

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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ラットを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験

(毒性資料No.原体-14)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体純度：

供試動物：SD系雌雄ラット、5～6週齢、試験開始時体重；雄179～234g、雌135～175g  
1群雌雄各15匹

投与期間：13週間（1985年4月17日～1985年7月17日）

投与方法：検体を0、20、100、500ppmの用量で飼料に混和し13週間投与した。

用量設定の根拠：

観察・検査項目および結果：

1) 臨床症状および死亡率

臨床症状および生死を1日2回(週末は1日1回)観察した。

投与に関連した異常及び投与に関連した死亡例は認められなかった。

2) 体重変化(図1、2)

各動物の体重は、試験開始前1週間、投与初日、その後は週1回測定した。

雄の500ppm群、雌の100ppm以上で対照群に比べ、時に統計学的に有意な体重の低値(対照値に対して最大で雄500ppm;93%、雌100、500ppm;ともに91%)が認められた。

申請者注)

図1

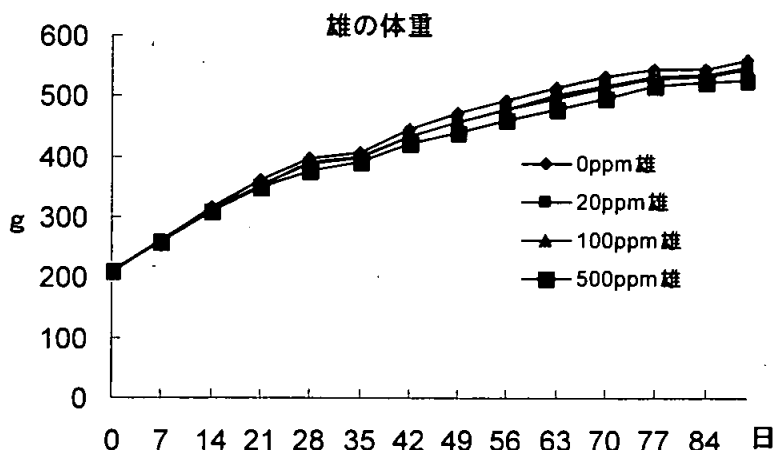
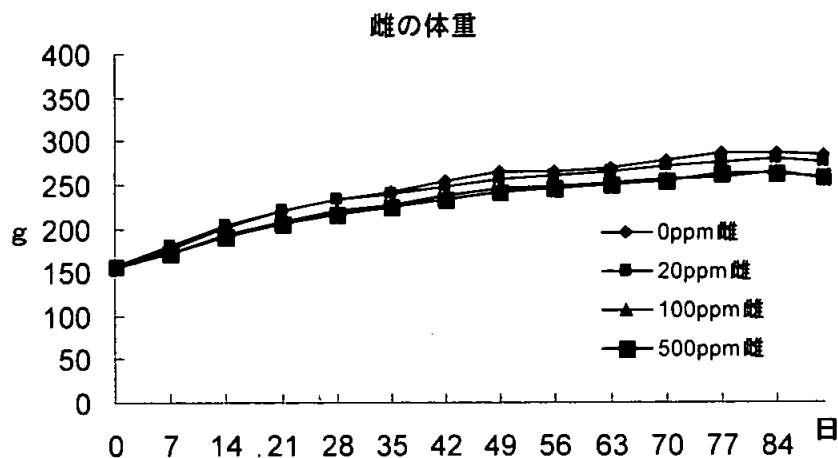


図 2



### 3) 摂餌量

全動物の摂餌量を週 1 回、ケージ毎に測定した。  
 雄の 500ppm 群で対照群に比べ最大 8% の低下が見られた。雌では明白な差は認められなかった。摂餌量から、検体摂取量を算出した。  
 (申請者注)

表 1. 検体摂取量 (mg/kg/日)

投与量 (ppm)		20	100	500
検体摂取量	雄	1.6	8.0	38.1
	雌	1.7	8.7	44.3

### 4) 眼科学的検査

投与開始前に全群、投与 12 週日目に対照群と 500ppm 群の全例について眼科学的検査を行った。動物は 1% Tropicamide 溶液を用いて瞳孔を散大させ、直接検眼鏡を用いて検眼した。

いずれの検査時にも投与に関連した変化は認められなかった。

### 5) 臨床検査

投与後 5 及び 12 週後に全例について、一夜絶食後エーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、血液学的検査および血液生化学的検査を実施した。

#### 5-1) 血液学的検査

以下の項目について測定又は算定した。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球百分率、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)、

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

### 網状赤血球、血小板数

表 2 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

ヘマトクリット及びヘモグロビン量が 12 週検査時に雄の全投与群で、また、赤血球数が雄の 100ppm 以上の群で統計学的有意差を伴って軽度に低下した。しかし、これらのヘマトクリット、ヘモグロビン量及び赤血球数の変化はその程度が対照群と比べ差が小さいこと、用量に関連した程度の増悪がみられないこと、より高用量で実施した試験(毒性資料No.原体-13)ではこれらに変動がみられていないことから毒性学的に意義はないと考えられた。また、その他の項目における有意差は用量との関連性がなく、経時的に認められないことから偶発的なものと考えられた。

表 2 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

項目 \ ppm	雄			雌		
	20	100	500	100	500	
検査週	5 週	12 週	12 週	5 週	12 週	12 週
ヘマトクリット		↓95	↓95			
ヘモグロビン		↓97	↓96			
赤血球数			↓97			
MCV				↓98		
MCHC	↑101					↓98
血小板				↓88		
白血球数					↓80	↓72
リンパ球					↓78	↓68

↑ ↓ : p<0.05、▲ ▼ : p<0.01 (student t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

### 5-2) 血液生化学的検査

以下の項目について測定を行った。

尿素(BUN)、グルコース、総蛋白、アルブミン、A/G 比、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、総ビリルビン、クレアチニン、鉄、コレステロール

表 3 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

雄では 5 週後にクレアチニン値のみが、12 週後に BUN のみが統計学的有意差を伴って上昇していた。雌では投与 5 週後に 100ppm 群で BUN 及びクレアチニン値が統計学的有意差を伴って上昇したが、500ppm 群では統計学的に有意な上昇は認められなかった。これらの変化は 12 週後には明白ではなく、また腎臓に病理組織学的所見は認められないことから毒性学的に重要なものとは考えなかった。

尚、より高用量で実施した試験(毒性資料No.原体-13)において 500ppm 以上の投与の結果、血液生化学的検査に変化がみられていないことから、これらの所見は毒性学的に意義はないと考えられた。

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

その他の変化は対照群との差は小さく、経時的な変化は認められなかったことから、毒性的に意義のある変化とは考えられなかった。

表 3 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

項目 \ ppm	雄				雌				
	20	500		20	100		500		
検査週	12週	5週	12週	5週	12週	5週	12週	5週	12週
BUN			▲112			▲128			
クレアチニン		▲109				▲111			
コレステロール					↓86	↓83	▼83		↓85
総ビリルビン			↓83						
ナトリウム						↑101			
塩素						▲102		▲103	
ALP				↑120	↑139				↑132
カルシウム	↓97						↓96		
総蛋白				↑103					
アルブミン							▼90		
A/G 比							▼83		

↑ ↓ : p<0.05、▲ ▼ : p<0.01 (student t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

### 5-3) 尿検査

投与 4 週及び 11 週間の投与終了時に、採血と同一動物を用いて約 17 時間、絶食下で採尿した。尿試料について以下の項目について測定を行った。

pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、還元物質、沈渣、尿量、比重、外観

表 4 に定量的項目の結果を示した。

投与 5 週後に雄の 500ppm 及び雌の 100ppm 以上の群で尿量が減少し、雌雄とも 500ppm 群ではこれに伴って比重が上昇したが、投与 12 週後ではこれらの変化は認められなかったことから、毒性学的に重要なものとは考えなかった。

表 4. 尿検査 (有意差の認められた項目)

項目 \ ppm	雄		雌					
	500		20		100		500	
検査週	5週	12週	5週	12週	5週	12週	5週	12週
尿量	▼65				▼74		▼61	
比重	▲101			↑101			↑101	

↑ : p<0.05、▲ ▼ : p<0.01 (student t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

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

## 6) 臓器重量

剖検時、全生存動物を対照として、体重を測定した後、前立腺、肺、脳、心臓、生殖腺、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、下垂体の臓器重量を測定し、それらの対体重比も算出した。

表5に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

雌雄とも、全投与群で肝臓重量対体重比の上昇がみられたが、最終体重の低下に起因するものと考えられ、また病理組織学的検査及び血液生化学的検査において肝臓毒性を示唆する変化もなく、毒性学的に重要なものとは考えなかった。また、対体重比の増加を伴った実重量の増加がみられたが、いずれも病理組織学的検査で所見は認められず、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。その他の臓器でみられた対体重比の上昇あるいは実重量の低下についても、いずれも病理組織学的検査で所見は認められず投与群における最終体重の低下によるものと考えられた。

表5. 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性別		雄			雌		
用量 (ppm)		20	100	500	20	100	500
最終体重		(96)	(90)	(90)	(96)	↓90	↓90
下垂体	実重量			↑117			
	対体重比			↑123			
副腎	実重量		↑109				↑113
	対体重比		↑112	↑112	↑113	↑115	↑127
前立腺	実重量		↑119				
	対体重比		↑122				
卵巣	対体重比					↑116	
脳	対体重比					↑113	↑112
腎臓	実重量					↓93	
	対体重比		↑107		↑109		↑108
脾臓	対体重比			↑106			↑120
肺	対体重比					↑108	
心臓	実重量		↑112				
	対体重比		↑119			↑110	↑108
肝臓	対体重比	↑108	↑112	↑109	↑110	↑107	↑111

↑ ↓ :  $p < 0.05$ , ↑ ↓ :  $p < 0.01$  (student t' test)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの  
( )内は統計学的有意差は伴わないもの変化

## 7) 剖検

投与終了時にすべての生存動物を、二酸化炭素で窒息死させ、臓器・組織の詳細な病理解剖学的検査を実施した。

投与に関連した肉眼的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。

#### 8) 病理組織学的検査

500ppm 群および対照群の以下の臓器について、病理組織学的検査を行った。

副腎、卵巣、膵臓、盲腸、結腸、直腸、十二指腸、心臓、回腸、胃、空腸、精巣、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部および腸間膜)、気管、食道、大動脈、脳、前立腺、顎下腺、精巣上体、眼球及び視神経、脊髄、脾臓、胸腺、涙腺、甲状腺、乳腺及び皮膚、坐骨神経、骨格筋、舌、膀胱、子宮

20 及び 100ppm 群の雌雄各 1 例の眼についても検査した。

見られた変化はいずれも用いた系統の同齢の実験用に維持したラットに一般的に認められるものであり毒性学的な意義はないと考えられた。

ジフルフェニカン原体を最高 500ppm の濃度でラットに 13 週間混餌投与した結果、検体投与に関連した変化は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも 500ppm (38.1mg/kg/日、雌 44.3mg/kg/日)と考えられた。

申請者注)

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

#### ④ラットを用いた飼料混入投与による亜急性毒性試験

(毒性資料No. 原体-15)

試験機関：

報告書作成年：1987年 [GLP対応]

