

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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) ラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (資料 No. 原体-17)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2012 年

検体純度:

試験動物: ウィスター (Rj: WI (IOPS HAN)) 系ラット、

1 群雌雄各 70 匹 (慢性毒性群 1 群雌雄各 10 匹、発がん性群 1 群雌雄各 60 匹)、

試験開始時約 6 週齢、体重 (群平均) 雄: 236.5~236.8 g、雌: 166.6~167.6 g

投与 52 週に 1 群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

投与期間: 慢性毒性群 12 ヶ月 (2009 年 3 月 27 日~2010 年 3 月 29 日)

発がん性群 24 ヶ月 (2009 年 3 月 27 日~2011 年 3 月 29 日)

投与方法: 検体を 0、80、400 および 2000 ppm の用量で飼料中に混合し 24 ヶ月間投与した。

投与用量設定の根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 生死を 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回)、一般状態は少なくとも 1 日 1 回観察した。触診を含む詳細な身体検査は毎週 1 回実施し、腫瘍の発生時期、位置および大きさを記録した。

12 ヶ月目では雄の 2000ppm 群において被毛の汚れ (対照群 5/70、2000ppm 群 9/70) 外部刺激に対する過反応性 (対照群 1/70、2000ppm 群 5/70) およびハンドリングに対する抵抗の発生率 (対照群 4/70、2000ppm 群 11/70、 $p < 0.05$ 、Fisher 検定) が対照群よりもわずかに高かった。雌では 2000ppm 群において脱毛の発生率 (対照 8/70、2000ppm 群 22/70、 $p < 0.01$ 、Fisher 検定) が対照群より高かった。400ppm

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

群でもその発生率は対照群に比べ高かったが、その差はわずかであり、統計学的な有意差は認められなかった。[以上の統計は申請者が実施した。]

80ppm 群では投与による変化は認められなかった。

24 ヶ月では雄の 2000ppm 群において被毛の汚れ(対照群 12/58、2000ppm 群 19/60)と脱毛(対照群 1/58、2000ppm 群 4/60)のみが対照群よりもわずかに高かった。これ以外の投与群および雌では投与による変化は認められなかった。

死亡数を下表に示す。

表 1 死亡数

投与量 (ppm)		0	80	400	2000
12 ヶ月	動物数	70	70	70	70
	雄	9	9	7	7
	雌	8	8	11	6
投与終了時	動物数	60	60	60	60
	雄	35	39	30	33
	雌	31	30	28	14

投与に関連した死亡は認められなかった。2000ppm 群雌の最終時における死亡数は対照群と比較して低かった。

体重(図 1 a, 図 1b) ; 順化期間中は週に 1 回、投与期間の最初の 13 週間は毎週 1 回、その後 4 週に 1 回および剖検前に測定した。

2000ppm 群雄の累積体重増加量が投与 1 週目および最初の 3 ヶ月間、対照群と比較して統計学的に有意に減少し(-13%、 $p \leq 0.01$ 、Dunnett LSD 検定)、平均体重も 1 週目から 54 週までほとんどの場合統計学的に有意に低かった(-5~-7%、 $p \leq 0.05$ または $p \leq 0.01$ 、Dunnett LSD 検定)。その後は対照群と同等であった。雌では累積体重増加量(-18~-62%、 $p \leq 0.01$ または $p \leq 0.001$ 、Dunnett LSD 検定または Dunn Rank Sum 検定)および平均体重(-5~-17%、 $p \leq 0.05$ 、 $p \leq 0.01$ または $p \leq 0.001$ 、Dunnett LSD 検定または Dunn Rank Sum 検定)が試験期間を通じて対照群より低下し、試験終了時には対照群よりそれぞれ 23% ($p \leq 0.001$ 、Dunn Rank Sum 検定)および 13% ($p \leq 0.01$ 、Dunnett LSD 検定)低下した。

400ppm 群では雌雄において投与 1 週の平均累積体重増加量が対照群より統計学的に有意に低下(雄: -6%、 $p \leq 0.05$ 、雌: -12%、 $p \leq 0.05$ 、Dunnett LSD 検定)したがその低下の程度は極めて軽度であり、8 日目の平均体重に統計学的有意差は認められず、それ以降は試験期間を通じて対照群と同等であったことから、この変

化は有害な影響ではないと考えられた。

80ppm 群では雌雄いずれにおいても投与による変化は認められなかった。

図 1a 体重 雄

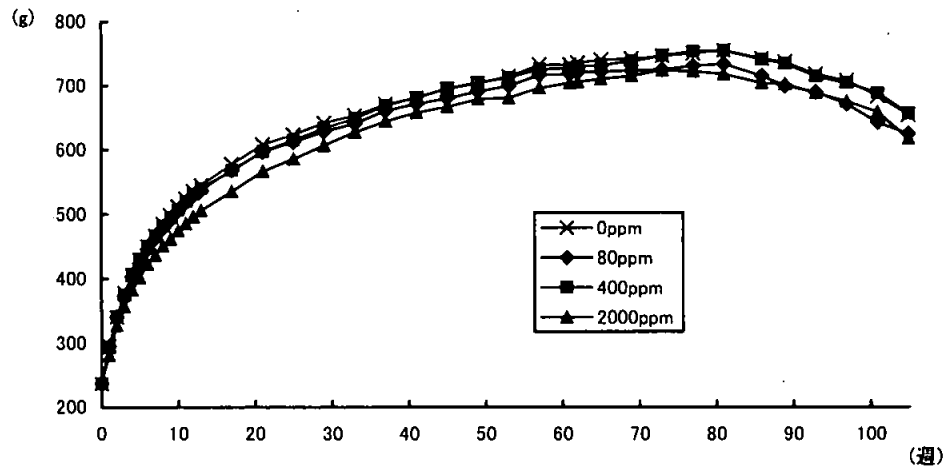
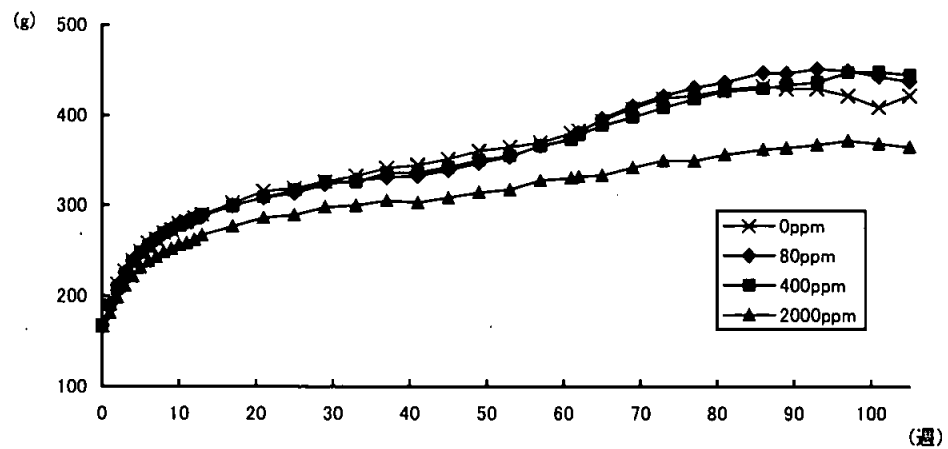


図 1b 体重 雌



摂餌量；摂餌量を最初の6週間は毎週2回、13週までは毎週1回、その後は4週に1回に測定した。

2000ppm 群雌雄において試験開始から数日間対照群と比較してわずかではあるが統計的に有意に減少した。雌ではその後も試験期間を通じて対照群より減少したことがあった。

400 および 80ppm 群においては投与によ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。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

表 2 検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)		80	400	2000
検体摂取量	雄	3.16	15.8	80.8
	雌	4.48	22.5	120

採 血；一晩絶食させた動物をイソフルランで麻酔した後眼窩静脈叢への穿刺により採血した。

最終屠殺時、全生存動物を対象に血液塗抹標本を作製した。可能な場合は瀕死動物についても屠殺直前に血液塗抹標本を作製した。

慢性毒性群については、全群の全生存動物を対象に 14(4ヶ月)、26 または 27(6ヶ月)、52 または 53 週目(12ヶ月)に実施した。

発がん性群については、生存した動物のうち動物番号が若い 10 匹について 14(4ヶ月)、26(6ヶ月)、51 または 52(12ヶ月)、78(18ヶ月)、103 または 104(24ヶ月)週目に実施した。

血液学的検査；以下の項目について測定又は算定した。

赤血球数、ヘモグロビン量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、白血球数(WBC)、血小板数(PLT)、プロトロンビン時間(PT)、白血球分画、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積(MCV)、網状赤血球数。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 3 血液学的検査

投与量 (ppm)	雄														
	80					400					2000				
	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24
PT												↓ 96			
MCV										↑ 105					
WBC												↑ 122	↑ 131	↑ 163	
好中球数												↑ 136		↑ 243	
好中球 (%)														↑ 138	
リンパ球数												↑ 119	↑ 132		
リンパ球 (%)														↓ 81	

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

投与量 (ppm)	雌														
	80					400					2000				
検査時期(月)	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24
Hb												↓	↓		
											96	96			
Ht												↓	↓		
											97	96			
MCV											↓	↓	↓		
											98	98	97		
MCH											↓	↓	↓	↓	
											97	96	97	95	
PLT											↑	↑	↑		
											117	117	119		
WBC											↑	↑			
											131	134			
好中球 (%)												↓			
												78			
リンパ球数											↑	↑			
											134	142			

↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01 (Dunnett LSD test / Dunn Rank Sum 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。

2000ppm 群において、雄では 12~24 ヶ月に白血球数の増加が認められ、この変化は 12 および 18 ヶ月のリンパ球数の増加ならびに 12 および 24 ヶ月の好中球数の増加と関連していた。雌では、最初の 1 年間の投与期間を通して赤血球に関するパラメータに統計学的有意な低下 (ヘモグロビン量、平均赤血球容積、ヘマトクリット値および平均赤血球ヘモグロビン量) が認められたが、その変化は対照群と比較してわずか 4%以内であった。また、血小板数が増加し、白血球およびリンパ球数も 4 および 6 ヶ月に増加した。雌で認められたこれらの変化は変化の程度が小さく、一時的に認められたものであることから、毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。

これ以外に認められた変化は偶発的なもので投与とは関連しない変化と考えられた。

血液生化学検査 ; 血清を用いて以下の項目について測定を行った。

酵素/アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ。

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

その他/アルブミン(Alb)、総ビリルビン(T. Bil)、総コレステロール (Chol)、クレアチニン、総蛋白(TP)、トリグリセリド、尿素、グルコース(Glu)、グロブリン(Glob)、A/G 比。

