血管腫		0	1	0	0	0	0	0	0
M 血管肉腫		0	0	0	0	1	0	0	0
包皮腺									
M 悪性リンパ腫		0	0	1	0	0	0	0	0
総計		57	64	61	54	57	49	47	47

検査動物数 60、(): 検査動物数が 60 匹以外の場合の動物数
 統計学的有意差なし (Fisher 検定、申請者実施)
 (注) B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

総腫瘍(良性、悪性)分布表

性別		雄				雌			
投与群(ppm)		対照	5	50	500	対照	5	50	500
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	26	25	26	31	20	23	17	20
	悪性	31	39	35	23	37	26	30	27
腫瘍総数		57	64	61	54	57	49	47	47
腫瘍動物数		37	44	34	38	43	40	35	37

統計学的有意差なし (Fisher 検定、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。

本試験結果の概要を下記に示す。(申請者作成)

投与レベル (ppm)	毒性影響 (各所見の認められた最低用量)
5	薬物に起因する変化なし
50	体重↓ (雄)、食餌効率↓ (雄) 生化学検査：血糖 (雌) ↑ 臓器重量：腎臓↑ (雄) 病理組織：腎臓尿細管拡張、色素沈着 (雄)
500	体重↓ (雌)、食餌効率↓ (雌) 生化学検査：血糖↓ (雄) 臓器重量：腎↑ (雌雄) 病理組織：腎臓石灰沈着 (雄)

以上の結果から、クロメプロップのマウスを用いた慢性毒性/催腫瘍性試験における無毒性量は雌雄とも 5ppm (雄 0.662mg/kg/日、雌 0.932mg/kg/日) と判断された。本試験において腫瘍誘発性は認められなかった。

イヌを用いた 1 年間反復経口投与毒性試験

(資料 No.43)

試験機関

[GLP 対応]

報告書作成年 2001 年

- 検体純度： %
- 供試動物： ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時月齢 約 6 ヶ月
開始時体重 雄 6.8~9.2kg 雌 6.3~8.4kg
- 投与期間： 12 カ月 (2000 年 3 月 15 日 ~ 2001 年 3 月 14 日)
- 投与方法： 検体をゼラチンカプセルに詰め、2、20 及び 200mg/kg/day
の用量で 1 日 1 回、給餌後 30 分から 1 時間の間に経口投
与した。カプセル充填は数日ないし 1 週間分をまとめて
行った。対照群にはゼラチンカプセルのみを投与した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

200mg/kg 群の雄 1 例が投与後 49 週目に死亡した。同例
では死亡前日までは臨床検査を含めいかなる異常も認め
られなかったが、死亡当日、流涎、振戦、呼吸切迫、産
道、側臥位、眼球乾燥、体温上昇、腹式呼吸および心拍
数増加、ヘマトクリット値、白血球数、好中球比率なら
びに単核球比率の高値、顕著な AST の高値、軽度の ALT、
ALP、クレアチニン、総ビリルビンならびに無機リンの
高値、カルシウムの低値が、剖検における心嚢水の貯留、
組織学的検査において心臓に出血および心外膜の浮腫が
観察され、何らかの循環障害による死亡と考えられた。
しかし、他の検体投与例に本例の死因に関連する明らか
な変化は認められず、本例の死因と検体投与との因果関

係を明確にすることはできなかった。

生存例の一般症状の観察では、検体投与の影響と考えられる異常は認められなかった。軟便及び嘔吐が対照群を含む全群に、対照群雄、2mg/kg 群雄および 200mg/kg 群雌のそれぞれ 1 例で耳介、前後肢趾間部及び/または肉球の腫脹、潰瘍、びらん等が散見されたがこれらの変化はケージ内で飼育されているビーグル犬にしばしば観察される所見であり、発生頻度や程度についても明らかな用量との関連が認められないことから、投与による影響とは考えられなかった。

体重変化； 投与開始前 1 週及び投与開始前日、投与開始後は毎週 1 回給餌前に測定した。

52 週時の体重を下表に示す。

性	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	0	2	20	200	0	2	20	200
体重(kg)	11.3	10.7	11.1	10.1	10.3	9.7	8.9	8.5

対照群と投与群に差は認められなかった。

個体別にみると 200mg/kg 群の雌 1 例（動物番号 2304）に投与後 48 週目以降から体重減少が認められ、同例における摂餌量や臨床検査における変化と併せ投与による影響と考えられた。

摂餌量； 投与開始 1 週間前から投与終了時まで毎日測定した。

52 週時の摂餌量を下表に示す。

性	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	0	2	20	200	0	2	20	200
摂餌量 (g/day)	242	239	200	208	220	199	200	176

投与の影響は認められなかった。

雌の 20mg/kg 群で 5~6 週目の摂餌量が減少し有意差が認められた。個体別にみると 200mg/kg 群の雌 1 例（動物番号 2304）の摂餌量が投与後 51 週目より約半量に減少し、投与による影響と考えられた。