検体の純度：

供試動物：F-344系ラット 5～6週齢 開始時体重；雄 94～125g、雌 74～106g

本試験群 (13週間投与後屠殺) 1群雌雄各15匹

4週間回復群 1群雌雄各10匹

8週間回復群 1群雌雄各10匹

試験期間：13週間投与、4週あるいは8週間回復

投与開始1986年5月16日～回復期間終了1986年10月17日

投与方法：検体を0、5、25、250及び2500ppmの濃度で混餌投与し、13週間にわたって随時摂食させた。検体混餌飼料は毎週1回調製した。

観察・検査項目及び結果：

1) 一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察した。

投与に起因した症状は認められなかった。

2) 体重変化；

体重は投与開始から回復期間中は毎週、及び剖検前に測定した。

250及び2500ppm雌雄で投与期間中の増体重が対照群と比較して有意に抑制がみられ投与に関連したものと考えられた。反対にこれらの2群の雌雄の増体重は投与終了後4週～8週の間に対照群に比べて亢進し回復性がみられた。

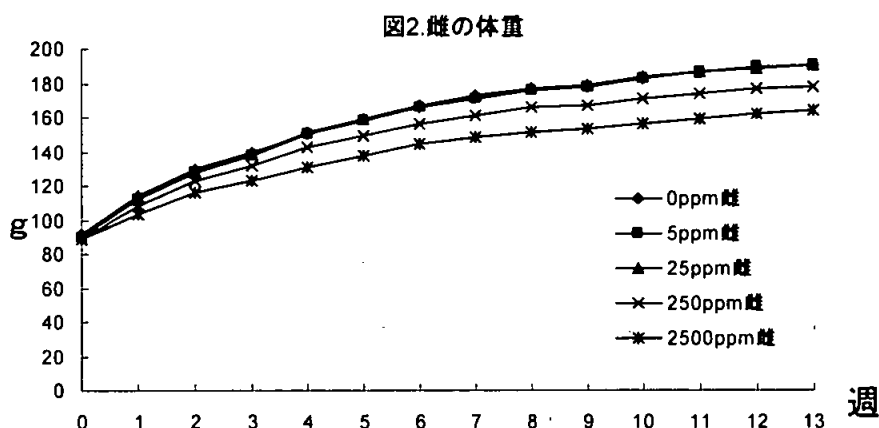
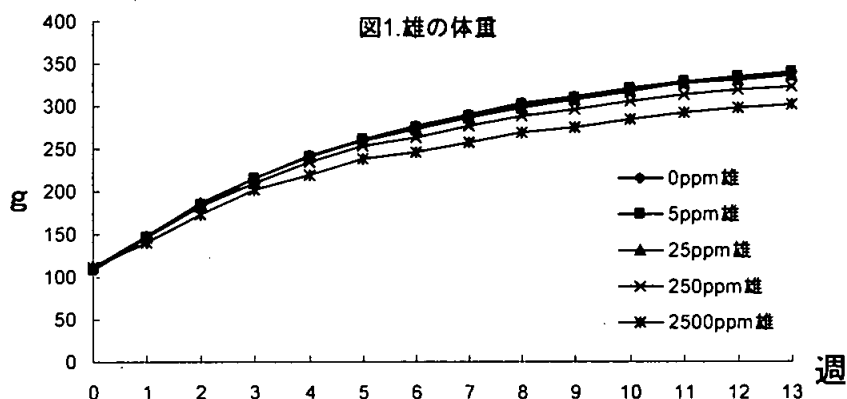
表1. 増体重(有意差の見られた項目)

投与量(ppm)	雄		雌		
	250	2500	5	250	2500
検体投与期間(13週間)	↓92	↓83		↓90	↓76
回復期間(0-4週間)	↑146	↑200		↑146	↑147
回復期間(4-8週間)	↓71		↑157		
回復期間(0-8週間)	↑117	↑154			↑146

↑↓：p < 0.05, ↑↓：p < 0.01 (Student のt-検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたものの。

申請者注)



3) 摂餌量；全動物の摂餌量を毎週測定した。

投与期間中の動物あたりの摂餌量は2500ppm群の雌雄で、対照群よりも雄で5%、雌で7%低かったが、その他の投与群では対照群と同様であった。摂餌量及び投与濃度から算出した平均検体摂取量を下表に示す。

表 2. 検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)		5	25	250	2500
検体摂取量	雄	0.36	1.80	18.46	185.2
	雌	0.40	2.01	20.48	207.9

4) 飲水量；全動物の飲水量を毎週、目視にて観察した。

投与による影響はみられなかった。

5) 血液学的検査；投与後12週間時に、本試験群の全動物から採血し以下の項目を測定した。

・ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、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

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。



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

6) 血液生化学検査；投与12週間後に本試験群の全動物から採血し以下の項目を測定した。

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 (ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、 $\gamma$ -グルタミン酸トランスフェラーゼ (GGT)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)、尿素 (BUN)、クレアチン、グルコース、ビリルビン、総コレステロール、蛋白濃度、電気泳動蛋白質分画、塩素 (Cl)、カルシウム (Ca)、無機リン (P)

また、回復群については投与開始後13週目、投与終了後3週及び7週目に、全動物から採血し、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活性 (ALAT) についてのみ測定した。

統計学的有意差のみられた項目を表3-1及び表3-2に示す。

ALP、ALATに変化がみられ、変化の程度に用量に依存した上昇はみられなかったが、投与との関連性は否定できなかった。

ALPの上昇が250ppm以上の雌雄でみられ、そのうち2500ppm群雌を除くこれらの群で統計学的有意差が認められた。しかし、回復群では13週間の投与終了時に2500ppm群雌のみで有意差が認められた。一方、回復期間の3週後には250ppm雌雄及び2500ppm群雄でALPの有意な上昇がみられたが7週目にはいずれの群においても有意な上昇はみられず、回復性がみられた。

ALATは投与12週間後に雌では25ppm以上の群、雄の2500ppm群で統計学的有意差を伴って上昇が認められ、一方、回復群では投与終了時に雌の25ppm群では統計学的有意差は認められず、雌の250ppm以上の群で統計学的に有意な上昇が認められた。回復期間3週後には雌の250ppm群のみで統計学的有意差を伴った上昇が認められたのみであり、ALATにおいても回復性が確認された。その他の項目で認められた統計学的に有意な群間差はいずれも用量との関連性は認められず投与に起因するとは考えられなかった。

申請者注)

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

表3-1 本試験群の血液生化学検査結果(投与開始12週間後、有意差の認められた項目)

性別	雄				雌				
	投与群(ppm)	5	25	250	2500	5	25	250	2500
検査例数	15	15	15	15	15	15	13	15	
ALP			↑115	↑111			↑117		
ALAT				↑116		↑115	↑112	↑115	
ASAT			↑112			↑115			
GGT	↓50							↓67	
OCT	↑102			↓82	↑123	↑122			
BUN					↓88	↑114			
クレアチニン		↑120		↑120		↑117		↓83	
グルコース	↓90	↓93		↓90					
総ビリルビン						↑150			
総コレステロール				↓87					
総蛋白		↑103	↓95	↑103			↓95		
A/G比		↑115							↑107
Na				↑101	↓99	↓99			
K	↑103		↑109	↑103					
Cl				↑103	↑102				↓96
Ca					↑104	↑106			
P					↓83		↓89		

↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$  (Student の t-検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたものの。

表3-2 回復期間中のALP及びALAT(有意差の認められた項目)

性別	雄						雌					
	250			2500			250			2500		
投与群(ppm)	250			2500			250			2500		
投与終了後週数	0週	3週	7週	0週	3週	7週	0週	3週	7週	0週	3週	7週
検査例数	20	20	10	20	20	10	19	19	10	20	20	10
ALP		↑115			↑112			↑113		↑123		
ALAT							↑111	↑305		↑114		

↑↓ :  $p < 0.05$ , ↑↓ :  $p < 0.01$  (Student の t-検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたものの。

7)尿検査 ; 本試験群について投与開始11週間後、及び回復群を用いて投与開始13週後、投与終了3週間後に、全生存動物から約16時間にわたり採尿し、尿量、比重について検査した。11週間の投与後に得た各試料は、以下の項目についても検査した。

外観、pH、蛋白質、総還元物質、グルコース、ケトン、ビリルビン、ウロビリリン、亜硝酸塩、潜血、顕微鏡検査

統計学的有意差の認められた項目を表4に示す。

雄では2500ppm群で比重のごく軽度の上昇を伴った尿量の減少が投与開始11週及び13週にみられた。投与終了後の回復期間には有意差は認められなかった。雌では全投与群で比重の軽度の増加、250ppm以上で尿量の減少がみられたが、13週時にはいずれの項目にも有意差は認められなかった。

これらの変化は後述の腎重量の対体重比増加と関連する可能性も示唆されたが、

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

いずれも軽度であり、病理組織学的検査に変化が認められず、腎毒性を表すとは考えられなかった。尿量及び比重以外の項目に変化は認められなかった。

表4 尿検査結果(有意差の認められた項目)

項目/性別	雄		雌		
	11週間	13週間	11週間		
投与群(ppm)	2500	2500	25	250	2500
尿量	↓83 (2.5mL)	↓71(2.5mL)		↓50 (1.0mL)	↓75 (1.5mL)
比重	↑101	↑101	↑101	↑101	↑101
pH(実測値)		検査せず		↓5.9	↓6.0

↑↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01, student のt-検定

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたもの。( )内は実測値。雌の投与11週後のpHの対照値は6.1。

8)臓器重量；投与終了時または回復期間終了時の全生存動物を対象として、体重測定後に、下記の臓器について重量を測定し対体重比も算出した。

副腎、卵巣、脳、下垂体、心、前立腺、腎、脾、肝、精巣、肺、甲状腺、子宮  
対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を示す。

投与終了時に雄の精巣、雌の卵巣、雌雄の副腎及び肝臓重量の対体重比が2500ppm群で増加した。また、腎臓重量対体重比が雌雄の250ppm及び2500ppm群で増加した。これらは、最終体重の低値に起因するものと考えられた。その他の臓器重量の変化は用量との関連がなく、また検査時期とも関連性がないことから、投与に関連するとは認められなかった。

表5 臓器重量(有意差の認められた項目)

性別	雄					雌					
	25	250	2500		2500	5	25	250	2500		
投与群(ppm)											
検査時期	回復4週	投与終了時	投与終了時	回復4週	回復8週	回復8週	回復8週	投与終了時	投与終了時	回復4週	回復8週
最終体重		↓94	↓90	↓95	↓95			↓95	↓87	↓93	↓94
脳対体重比		↑105	↑110		↑105			↑105	↑113	↑109	
下垂体対体重比						↑125					
副腎対体重比			↑118						↑112		
心	実重量		↓94		↓94						
	対体重比		↑104						↑112		
腎	実重量				↓94						
	対体重比		↑104	↑107				↑106	↑108		
肝	対体重比		↑107						↑111		
肺	対体重比	↑113							↑113		
卵巣	対体重比	—	—	—	—				↑119		↑121
脾	実重量	↓91	↓85								
精巣	対体重比		↑113			—	—	—	—	—	—
子宮	実重量	—	—	—	—	↓75	↓71				
	対体重比	—	—	—	—	↓78	↓72				
甲状腺	実重量	↓71									
	対体重比	↓72		↑124							

↑↓: p < 0.05, ↑↓: p < 0.01 (Dunnet 法)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたもの。

9) 肉眼的病理検査；

全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

いずれの時期においても検体の投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

10) 病理組織学的検査；

投与期間終了時に屠殺した対照群及び 2500ppm 群動物、投与13週時の採血中に死亡した動物について重量測定臓器を含め食道、盲腸、臍、結腸、十二指腸、精巢上体、直腸、眼及び視神経、唾液腺、大腿骨、坐骨神経、精囊、骨格筋、回腸、皮膚、空腸、脊髄、胸骨及び骨髄、頸部及び腸間膜リンパ節、胸腺、乳腺、気管、膀胱、及び肉眼的病変部について病理標本を作製し、検鏡した。また、投与期間終了時に屠殺した 25 及び 250ppm 群動物については腎、肝及び肉眼的病変部のみ検査した。