また、血清の外観に異常があった場合は記録した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 4 血液生化学的検査

投与量 (ppm)	雄														
	80					400					2000				
	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24
T. Bil*											↓ 60	↓ 66	↓ 66		
Glu											↓ 77	↓ 84			
TP											↑ 103				
Alb											↑ 105	↑ 104			
Glob						↓ 95									
A/G						↑ 107					↑ 105				
Cl											↓ 98	↓ 98	↓ 99		

投与量 (ppm)	雌														
	80					400					2000				
	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24
T. Bil							↓ 82				↓ 54	↓ 55	↓ 60		↓ 62
Glu											↓ 82				
TP							↓ 95								
Glob					↑ 113				↓ 93						
Chol											↑ 129	↑ 135	↑ 124	116	121
Cl											↓ 98				
Phos											↑ 109	↑ 110		↑ 113	
K														↑ 116	

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↓ ↑ : p<0.001 (Dunnett LSD test / Dunn Rank Sum Test)

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

* : 4ヶ月の対照群の1動物が極めて高い数値 (149.4 μmol/L) を示したのでこの動物を平均値の計算からはずして、各投与群と比較した。ただし統計検定はこの動物も含めて実施した。

2000ppm群においてグルコースの減少が雄の4および6ヶ月、雌の4ヶ月のみに認められた。また、雌では総コレステロールが試験期間を通じて増加した。

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。

2000ppm 群雌雄で試験期間を通して認められた総ビリルビンの減少は、機能的障害が認められず、また、低下自体の毒性学的な有意性は低いと考えられることから投与による有害な変化ではないと考えられた。

また、いくつかの時点で無機リン濃度に統計学的有意差が認められたが、試験期間を通じて一貫性が見られなかったため毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。これ以外に認められた統計学的有意差は、発生が偶発的あるいは一時的であるか、または変化の程度が小さいことから、投与による変化とは考えられなかった。

[申請者追記]

尿検査；慢性毒性群については、全群の全生存動物を対象に 15、25 または 26、50 または 51 週目に実施した。

発がん性群については、生存した動物のうち動物番号が若い 10 匹について 15、25 または 26、50 または 51、103 または 104 週目に実施した。

尿は一晚（約 16 時間）採取し、採尿の間、飼料および水を与えなかった。

外観、潜血、ビリルビン、グルコース、ケトン体、pH、蛋白、沈渣、ウロビリノーゲン、比重/浸透圧/屈折率、尿量。

表 5 尿検査

投与量 (ppm)	雄														
	80					400					2000				
検査時期(月)	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24
pH											↓6.73	↓6.68	6.61	6.60	6.30
											7.45	7.11	7.05	7.30	6.80
屈折率													↑1.3554		
													1.3510		

投与量 (ppm)	雌														
	80					400					2000				
検査時期(月)	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24	4	6	12	18	24
屈折率					↓1.3423										
					1.3458										

↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01、↓↑ : p<0.001 (Dunnett LSD test/ Dunn Rank Sum Test)

表中の数値の上段は投与群、下段は対照群を示す。

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。

投与による変化は認められなかった。

2000ppm 群雄において、pH 値が対照群よりも低い傾向が試験期間を通じて認められた。しかしながら、個体別数値の変動を考慮するとこのようなわずかな差は生物学的に意味がないものと考えられた。この他認められた変化は用量関連性もなく一貫性もないことから投与による変化とは考えられなかった[申請者追記]。

pH 値の個体別範囲 (雄)

検査時期	4ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月
対照群	6.5-8.5	6.0-8.5	6.0-8.0	6.5-8.0	6.0-8.0
2000ppm 群	6.0-7.5	6.0-7.0	6.0-7.5	6.0-7.0	6.0-7.0

検体濃度分析；52 週および 104 週に投与群の雌雄各 5 匹および対照群雄 2 匹の後眼窩静脈叢への穿刺により午前 9 時に採血し、被験物質濃度を測定した。動物は一晩絶食をさせなかった。

各採血時における血漿中濃度は以下の通りであった。

表 6 血漿中の濃度 (mg/L)

投与量 (ppm)		0	80	400	2000
52 週	雄	<LLOQ	1.29±0.24	5.17±0.38	18.8±0.98
	雌	-	1.36±0.18	7.84±1.86	33.7±3.47
104 週	雄	<LLOQ	1.51±0.10	7.19±1.18	21.4±4.47
	雌	-	1.06±0.50	8.20±1.35	30.3±3.80

<LLOQ : 定量限界 25 μg/L 未満

眼科学的検査；投与 12 ヶ月後は対照および 2000 ppm 群の全例について、投与 24 ヶ月後は全群の全生存動物を対象に眼科学的検査を実施した。

表 7 眼科学的検査

性別		雄				雌			
		0	80	400	2000	0	80	400	2000
1 年	検査動物数	68	-	-	70	69	-	-	70
	水晶体混濁	2	-	-	2	3	-	-	10
2 年	検査動物数	26	24	31	31	30	32	33	48
	散瞳	3	2	3	0	0	0	0	4
	眼底の色異常	0	1	1	1	0	0	0	3
	水晶体混濁	23	22	29	29	15	22	27	46
	(%)	88	92	94	94	50	69	82	96
背景データ									

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

12ヶ月後の観察では、2000ppm群雌の水晶体混濁の発生率がわずかに増加した。雄では投与による影響は認められなかった。

24ヶ月後の投与終了時では、2000ppm群雌において散瞳および眼底の色異常（退色）が認められた。また、水晶体混濁も対照群と比較して発生率が増加した。しかしながら、水晶体混濁は背景データが示すようにこの系統のこの齢のラットではめずらしい所見ではなく、この試験では対照群の発生率が特に低くて社内の背景データの範囲を外れていた。したがってこの変化は投与による変化ではないと考えられた。雄の全投与群および雌の400および80ppm群においては投与による眼に対する影響は認められなかった。

屠殺；12ヶ月（中間屠殺）および24ヶ月（最終屠殺）に全生存動物をイソフルラン吸入による深麻酔下で放血致死させた。動物は屠殺前に一晚絶食させた。

臓器重量；全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳比も算出した。

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

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

表8 臓器重量

性別		雄					
		12ヶ月			24ヶ月		
検査時期		80	400	2000	80	400	2000
投与量(ppm)		80	400	2000	80	400	2000
最終体重				96			93
肝臓	実重量						
	対体重比			↑115			↑112
	対脳比						
甲状腺	実重量					↓73	
	対体重比					↓74	
	対脳比					↓73	

↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01、↑↓：p<0.001 (Dunnett LSD test/ Dunn Rank Sum 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。

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

性別		雌					
検査時期		12ヶ月			24ヶ月		
投与量(ppm)		80	400	2000	80	400	2000
最終体重				↓80			↓86
肝臓	実重量						
	対体重比			↑114			↑110
	対脳比						
心臓	実重量						↓91
	対体重比		↑114				
	対脳比						
腎臓	実重量						↓98
	対体重比						
	対脳比						↓98
胸腺	実重量				↑207		
	対体重比						
	対脳比				↑210		
脾臓	実重量						
	対体重比			↑116			
	対脳比						
脳	実重量						
	対体重比			↑121			↑117

↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.001 (Dunnett LSD test/ Dunn Rank Sum Test)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

投与後12ヶ月および24ヶ月の投与終了時において、2000ppm群雌では、最終体重が対照群と比較して統計学的に有意に低下した。また、同群雌雄において肝の対体重比が有意に増加した。この所見は後に述べる病理組織学的検査で肝細胞肥大が認められたことから投与による影響と考えられた。

これ以外の臓器重量の変化は最終体重の低下に起因する、用量関連性がない、あるいは病理所見が認められないことから、投与による変化ではなく偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査；すべての動物について剖検し、外表、全開口部、主要臓器、組織および体腔を検査し、肉眼的異常はすべて（可能な場合、腫瘍およびその所属リンパ節を含む）記録した。

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。

主な肉眼的病理所見を下表に示した。

表 9-1 主要な肉眼的病理所見 12ヶ月

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
臓器	所見/検査動物数	10	9	9	10	10	9	8	10
肝臓	肥大	0	0	0	3	1	1	0	0
	退色化	0	1	0	3	1	1	1	0

(Fisher の直接確率検定、申請者により実施)

2000ppm 群雄に肝臓の肥大および退色化を有する動物が認められ、投与によるものと考えられた。雌雄いずれの投与群においても、投与によるその他の変化は認められなかった。

表 9-2 主要な肉眼的病理所見 24ヶ月

性別		雄				雌					
投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000		
肺	白色病巣	死亡動物	検査動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
		所見動物数	4	8	5	7	2	2	2	6**	
	最終屠殺動物	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46	
		所見動物数	5	4	4	5	2	10*	5	21***	

*: <0.05、 **: <0.01、 ***: <0.001 (Fisher の直接確率検定、申請者により実施)

2000ppm 群雌に肺の白色病巣を有する動物が認められ、投与によるものと考えられた。雌雄いずれの投与群においても、投与によるその他の変化は認められなかった。

病理組織学的検査；以下の臓器を採取して、10%緩衝ホルマリン液中に固定し、パラフィン包埋（眼窩外涙腺、喉頭、咽頭および鼻腔を除く）した。眼、視神経、ハーダー腺、精巣上体および精巣は Davidson 液に固定した。ヘマトキシリン・エオジンで染色しスライド標本を作製した。検査はまず、試験に関係する病理学者が鏡頭した後、別の病理学者によるピアレビューする方法で病理組織学的に検査した。

消化器系 盲腸、結腸、十二指腸、食道、回腸、空腸、肝臓、膵臓、直腸、唾液腺、胃、舌。

呼吸器系 喉頭、肺、鼻腔、咽頭、気管。

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

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

腺 副腎、涙腺（眼窩外）、上皮小体、甲状腺、ハーダー腺、下垂体。

神経系 脳（3切片）、眼、視神経、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部および腰部）。

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

その他 胸骨、骨格筋、肉眼的病変部および腫瘤、関節面（大腿脛骨関節）、皮膚。

- ・慢性毒性群は 対照および 2000ppm 群の全臓器を、400 および 80ppm 群の肝臓、肺、腎臓および甲状腺を検査した。
- ・発がん性群は全群の全動物について全臓器（眼窩外涙腺、喉頭、咽頭および鼻腔を除く）を検査した。
- ・死亡または切迫屠殺した動物は、全臓器および肉眼的異常部位を全動物について検査した。