血液学的検査； 投与後 4、13、26、39 及び 52 週時に全動物について、撓側皮静脈から血液を採取し、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球数、白血球百分率、網赤血球率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間及びフィブリノーゲン量を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

雄															
投与量 (mg/kg/day)	2					20					200				
検査時期(週)	4	13	26	39	52	4	13	26	39	52	4	13	26	39	52
ヘモグロビン量													↓87		
赤血球数											↓90				
MCV	↓96											↑104			
MCH								↓95							
MCHC								↓97		↓98			↓96		↓97

雌															
投与量 (mg/kg/day)	2					20					200				
検査時期(週)	4	13	26	39	52	4	13	26	39	52	4	13	26	39	52
ヘモグロビン量												↓89	↓90	↓89	
赤血球数												↓88			
好中球比率													↑120		
リンパ球比率								↓77					↓77		↓63

Dunnet の多重比較検定 ↑↓ : P ≤ 0.05 ↓ : P ≤ 0.01

表中の数値は対照群に対する割合(%)

ヘモグロビン量、赤血球数、MCV、MCH および白血球百分率に対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、その程度は軽微である、または一貫性がないことより毒性学的影響とみなさなかった。

個体別にみると 200mg/kg 群の雌 1 例(動物番号 2304)にリンパ球比率の減少、白血球数及び好中球比率の増加が認められ投与の影響と考えた。

血液化学的検査;血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、血糖、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、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(ALP)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ(γ-GTP)、血清蛋白分画及び A/G 値を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

雄																
投与量 (mg/kg/day)	2					20					200					
検査時期 (週)	4	13	26	39	52	4	13	26	39	52	4	13	26	39	52	
総ビリルビン								↑200		↑225			↑200	↑171	↑275	↑186
アルブミン						↑109					↑110				↑111	
塩素																
無機リン				↓85		↓88				↓84						
AST								↑124								
γ-GTP									↓82							
アルブミン									↑113							
Alpha-1						↓73	↓81				↓71					
A/G									↑128							

雌																
投与量 (mg/kg/day)	2					20					200					
検査時期 (週)	4	13	26	39	52	4	13	26	39	52	4	13	26	39	52	
血糖													↓89			
中性脂肪									↓59							
総ビリルビン															↑171	
ナトリウム											↓98					
カルシウム																↓94
Alpha-1											↓71				↓81	

Dunnet の多重比較検定 ↑↓: P ≤ 0.05 ↑↓ ↓: P ≤ 0.01

200mg/kg群の雌2例(動物番号2301及び2304)にALT、ALP、総ビリルビンおよびγ-GTPの高値が認められ、うち1例(動物番号2304)では血液学的検査および尿検査における変化を伴っており、検体による肝・胆管系への影響を示唆するものと考えられた。

その他群平均の比較において対照群との統計学的有意差が散見されたがその程度は軽微であることまたは用量との関連性が認められないことから毒性影響とはみなさなかつた。

尿検査；投与後4、13、26、39及び52週時に全動物について尿沈渣、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿量、色調及び尿比重を測定した。

200mg/kg群の雌1例(動物番号2304)で投与52週時にビリルビンの強度の増加が認められ、投与の影響と考えられた。

その他、群平均の比較において、20mg/kg群の雌で投与後13週目に比重の増加が、同群の雄で投与後39週目に比重の減少が認められたが用量との関連性が認められず偶発的変化と考えられた。その他に投与に関連のある変化は認められなかつた。

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

眼科学的検査；投与開始前、投与後 26 及び 52 週時に全動物について検査した。

投与の影響は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物について脳、下垂体、顎下腺、甲状腺、胸腺、心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、前立腺、卵巣及び子宮の重量を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた臓器を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/day)		2	20	200	2	20	200
最終体重		94	97	92	94	88	83
肝臓	相対重量			↑119		↑124	↑120
腎臓(右)	相対重量						↑138
腎臓(左)	相対重量						↑131
副腎(右)	絶対重量						↑139
	相対重量						↑180
副腎(左)	絶対重量						↑129
	相対重量						↑160

表中の数値は対照群に対する割合(%)

Dunnet の多重比較検定 ↑↓ : $P \leq 0.05$ ↑↓ : $P \leq 0.01$

肝臓相対重量の増加が雄の 200mg/kg 群、雌の 20 及び 200mg/kg 群に認められた。腎臓相対重量、副腎の絶対重量及び相対重量の増加が雌の 200mg/kg 群に認められた。

肉眼的病理検査；死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

所見の認められた臓器を下表に示す。

性		雄					雌			
検査時期(週)		52				49*	52			
投与量(mg/kg/day)		0	2	20	200	200	0	2	20	200
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	3	1	4	4	4	4
心臓	結節					1		1		
	赤色斑					1				
心嚢	心嚢水貯留					1				
脾臓	癒着			1						
	暗色化				2				1	3
	癒痕						1			1
	白色斑						1	1	1	
リンパ節	肥大			1						
胸腺	萎縮		1	1						
肺	赤色斑	1		1	1	1	1			1
	白色斑	1	1	1			1	1		
胃	赤色斑					1				
小腸	赤色斑					1				
	粘液性内容物					1				
胆嚢	胆汁沈渣	1	1	2					1	
耳下腺	嚢胞	1								
腎臓	黒色化		4	4	3				1	3
尿管	赤色化					1				
膀胱	赤色斑					1				
下垂体	嚢胞	2			1			1	2	1
副腎	結節					1				
	赤色斑					1				
皮膚	潰瘍			1						
	脱毛							1		
	痂皮						1	1		
皮下	黄色化									1