統計学的に有意な変化は認められなかった。しかし、投与に起因すると考えられる影響が肝臓に関して認められた。以下の表に発生率を示す。

表6 肝臓の病理組織学的所見の発生率 (所見が認められた例数)

性 別		雄					雌				
		0	5	25	250	2500	0	5	25	250	2500
投与群 (ppm)		0	5	25	250	2500	0	5	25	250	2500
検査例数		15	15	15	15	15	15	15	13	15	15
肝細胞 肥大	軽微	5	4	5	4	5	0	0	0	0	0
	軽度	2	0	2	1	6	0	0	0	0	0
	合計	7	4	7	5	11	0	0	0	0	0
炎 症	軽微	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2

Fisherの正確確率検定法

2500ppm 投与群雄で軽度の肝細胞肥大の発生率が増加したが、統計学的には有意ではなかった。雌では投与による影響はみられなかった。

11) 電子顕微鏡を用いた病理組織学的検査；

投与終了時に屠殺した動物のうち、対照群、250ppm群及び2500ppm群を対象として、肝臓重量対体重比の高値であった個体について対照群及び2500ppm群は雌雄各10例、250ppm群は雌雄6例を選別し、電顕検査用に肝臓組織試料を採取しグルタルアルデヒド、四酸化オスミウムで固定した。肝臓の小葉中心領域及び小葉周辺領域について超微細構造を観察した。

その結果、対照群、250ppm群及び2500ppm群のいずれについても超微細構造に変化は認められなかった。

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

本検体の13週間飼料混入投与による影響として、雌雄の2500ppmで摂餌量の軽度の低下、及び増体重抑制が認められたことから、無毒性量は250ppm（雄18.46mg/kg/日、雌20.48mg/kg/日）であると判断される。

申請者注)

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

### ⑤イヌを用いた強制経口投与による13週間反復経口投与毒性試験

(毒性資料No.原体-16)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、試験開始時16～36週齢、1群雌雄各4匹

試験開始時体重；雄7.4～8.8 kg、雌6.0～8.3 kg

投与期間：13週間（1983年11月1日～1984年1月31日）

投与方法：検体を0、250、500、1000mg/kg/日の用量でゴムカテーテルを用いて13週間連日強制経口投与した。検体を0.25% tragacanth/0.5% Tween 80水溶液で懸濁し投与液を調製した。投与容量は体重1kgあたり2.5mLとした。

観察・検査項目および結果：

#### 1) 臨床症状および死亡率

臨床症状および生死を1日2回観察した。

投与に関連した死亡例は認められなかった。

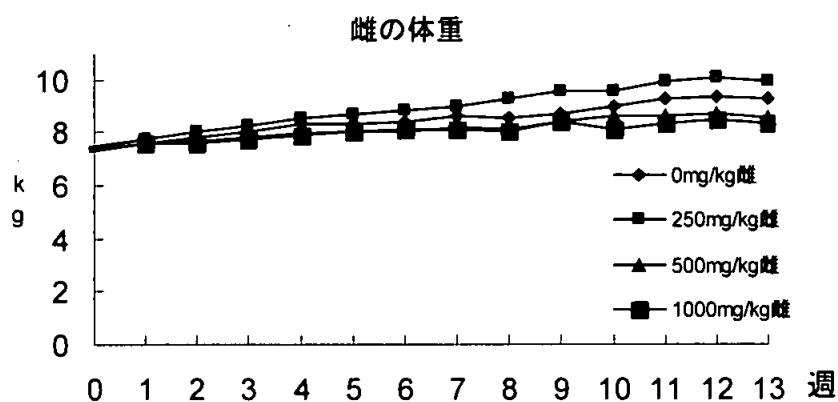
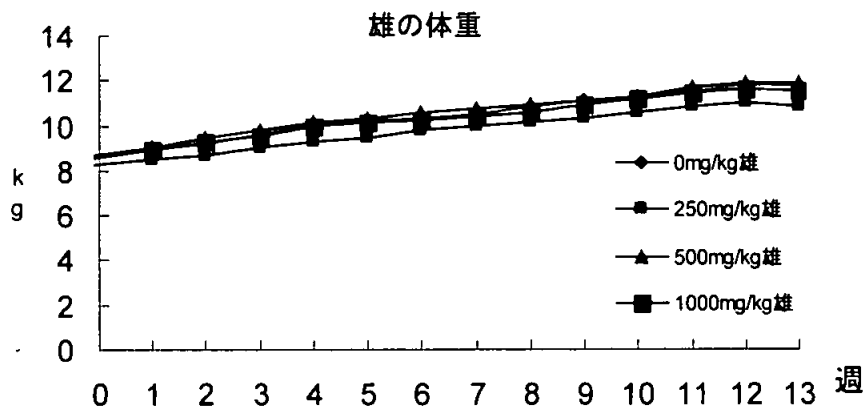
認められた症状は嘔吐のみであった。嘔吐は用量に関連して発現動物数が増加(0、250、500、1000mg/kg群でそれぞれ、雄は0、1、2、3、雌は0、1、3、4例)した。また、1動物が嘔吐を示す回数も用量とともに増加する傾向があった。これらの嘔吐は各週の初日に認められ、週の2日目以降に見られることは少なく検体投与に関連したものと考えられたが、その他の一般症状に変化はみられなかったことから、毒性学的に重要なものとは考えなかった。

#### 2) 体重変化

各動物の体重は、試験開始前、投与初日、及びその後週1回測定した。

統計学的有意差は認められなかったものの、投与期間の後半で雌の500mg/kg及び1000mg/kg群で対照群に比べ軽度(最低でも対照群の90%)の体重の低値が認められた。雄の体重に変化はみられなかった。

図 1



### 3) 摂餌量

全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

投与の影響は認められなかった。

### 4) 眼科学的検査

投与開始前及び投与開始後 11 週に全動物について眼科学的検査を行った。動物は 1%Tropicamide 溶液を用いて瞳孔を散大させ、直接検眼鏡を用いて検眼した。

投与に関連した変化は認められなかった。

### 5) 臨床検査

投与開始前、投与後 5 及び 12 週後に全例について、一夜絶食後外頸静脈から採血し、血液学的検査および血液生化学的検査を実施した。

#### 5-1) 血液学的検査

以下の項目について測定又は算定した。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数、白血球数、白血球百分率、

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

平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、網状赤血球、血小板数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、沈降度

表 1 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

血小板数が 5 週目に雄の 1000mg/kg 群のみで、12 週目には雌の 500 及び 1000mg/kg 群で統計学的有意差を伴って増加した。しかしこの変化は雄の 1000mg/kg 群では 12 週目に認められず、血液凝固に関連するその他の項目にも変化がみられないことから、毒性学的に重要なものとは考えなかった。その他の項目として MCHC、リンパ球、好酸球及び単球に統計学的に有意な変動が認められたが、いずれも用量との関連がないか、あるいは変化の方向が一定せず偶発的なものと考えられた。

表 1 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄	雌		
	投与群(mg/kg)	500	1000	
検査週	5 週	12 週	5 週	12 週
血小板	↑153	↑134		↑168
MCHC		↓99		
リンパ球				↓65
好酸球			↓11	↑423
単球	↓29			

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (student t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

## 5-2) 血液生化学的検査

以下の項目について測定を行った。

尿素(BUN)、グルコース、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比(計算値)、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アルカリホスファターゼ(ALP)、総ビリルビン、クレアチニン、鉄、コレステロール、塩素

表 2 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

コレステロール値が 500、1000mg/kg 群で雄では 12 週のみに、雌では 5 週のみに有意に上昇した。この変化は雌では 12 週に認められず、また、雄では用量に従った増悪が認められないこと、病理組織学的検査において、肝臓に変化が認められないことから毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

その他に認められた有意差は用量に依存していなかったり、経時的に関連した変化ではないことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は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 (有意差の認められた項目)

性別	雄			雌				
	500		1000	250		500	1000	
投与群(mg/kg)	5週	12週	12週	5週	12週	5週	5週	12週
コレステロール		▲132	▲129			↑117	▲125	
総ビリルビン		↑275						
ナトリウム	↓99			↑102				
塩素								↓98
総蛋白					↑108			

↑ ↓ : p<0.05, ▲ ▼ : p<0.01 (student t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

### 5-3) 尿検査

投与開始前、投与 5 週及び 12 週間の投与終了時に、絶食、絶水下で採尿し以下の項目について測定を行った。

pH、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、還元物質、沈渣、尿量、比重、外観

投与 5 週後に雌の 1000mg/kg 群で pH が低下したが、関連する症状及び 12 週目にはみられず、偶発的なものと考えられた。雄では変化は認められなかった。

表3 定量的項目

	雌
投与群(mg/kg)	1000
検査週	5週
pH(実測値)	↓5.75

↓ : p<0.05 (student t 検定) 対照群の pH は 6.50

### 6) 臓器重量

剖検時、全生存動物を対照として、前立腺、肺、脳、心臓、肝臓、脾臓、副腎、腎臓、下垂体、卵巣/精巣、胸腺、甲状腺の臓器重量を測定し、それらの対体重比も算出した。

表 4 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。いずれの変化も病理組織学的検査において関連する所見がみられないことから、偶発的なものと考えられた。

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。

表 4 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性別		雌	
投与群 (mg/kg)		500	1000
下垂体	対体重比	↑117	
胸腺	対体重比		↓67
肺	対体重比		↑134

↑↓ : p<0.05、↑ : p<0.01 (student t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

#### 7) 剖検

投与終了時にすべての生存動物を、ペントバルビタールの深麻酔下で屠殺し、臓器・組織の詳細な病理解剖学的検査を実施した。

投与に関連した肉眼的異常は認められなかった。

#### 8) 病理組織学的検査

投与終了時にすべての生存動物を対象に、以下の臓器について、病理組織学的検査を行った。20 及び 100ppm 群の雌雄各 1 例の眼についても検査した。

副腎、卵巣、膵臓、盲腸、結腸、直腸、十二指腸、心臓、回腸、胃 (幽門、噴門)、空腸、精巣、腎臓、肝臓、肺、リンパ節 (頸部および腸間膜)、気管、大動脈、脳 (大脳、小脳、延髄)、前立腺、顎下腺、精巣上体、眼球及び視神経、脊髄、脾臓、胸腺、甲状腺、上皮小体、乳腺及び皮膚、坐骨神経、骨格筋、舌、膀胱、子宮、食道、胸骨、下垂体、胆嚢

見られた変化はいずれも用いた系統の同齢の実験用に維持したイヌに一般的に認められるものであり毒性学的な意義はないと考えられた。

本検体をイヌに 13 週間強制経口投与したところ、500mg/kg 以上の雌で投与に関連した増体重抑制が認められたことから、無毒性量は雄は 1000mg/kg/日、雌は 250 mg/kg/日と考えられた。

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。

## ⑥マウスを用いた飼料混入投与による13週間経口投与毒性試験

(毒性資料No. 原体-17)

試験機関：

報告書作成年：1993年 [GLP対応]

検体純度：

供試動物：B6C3F1系マウス、投与開始時3～4週齢、1群雌雄各10匹

投与開始時体重 雄14.7～21.3g 雌15.0～18.8g

投与期間：13週間

投与方法：検体を13週間、0、500、5000及び20000ppmの濃度で混餌投与した。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般症状及び死亡率；

一般症状の観察を、毎日2回以上観察した。

死亡例はみられなかった。20000ppm群で雄1匹、雌2匹に削瘦がみられたが、これ以外には投与群と対照群の一般症状に差異はみられなかった。

体重変化：

体重は毎週測定した。また、試験期間中の体重増加量を算出した。

以下に示すように5000ppm群雌と20000ppm群雌雄の増体重は、対照群に比較して有意に低い値を示し、特に雄で雌より強い増体重抑制がみられた。

500ppm群では投与の影響は認められなかった。

表1 増体重（有意差の認められた項目）

性別	雄			雌		
	500	5000	20000	500	5000	20000
投与量(ppm)						
0～13週		↓61	↓56		↓75	↓67

↑↓:p<0.05、↓:p<0.01 (Studentのt検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