非腫瘍性病変

主な非腫瘍性病変を次表に示す。

12ヶ月

表 10-1 主要な非腫瘍性病変 12ヶ月

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
臓器	所見/動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	好酸性変異肝細胞巢	2	6*	3	8*	0	0	1	1
	好塩基性(虎斑状)変異肝細胞巢	1	1	0	3	3	2	1	1
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	10**	0	0	0	5*
	小葉中心性肝細胞大空胞化	0	2	1	10**	0	0	0	2
	門脈周囲性肝細胞空胞化	6	7	6	1**	8	8	10	4
甲状腺	コロイド変化	2	4	7*	6*	0	0	0	3
	軽微	2	1	6	3	0	0	0	3
	軽度	0	1	1	3	0	0	0	0
	中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
	重度	0	1	0	0	0	0	0	0

* : p<0.05, *** : p<0.01 (Fisher 検定、申請者が実施)

肝臓では、2000ppm 群雄において、好酸性変異肝細胞巢および好塩基性(虎斑状)変異肝細胞巢の増加が認められた。同群雌雄では小葉中心性の肝細胞肥大および肝細胞大空胞化の増加、門脈周囲性肝細胞空胞化の減少が認められた。400ppm 群雄においても小葉中心性肝細胞肥大が 2/10 匹に認められたが、変異肝細胞巢または肝細胞大空胞化の発生率の増加が認められなかったため有害な影響とは考えられなかった。

甲状腺では、2000ppm 群雌雄および 400ppm 群雄にコロイド変化の発生率が上昇し重症度が増した。しかしながら、400ppm 群では症状の程度がほぼ軽微で対照群と同程度であることから、有害な影響ではないと考えられた。

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

24ヶ月

表 10-2 主要な非腫瘍性病変 24ヶ月

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
肝臓	好酸性変異肝細胞巢	27	27	30	45**	16	12	10	23
	好塩基性(虎斑状)変異肝細胞巢	34	36	39	45**	36	37	30	41
	混合型変異肝細胞巢	0	0	0	3	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	6*	25**	0	0	0	28**
	小葉中心性肝細胞大空胞化	3	5	4	24**	2	1	0	24**
	門脈周囲性肝細胞大空胞化	9	8	5	7	28	36	26	13**
	肝細胞褐色色素沈着	0	0	0	0	1	0	1	16**
	クッパー細胞褐色色素沈着	10	16	18	14	15	14	16	27*
	間質性単核細胞浸潤	21	19	22	26	24	32	29	36*
甲状腺	コロイド変化	21	22	38**	40**	13	14	10	15
	軽微	14	12	28	18	11	10	10	11
	軽度	7	9	9	18	1	3	0	4
	中等度	0	1	1	4	0	1	0	0
	重度	0	0	0	0	1	0	0	0
	濾胞細胞肥大、びまん性	1	0	1	3	0	1	0	3
	濾胞細胞褐色色素	17	10	20	23	8	7	5	17*
肺	泡沫状マクロファージ	30	40*	34	35	30	29	19*	50**
	慢性間質性炎症	1	5	5	3	2	3	5	10*
	血管周囲炎	24	23	32	21	17	23	17	36**

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Fisher 検定)

肝臓では、2000ppm 群雄に、好酸性、好塩基性(虎斑状)および混合型の変異肝細胞巢が認められた。同群雌雄に小葉中心性の肝細胞肥大および肝細胞大空胞化の増加が認められた。雌には肝細胞およびクッパー細胞の褐色色素沈着の増加、間質性単核細胞浸潤の増加ならびに門脈周囲性肝細胞大空胞化の減少が認められた。400ppm 群では雄に軽微な小葉中心性肝細胞肥大の増加がみられたのみであり、変異肝細胞巢および肝細胞大空胞化の増加、変性および壊死等の肝障害を示す所見が認められないことから、有害な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。

甲状腺では、2000ppm 群雌雄において、濾胞細胞肥大および濾胞細胞褐色色素沈着を示す動物が増加し、雄ではコロイド変化の発生頻度の増加も認められた。400ppm 群雌雄においてもコロイド変化の統計学的有意な増加が認められた。しかしながら、この変化は高齢ラットに通常観察される変化であり、コロイドの特異的に速いターンオーバーに関連した正常な生理学的プロセスを反映したものであることから、それ自体が有害な影響ではないと考えられた。さらに、この用量では症状の程度はほとんど軽微であり、関連のある濾胞細胞肥大は認められていなかった。

肺では2000ppm 群雌で、泡沫状マクロファージ、慢性間質性炎症および血管周囲炎の発生が増加した。

[申請者追記]

この他に認められた統計学的有意差は、用量関連性が認められないことから、偶発的なもので投与に関連しない所見であると考えられた。

腫瘍性病変

12ヶ月および24ヶ月ともに、いずれの投与群雌雄にも投与による腫瘍性病変の変化は認められなかった。

[申請者追記]

80ppm 群雌の下垂体前葉腺腫の統計学的に有意な増加は用量関連性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。

用量群別および雌雄別における良性および悪性腫瘍を担う動物数については、80ppm 群雌において、総腫瘍数、悪性腫瘍数および悪性腫瘍をもつ動物数が統計学的に有意に増加したが、用量関連性が認められないことから、投与による変化とは考えられなかった。

以上の結果、本試験における検体の影響として、2000ppm 群雌雄において、一般状態の変化として脱毛(雌)、被毛の汚れ(雄)、外部刺激に対する過反応およびハンドリングに対する抵抗(雄)、死亡率の低下(雌)、体重、体重増加量および摂餌量の低下、血液学的検査ではリンパ球および好中球数の増加と関連して白血球数の増加(雄)、血液生化学的検査ではコレス

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

テロールの増加(雌)、眼科学的検査では水晶体混濁(雌、12ヶ月)、散瞳および眼底の色異常(雌)が認められた。

投与12ヶ月の慢性毒性終了時には、肝の対体重比の増加、肥大および退色化(雄)、病理組織学的検査では小葉中心性肝細胞肥大および肝細胞大空胞化の増加、門脈周囲性肝細胞空胞化の発生率低下、変異肝細胞巢の好酸性型および好塩基性型(虎斑状)の発生率の増加(雄)、甲状腺のコロイド変化の増加が認められた。

投与24ヶ月の発がん性試験終了時では、肝の対体重比の増加、肺に白色病巣(雌)、病理組織学的所見として、肝臓では好酸性型、混合型および好塩基性型(虎斑状)の変異肝細胞巢の増加(雄)、小葉中心性肝細胞肥大および肝細胞大空胞化の増加、クッパー細胞および肝細胞の色素沈着の増加(雌)、単核細胞浸潤の増加(雌)、門脈周囲性肝細胞大空胞化の発生率低下(雌)、甲状腺ではコロイド変化の増加(雄)、濾胞細胞肥大および濾胞細胞褐色色素の増加、肺(雌)に間質性炎症、泡沫状マクロファージおよび血管周囲炎の増加が認められた。

したがって、本試験における12ヶ月間投与したときの無毒性量は、雌雄ともに400ppm(雄18.5mg/kg体重/日、雌25.3mg/kg体重/日)、24ヶ月間投与したときの無毒性量は雌雄ともに400ppm(雄15.8mg/kg体重/日、雌22.5mg/kg体重/日)であると判断した。また、催腫瘍性はないものと判断される。

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

表 11-1 主な非腫瘍性病変（全動物） 慢性毒性群

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
12ヶ月	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		好酸性変異肝細胞巢	2	6*	3	8*	0	0	1	1
		好塩基性(虎斑状)変異肝細胞巢	1	1	0	3	3	2	1	1
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	10**	0	0	0	5*
		小葉中心性肝細胞大空胞化	0	2	1	10**	0	0	0	2
		門脈周囲性肝細胞空胞化	6	7	6	1**	8	8	10	4
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		コロイド変化	2	4	7*	6*	0	0	0	3

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Fisher 検定、申請者が実施)

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。

表 11-2 主な非腫瘍性病変 (死亡・切迫殺) 発がん性群

(1/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
24 ヶ 月	副腎	検査動物数	35	39	29	33	31	30	28	14
		皮質肥大/変性	11	9	6	9	14	19	12	10
		球状帯肥大	18	29	18	10	20	19	21	9
	脳	検査動物数	34	39	29	33	31	30	28	14
		圧迫	9	6	7	6	13	18	11	5
		脳室拡張	7	5	6	3	8	11	8	3
	精巣上体	検査動物数	35	39	30	33				
		精上皮変性/空胞化	25	31	24	24				
		上体管内脱落精細胞/細胞残屑	20	19	16	17				
	眼	検査動物数	35	39	28	31	31	30	27	14
		角膜炎	0	5	1	0	0	1	0	3
		レンズ形変性	5	8	8	8	7	3	7	3
		網脈萎縮	2	3	2	1	0	1	2	1
	心臓	検査動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
		心筋症	33	39	29	32	29	28	22	11
	腎臓	検査動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
		慢性腎症	23	26	15	22	14	9	9	4
		間質性単核細胞浸潤	26	29	17	25	13	19	17	8
		移行上皮過形成	18	22	17	19	25	26	25	13
		移行上皮鉍質沈着	6	11	8	8	20	20	22	14
	肝臓	検査動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
		クッパー細胞褐色色素沈着	6	7	8	5	9	5	7	7
		肝細胞褐色色素	0	0	0	0	1	0	0	1
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	8	0	0	0	2
小葉中心性肝細胞大空胞化		1	5	1	6	1	0	0	1	
門脈周囲性肝細胞大空胞化		4	5	2	3	4	14	5	3	

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

表 11-2 主な非腫瘍性病変 (死亡・切迫殺) 発がん性群 (2/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
24 ヶ月	肝臓	検査動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
		好塩基性変異肝細胞巢	0	1	0	0	0	2	0	1
		好塩基性(虎斑状)変異細胞巢	14	20	16	24	12	16	8	6
		好酸性変異肝細胞巢	8	13	10	19	9	4	3	4
		混合型変異肝細胞巢	0	0	0	1	0	0	0	0
		胆管線維化	24	23	15	18	9	7	5	4
		間質性単核細胞浸潤	14	12	8	9	5	13	8	6
	肺	検査動物数	34	38	30	33	31	30	28	14
		肺胞泡沫状マクロファージ	14	25	16	16	15	12	7	11
		慢性間質性炎	1	3	1	2	1	0	0	3
		血管周囲炎	11	10	8	6	6	10	5	5
	乳腺	検査動物数	30	35	27	29	31	30	28	14
		乳汁分泌/乳腺拡張	14	17	15	9	27	28	24	13
		小葉過形成	6	15	13	4	22	27	21	11
	卵巢	検査動物数					31	30	28	14
		嚢胞					10	14	16	9
		セルトリ細胞様過形成					0	1	2	0
		性索間質過形成					12	7	9	5
	膵臓	検査動物数	34	38	28	32	28	30	28	14
		島細胞過形成	13	13	10	9	4	9	5	5
	下垂体	検査動物数	34	39	30	33	31	30	28	14
		前葉過形成	11	12	12	16	10	12	10	6
	前立腺	検査動物数	35	39	30	32				
		萎縮	6	2	2	2				
	脾臓	検査動物数	35	39	29	33	31	30	28	14
		髄外造血	33	37	27	29	26	28	27	14