*途中死亡動物

200mg/kg 群雌 1例で皮下の黄色化が認められ、組織病理学的検査および臨床検査における変化と併せ、検体の投与による肝機能低下にともなう黄疸と考えられた。

脾臓の暗色化が雄の 200mg/kg 群で 2例、雌の 20及び200mg/kg 群でそれぞれ 1及び3例に認められ、組織学的検査で観察された鬱血との関連が示唆されたが、その程度は軽度であることから毒性学的に重要な意義をもつ変化とは考えられなかった。腎臓で観察された黒色化は組織学的検査における尿細管の色素沈着によるものである可能性が示唆されたが、尿細管の色素沈着も含め毒性評価上重要な所見とは考えられなかった。軽度の胸腺の萎縮が投与群に散見されたが明確な用量相関性を持たない、または肝炎様変化をもつ動物で観察されていることから検体の直接的な影響ではないと考えられた。そ

の他散見される変化は対照群においても認められる、または散発的な変化であり投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、脳、下垂体、眼、視神経、顎下腺、耳下腺、頸部リンパ節、甲状腺、上皮小体、舌、心臓、胸腺、肺（気管支を含む）、気管、食道、大動脈、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、脾臓、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、膀胱、前立腺、卵巣、子宮、膾、骨格筋（下腿三頭筋）、脊髄、大腿骨、胸骨、骨髄、坐骨神経、皮膚、乳腺及びその他異常が認められた組織・器官について病理組織標本を作成し検査した。

認められた主な病変を下表に示す。

性		雄					雌			
検査時期（週）		52				49*	52			
投与量(mg/kg/day)		0	2	20	200	200	0	2	20	200
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	3	1	4	4	4	4
脾臓	鬱血		1	1	1				1	4
胸腺	萎縮			1		1				1
肺	鬱血									1
	間質性肺炎			1	1					
肝臓	色素沈着		1		1			1		3
	小肉芽腫		1		1		1		1	
	鬱血									1
	変性									1
	好酸性化									1
	単細胞壊死									1
	細胞浸潤									1
腎臓	尿細管色素沈着		2	4	3	1	1	1	3	4
	硝子滴沈着				1	1				2
副腎	皮質過形成				1	1				3
皮下組織	色素沈着									1

*途中死亡動物

200mg/kg 群雌で副腎重量の増加に対応して副腎皮質過形成が認められた。200mg/kg 群雌 1 例（動物番号 2304）では、肝臓における鬱血、中等度の変性、好酸性化、単細胞壊死および細胞浸潤等の肝炎を示唆する変化が認められ、皮下のマクロファージの色素沈着が観察された。

脾臓の鬱血が投与群に散見されたがその程度は軽度であることから毒性学的に重要な意義をもつ変化とは考えられなかった。肝臓のクッパー細胞への色素沈着が認められたが、異物の取り込みを示唆する所見であり、その程度も軽度であることから毒性学的に重要な意義をもつ変化とは考えられなかった。腎尿細管の色素沈着は、雌の対照群にも観察されていること、臨床検査において腎機能

障害を示唆させる変化が認められなかったことから、毒性評価上特に問題となる所見とは考えられなかった。200mg/kg 群で認められた尿細管の硝子滴沈着の病理発生は不明であったが、軽微な変化であることから検体による特有の変化とは考えなかった。肺の間質性肺炎が雄の投与群に散見され、鬱血が雌の 200mg/kg 群 1 例に認められたが、何れも軽度かつ局所性の変化であり、特異的な変化とは考えられなかった。肝臓の小肉芽腫は軽度かつ局所性の変化であり、特異的な変化とは考えられなかった。その他認められた病変は散発的であり、偶発的变化であると考えられた。

本試験の概要を下記に示す：

投与レベル (mg/kg/H)	雄	雌
2	所見なし	所見なし
20	所見なし	肝相対重↑
200	肝相対重↑	体重、摂餌量↓ 血液学的検査；リンパ球比↓ 白血球数↑、好中球比率↑ 血液生化学；ALT、ALP、総ビリルビン、 γ -GTP↑ 尿検査；ビリルビン↑ 臓器重；腎臓↑、副腎↑ 剖検；皮下黄色化 組織病理；副腎皮質過形成、肝臓肝炎関連性変化、皮下組織色素沈着

以上の結果から、クロメプロップの雌雄のビーグル犬に対する 12 ヶ月経口投与試験における無毒性量は雄では 20mg/kg、雌では 2mg/kg と判断された。