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

摂餌量；

摂餌量は毎週測定した。

20000ppm群雌で対照群よりもわずかに摂餌量が低下(投与期間全体；対照群の88%)した。他の投与群には影響は認められなかった。

摂餌効率；

摂餌効率(増体重量/摂餌量、%)を算出した。

投与期間を通じた摂餌効率は500、5000、20000ppm群でそれぞれ、対照の雄で94、67、58%、雌で89、79、74%であり、5000または20000ppm群投与群は用量に関連して摂餌効率が低下した。

検体摂取量；

摂餌量から算出した平均検体摂取量を以下の表に示す。

表2 検体摂取量

投与量		500ppm	5000ppm	20000ppm
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	79.0	825.5	3598
	雌	104.2	1024	4002

眼科学的検査；

試験開始前には全群について、試験終了前には対照群と20000ppm群を対象に散瞳後、間接検眼鏡を用いて検査した。

投与に関連した変化は認められなかった。

血液学検査；

投与開始後12週目に一晩絶食後、麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の検査をした。

ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、総白血球数、白血球百分率、好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球及び単球、血小板数、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度

表3 血液学的検査(有意差の認められた項目)

性別	雄			雌
	500	5000	20000	20000
血小板		▲109	▲113	
白血球				▲138
リンパ球				▲148
ヘマトクリット	↑104			
ヘモグロビン濃度	↑104			
赤血球	↑104			

↑↓: p<0.05、▲◆: p<0.01 (student t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの

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

20000 及び 5000ppm 群雄で血小板数が、対照群に比べて軽度増加し 20000ppm 投与群雌で総白血球数の増加を伴うリンパ球数が増加した。これらの変化は関連するその他の項目に変化がみられないことから、毒性学的な意義はないものと考えられた。ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数が雄の 500ppm 群のみで認められたが用量との関連性がなく、偶発的なものと考えられた。

#### 血液生化学検査：

血液検査用と同様に採血し血漿を用いて、以下の検査をした。

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 (ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、尿素窒素 (BUN)、グルコース、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、電気泳動分画、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、A/G比

表 4 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

性別	雄			雌		
	500	5000	20000	500	5000	20000
投与群 (ppm)						
ALP		↑129	↑182		↑138	↑145
ALAT			↑184			
グルコース			↓74		↓69	↓69
総コレステロール		↓74	↓82			↑111
総蛋白			↑106			
α1グロブリン		↑125			↑133	↑133
α2グロブリン	↑113		↑113		↑114	
βグロブリン			↑110			
A/G比		↓85			↓80	
ナトリウム	↑101	↑102	↑101		↑104	
カリウム						↓87
塩素		↑102				
カルシウム						↓96

↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01 (student t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

ALPの上昇が5000ppm以上の雌雄で、ALATの上昇が20000ppm雄で認められた。その他の変化は軽度であるか、用量との関連性がなく、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

尿検査：投与後11週目に尿試料を採取し、以下の項目について検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、血球、尿沈渣

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

雄で有意差を伴った以下の変動がみられたが、いずれも関連する所見はみられず、検体投与による影響とは考えられなかった。

表5 尿検査 (有意差の認められた項目)

性 別	雄	
	5000	20000
投与群 (ppm)	5000	20000
尿量	↓ 50	
pH (実測値)		↓ 6.4
比重	↑ 101	

↑ ↓ : p<0.05, ▲ ▼ : p<0.01 (student t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの対照群のpH値は6.6

臓器重量測定 : 剖検時に体重測定後、以下の臓器を摘出し、重量を測定した。対体重比も算出した。

副腎、下垂体、脳、前立腺、心臓、脾臓、腎臓、精巣、肝臓、胸腺、肺と気管支幹、甲状腺(上皮小体を含む)、卵巣、子宮(頸部を含む)

表6 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性 別	雄			雌		
	500	5000	20000	500	5000	20000
投与量 (ppm)	500	5000	20000	500	5000	20000
最終体重	↓ 94	▼ 81	▼ 77	↓ 93		▼ 91
脳	対体重比	↑ 108	▲ 124	▲ 130	↑ 108	↑ 106
	実重量			↓ 88	▼ 87	▼ 85
心臓	対体重比		↑ 114			
	実重量	↓ 92	▼ 81	▼ 78		▼ 85
肝臓	対体重比	↑ 108	▲ 139	▲ 164	▲ 135	▲ 160
	実重量		↑ 114	▲ 127	▲ 125	▲ 145
肺	対体重比		▲ 124	▲ 121		
	実重量				↓ 71	▼ 64
卵巣	対体重比					↓ 72
	実重量					
前立腺	対体重比		↑ 133			
脾臓	実重量	↓ 83	↓ 84			
精巣	対体重比		▲ 124	▲ 126		
胸腺	実重量		▼ 67	▼ 71		

↑ ↓ : p<0.05, ▲ ▼ : p<0.01 (Behrens-Fisher, Dunnett検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの

5000ppm以上の雌雄で、肝実重量及び対体重比が用量に依存して増加し、後述の病理組織学的所見からも検体投与に起因した変化と考えられた。500ppm 群雄では肝臓対体重比のみが増加したが雌では変化がみられず、また、この群では病理組織学的変化を伴わなかったことから、500ppm雄における変化は毒性学的な意義はないものと考えられた。また肝臓以外の臓

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

器についてはいずれもこれらの群における最終体重の低下に関連したものと考えられ、さらに、病理組織学的所見が認められないことから、投与に関連した毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

剖検：投与終了時に全動物を屠殺し詳細な剖検を行った。

20000ppm群の雄1匹で肝の腫大が観察された他に変化は認められなかった。

病理組織学検査：屠殺時に全例について以下の臓器・組織を作成し、対照群及び20000ppm群全例については病理組織学的検査を行なった。500、5000ppm群については腎、肝、肺のみを検査した。

副腎、脾、大動脈、下垂体、脳、前立腺、盲腸、直腸、結腸、唾液腺、十二指腸、坐骨神経、精巣上体、精囊、眼球(視神経を含む)、骨格筋、大腿骨(骨髄を含む)、皮膚、胆嚢、脊髄、心臓、脾臓、回腸、胸骨(骨髄を含む)、空腸、胃、腎臓、精巣、肝臓、胸腺、肺、甲状腺(上皮小体を含む)、リンパ節(頸部、腸間膜)、気管、乳腺、膀胱、食道、子宮(頸部を含む)、卵巣、膈  
また全例から大腿骨骨髄塗抹標本作製した。

上記組織の顕微鏡検査を行った。

病理組織学的検査所見

性 別	雄				雌			
	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
投与群	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	7**	10***	0	0	0	0

\*\*：p<0.01 \*\*\*：p<0.001 (Studentのt検定)

雄の20000ppm投与群全例と5000ppm群7匹で肝小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。このほかに検体投与による所見は認められなかった。

以上の結果から、本検体を13週間マウスに混餌投与した場合、20000ppmの雌で摂餌量の低下、同群の雄でALATの上昇、5000ppm以上の雌雄で増体重抑制、肝臓実重量及び対体重比の増加、ALPの上昇がみられ、5000ppm以上の雄では小葉中心性の肝細胞肥大もみられたことから、無毒性量は500ppm(雄79.2mg/kg/日、雌104.2mg/kg/日)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) 21 日間反復経皮投与毒性試験

(毒性資料 No. 原体-18)

試験成績の提出除外

本薬についての 21 日間反復経皮投与毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑩イの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体の急性経皮毒性試験の結果から、強い経皮毒性を有する恐れがないと考えられることから、21 日間反復経皮投与毒性試験の提出は不要であると判断した。



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。

(8) 90日間反復吸入毒性試験

(毒性資料 No. 原体-19)

試験成績の提出除外

本薬についての90日間反復吸入毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑪イの規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体の急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性は認められていない。

このようなことから、90日間反復吸入毒性試験の提出は不要であると判断した。

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

## (9) 反復経口投与神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-20)

本薬についての 90 日間反復経口投与神経毒性試験成績は実施していない。以下の根拠により提出除外 (13 生産第 3986 号の 4. 試験成績の除外について(2) -⑫-ア) にあてはまる。

### [除外根拠]

#### 1. ラットの 90 日反復経口毒性試験からの考察

ラットの 90 日反復経口毒性試験 (1987 年、毒性資料 No. 原体-15) において、以下のと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。

##### (1) 詳細な状態の観察項目

- ①外観 ②体位 ③姿勢 ④自律神経系機能 ⑤歩行の異常  
⑥動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応 ⑦神経系及び異常行動

レポートへの記載はない。

しかし、試験実施機関の標準操作手順所 (SOP) では、「外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動」の観察をおこなうこととしており、これらについて試験動物に何らかの異常があれば、レポートにその旨が記載されることとなるが、本レポートにはこれらについて何らの記載もないことから、致死量以下の用量でこれらに関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

##### (2) 機能検査項目

- ①刺激に対する感覚運動反応 ②握力 ③自発運動量

本レポートには機能検査は行われていない。しかし機能検査に関連した何らかの異常があれば、レポートにその旨が記載されることとなるが本レポートにはこれらについて何らの記載もないことから、致死量以下の用量でこれらに関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はなかったと考えられる。

##### (3) 病理組織学的検査項目

- ① 脳 ②坐骨神経 ③骨格筋 ④脊髄 ⑤眼球及びその付属器

致死量以下の用量でこれらの臓器の病理組織学的検査項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

##### (4) その他の検査項目

- ①脳重量

致死量以下の用量で「脳重量」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見は記されていない。

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。

## ②眼科学的検査

レポートへの記載はない。

しかし、ラットを用いた慢性毒性・発がん性併合試験（1987年、毒性資料 No. 原体-22）では、これらの測定及び検査を行っており、これらについて何ら毒性を示唆する所見はなく、致死量以下の用量で眼科学的検査項目に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

## 2. その他の試験（90日より長期の試験）からの考察

1年間反復経口投与毒性試験等において、以下のと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。

### (1) 1年間反復経口投与毒性／発ガン性併合試験（ラット；1987年、毒性資料 No. 原体-22）

レポートの要約、考察及び結論の中に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記されていない。

### (2) 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ；1987年、毒性資料 No. 原体-23）

レポートの要約、考察及び結論の中に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記されていない。

### (3) 発ガン性併合試験（マウス；1987年、毒性資料 No. 原体-24）

レポートの要約、考察及び結論の中に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記されていない。

### (4) 繁殖試験（ラット；1985年、毒性資料 No. 原体-25）

レポートの要約、考察及び結論の中に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記されていない。

## 3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、本農薬ジフルフェニカンとは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

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

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

(毒性資料 No. 原体-21)

試験成績の提出除外

本薬についての 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験成績は、「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「第 4 試験成績の提出の除外について」(2) ⑬の規定により提出除外にあてはまる。

[除外根拠]

本農薬原体は、リン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。したがって、本農薬原体は遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められるため、28 日間反復投与遅発性神経毒性試験の提出は不要であると判断した。

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

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

①ラットを用いた飼料混入投与による慢性発がん性併合試験

(毒性資料No. 原体-22)

試験機関：

報告書作成年：1987年 [GLP対応]