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 11-2 主な非腫瘍性病変（死亡・切迫殺） 発がん性群 (3/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
24 ヶ 月	精巣	検査動物数	35	39	30	33				
		精細管変性	12	8	4	6				
		間細胞過形成	0	1	0	0				
		セルトリ細胞空胞化	11	8	8	5				
	甲状腺	検査動物数	35	38	28	32	29	29	27	14
		褐色色素	6	4	3	4	4	2	0	3
		C細胞過形成	15	19	15	14	21	23	22	14
		コロイド変化	14	10	15	18	6	5	4	2
		濾胞細胞肥大	1	0	1	1	0	0	0	0
	子宮	検査動物数					31	30	28	14
		内膜褐色色素					11	14	13	9
		内膜嚢胞状過形成					3	5	8	4

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

表 11-3 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺) 発がん性群 (1/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
24 ヶ 月	臓器	所見/動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
	副腎	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		皮質肥大/変性	13	9	21	18	24	21	21	29
		球状帯肥大	22	20	29	22	26	28	29	39
	脳	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		圧迫	3	3	4	2	3	7	4	6
		脳室拡張	2	1	3	1	2	1	2	2
	精巣上体	検査動物数	25	21	30	27				
		精上皮変性/空胞化	22	14	25	25				
		上体管内脱落精細胞/細胞残屑	20	16	24	17				
	眼	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		角膜炎	0	0	0	2	0	1	1	1
		レンズ形変性	1	0	4	1	0	2	1	1
		網膜萎縮	3	2	5	4	2	5	6	4
	心臓	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		心筋症	25	21	28	26	29	30	31	44
	腎臓	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		慢性腎症	24	19	28	25	15	21	14	16
		間質性単核細胞浸潤	25	19	29	26	24	27	26	36
		移行上皮過形成	20	19	29	23	29	28	31	44
		移行上皮鉍質沈着	12	14	21	16	27	27	30	38
	肝臓	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		クッパー細胞褐色色素沈着	4	9	10	9	6	9	9	20
		肝細胞褐色色素	0	0	0	0	0	0	1	15
小葉中心性肝細胞肥大		0	0	4	17	0	0	0	26	
小葉中心性肝細胞大空胞化		2	0	3	18	1	1	0	23	
門脈周囲性肝細胞大空胞化		5	3	3	4	24	22	21	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 11-3 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺) 発がん性群 (2/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
24 ヶ 月	肝臓	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		好塩基性変異肝細胞巢	3	2	6	7	2	4	1	1
		好塩基性(虎斑状)変異細胞巢	20	16	23	21	24	21	22	35
		好酸性変異肝細胞巢	19	14	20	26	7	8	7	19
		混合型変異肝細胞巢	0	0	0	2	0	0	0	0
		胆管線維化	18	12	21	15	9	4	7	19
		間質性単核細胞浸潤	7	7	14	17	19	19	21	30
	肺	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		肺胞泡沫状マクロファージ	16	15	18	19	15	17	12	39
		慢性間質性炎	0	2	4	1	1	3	5	7
		血管周囲炎	13	13	24	15	11	13	12	31
	乳腺	検査動物数	24	14	27	25	29	27	32	46
		乳汁分泌/乳腺拡張	8	9	16	6	26	24	29	41
		小葉過形成	13	11	19	10	28	26	29	38
	卵巣	検査動物数					29	30	32	46
		嚢胞					18	15	17	31
		セルトリ細胞様過形成					1	2	2	4
		性索間質過形成					16	12	11	19
	膵臓	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		島細胞過形成	9	8	14	14	11	16	11	13
	下垂体	検査動物数	25	21	30	26	29	30	32	46
		前葉過形成	17	10	17	18	18	18	13	26
	前立腺	検査動物数	25	21	30	27				
		萎縮	0	1	0	2				
脾臓	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46	
	髄外造血	25	20	28	27	29	30	32	46	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 11-3 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺) 発がん性群 (3/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
24 ヶ 月	精巣	検査動物数	25	21	30	27				
		精細管変性	4	6	11	6				
		間細胞過形成	1	0	1	1				
		セルトリ細胞空胞化	10	10	18	13				
	甲状腺	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		褐色色素	11	6	17	19	4	5	5	14
		C細胞過形成	24	19	28	27	29	29	31	45
		コロイド変化	7	12	23	22	7	9	6	13
		濾胞細胞肥大	0	0	0	2	0	1	0	3
	子宮	検査動物数					29	30	32	46
		内膜褐色色素					26	26	27	39
		内膜嚢胞状過形成					9	11	14	16

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 11-4 主な非腫瘍性病変 (全動物) 発がん性群 (1/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ 月	副腎	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		皮質肥大/変性	24	18	27	27	38	40	33	39
		球状帯肥大	40	49	47	32	46	47	50	48
	脳	検査動物数	59	60	59	60	60	60	60	60
		圧迫	12	9	11	8	16	25	15	11
		脳室拡張	9	6	9	4	10	12	10	5
	精巣上体	検査動物数	60	60	60	60				
		精上皮変性/空胞化	47	45	49	49				
		上体管内脱落精細胞/細胞残屑	40	35	40	34				
	眼	検査動物数	60	60	58	58	60	60	59	60
		角膜炎	0	5*	1	2	0	2	1	4
		レンズ形変性	6	8	12	9	7	5	8	4
		網膜萎縮	5	5	7	5	2	6	8*	5
	心臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		心筋症	58	60	57	58	58	58	53	55
	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		慢性腎症	47	45	43	47	29	30	23	20
		間質性単核細胞浸潤	51	48	46	51	37	46	43	44
		移行上皮過形成	38	41	46	42	54	54	56	57
		移行上皮鉾質沈着	18	25	29*	24	47	47	52	52
	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		クッパー細胞褐色色素沈着	10	16	18	14	15	14	16	27*
		肝細胞褐色色素	0	0	0	0	1	0	1	16**
		小葉中心性肝細胞肥大	0	0	6*	25**	0	0	0	28**
小葉中心性肝細胞大空胞化		3	5	4	24**	2	1	0	24**	
門脈周囲性肝細胞大空胞化		9	8	5	7	28	36	26	13**	

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 検定、一部申請者が実施)

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。

表 11-4 主な非腫瘍性病変 (全動物) 発がん性群 (2/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ 月	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		好塩基性変異肝細胞巢	3	3	6	7	2	6	1	2
		好塩基性(虎斑状)変異細胞巢	34	36	39	45**	36	37	30	41
		好酸性変異肝細胞巢	27	27	30	45**	16	12	10	23
		混合型変異肝細胞巢	0	0	0	3	0	0	0	0
		胆管線維化	42	35	36	33	18	11	12	23
		間質性単核細胞浸潤	21	19	22	26	24	32	29	36*
	肺	検査動物数	59	59	60	60	60	60	60	60
		肺胞泡沫状マクロファージ	30	40*	34	35	30	29	19*	50**
		慢性間質性炎	1	5	5	3	2	3	5	10*
		血管周囲炎	24	23	32	21	17	23	17	36**
	乳腺	検査動物数	54	49	54	54	60	57	60	60
		乳汁分泌/乳腺拡張	22	26	31	15	53	52	53	54
		小葉過形成	19	26	32*	14	50	53	50	49
	卵巢	検査動物数					60	60	60	60
		嚢胞					28	29	33	40*
		セルトリ細胞様過形成					1	3	4	4
		性索間質過形成					28	19	20	24
	膵臓	検査動物数	59	59	58	59	57	60	60	60
		島細胞過形成	22	21	24	23	15	25	16	18
	下垂体	検査動物数	59	60	60	59	60	60	60	60
		前葉過形成	28	22	29	34	28	30	23	32
	前立腺	検査動物数	60	60	60	59				
		萎縮	6	3	2	4				
	脾臓	検査動物数	60	60	59	60	60	60	60	60
		髄外造血	58	57	55	56	55	58	59	60

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 検定、一部申請者が実施)

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。

表 11-4 主な非腫瘍性病変(全動物) 発がん性群 (3/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ 月	精巣	検査動物数	60	60	60	60				
		精細管変性	16	14	15	12				
		間細胞過形成	1	1	1	1				
		セルトリ細胞空胞化	21	18	26	18				
	甲状腺	検査動物数	60	59	58	59	58	59	59	60
		褐色色素	17	10	20	23	8	7	5	17*
		C細胞過形成	39	38	43	41	50	52	53	59
		コロイド変化	21	22	38**	40**	13	14	10	15
		濾胞細胞肥大	1	0	1	3	0	1	0	3
	子宮	検査動物数					60	60	60	60
		内膜褐色色素					37	40	40	48*
		内膜嚢胞状過形成					12	16	22*	20

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 検定、一部申請者が実施)

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。

表 12-1 腫瘍性病変 (全動物) 慢性毒性群 (1/1)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
12 ヶ 月	副腎	検査動物数	10	1	1	10	10	3	2	10
		良性褐色細胞腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	9	1	0	10	10	1	3	10
		腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
		腺癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	検査動物数	10	1	2	10	10	1	3	10
		前葉腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	検査動物数	10	1	1	10	10	1	3	10
		良性角化棘細胞腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
		C細胞腺腫 (m)	0	0	0	0	1	0	1	0
	子宮	検査動物数					10	2	5	10
		子宮内膜間質ポリープ (b)					0	0	1	0