検体の純度：

供試動物： F-344系ラット 6週齢 試験開始時体重：雄86~119g、雌81~106g

主試験群（発がん性試験） 対照群雌雄各85匹 投与群雌雄各50匹

衛星試験群（毒性試験） 各群雌雄各30匹

衛星試験群は投与後52週に雌雄各10匹を中間屠殺し、残りの20匹は105週まで投与を行った後、剖検した。

試験期間：104/105週間投与 1983年11月30日投与開始~1985年12月9日剖検終了

投与方法：検体を0、500、2500及び12500ppmの濃度で飼料中に混入し、104/105週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は週1回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

特に記載のない限り結果は主試験群と衛星試験群のデータを合計したものである。

1) 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、毎週1回全動物に触診を行い、特に表在性の腫瘤の有無等を調べた。

動物の外観及び行動に検体投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。また、触診で認められる腫瘤の発現に投与による影響は認められなかった。試験終了時の死亡率は投与による影響は認められず、以下の表の通りであった。

表1 主試験群の死亡率(104週間投与)

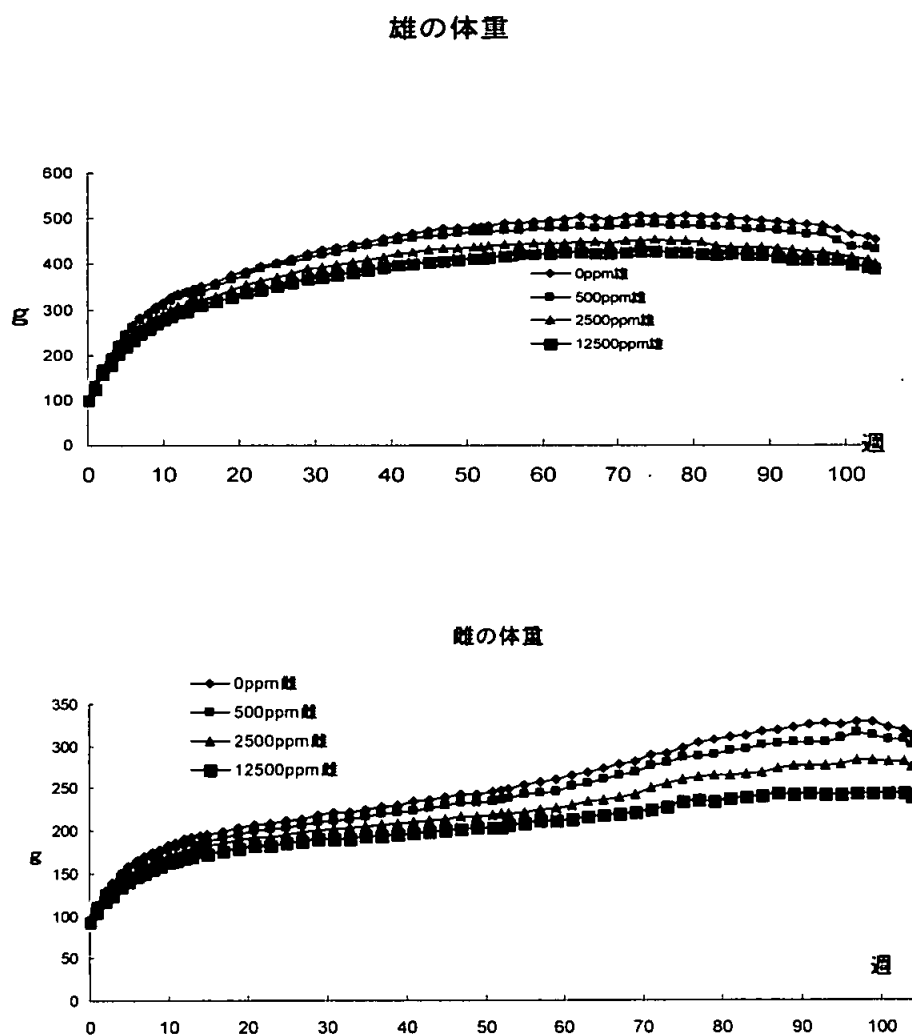
	主試験	
	雄	雌
対照群	24.7%	30.6%
500ppm群	26.0%	28.0%
2500ppm群	36.0%	16.0%
12500ppm群	22.0%	24.0%

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。

- 2) 体重変化； 各動物の体重を投与開始日、投与15週目までは毎週、その後は約2週間毎に測定した。

推移を図に示す。雌雄ともに全投与群において、対照群と比較して体重増加の抑制が用量に関連してみられた。しかし500ppm群の104週間を通じた増体重抑制はそれぞれ対照群の雄で6%、雌で5%と軽度であり、検体投与に関連するが毒性学的に重要なものとは考えなかった。

図1 体重の推移（主試験群と衛星試験群を合算）



- 3) 摂餌量、摂餌効率及び検体摂取量； 摂餌量は毎週測定し、また摂餌効率(体重増加量当たりの摂餌量)を投与開始後13週まで算出した。

摂餌量は投与期間中12500ppm 群雌雄及び2500ppm 群雌で対照群よりも低値であった。投与初期13週間の摂餌効率は、雌雄ともに2500 及び 12500ppm 群のラットにおいて用量に関連して増加する傾向にあった。

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

表2 摂餌量及び摂餌効率（主試験群と衛星試験群を合算）

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		500	2500	12500	500	2500	12500
摂餌量	第1～104週	101	98	96	98	95	93
摂餌効率	第1～13週	103	109	115	104	112	118

表中の数値は対照群に対する変動率%

検体摂取量； 摂餌量から算出した1日当たりの平均検体摂取量を以下の通り示す。

表3 検体摂取量（主試験群と衛星試験群を合算）

投与量 (ppm)		500	2500	12500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	23.27	119.6	614
	雌	27.78	142.5	749

4) 飲水量； 主試験群の雌雄各5ケージについて、第26、52、78及び104週に5日間にわたって測定した。

12500ppm 群雌において、投与26、52及び78週にわずかな増加(対照群に対して106～111%)がみられたが、群間の変動が大きく、また104週ではみられなかったことから、投与との関連性はないものと考えられた。

5) 眼科学的検査； 投与開始前に主試験群の全動物について、また、25、50、76及び102週間投与後に主試験群の対照群及び12500ppm 群の全生存動物について眼科学的検査を実施した。

眼の異常は認められなかった。

6) 血液学的検査； 投与第26、52、78及び104週時に衛星試験群の各群雌雄各10匹の眼窩静脈叢からエーテル麻酔下で採血した。但し第104週については衛星試験群の雌から得た血液試料の質が悪かったため、主試験群の各群雌各10匹から第105週に採血し、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、赤血球数、好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球、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)、総白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数

表4に、統計学的有意差のみられた項目を示す。

雌の2500ppm以上で26週に、雌の12500ppm群で52週に認められたヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球の低下は検体投与に関連した可能性が示唆されたが、雄の2500ppm群では26週に反対に上昇しており、また、雌の12500ppm群でも105週にはこれらの項目に統計学的有意差は認められなかったことから、毒性学的な意義がある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。

その他の項目は対照群との差異が軽度であるか、用量との関連性が認められず、偶発的な変化と考えられた。

表4 血液学的検査(有意差のみられた項目)

性別	雄								雌							
	500ppm				2500ppm			12500ppm	500ppm		2500ppm		12500ppm			
投与群	26	52	78	104	26	52	78	26	78	26	52	26	78	26	52	105
ヘマトクリット値	↑102	↑104			↑102							↓98		↓98	↓92	
ヘモグロビン					↑103							↓97		↓98	↓92	
赤血球数	↑103				↑103							↓98		↓98	↓93	
MCHC			↑103	↑103		↑103	↑103		↑103	↑103						↑103
MCV									↓98		↓100					↓97
MCH													↓95			
リンパ球								↓90								

↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001 Student の t 検定  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

7) 血液生化学的検査 ; 上記の血液学的検査と同一の動物を対象として、投与第26、52、78及び104週間に、尿素(BUN)、グルコース(Glu)、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(ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、総蛋白濃度(Pro)、電気泳動蛋白画分〔アルブミン(Alb)、α1グロブリン(α1Glb)、α2グロブリン(α2Glb)、βグロブリン(βGlb)、γグロブリン(γGlb)、A/G比〕、総コレステロール(Cho)、ナトリウム(Na)、塩素(Cl)、カリウム(K)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、総ビリルビン(Bil)、無機リン(P)を測定した。

表5-1、表5-2に統計学的有意差のみられた項目を示す。

いくつかの項目に統計学的に有意な変動がみられた。しかしこれらは、いずれも用量との関連性が認められず、また、各検査時期に一貫してみられないこと、また肝臓あるいは腎臓に関連した病理組織学的所見がないことから、毒性学的に意義のあ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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表5-1 血液生化学的検査(雄 有意差のみられた項目)

性別	雄											
	500ppm				2500ppm				12500ppm			
投与群	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
ALP												
ALAT	089				↓82				089			
ASAT	↑109		↑113		↑118					↓84		
CPK			↑136	↓76	↑159				↑127	↓66		↓71
BUN								↓73	↑111			
Glu	↓93		↓91						↓93		↓81	
Bil			↑133					↓70	050	↓67		050
Cho		↓83				081				↓64		
Pro			↓97		↓96							
Alb			↓94								↓94	089
α1Glb		↑109	094									
α2Glb			↑125			↓86	↑100			086	↑125	
βGlb			↓94								089	
γGlb			↑133									
A/G												↓82
Na				↓99				↓99		↑101		
K												↓92
Cl		↓97			↓98				↑103	↓97		↓97
Ca	↑104	↑106								↑106	↑104	
P	↓96				↑109	↑107						

↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01, ↑ ↓ : p<0.001 Student の t 検定  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

表5-2 血液生化学的検査(雌 有意差のみられた項目)

性別	雌											
	500ppm				2500ppm				12500ppm			
投与群	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
AP									↑127			↑145
ALAT			↓85									
ASAT							↓89				↓86	
CPK	↑123		↑114			↓81			↑141		↓84	↑147
BUN		↑122			↑111	↑117			↑111	↑128	↑128	
Glu			↓89								↓74	↓79
Bil								050				↓25
Cho												↓72
Pro												↓94
α1Glb					↓78							
α2Glb								↓70	↑140			↓70
βGlb							↓87					
γGlb	↓75										↑150	
A/G					↑117							
Na								↓99	↑101			
K												088
Cl	↑104	↑104							↑105			
Ca	↑104	↓92							↑104	↓95		
P				↓84	↑116			↓84	↑120	↑112		

↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01, ↑ ↓ : p<0.001 Student の t 検定  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

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。

- 8) 尿検査； 投与第26、52、78及び104週に血液学的検査、血液生化学的検査用の採血した動物から尿試料を採取し、外観、尿量、pH、比重、グルコース、蛋白、ケトン体、胆汁色素、ウロビリルン、還元物質、亜硝酸塩、潜血について検査し、また沈渣も検査した。

下表に対照群と比して有意差の認められた項目を示す。

表6 尿検査(有意差のみられた項目)

性別	雄					雌							
	500		2500		12500	500		2500		12500			
投与群 (ppm)													
検査週	52	78	52	78	52	52	104	52	104	26	52	78	104
尿量		↓88	↓71	↓88	↓71	↓80	↓75	↓80	↓67	↓67	↓60	↓71	↓50
比重	↑101	↑102								↑102	↑102	↑101	
pH(実測値)		↓6.3		↓6.3			↑6.5				↓5.4	↓6.0	
蛋白					↑82								↓82

↑↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001 Student の t 検定

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

pHの対照値は雄の78週が7.0、雌の52週が5.7、78週が6.3、104週が6.1。

雌の12500ppm群で比重の上昇を伴った尿量の減少が認められた。雌の500ppm及び2500ppm群においても尿量の減少が認められた。雄の12500ppm群では、第52週の検査において尿量の減少が認められた。しかし、その他の尿検査項目に明らかな変化はみられず、また、血液生化学的検査においても、腎臓に関連したと考えられる変化は見られず、また病理組織学的検査において関連の変化が認められなかったため、偶発的な変化と考えられた。その他の群間差は用量との関連性がなく、毒性学的な意義があるものとは考えられなかった。

- 9) 臓器重量； 投与後52週間の間隔屠殺動物、104週間投与終了時(主試験群のみ)の全生存動物を対象として、解剖の後、下記の臓器について重量を測定し対体重比も算出した。

副腎、脳、心、腎、肝、肺、卵巣、下垂体、脾、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮(子宮角および頸部)

対照群と比して統計学的有意差を示した項目を表に示す。臓器実重量の低下あるいは対体重比の上昇に統計学的に有意な変動がみられ、これらは最終体重に起因するものと考えられたことから、最終体重との共分散分析を行った結果を表7-1に示す。104週時の雄の全ての投与群で胸腺重量の低下がみられたが、関連する病理所見は認めず、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。その他の変動は上昇あるいは低下の方向が一定せず、あるいは用量との関連性がみられない、あるいは経時的な変化ではなく、偶発的な変化と考えられた。

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7-1 臓器重量(体重との共分散分、有意差のみられた項目)

性別	雄						雌			
	500		2500		12500		2500		12500	
投与群(ppm)	52	104	52	104	52	104	52	104	52	104
屠殺時期(週)	52	104	52	104	52	104	52	104	52	104
剖検時体重	102	↓93	95	↓88	↓86	↓85	↓90	↓89	↓82	↓78
副腎	↓84							↓91	↑120	
心									↑107	
腎	↓93			↓94						↑111
肝	↓92		↓90				↑107	↓97	↑116	
肺				↑103		↑103			↑114	
脾								↑119		↑126
精巣			↑107		↑105					
胸腺		↓91		↓91		↓88				
子宮										↓80

↑ ↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01 Dunnett の検定

表中の数値は最終体重で補正した各測定値を変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

表7-2 臓器重量(実重量及び対体重比、有意差のみられた項目)

性別	雄						雌					
	500		2500		12500		500	2500		12500		
投与群(ppm)	52	104	52	104	52	104	104	52	104	52	104	
屠殺時期(週)	52	104	52	104	52	104	104	52	104	52	104	
剖検時体重	102	↓93	95	↓88	↓86	↓85	96	↓90	↓89	↓82	↓78	
副腎	実重量								↓88			
	対体重比	↓85				↑116				↑139	↑118	
脳	対体重比		↑107		↑112	↑114	↑117			↑112	↑121	↑127
心	実重量			↓90	↓93	↓90			↓94		↓91	
	対体重比				↑108			↑108		↑118	↑116	
腎	実重量			↓90	↓92	↓86	↓92	↓91		↓86	↓90	↓89
	対体重比	↓93					↑108				↑109	↑114
肝	実重量			↓85	↓92	↓88		↓92		↓84		↓85
	対体重比	↓92		↓90			↑110				↑116	↑110
肺	実重量					↓88						
	対体重比		↑115				↑113				↑121	↑121
下垂体	実重量					↓78						
	対体重比											↑161
脾	実重量						↓64					↓63
	対体重比					↓86						
精巣	実重量						↑113					
	対体重比			↑110		↑117	↑132					
胸腺	実重量		↓77		↓71		↓69			↓78	↓57	↓69
	対体重比				↓83		↓81				↓73	
甲状腺	対体重比					↑130						
子宮	実重量											↑127
	対体重比							↑146			↑151	↑164

↑ ↓ : p<0.05, ↑↓ : p<0.01 Dunnett の検定 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表す。

10) 肉眼的病理検査； 投与後52週間の衛生試験群の中間屠殺動物、試験終了時の全屠殺動物及び途中死亡動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

投与52週後の屠殺動物では投与に関連する変化は認められなかった。

主試験群においても、投与期間中の切迫屠殺及び死亡動物または104週間投与後の屠殺動物に認められた所見はいずれもこの系及び齢に通常みられるものであり、病理組織学的所見を伴わず、毒性学的意義はないと考えられた。

11) 病理組織学的検査； 投与52週間後の中間屠殺及び主試験の全動物について9) に示す重量測定した上記の臓器の他に、下記の臓器について病理標本を作製し、検鏡した。衛星試験群の105週まで投与した各群20匹については病理組織学的検査を行わなかった。

食道、胸骨及び骨髄、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球及び視神経、ハーダー腺、回腸、空腸、頸部及び腸間膜リンパ節、乳腺、骨髄塗沫、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄、乳腺、気管、膀胱血液塗沫、腫瘍及び肉眼的病変部

<非腫瘍性病変> 非腫瘍性病変の発生率については、後述の表に示す。

投与52週間後の衛生試験群の中間屠殺動物において、唯一投与に関連していると考えられた変化は2500及び12500ppm群雌における小葉周辺グルコーゲン貯留の発現率の低下であった。この変化は対照群とのわずかな栄養状態の差異を反映するものと考えられることから、摂餌量のごく軽度の減少との関連性が示唆されるが明白な毒性影響は考えられなかった。

104週投与した主試験の動物では、12500ppm群雄ラットにおいて、精細管の変性を伴った精囊の分泌欠乏及び精巣上体の精子欠乏の発現率の増加がみられ、間質細胞腫に起因する圧迫萎縮に関連したものと考えられた。しかし、腫瘍性病変の表に示すように間質細胞腫の発生頻度に群間差は認められなかった。従って精囊の分泌欠乏及び精巣上体の精子欠乏についても検体の毒性影響とは考えられない。また、脾の髄外造血及びヘモジデリン沈着症の発現率の増加が12500ppm群の雄でみられたが、これらの変化は通常見られるものであり、対照群との頻度の差異は小さく、毒性学的に重要なものとは考えられなかった。さらに雄の全ての投与群で脾臓の動脈炎の増加がみられたが、その他の臓器に動脈炎は認められず、偶発的なものと考えられた。その他の統計学的有意差が認められた変化は用量との関連性がなく、毒性学的に意味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。

<腫瘍性病変> 投与52週間後の屠殺動物では少数の腫瘍性変化が認められたが、検体投与との関連は認められなかった。

104週投与した主試験動物で認められた腫瘍の分布と種類は一般に、この系統の同齡ラットを用いたこの期間の試験で予期されるものであった。皮膚における良性線維腫の発現率は、対照群と比較した場合、12500ppm 投与の雄においてわずかに高かった。しかし、表8に示すように背景データの正常値の範囲内にあり、毒性学的な意義はないものと考えられた。

表8 皮膚の良性線維腫発現動物数

主試験群	性別	雄				雌			
	投与群(ppm)	0	500	2500	12500	0	500	2500	12500
良性線維腫		9/85 (10.6)	6/50 (12)	5/50 (10)	11*/50 (22)	4/85 (4.7)	0/50 (0)	0/50 (0)	0/50 (0)
背景データ	試験 1	2/50 (4)				/			
	試験 2	10/50 (20)							
	試験 3	13/50 (26)							
	試験 4	8/50 (16)							
	試験 5	8/50 (16)							

FISHERの直接法 (片側) \*:P>0.05

所見を有する動物数/検査動物数、 かつこ内は%を示す。

104週投与した主試験の各群の腫瘍動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は表9の通りであり、腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響は認められなかった。

表9 腫瘍の発生頻度

性別	雄				雌				
	対照	500	2500	12500	対照	500	2500	12500	
検査動物数	82	52	52	52	82	52	52	52	
腫瘍数	良性	39	23	17	27	21	30	18	13
	悪性	37	35	30	25	43	29	27	23
腫瘍総数	76	58	47	52	64	59	45	36	
腫瘍動物数	69	38	37	36	58	38	34	39	

以上より、ラットに対し本検体の 104 週間飼料混入投与による慢性発がん性併合試験における影響として、12500ppm 及び 2500ppm 群の雌雄で増体重抑制が認められた。従って無毒性量は 500ppm (雄 23.27 mg/kg/日、雌 27.78 mg/kg/日)と考えられた。また、発がん性はないものと考えられた。

申請者注) ADI 設定の根拠はこの雄の無毒性量 23.27mg/kg/日を採用した。

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9 非腫瘍性病理所見表 (1-1、52週屠殺及び切迫屠殺)

性別		雄				雌				
検査時期	投与量 (ppm)	0	500	2500	12500	0	500	2500	12500	
52週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		小葉周辺グリコーゲン貯留	8	2*	4	7	5	2	0*	0*
切迫屠殺	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12	
	精巣 上体	検査動物数	19	12	18	11	-	-	-	-
		精子減少	12	6	11	9	-	-	-	-
	ハタゲ腺	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12
		急性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
	心	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12
		慢性心筋炎	14	8	12	9	9	9	2	0
	腸間膜 リガ腺	検査動物数	21	12	18	10	26	13	8	11
		反応性過形成	1	0	1	0	0	1	0	0
	腎臓	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12
		石灰沈着	2	3	6	3	11	8	6	10
		腎乳頭間質変性	0	1	0	0	1	1	0	1
	肺	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	11
		慢性肺炎	4	1	4	2	7	2	2	2
	肝臓	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12
		肝細胞過形成	0	1	0	1	3	3	0	3
		胆管増生	19	12	16	9	14	3	4	5
		のう胞化	5	0	0	0	0	0	0	0
		壊死巣	1	4	4	1	2	0	0	2
		胆管硝子様変性	15	8	10	4	7	4	2	2
	精囊 右	検査動物数	15	8	12	9	-	-	-	-
		分泌欠乏	12	7	12	9	-	-	-	-
	精囊 左	検査動物数	20	13	17	10	-	-	-	-
		分泌欠乏	7	4	6	8	-	-	-	-
	脾臓	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12
		髄外造血	3	1	4	7	10	3	2	3
		ヘモシデリン沈着	5	1	6	3	13	0	2	8
子宮	検査動物数	-	-	-	-	26	14	8	12	
	腺拡張	-	-	-	-	1	1	0	1	

統計手法：FISHERの直接法 \*：P>0.05 \*\*：P>0.01 \*\*\*：P>0.001

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

表9 非腫瘍性病理所見表 続き (1-2、104週屠殺動物)

性別		雄				雌				
検査時期	投与量(ppm)	0	500	2500	12500	0	500	2500	12500	
104 週 屠 殺	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38	
	副腎	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38
		限局性皮質変性	2	0	0	0	0	4	3	1
	精巣 上体	検査動物数	64	37	32	39	-	-	-	-
		精子減少	55	35	32	39	-	-	-	-
	ハート 腺	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38
		急性炎症	0	0	2	0	0	1	0	1
	心	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38
		慢性心筋炎	55	31	29	34	39	29	29	20
	腸間膜 リンパ腺	検査動物数	64	37	32	49	59	49	42	49
		反応性過形成	0	0	2	2	0	2	0	2
	腎臓	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38
		石灰沈着	2	5	11	4	39	29	24	26
		腎乳頭間質変性	0	0	0	0	0	5	5	1
	肺	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38
		慢性肺炎	27	7	9	12	17	8	14	12
	肝臓	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38
		肝細胞過形成	7	3	5	2	12	6	1	4
		胆管増生	62	33	26	31	28	12	23	15
		のう胞化	21	6	4	4	1	1	0	0
		壊死巣	0	1	1	1	1	0	2	0
	膵臓	胆管硝子様変性	53	24	19	15	19	9	14	9
		検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	49
	精嚢 右	動脈炎	0	3	3	9	1	0	0	0
		検査動物数	47	31	26	34	-	-	-	-
	精嚢 左	分泌欠乏	42	29	26	34	-	-	-	-
		検査動物数	63	37	32	38	-	-	-	-
	脾臓	分泌欠乏	43	30	27	35	-	-	-	-
		検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38
		髓外造血	12	5	3	14	29	14	15	17
子宮	ヘモシデリン沈着	7	1	3	13	9	5	7	13	
	検査動物数	-	-	-	-	59	36	42	38	
	腺拡張	-	-	-	-	6	4	5	12	