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 12-2 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺) 発がん性群 (1/5)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
24 ヶ月	副腎	検査動物数	35	39	29	33	31	30	28	14
		皮質腺腫 (b)	0	0	1	0	0	0	1	0
		良性褐色細胞腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性褐色細胞腫 (m)	1	0	0	1	0	0	0	0
	関節面	検査動物数	35	38	29	33	30	28	24	14
		神経鞘腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳	検査動物数	34	39	29	33	31	30	28	14
		良性顆粒細胞腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	1
		悪性星状膠細胞腫 (m)	0	2	0	0	0	0	0	1
		悪性髄膜腫	1	0	0	0	0	0	0	1
		悪性神経膠細胞腫 NOS (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
		稀突起膠細胞腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	心臓	検査動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
		良性神経鞘腫 (b)	2	0	0	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	30	33	24	17	28	27	26	14
		平滑筋腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	検査動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
		血管肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
		胆管腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	1
		肝細胞腺腫 (b)	0	0	2	0	0	1	0	0
		胆管癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	34	38	30	33	31	30	28	14
		細気管支・肺胞腺癌 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 12-2 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺) 発がん性群 (2/5)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
24ヶ月	乳腺	検査動物数	30	35	27	29	31	30	28	14
		腺腫 (b)	0	0	0	0	0	3	0	1
		線維腺腫 (b)	1	0	0	0	14	13	4	3
		腺癌 (m)	0	0	0	0	5	8	6	2
	卵巢	検査動物数					31	30	28	14
		良性顆粒膜細胞腫 (b)					0	0	1	0
		良性的索間質腫瘍 (b)					0	0	1	0
		管間質腺腫 (b)					1	3	0	1
		悪性顆粒膜細胞腫 (m)					0	0	1	0
	膵臓	検査動物数	34	38	28	32	28	30	28	14
		腺房腺腫 (b)	0	3	0	1	0	0	0	1
	下垂体	島細胞腺腫 (b)	1	2	2	1	0	1	0	0
		腺房島細胞癌 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞癌 (m)	2	2	2	0	1	2	0	0
		検査動物数	34	39	30	33	31	30	28	14
		前葉腺腫 (b)	17	14	16	12	16	20	16	8
	前立腺	中間部腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
		癌 NOS (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
		前葉癌 (m)	0	0	1	0	0	2	0	0
		検査動物数	35	39	30	32				
		腺腫 (b)	0	1	0	0				
	唾液腺	検査動物数	35	38	28	31	31	30	27	14
		神経鞘腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 12-2 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺) 発がん性群 (3/5)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
24 ヶ 月	皮膚	検査動物数	34	39	30	33	31	30	28	14
		良性基底細胞腫瘍 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
		良性毛包腫瘍 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (b)	1	1	1	1	0	0	0	0
		良性乳頭腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮腺腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性基底細胞腫瘍 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脊髄	検査動物数	34	39	30	33	31	30	28	14
		良性稀突起膠細胞腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	検査動物数	35	39	29	33	31	30	28	14
		血管肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	35	39	30	33				
		間質細胞腺腫 (b)	0	0	1	0				
	胸腺	検査動物数	34	38	28	32	27	29	28	14
		良性胸腺腫 (b)	0	2	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	35	38	28	32	29	29	27	14
		C 細胞腺腫 (b)	2	1	1	2	1	2	0	1
		濾胞細胞腺腫 (b)	1	1	0	0	1	0	0	0
		C 細胞癌 (m)	1	0	0	1	2	1	0	1
	膀胱	検査動物数	34	39	28	31	28	30	26	14
		移行上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 12-2 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺) 発がん性群 (4/5)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
24 ヶ 月	子宮	検査動物数					31	30	28	14
		子宮内膜間質ポリープ(b)					5	5	5	4
		良性顆粒細胞腫(b)					2	1	0	0
		血管腫(b)					2	0	0	0
		子宮内膜間質肉腫(m)					0	0	1	0
		悪性神経鞘腫(m)					0	1	1	1
	膣	検査動物数					30	30	28	14
		良性顆粒細胞腫(b)					1	1	1	0
		悪性神経鞘腫(m)					0	0	2	0
	皮下組織	検査動物数	8	12	4	5	1	3	2	0
		線維腫(b)	1	1	2	1	0	0	0	0
		良性神経鞘腫(b)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(m)	5	6	1	2	0	1	0	0
		血管肉腫(m)	1	0	0	0	0	1	0	0
		肉腫 NOS(m)	0	1	0	0	1	0	1	0
		悪性神経鞘腫(m)	0	1	1	2	0	1	0	0
	造血組織	検査動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
		組織球性肉腫(m)	2	1	0	2	0	0	0	0
		リンパ腫(m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	口腔	検査動物数	2	0	0	0	0	0	0	1
		扁平上皮癌(m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	ジンバル腺	検査動物数	1	1	2	2	0	0	0	0
		扁平上皮癌(m)	1	1	2	2	0	0	0	0
	胸腔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性褐色脂肪腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	後肢	検査動物数	3	4	1	2	0	0	1	1
		肉腫(m) NOS	0	0	0	1	0	0	0	0

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 12-2 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺) 発がん性群 (5/5)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	35	39	30	33	31	30	28	14
24 ヶ月	腹腔	検査動物数	0	2	0	4	0	0	1	1
		軟骨肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性中皮腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性傍神経節細胞腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨	検査動物数	0	1	0	1	0	0	1	0
		骨肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	尾	検査動物数	1	1	0	4	0	0	0	0
		乳頭腫 (b)	1	0	0	1	0	0	0	0
		良性神経鞘腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 12-3 腫瘍性病変(最終屠殺) 発がん性群 (1/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ 月	副腎	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		皮質腺腫(b)	1	0	0	1	1	1	2	0
		良性褐色細胞腫(b)	1	2	1	0	0	0	1	1
	脳	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		良性顆粒細胞腫(b)	1	0	0	0	0	0	0	1
		血管腫(b)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性星状膠細胞腫(m)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性細網症(m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	盲腸	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	45
		悪性神経内分泌腫瘍(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	心臓	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		良性神経鞘腫(b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		平滑筋腫(b)	0	1	0	0	0	0	0	1
	腎臓	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		尿細管腺腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	1
		移行上皮乳頭腫(b)	0	0	0	0	0	1	0	0
		移行上皮癌(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		胆管腫(b)	0	0	0	0	0	0	1	0
		肝細胞腺腫(b)	1	1	2	3	0	1	0	1
		肝細胞癌(m)	1	1	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		細気管支・肺胞腺癌(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
腸管膜リ ンパ節	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	45	
	血管腫(b)	1	0	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫(m)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 12-3 腫瘍性病変 (最終屠殺) 発がん性群 (2/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ月	乳腺	検査動物数	24	14	27	25	29	27	32	46
		線維腺腫 (b)	1	0	1	0	7	9	10	5
		腺癌 (m)	0	0	0	0	1	5	2	0
	卵巣	検査動物数					29	30	32	46
		嚢胞腺腫 (b)					0	1	0	0
		良性性索間質腫瘍 (b)					0	0	1	0
		管間質腺腫 (b)					2	3	4	2
		悪性性索間質腫瘍 (m)					0	0	0	1
		管間質腺癌 (m)					0	0	1	1
	膵臓	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		腺房腺腫 (b)	2	2	2	3	0	0	0	0
		腺房島細胞腺腫 (b)	0	0	0	1	1	1	0	0
		島細胞腺腫 (b)	1	2	3	1	0	1	0	0
		島細胞癌 (m)	2	0	6	5	2	0	0	1
	上皮小体	検査動物数	24	21	27	24	26	29	29	42
		腺腫 (b)	0	1	1	0	0	1	1	0
	下垂体	検査動物数	25	21	30	26	29	30	32	46
		前葉腺腫 (b)	10	8	14	6	10	16	13	22
		中間部腺腫 (b)	2	0	0	0	0	0	0	1
	前立腺	検査動物数	25	21	30	27				
		腺腫 (b)	2	1	3	2				
	唾液腺	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		神経鞘腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨格筋	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
良性顆粒細胞腫 (b)		0	0	0	0	1	0	0	0	

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 12-3 腫瘍性病変 (最終屠殺) 発がん性群 (3/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ 月	皮膚	検査動物数	25	20	29	27	28	29	31	46
		良性基底細胞腫瘍 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
		良性毛包腫瘍 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
		角化棘細胞腫 (b)	2	3	4	1	0	1	0	0
		乳頭腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	検査動物数	25	21	30	27				
		間質細胞腺腫 (b)	0	0	0	1				
	胸腺	検査動物数	24	20	30	26	28	30	32	45
		良性胸腺腫 (b)	1	1	3	0	0	3	1	3
	甲状腺	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		C 細胞腺腫 (b)	1	0	2	5	3	4	3	5
		濾胞細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
		C 細胞癌 (m)	3	0	0	3	1	3	1	1
		濾胞細胞癌 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	25	21	30	27	27	29	32	46
		顆粒細胞腫瘍 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	検査動物数					29	30	32	46
		子宮内膜間質ポリープ (b)					8	7	11	9
		平滑筋腫 (b)					0	1	0	0
		子宮内膜腺癌 (m)					1	0	0	1
		悪性神経鞘腫 (m)					0	0	0	1
	膣	検査動物数					28	30	32	46
		良性顆粒細胞腫 (b)					1	0	1	1

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 12-3 腫瘍性病変(最終屠殺) 発がん性群 (4/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ月	皮下組織	検査動物数	4	2	4	2	2	3	2	3
		線維腫(b)	2	1	3	0	0	0	1	1
		血管腫(b)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(b)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫(m)	1	1	1	0	1	2	0	0
		悪性血管周皮腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫(m)	0	0	0	0	0	0	0	2
		脂肪肉腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉腫 NOS(m)	1	0	0	0	1	0	0	1
	造血組織	検査動物数	25	21	30	27	29	30	32	46
		組織球性肉腫(m)	0	0	0	1	0	1	0	0
		顆粒性大リンパ白血病(m)	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ腫(m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	口腔	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	1
		扁平上皮癌(m)	0	0	0	0	0	1	0	1
	ジンバル腺	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腹腔	検査動物数	1	0	0	2	0	0	0	0
		脂肪肉腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性中皮腫(m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ節	検査動物数	0	0	0	0	0	4	0	0
		血管肉腫(m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	尿管	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
		移行上皮乳頭腫(b)	0	0	0	0	0	1	0	0
	尿道	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮癌(m)	0	0	1	0	0	0	0	0

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 12-4 腫瘍性病変 (全動物)

発がん性群

(1/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ 月	副腎	検査動物数	60	60	59	60	60	60	60	60
		皮質腺腫 (b)	1	0	1	1	1	1	3	0
		良性褐色細胞腫 (b)	2	2	1	0	0	0	1	1
		悪性褐色細胞腫 (m)	1	0	0	1	0	0	0	0
	関節面	検査動物数	60	59	58	60	59	58	55	59
		神経鞘腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脳	検査動物数	59	60	59	60	60	60	60	60
		良性顆粒細胞腫 (b)	1	0	0	0	1	0	0	1
		血管腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性星状膠細胞腫 (m)	0	2	1	0	0	0	0	1
		悪性細網症 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性髄膜腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	1
		悪性神経膠細胞腫 NOS (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性稀突起膠細胞腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	盲腸	検査動物数	59	56	59	57	59	60	60	59
		悪性神経内分泌腫瘍 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	心臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		良性神経鞘腫 (b)	2	0	1	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	55	54	54	44	57	57	58	60
		平滑筋腫 (b)	0	1	0	0	1	0	0	1
	腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		尿細管腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
		移行上皮乳頭腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
移行上皮癌 (m)		0	0	0	1	0	0	0	0	

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍、(Fisher 検定、申請者が実施)

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。

表 12-4 腫瘍性病変 (全動物) 発がん性群

(2/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ月	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		胆管腫 (b)	0	0	0	0	0	1	1	1
		肝細胞腺腫 (b)	1	1	4	3	0	2	0	1
		胆管癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (m)	1	1	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	59	59	60	60	60	60	60	60
		細気管支・肺胞腺癌 (m)	1	0	0	1	0	0	0	0
	腸管膜リンパ節	検査動物数	59	59	60	60	59	60	60	59
		血管腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	54	49	54	54	60	57	60	60
		腺腫 (b)	0	0	0	0	0	3	0	1
		線維腺腫 (b)	2	0	1	0	21	22	14	8**
		腺癌 (m)	0	0	0	0	6	13	8	2
	卵巣	検査動物数					60	60	60	60
		嚢胞腺腫 (b)					0	1	0	0
		良性顆粒膜細胞腫 (b)					0	0	1	0
		良性性索間質腫瘍 (b)					0	0	2	0
		管間質腺腫 (b)					3	6	4	3
		悪性顆粒膜細胞腫 (m)					0	0	1	0
		悪性性索間質腫瘍 (m)					0	0	0	1
	管間質腺癌 (m)					0	0	1	1	

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍、

** : p<0.01 (Fisher 検定、申請者が実施)

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。

表 12-4 腫瘍性病変 (全動物) 発がん性群 (3/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24ヶ月	膵臓	検査動物数	59	59	58	59	57	60	60	60
		腺房腺腫 (b)	2	5	2	4	0	0	0	1
		腺房島細胞腺腫 (b)	0	0	0	1	1	1	0	0
		島細胞腺腫 (b)	2	4	5	2	0	2	0	0
		腺房島細胞癌 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞癌 (m)	4	2	8	5	3	2	0	1
	上皮小体	検査動物数	59	58	54	53	56	58	55	55
		腺腫 (b)	0	1	1	0	0	1	1	0
	下垂体	検査動物数	59	60	60	59	60	60	60	60
		前葉腺腫 (b)	27	22	30	18	26	36*	29	30
		中間部腺腫 (b)	2	0	0	0	1	0	0	1
		癌 NOS (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
		前葉癌 (m)	0	0	1	0	0	2	0	0
	前立腺	検査動物数	60	60	60	59				
		腺腫 (b)	2	2	3	2				
	唾液腺	検査動物数	60	59	58	58	60	60	59	60
		神経鞘腫 (m)	1	0	0	0	0	1	0	0
	骨格筋	検査動物数	60	60	60	60	60	59	58	60
		良性顆粒細胞腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	検査動物数	59	59	59	60	59	59	59	60
		良性基底細胞腫瘍 (b)	0	0	0	0	2	0	0	0
		良性毛包腫瘍 (b)	0	1	0	0	1	0	0	0
		角化棘細胞腫 (b)	3	4	5	2	0	1	0	0
		良性乳頭腫 (b)	0	0	1	1	0	0	0	0
扁平上皮腺腫 (b)		0	1	0	0	0	0	0	0	
悪性基底細胞腫瘍 (m)		0	0	1	0	0	0	0	0	
扁平上皮癌 (m)		0	0	0	0	0	0	1	0	

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍、(Fisher 検定、申請者が実施)

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。

表 12-4 腫瘍性病変 (全動物) 発がん性群 (4/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ 月	脊髄	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	59
		良性稀突起膠細胞腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	検査動物数	60	60	59	60	60	60	60	60
		血管肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	60	60	60	60				
		間質細胞腺腫 (b)	0	0	1	1				
	胸腺	検査動物数	58	58	58	58	55	59	60	59
		良性胸腺腫 (b)	1	3	4	0	0	3	1	3
		悪性神経鞘腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	60	59	58	59	58	59	59	60
		C細胞腺腫 (b)	3	1	3	7	4	6	3	6
		濾胞細胞腺腫 (b)	1	1	0	0	1	0	1	0
		C細胞癌 (m)	4	0	0	4	3	4	1	2
		濾胞細胞癌 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	59	60	58	58	55	59	58	60
		顆粒細胞腫瘍 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
		移行上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	子宮	検査動物数					60	60	60	60
		子宮内膜間質ポリープ (b)					13	12	16	13
		良性顆粒細胞腫 (b)					2	1	0	0
		血管腫 (b)					2	0	0	0
		平滑筋腫 (b)					0	1	0	0
		子宮内膜腺癌 (m)					1	0	0	1
		子宮内膜間質肉腫 (m)					0	0	1	0
悪性神経鞘腫 (m)						0	1	1	2	

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍、(Fisher 検定、申請者が実施)

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。

表 12-4 腫瘍性病変(全動物) 発がん性群

(5/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群(ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ 月	膣	検査動物数					58	60	60	60
		顆粒細胞腫(b)					2	1	2	1
		悪性神経鞘腫(m)					0	0	2	0
	皮下組織	検査動物数	12	14	8	7	3	6	4	3
		線維腫(b)	3	2	5	1	0	0	1	1
		血管腫(b)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(b)	0	0	0	0	0	0	1	0
		良性神経鞘腫(b)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(m)	6	7	2	2	1	3	0	0
		悪性血管周皮腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫(m)	1	0	0	0	0	1	0	2
		脂肪肉腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉腫 NOS(m)	1	1	0	0	2	0	1	1
		悪性神経鞘腫(m)	0	1	1	2	0	1	0	0
	造血組織	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
		組織球性肉腫(m)	2	1	0	3	0	1	0	0
		顆粒性大リンパ白血病(m)	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ腫(m)	0	1	0	0	0	1	0	0
	口腔	検査動物数	2	0	0	0	0	1	0	2
		扁平上皮癌(m)	0	0	0	0	0	1	0	2
	ジンバル腺	検査動物数	1	1	2	3	0	0	0	0
扁平上皮癌(m)		1	1	2	3	0	0	0	0	
胸腔	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	
	褐色脂肪腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0	
後肢	検査動物数	3	4	1	3	0	0	1	1	
	肉腫(m) NOS	0	0	0	1	0	0	0	0	

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍、(Fisher 検定、申請者が実施)

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。

表 12-4 腫瘍性病変 (全動物) 発がん性群 (6/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	80	400	2000	0	80	400	2000
	臓器	所見/動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
24 ヶ月	腹腔	検査動物数	1	2	0	6	0	0	1	1
		軟骨肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性中皮腫 (m)	1	1	0	0	0	0	0	0
		悪性傍神経節細胞腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	1
	骨	検査動物数	0	1	0	1	0	0	1	0
		骨肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	尾	検査動物数	1	1	1	4	0	0	0	0
		乳頭腫 (b)	1	0	0	1	0	0	0	0
		良性神経鞘腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ節	検査動物数	0	1	1	1	0	4	0	1
		血管肉腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	尿管	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
		移行上皮乳頭腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	0
	尿道	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍、(Fisher 検定、申請者が実施)

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。

表 12-5 総腫瘍表

性別		雄				雌				
		60	60	60	60	60	60	60	60	
合	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
	腫瘍数	良性	58	52	68	46	84	103	82	74
		悪性	27	25	18	33	16	33*	19	19
	腫瘍総数	85	77	86	79	100	136*	101	93	
計	担腫瘍動物数	良性	38	34	44	37	48	49	45	49
		悪性	22	23	17	25	13	25*	16	15
	担腫瘍動物数	42	44	50	45	50	52	49	51	

* : $p < 0.05$ (担腫瘍動物数 : Fisher 検定、腫瘍数 :

申請者が実施)

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。

3) マウスを用いた発がん性試験

(資料 No. 原体-18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2012 年

検体純度:

試験動物: C57BL/6J 系マウス、

1 群雌雄各 60 匹 (中間屠殺群 1 群雌雄各 10 匹、最終屠殺群 1 群雌雄各 50 匹)、
試験開始時約 6 週齢、体重 (群平均) 雄: 20.59~20.64 g、雌: 16.84~17.22 g
投与 52 週に 1 群雌雄各 10 匹を中間屠殺した。

投与期間: 中間屠殺群 12 ヶ月 (2009 年 4 月 22 日~2010 年 4 月 25 日)

最終屠殺群 18 ヶ月 (2009 年 4 月 22 日~2010 年 10 月 24 日)

投与方法: 検体を 0、70、300 および 1500 ppm の用量で飼料中に混合し 18 ヶ月間投与した。

投与用量設定の根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般症状及び死亡率; 生死を 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回)、一般状態は少なくとも 1 日 1 回
観察した。触診を含む詳細な身体検査は毎週 1 回実施し、腫瘤の発生時期、位置およ
び大きさを記録した。

いずれの投与群においても投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

死亡数を次表に示す。

表 1 死亡数

投与量 (ppm)	0	70	300	1500
動物数	50	50	50	50
雄	11	5	9	8
雌	8	10	5	7

Cox's and Tarone's tests.