統計手法 : FISHERの直接法 \* : P>0.05 \*\* : P>0.01 \*\*\* : P>0.001

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

表9 続き 非腫瘍性病理所見表(1-3、全動物)

性別		雄				雌				
検査時期	投与量(ppm)	0	500	2500	12500	0	500	2500	12500	
全動物	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50	
	副腎	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		限局性皮質変性	2	0	0	0	0	4*	3*	1
	精巣 上体	検査動物数	83	49	50	50	-	-	-	-
		精子減少	67	41	43	48*	-	-	-	-
	ハート腺	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		急性炎症	0	0	3*	0	0	1	0	1
	心	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		慢性心筋炎	69	39	41	43	48	38*	31	20
	腸門膜 リンパ腺	検査動物数	85	49	50	49	85	49	50	49
		反応性過形成	1	0	3	2	0	3*	0	2
	腎臓	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		石灰沈着	4	8*	17***	7	50	37	30	36
		腎乳頭間質変性	0	1	0	0	2	6*	5	2
	肺	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	49
		慢性肺炎	31	8*	3	14	24	10	16	11
	肝臓	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		肝細胞過形成	7	4	5	3	15	9	1*	7
		胆管増生	81	45	42	40	42	15*	27	20
		のう胞化	26	6*	4**	4**	1	1	0	0
		壊死巣	1	5*	5*	2	3	0	2	2
		胆管硝子様変性	68	32*	29**	19***	26	13	16	11
	膵臓	検査動物数	83	49	49	50	84	50	50	49
		動脈炎	0	3*	3*	9***	1	0	0	0
	精嚢 右	検査動物数	62	39	38	43	-	-	-	-
		分泌欠乏	54	36	38	43**	-	-	-	-
	精嚢 左	検査動物数	83	50	49	48	-	-	-	-
		分泌欠乏	50	34	33	43***	-	-	-	-
	脾臓	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		髓外造血	15	6	7	21**	39	17	17	20
ヘモシデリン沈着		12	2	9	16*	22	5*	9	21	
子宮	検査動物数	-	-	-	-	85	50	50	50	
	腺拡張	-	-	-	-	7	5	5	13**	

統計手法：FISHERの直接法 \*：P>0.05 \*\*：P>0.01 \*\*\*：P>0.001



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

腫瘍性病理所見表 (1) 中間屠殺動物

検査時期	臓器/所見	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
			0	500	2500	12500	0	500	2500	12500
52週屠殺	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
	副腎	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	検査動物数	8	8	9	10	10	10	9	10
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脳下垂体	検査動物数	10	10	10	9	10	9	10	10
腺腫 (B)		0	1	1	0	0	1	0	0	

腫瘍性病理所見表 (2-1) 切迫屠殺動物

検査時期	臓器/所見	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
			0	500	2500	12500	0	500	2500	12500
切迫屠殺	検査動物数		21	13	18	11	26	14	8	12
	副腎	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	3	1	1	1	0	1	0	0
		褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		神経節細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12
		星状膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
		乏突起膠細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1
	空腸	検査動物数	16	12	18	10	23	10	8	11
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12
		肺腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺(頭側)	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12
		線維腺腫 (B)	1	0	0	0	2	1	0	0
	脾臓	検査動物数	19	12	17	11	26	14	8	11
		島細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
		外分泌細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	上皮小体	検査動物数	20	12	17	9	23	11	7	11
		腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	脳下垂体	検査動物数	20	13	17	11	24	14	8	12
		腺腫 (B)	6	4	4	4	11	7	3	3
	皮膚	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12
		基底細胞腫瘍 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	1	0	2	1	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		角質棘細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮脂腺腺腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	2	0	1	0	3	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
外耳道腺癌 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0		

FISHERの直接法 (片側) \* : P>0.05 \*\* : P>0.01 \*\*\* : P>0.001 (M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

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。

腫瘍性病理所見表 (2-2) 切迫屠殺動物 続き

検査時期	臓器/所見	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	0	500	2500	12500	0	500	2500	12500
切迫屠殺	精巣	検査動物数	19	12	18	11	—	—	—	—
		間質細胞腫 (B)	17	9	15	9	—	—	—	—
		中皮腫 (B)	1	0	0	0	—	—	—	—
	胸腺	検査動物数	18	12	17	10	23	13	8	12
		胸腺腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	21	13	18	11	25	14	8	12
		傍濾胞細胞腫(B)	2	4	2	1	3	3	0	3
		濾胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
	子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	26	13	8	12
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	26	14	8	12
		血管腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	1
	腹部	検査動物数	—	1	1	—	—	—	—	—
		線維肉腫 (M)	—	0	1	—	—	—	—	—
		脂肪肉腫 (M)	—	1	0	—	—	—	—	—
	腹部脂肪	検査動物数	4	2	2	1	2	1	2	—
		肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	—
	骨	検査動物数	1	2	—	2	—	1	—	—
		骨肉腫 (M)	0	0	—	2	—	0	1	—
	造血組織	検査動物数	21	13	18	11	26	14	8	12
		悪性リンパ腫 (M)	2	1	2	0	1	1	0	0
		単球性白血病 (M)	4	1	3	2	1	4*	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	頭	検査動物数	—	—	—	—	1	—	—	1
扁平細胞癌 (M)		—	—	—	—	1	—	—	0	
乳腺	検査動物数	1	3	2	2	14	8	2	5	
	線維腺腫 (B)	0	0	1	0	4	2	0	1	
	線維腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
包皮腺	検査動物数	2	—	1	—	—	—	2	—	
	癌 (M)	2	—	0	—	—	—	2	—	
膣	検査動物数	—	—	—	—	3	2	2	1	
	平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0	
	未分化癌 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0	

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

腫瘍性病理所見表 (3-1) 最終屠殺動物

検査時期	臓器/所見	性別		雄				雌			
		投与量(ppm)		0	500	2500	12500	0	500	2500	12500
1 0 4 週 屠 殺	検査動物数		64	37	32	39	59	36	42	38	
	副腎	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38	
		皮質腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		褐色細胞腫(B)	11	6	4	2	3	2	0	1	
		褐色細胞腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	脳	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38	
		顆粒細胞腫瘍(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		星状膠細胞腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	腎臓	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38	
		腎腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	腸間膜リンパ腺	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38	
		血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	
	肝臓	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38	
		肝細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	1	0	
		肝細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	
	肺	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38	
		肺腺腫(B)	1	1	0	0	0	0	0	0	
		肺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	乳腺(頭側)	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	37	
		線維腺腫(B)	0	0	0	0	3	3	4	1	
		線維腺癌(M)	0	0	1	0	0	1	1	0	
	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	59	36	42	38	
		顆粒膜細胞腫瘍(B)	—	—	—	—	0	0	0	1	
		顆粒膜細胞癌(M)	—	—	—	—	0	0	1	0	
	脾臓	検査動物数	64	37	32	39	58	36	42	38	
		島細胞腺腫(B)	6	2	0	1	0	0	0	0	
	上皮小体	検査動物数	60	34	31	34	55	33	37	32	
		腺腫(B)	2	0	0	0	1	0	0	0	
	脳下垂体	検査動物数	64	37	32	39	57	35	42	38	
		腺腫(B)	13	6	6	10	23	13	17	20	
		癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	骨格筋	検査動物数	64	37	32	39	57	35	42	35	
		肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	皮膚	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38	
		基底細胞腫瘍(B)	4	1	0	0	1	0	0	1	
		線維腫(B)	8	5	5	9	3	0	0	0	
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		角質棘細胞腫(B)	4	0	1	0	0	0	0	1	
		皮脂腺腫(B)	0	1	1	0	0	0	0	0	
		扁平細胞乳頭腫(B)	1	1	0	1	0	0	0	1	
外耳道腺腺腫(B)		0	0	0	0	0	1	0	0		
皮膚	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38		
	基底細胞腫瘍(M)	0	0	0	0	0	0	0	0		
	線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0		
	組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0		
	外耳道腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0		

FISHERの直接法(片側) \* : P>0.05 \*\* : P>0.01 \*\*\* : P>0.001 (M):悪性腫瘍 (B):良性腫瘍

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。

腫瘍性病理所見表 (3-2) 最終屠殺動物 続き

検査時期	臓器/所見	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	0	500	2500	12500	0	500	2500	12500
1 0 4 週 屠 殺	精巣	検査動物数	64	37	32	39	—	—	—	—
		間質細胞腫 (B)	63	36	31	39	—	—	—	—
	胸腺	検査動物数	63	34	32	38	37	32	40	32
		胸腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	甲状腺	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38
		傍濾胞細胞腫 (B)	9	4	7	9	10	10	8	10
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	2
		傍濾胞細胞癌 (M)	1	1	3	0	2	0	0	2
	膀胱	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38
		顆粒細胞筋芽細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	59	35	42	38
		腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	59	36	42	38
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1	1	3	0
	腹部脂肪	検査動物数	7	5	1	—	5	3	3	9
		褐色脂肪腫 (B)	1	0	0	—	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	1	0	—	0	0	0	0
	骨	検査動物数	—	2	—	—	2	1	1	1
		骨肉腫 (M)	—	0	—	—	0	0	0	1
	造血組織	検査動物数	64	37	32	39	59	36	42	38
		悪性リンパ腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
		単球性白血病(M)	4	4	1	1	2	0	2	0
		組織球肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	頭	検査動物数	—	—	—	—	—	—	1	—
軟骨腫(B)		—	—	—	—	—	—	1	—	
乳腺(尾側)	検査動物数	5	4	5	8	22	11	14	11	
	線維腺腫 (B)	1	0	1	2	10	1	6	1	
	線維腺癌 (M)	0	2	0	0	1	0	0	1	
包皮腺	検査動物数	8	4	2	2	2	—	2	1	
	腺腫 (B)	3	1	0	1	1	—	2	1	
	癌 (M)	1	0	0	0	0	—	0	0	

FISHERの直接法 (片側) \*:P>0.05 \*\*:P>0.01 \*\*\*:P>0.001 (M):悪性腫瘍 (B):良性腫瘍

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。

腫瘍性病理所見表 (4-1) 全動物

検査時期	臓器/所見	性別 投与量(ppm)	雄				雌			
			0	500	2500	12500	0	500	2500	12500
全動物	検査動物数		85	50	50	50	85	50	50	50
	検査動物数		85	50	50	50	85	50	50	50
	副腎皮質	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		皮質腺腫(B)	1	0	0	0	1	0	0	0
		褐色細胞腫(B)	14	7	5	3	3	3	0	1
		褐色細胞腫(M)	1	0	0	0	1	0	0	0
	脳	神経節細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0
		検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		顆粒細胞腫瘍(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		星状膠細胞腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	1
	空腸	乏突起膠細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	1
		検査動物数	77	49	50	49	82	46	50	49
		腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腎臓	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		腎腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜リンパ腺	検査動物数	85	49	50	49	85	49	50	49
		血管腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		肝細胞腺腫(B)	0	0	0	1	0	0	1	0
		肝細胞癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肺	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		肺腺腫(B)	2	1	0	0	0	0	0	0
		肺癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺(頭側)	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	49
		線維腺腫(B)	1	0	0	0	5	4	4	1
		線維腺癌(M)	0	0	1	0	0	1	1	0
	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	85	50	50	50
		顆粒膜細胞腫瘍(B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		顆粒膜細胞癌(M)	—	—	—	—	0	0	1	0
	膵臓	検査動物数	83	49	49	50	84	50	50	49
		島細胞腺腫(B)	8	2	0	1	0	0	0	0
		外分泌細胞癌(M)	0	0	0	1	0	0	0	0
上皮小体	検査動物数	62	37	39	30	62	28	37	30	
	腺腫(B)	4	0	0	0	1	0	0	0	
脳下垂体	検査動物数	84	50	49	50	81	49	50	50	
	腺腫(B)	19	10	10	14	34	20	20	23	
	癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
骨格筋	検査動物数	85	49	50	50	83	49	50	47	
	肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