全試験期間を通して、対照群と比較してほぼ同等であり、用量群間にも統計学的有意差は認められなかった。

体重(図 1 a, 図 1 b) ; 順化期間中は週に 1 回、投与期間の最初の 13 週間は毎週 1 回、その後は 4 週に 1 回および剖検前に測定した。

1500ppm 群雌雄において、試験期間を通じて平均体重が対照群と比較して統計学的に有意に低下した(雄: -2~-7%、雌: -3~-7%、 $p \leq 0.05$ または $p \leq 0.01$ 、Dunnett LSD 検定)。また累積体重増加量が雄では試験中ほとんどの期間、雌では 14 週以降対照群と比較して有意に低下した。その結果、1~78 週の総累積体重増加量は雄で 19% ($p \leq 0.01$ 、Dunnett LSD 検定)、雌で 13% ($p \leq 0.05$ 、Dunn Rank Sum 検定)、対照群より低下した。

300ppm 群では雌雄において、平均体重が対照群と比較して数回わずかに低下したが試験期間を通じて対照群と同等であった。累積体重増加量も数回わずかに低下したが、1~78 週の総累積体重増加量は対照群と比較して統計学的に有意な低下(雄で 6%、雌で 10%)はみられなかった。以上のように 300ppm での体重変化は発生頻度または変化の程度が小さかったことから有害な影響ではないと考えられた。

70ppm 群では雌雄いずれにおいても投与による変化は認められなかった。

図 1 a 体重 雄

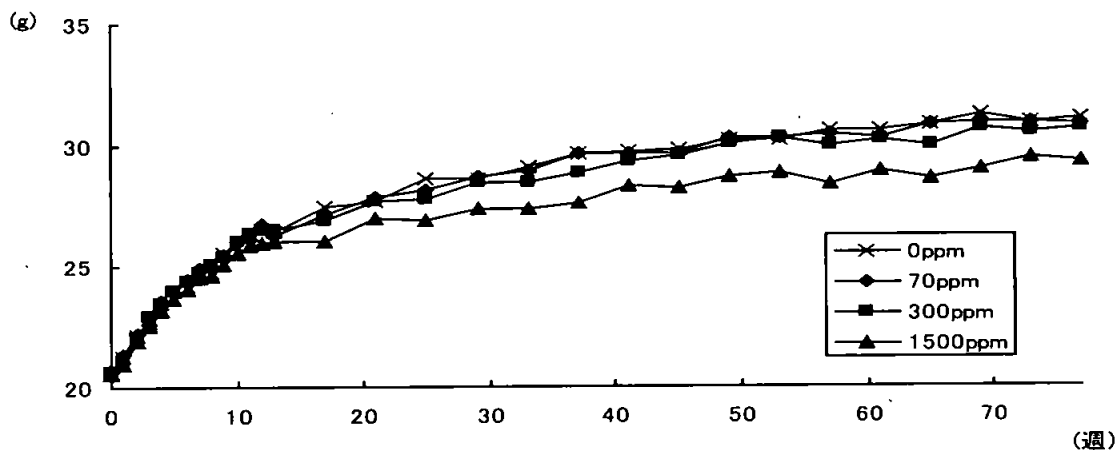
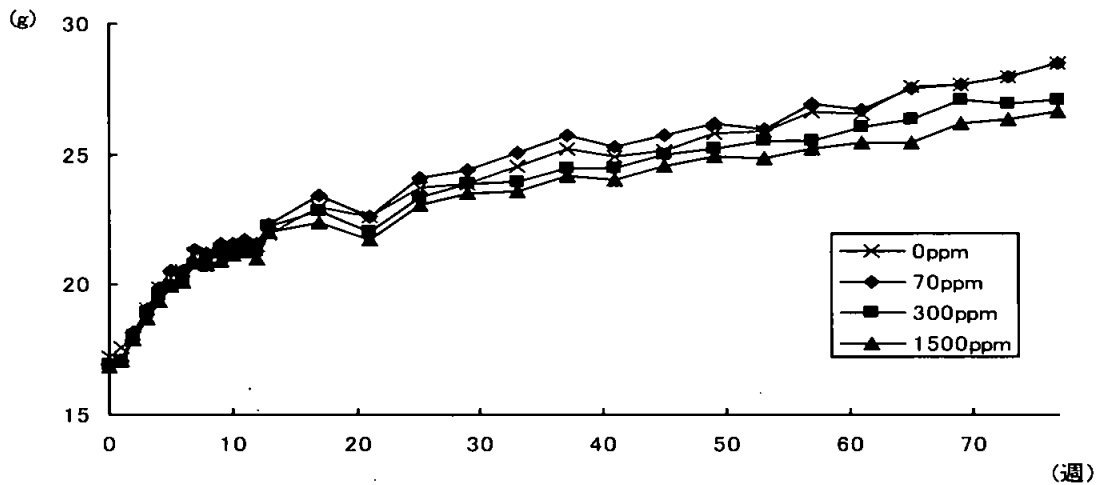


図 1b 体重 雌



摂餌量；摂餌量を最初の 13 週までは毎週 1 回、その後は 4 週に 1 回に測定した。

1500ppm 群雌雄において対照群と比較してわずかに低下した。

300 および 70ppm 群においては投与による変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

表 2 検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	70	300	1500
検体摂取量			
雄	10.0	43	224
雌	12.2	53	263

採 血；一晩絶食させた動物をイソフルランで麻酔した後眼窩静脈叢への穿刺により採血した。

最終屠殺時、全生存動物を対象に血液塗抹標本を作製した。可能な場合は瀕死動物についても屠殺直前に血液塗抹標本を作製した。

中間屠殺群については、全群の全生存動物を対象に 53 または 54 週 (12 ヶ月) に実施した。

最終屠殺群については、生存した動物のうち動物番号が若い 10 匹を対象に 53 または 54 (12 ヶ月) 週目に、20 匹を対象に 79、80 (18 ヶ月) 週目に実施した。

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

血液学的検査；以下の項目について測定又は算定した。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値(HCT)、白血球数、血小板数、白血球分画、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球容積(MCV)。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 3 血液学的検査

投与量 (ppm)	雄					
	70		300		1500	
	12	18	12	18	12	18
HCT			↑ 103			
MCV				↓ 98		↓ 97
MCH					↓ 98	↓ 97
RBC						↑ 104

投与量 (ppm)	雌					
	70		300		1500	
	12	18	12	18	12	18
HCT						
MCV					↓ 98	↓ 97
MCH					↓ 98	↓ 96

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 ↑ ↓ : p<0.001 (Dunnett LSD test / Dunn Rank Sum 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を。

投与に関連した変化はいずれの投与群においても認められなかった。

認められた変化はその程度から考えて偶発的なもので投与とは関連しない変化と考えられた。

検体濃度分析；52 週および 78 週に投与群の雌雄各 5 匹および対照群雄 2 匹の後眼窩静脈叢への穿刺により午前 9 時に採血し、被験物質濃度を測定した。動物は一晩絶食をさせなかった。

各採血時における被験物質の血漿中濃度は次表の通りであった。

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

表 4 血漿中の濃度 (mg/L)

投与量 (ppm)		0	70	300	1500
52 週	雄	<LLOQ	1.29±0.16	6.05±0.92	27.4±4.42
	雌	-	0.94±0.39	4.01±1.08	24.8±4.39
78 週	雄	<LLOQ	1.45±0.13	6.58±1.28	30.3±1.68
	雌	-	1.03±0.22	3.90±0.97	28.7±3.56

<LLOQ : 定量限界 25 µg/L 未満

屠 殺 ; 12 ヶ月 (中間屠殺) および 18 ヶ月 (最終屠殺) に全生存動物をイソフルラン吸入による深麻酔下で放血致死させた。動物は屠殺前に一晩絶食させた。

臓器重量 ; 全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳比も算出した。

肝臓、心臓、脾臓、精巣上体、腎臓、卵巣、精巣、子宮、副腎、脳。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

表 5 臓器重量

性別		雄					
		12 ヶ月			18 ヶ月		
検査時期		70	300	1500	70	300	1500
投与量 (ppm)							
最終体重				94			↓96
肝臓	実重量						↑109
	対体重比						↑114
	対脳比						↑109
腎臓	実重量			↓87			↓87
	対体重比						↓90
	対脳比			↓85			↓86
精巣	実重量					↓94	
	対体重比						
	対脳比					↓94	↓95
脳	実重量						
	対体重比			↑109			↑105
	対脳比						
心臓	実重量						
	対体重比						↑105
	対脳比						

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

性別		雌					
検査時期		12ヶ月			18ヶ月		
投与量(ppm)		70	300	1500	70	300	1500
最終体重							94
肝臓	実重量						
	対体重比						↑108
	対脳比						
副腎	実重量					↓93	↓82
	対体重比					↓95	
	対脳比				↓86	↓92	↓82
脳	実重量						
	対体重比						↑107
	対脳比						
心臓	実重量						
	対体重比					↑109	↑106
	対脳比						

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑ ↓ : p<0.001 (Dunnett LSD test/ Dunn Rank Sum Test)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

投与後12ヶ月では、1500ppm群雌の最終体重が対照群と比較して統計学的に有意でないものの低下した。

同群雌において腎臓の実重量および対脳比が有意に低下した。また、脳の対体重比が増加したが、最終体重の低下によるものと考えられた。

[申請者追記]

投与18ヶ月の最終屠殺時では、1500ppm群において、雌雄の最終体重が対照群と比較して低下し、雄では統計学的に有意であった。雄では対照群と比較して、肝臓の実重量および対体重比、脳比ともに増加し、腎臓の実重量および対体重比、対脳比ともに低下した。

[申請者追記]これらの変化は投与に関連した変化であるが、対応する病理組織学的所見が投与に関連するが有害な影響ではないと考えられることから、これらの臓器重量の変化も有害な影響ではないと考えられた。

雌では肝臓の対体重比が増加したが、これは最終体重の低下によるものと考えられた。また、雌雄において脳重量の対体重比が対照群と比較して増加したが、これらの変化

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

も最終体重の低下によるものと考えられた。

これ以外の臓器重量の変化は用量関連性がない、あるいは病理所見が認められないことから、投与による変化でなく偶発的なものと考えられた。

肉眼的病理検査；すべての動物について剖検し、全開口部、主要臓器、組織および体腔を検査し、肉眼的異常はすべて記録し、サンプルを採取して鏡検に供試した。

主な肉眼的病理所見を下表に示した。

12ヶ月の中間屠殺では雌雄いずれの投与群においても、投与によるその他の変化は認められなかった。

18ヶ月の最終屠殺時の所見を以下に示す。

表6 主要な肉眼的病理所見 18ヶ月

性別		雄				雌				
		投与群 (ppm)				投与群 (ppm)				
腎臓	萎縮・矮小化	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		所見動物数	0	0	0	5*	0	0	0	0

* : <0.05 (Fisher の直接確率検定)

1500ppm 群雄に腎臓の萎縮・矮小化を有する動物が認められた。この変化は投与によるものと考えられ、皮質上皮空胞化の減少/非存在とも関連していた。

雌雄いずれの投与群においても、投与によるこの他の変化は認められなかった。

[申請者追記]

病理組織学的検査；以下の臓器を採取して、10%緩衝ホルマリン液中に固定し、パラフィン包埋（眼窩外涙腺、喉頭、咽頭および鼻腔を除く）した。眼、視神経、ハーダー腺、精巣上体および精巣は Davidson 液に固定した。発がん性段階についてのみ、ヘマトキシリン・エオジンで染色しスライド標本を作製し、全群の全動物を対象に病理組織学的検査を行った。検査はまず、試験に関係する病理学者が鏡顕した後、別の病理学者によるピアレビューする方法で病理組織学的に検査した。