FISHERの直接法(片側) \*:P>0.05 \*\*:P>0.01 \*\*\*:P>0.001 (M):悪性腫瘍 (B):良性腫瘍

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。

腫瘍性病理所見表 (4-2) 全動物 続き

検査時期	臓器/所見	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	0	500	2500	12500	0	500	2500	12500
全動物	皮膚	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		基底細胞腫瘍 (B)	5	1	1	0	1	0	0	1
		線維腫 (B)	9	6	5	11*	4	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		角質棘細胞腫 (B)	5	0	1	1	0	0	0	0
		皮脂腺腺腫 (B)	0	3*	1	0	0	0	0	0
		扁平細胞乳頭腫 (B)	1	1	0	1	0	0	0	1
		外耳道腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		基質細胞癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	5	3	2	0	3	0	1	0
		組織球肉腫 (M)	0	2	0	1	0	0	0	0
		外耳道腺癌 (M)	2	0	0	2	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	82	49	50	50	—	—	—	—
		間質細胞腫 (B)	80	45	46	48	—	—	—	—
		中皮腫 (B)	1	0	0	0	—	—	—	—
	胸腺	検査動物数	81	46	49	48	80	45	48	44
		胸腺腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	1
	甲状腺	検査動物数	85	50	50	50	84	50	50	50
		傍濾胞細胞腫 (B)	11	8	9	10	13	13	8	13
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	2
		傍濾胞細胞癌 (M)	1	1	3	1	2	2	1	2
		濾胞腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	1	0
		濾胞細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0
	膀胱	検査動物数	83	50	50	50	83	50	50	50
		顆粒細胞筋芽細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0

FISHERの直接法 (片側) \*:P>0.05 \*\*:P>0.01 \*\*\*:P>0.001 (M):悪性腫瘍 (B):良性腫瘍

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。

腫瘍性病理所見表 (4-3) 全動物 続き

検査時期	臓器/所見	性別	雄				雌			
		投与量(ppm)	0	500	2500	12500	0	500	2500	12500
全動物	子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	85	48	50	50
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		線維肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
		腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	85	50	50	50
		血管腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1	1	4	1
	腹部	検査動物数	1	1	1	—	—	—	—	—
		線維肉腫 (M)	0	0	1	—	—	—	—	—
		脂肪肉腫 (M)	0	2	0	—	—	—	—	—
	腹部脂肪	検査動物数	11	7	3	1	7	4	5	9
		褐色脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	2	0	0	0	0	0	0
	骨	検査動物数	1	4	—	2	2	2	2	1
		骨肉腫 (M)	0	0	—	2	0	0	1	1
	造血組織	検査動物数	85	50	50	50	85	50	50	50
		悪性リンパ腫 (M)	3	2	3	0	1	1	0	0
		単球性白血病 (M)	8	5	4	3	3	4	2	0
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
	頭	検査動物数	—	—	—	—	1	—	1	1
		軟骨腫 (B)	—	—	—	—	0	—	1	0
		扁平細胞癌 (M)	—	—	—	—	1	—	0	0
	乳腺(頭側)	検査動物数	6	7	7	10	36	19	16	16
		線維腺腫 (B)	1	0	2	2	14	3	6	2
		線維腺癌 (M)	0	2	0	0	1	0	1	1
	包皮腺	検査動物数	10	4	3	2	2	—	4	1
		腺腫 (B)	3	1	0	1	1	—	2	1
		癌 (M)	3	0	0	0	0	—	2	0
	膣	検査動物数	—	—	—	—	4	2	2	2
平滑筋肉腫 (M)		—	—	—	—	1	0	0	0	
未分化癌 (M)		—	—	—	—	1	0	0	0	

FISHERの直接法 (片側) \* : P>0.05 \*\* : P>0.01 \*\*\* : P>0.001 (M) : 悪性腫瘍 (B) : 良性腫瘍

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。

## ② イヌを用いた経口投与による慢性毒性試験

(毒性資料No. 原体-23)

試験機関：

報告書作成年：1987年 [GLP対応]

検体純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各5匹 試験開始時17～19週齢

試験開始時体重：雄 6.8～9.1kg、雌 5.8～8.3kg

試験期間：52週間（1985年1月4日～1986年1月10日）

投与方法：検体を粉砕しゼラチンカプセルに充填して、0、100、300及び1000mg/kgの用量で1日1回、52週間にわたって経口投与した。

用量設定根拠：

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観察した。また、投与開始前及び投与12、25、38、51週間後に全動物について獣医師による詳細な一般状態の検査を実施した。

死亡は認められなかった。

投与期間中にみられた症状は、本試験機関においてビーグル犬で通常観察されるものと同様であった。

体重；

全動物の体重を毎週1回、測定した。

雌雄ともに投与に関連する変化はなかった。

摂餌量；

動物には毎日400gを給餌し、食べ残した飼料から摂餌量を推定した。

雌雄ともに投与に関連する摂餌量の変動はみられなかった。

飲水量；

投与開始前に2回、試験期間中は毎週、各動物について飲水量を測定した。

投与による飲水量の変化はみられなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与26、50週間後に全動物の両眼を検査した。

検体投与に関連すると考えられる眼の異常は認められなかった。

血液学的検査；試験開始3週間前及び投与4、8、12、24、38、50週間後に、全動物について一晩絶食後頸静脈から血液を採取し、血球沈降速度(ESR)、ヘマトクリット、ヘモ



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

グロビン濃度(HB)、赤血球数(RBC)、網状赤血球数、白血球数(WBC)、白血球百分率(WBC)、血小板数、平均血球血色素量、平均血球容積、平均血球血色素濃度、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

投与による影響は認められなかった。

骨髄検査； 試験終了前に全動物の腸骨稜から骨髄を採取し、塗沫標本を作製して、骨髄球と赤血球の比率、細胞充実性について調べた。

投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査；

試験開始3週間前及び投与4、8、12、24、38、50週間後に、全動物を対象として、その血漿を用いて以下の項目について調べた。

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 (ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、尿素(BUN)、クレアチニン(Cre)、グルコース(Glu)、総ビリルビン(Bil)、総コレステロール(Cho)、総蛋白質(Pro)、蛋白電気泳動[アルブミン(Alb)、 $\alpha$ 1-グロブリン( $\alpha$ 1Glb)、 $\alpha$ 2-グロブリン( $\alpha$ 2Glb)、 $\gamma$ -グロブリン( $\gamma$ Glb)、A/G比]、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)

結果は次表にまとめた。

1000mg/kg群雌において投与8週間後以降ALP活性の有意な上昇が認められ、300mg/kg群雌においても12週以降同様の傾向が見られた(統計学的有意差があったのは12週のみ)ことから、検体投与に関連したものと考えられた。しかし、雄ではALPは100及び1000mg/kg群において50週に統計学的に有意な増加が認められたのみであり、300mg/kg群では変化がないことから、少なくとも雌100mg/kgでの影響は投与による変化とは考えられなかった。

また、コレステロールの上昇が雄の1000で4及び50週間後のみに、雌の300及び1000mg/kg群において投与4、8、12週間後に認められたが、検査時期を通じて一貫して認められず、投与との関連性はないものと考えられた。その他の変動はいずれも用量に依存していなかったり、経時的な関連性がなかったりしたことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

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

表1 血液生化学的検査結果 (有意差の認められた項目)

群	雄													
	100mg/kg				300mg/kg				1000mg/kg					
	4	24	38	50	4	8	12	24	38	50	4	8	24	50
ALP				↑220										↑235
Cre	↑113		↑125		↑113							↓75		
Bil														
Cho											↑125			↑134
A/G		↑115	↓87	↓80					↓80	↓87				
αGlb												↓67		
α2Glb				↑117				↑150	↑115	↑133				↑150
βGlb	↑115			↑118							↑118			
Na		↑101												
Cl			↓97								↓97			
P	↓87					↓87	↓82					↓92		
Ca					↑105			↑105			↑104		↑105	

群	雌															
	100mg/kg					300mg/kg					1000mg/kg					
	4	8	12	24	50	4	8	12	38	50	4	8	12	24	38	50
ALP								↑138	(128)	(150)		↑155	↑171	↑241	↑237	↑343
ASAP								↓77								
ALAT												↑326				
Bil			↓50													
Cho						↑128	↑122	↑130			↑118	↑117	↑119			
Pro									↓95							
A/G	↑127					↑127				↑131						
Alb			↑106					↑106	↓89	↑109						
α1Glb										↓66						
α2Glb	↓83					↓83										
γGlb					↑133			↓66								
Na		↓98			↑101	↓98	↓99			↑101						
K				↓91						↑110						
Cl				↑102				↓95		↓98	↓96	↓94			↑103	
P		↓86														

Studentの t 検定 ↑↓:p<0.05、↑↓:p<0.01、↑↓:p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率。カッコ内は有意差の認められなかった値。

尿検査;投与開始2週間前、投与3、7、11、23及び49週間後に全動物について採尿し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重(SG)、蛋白質、総還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリリン、亜硝酸塩、潜血及び沈渣

投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

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

臓器重量；試験終了時に全動物を対象として剖検後、以下の臓器の重量を測定し、体重比も算出した。

副腎、脳、心、腎、肝、肺、卵巣、下垂体、前立腺、脾、精巣、胸腺、甲状腺、子宮

表2に対照群と比べて統計学的有意差が認められた項目を示す。

1000mg/kg群雌雄及び300mg/kg群雌において肝臓実重量及び対体重比が、対照群に比して有意に高く、投与に関連した変化と考えられた。その他の変化は用量に関連していなかったり、あるいは実重量、対体重比共に有意差がみられなかったりしたため、投与による影響とは考えられなかった。

表2 臓器重量（有意差の認められた項目）

性別		雄		雌		
投与群(mg/kg)		100	1000	100	300	1000
体重				↑112	↑112	
肝	実重量		↑121		↑138	↑136
	対体重比		↑121		↑123	↑135
胸腺	実重量	↓64				
	対体重比	↓64				
腎	実重量				↑118	
	対体重比					↑110
副腎	対体重比	↓81				

Studentのt検定 ↑↓:p<0.05、↑↓:p<0.01、↑↓:p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率

肉眼的病理検査；投与終了時の全動物について、肉眼的病理検査を実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。観察された変化は本試験機関においてこの年齢及び系統のイヌに通常みられる変化であった。

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、重量測定臓器を含め、大動脈（胸部）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼及び視神経、胆嚢、回腸、空腸、リンパ節（頸部、腸間膜、気管支周囲）、乳腺（頭部、尾部）、食道、脾、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、胸骨及び骨髓、胃（底部、幽門）、舌、気管、膀胱及び肉眼的病変部について、病理標本を作成して検鏡した。

検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、本検体の52週間経口投与によるイヌ慢性毒性試験における影響として、雌の300mg/kg以上及び雄の1000mg/kg群において肝臓実重量及び対体重比の軽度の増加、雌の300mg/kg以上及び雄の1000mg/kg群においてALPの上昇がみられたことから、無毒性量は雄300mg/kg/日、雌 100mg/kg/日であると判断した。