消化器系 盲腸、結腸、十二指腸、食道、回腸、空腸、肝臓、胆嚢、膵臓、直腸、唾液腺、胃、舌。

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

呼吸器系 喉頭、肺、鼻腔、咽頭、気管。

心臓血管/血液系 胸部大動脈、骨髄、心臓、下顎リンパ節、腸管膜リンパ節、脾臓、胸腺。

泌尿生殖器系 子宮（子宮頸部含む）、精巣上体、腎臓、乳腺、卵巣、前立腺、精囊、精巣、膀胱、陰。

腺 副腎、涙腺（眼窩外）、上皮小体、甲状腺、ハーダー腺、下垂体。

神経系 脳（3切片）、眼、視神経、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部および腰部）。

その他 胸骨、骨格筋、肉眼的病変部および腫瘤、関節面（大腿脛骨関節）、皮膚。

非腫瘍性病変

12ヶ月の中間屠殺時には病理組織学的検査を実施しなかった。

18ヶ月の最終屠殺時の主な非腫瘍性病変を次表に示す。

表7 主要な非腫瘍性病変 18ヶ月

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
臓器	所見/動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	主に門脈周囲性肝細胞大空胞化	0	0	0	0	34	29	29	13**
	主に小葉中心性肝細胞空胞化	28	34	36	41**	1	2	0	4
	軽微	10	16	2	0	0	0	0	0
	軽度	16	16	22	5	0	1	0	1
	中等度	2	2	12	31	0	1	0	3
	重度	0	0	0	5	1	0	0	0
腎臓	好塩基性尿細管	27	25	21	3**	3	2	3	1
	皮質鉍質沈着	12	19	14	1**	1	0	0	0
	皮質上皮空胞化	49	45	47	32**	0	0	0	0
	軽微	3	2	5	19	0	0	0	0
	軽度	4	3	7	9	0	0	0	0
	中等度	29	26	31	4	0	0	0	0
重度	13	14	4	0	0	0	0	0	

* : p<0.05, ** : p<0.01 (Fisher 検定)

肝臓では、雄の1500および300ppm群において小葉中心性の肝細胞空胞化の発生頻度および症状の程度の増加、雌の1500ppm群において門脈周囲性の肝細胞大空胞化の減少が認められた。これらは投与に関連した変化ではあるが関連した変性性的変化が認められないことから有害

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

な影響ではないと考えられた。

腎臓では、1500ppm 群雄において、好塩基性尿細管、皮質鉍質沈着および皮質上皮空胞化の減少が認められた。これらは投与に関連した変化ではあるが、対照群にも観察される病変でそれよりも発生頻度ないし症状の程度が低下していることから、有害な影響ではないと考えられた。300ppm 群においても皮質上皮空胞化の症状の程度の低下が認められたが、同様の理由で有害な影響ではないと考えられた。

腫瘍性病変

いずれの投与群雌雄にも投与による腫瘍性病変の変化は認められなかった。

[申請者追記]また、用量群別および雌雄別における良性および悪性腫瘍を担う動物数についても、投与群と対照群との間に差は認められなかった。

以上の結果、本試験における検体の影響として、1500ppm 群において雌雄に、体重、体重増加量および摂餌量の低下が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄ともに 300ppm (雄 43mg/kg 体重/日, 雌 53mg/kg 体重/日) であると判断した。また、催腫瘍性はないものと判断される。

表 8-1 主な非腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(1/2)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
	臓器	所見/動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
18 ヶ 月	副腎	検査動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
		皮質肥大	0	0	0	1	3	2	3	1
	脳	検査動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
		視床鉍質沈着	3	0	2	2	0	0	2	1
	眼	検査動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
		水晶体変性	9	4	5	6	7	7	5	6
	心臓	検査動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
		心筋症	0	1	1	2	0	1	1	0
	腎臓	検査動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
		好塩基性尿細管、両側性	2	1	0	1	0	1	0	0
		皮質鉍質沈着	1	0	2	0	0	0	0	0
		皮質上皮空胞化	11	3	7	1	0	0	0	0
		乳頭鉍質沈着	6	3	2	4	5	4	1	2
	肝臓	検査動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
		胆管過形成	0	1	1	1	0	0	2	0
		門脈周囲性肝細胞大空胞化	0	0	0	0	0	1	0	0
		小葉中心性肝細胞空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	0	0	1	0	2	1	3	4
	肺	検査動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
		肺胞泡沫状マクロファージ	0	0	0	0	2	1	1	0
		血管周囲炎	0	0	0	0	1	2	0	0
	坐骨神経	検査動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
		ミエリン変性	0	1	0	1	0	0	0	0
	卵巣	検査動物数					8	11	5	7
		管状過形成					0	1	1	0

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

表 8-1 主な非腫瘍性病変（死亡・切迫殺）

(2/2)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
	臓器	所見/動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
18 ヶ 月	下垂体	検査動物数	12	5	9	8	7	11	5	7
		前葉過形成	0	0	1	0	0	1	2	0
		中間部肥大	0	0	1	0	0	1	2	0
	骨格筋	検査動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
		筋線維萎縮/変性	0	1	1	1	3	1	0	0
	胃	検査動物数	11	5	9	8	8	11	5	8
		前胃上皮過形成	0	1	0	1	1	1	1	1
	子宮	検査動物数					7	11	5	7
		内膜嚢胞状過形成					4	4	0	4

表 8-2 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺)

(1/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
	臓器	所見/動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
18 ヶ 月	副腎	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		皮質肥大	1	0	0	1	40	36	33	33
	脳	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		視床鉍質沈着	25	24	21	17	12	10	9	9
	眼	検査動物数	38	45	41	42	41	39	45	42
		水晶体変性	27	32	30	33	32	26	31	30
	心臓	検査動物数	38	44	41	42	42	38	45	42
		心筋症	4	2	2	6	5	9	5	1
	腎臓	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		好塩基性尿細管、両側性	25	24	21	2	3	1	3	1
		皮質鉍質沈着	11	19	12	1	1	0	0	0
		皮質上皮空胞化	38	42	40	31	0	0	0	0
		乳頭鉍質沈着	23	20	26	32	31	29	28	31
		移行上皮細胞過形成	4	2	5	0	8	10	8	6
	肝臓	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		好塩基性変異肝細胞巣	0	0	1	2	0	0	0	1
		好酸性変異肝細胞巣	0	0	1	0	0	2	0	0
		胆管過形成	1	2	3	0	2	0	4	1
		門脈周囲性肝細胞大空胞化	0	0	0	0	34	28	29	13
		小葉中心性肝細胞空胞化	28	34	35	41	1	2	0	4
		単核細胞浸潤	12	17	16	19	27	23	21	30
	肺	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		肺胞泡沫状マクロファージ	2	2	0	0	4	1	4	1
		細気管支・肺胞過形成	2	0	0	2	3	0	0	0
		血管周囲炎	3	3	2	3	12	8	10	9
	坐骨神経	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		ミエリン変性	0	0	0	0	2	1	0	2

表 8-2 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺)

(2/2)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
	臓器	所見/動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
18ヶ月	卵巣	検査動物数					42	39	45	42
		管状過形成					10	12	12	13
	膵臓	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		島細胞過形成	0	3	1	0	1	1	5	2
	下垂体	検査動物数	35	45	39	42	42	39	44	41
		前葉過形成	0	0	0	0	20	22	24	16
		中間部肥大	0	0	1	0	15	19	20	12
	骨格筋	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		筋線維萎縮/変性	1	0	1	0	0	1	3	4
	胃	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		前胃上皮過形成	2	3	4	4	4	10	7	3
	甲状腺	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		濾胞細胞過形成	3	2	1	0	17	9	15	13
	子宮	検査動物数					42	39	45	42
		内膜嚢胞状過形成					37	30	35	36

表 8-3 主な非腫瘍性病変 (全動物)

(1/2)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
	臓器	所見/動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
18 ヶ 月	副腎	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		皮質肥大	1	0	0	2	43	38	36	34*
	脳	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		視床鉍質沈着	28	24	23	19	12	10	11	10
	眼	検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
		水晶体変性	36	36	35	39	39	33	36	36
	心臓	検査動物数	50	49	50	50	50	49	50	50
		心筋症	4	3	3	8	5	10	6	1
	腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		好塩基性尿管、両側性	27	25	21	3**	3	2	3	1
		皮質鉍質沈着	12	19	14	1**	1	0	0	0
		皮質上皮空胞化	49	45	47	32**	0	0	0	0
		乳頭鉍質沈着	29	23	28	36	36	33	29	33
		移行上皮細胞過形成	4	2	5	0	8	10	8	6
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		好塩基性変異肝細胞巣	0	0	1	2	0	0	0	1
		好酸性変異肝細胞巣	0	0	1	0	0	2	0	0
		胆管過形成	1	3	4	1	2	0	6	1
		門脈周囲性肝細胞大空胞化	0	0	0	0	34	29	29	13**
		小葉中心性肝細胞空胞化	28	34	36	41**	1	2	0	4
		単核細胞浸潤	12	17	17	19	29	24	24	34
	肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肺胞泡沫状マクロファージ	2	2	0	0	6	2	5	1
		細気管支・肺胞過形成	2	0	0	2	3	0	0	0
		血管周囲炎	3	3	2	3	13	10	10	9
	坐骨神経	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		ミエリン変性	0	1	0	1	2	1	0	2

*: p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 検定、一部申請者が実施)

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。

表 8-3 主な非腫瘍性病変 (全動物)

(2/2)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
	臓器	所見/動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
18ヶ月	卵巣	検査動物数					50	50	50	49
		管状過形成					10	13	13	13
	膵臓	検査動物数	49	50	49	50	50	50	50	50
		島細胞過形成	0	3	1	0	1	1	5	2
	下垂体	検査動物数	47	50	48	50	49	50	49	48
		前葉過形成	0	0	1	0	20	23	26	16
		中間部肥大	0	0	2	0	15	20	22	12
	骨格筋	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		筋線維萎縮/変性	1	1	2	1	3	2	3	4
	胃	検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	50
		前胃上皮過形成	2	4	4	5	5	11	8	4
	甲状腺	検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50
		濾胞細胞過形成	3	2	1	0	17	9	15	13
	子宮	検査動物数					49	50	50	49
		内膜嚢胞状過形成					41	34	35	40

* : p<0.05、** : p<0.01 (Fisher 検定、一部申請者が実施)

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。

表 9-1 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(1/1)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
	臓器	所見/動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
18	下垂体	検査動物数	12	5	9	8	7	11	5	7
		前葉腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	1	0
ヶ月	造血組織	検査動物数	12	5	9	8	8	11	5	8
		組織球性肉腫 (m)	3	0	0	0	0	1	0	0
		リンパ腫 (m)	2	1	0	0	0	0	0	0

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

表 9-2 腫瘍性病変 (最終屠殺動物)

(1/2)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
	臓器	所見/動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
18 ヶ 月	副腎	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		良性褐色細胞腫(b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダー 腺	検査動物数	38	45	41	42	41	39	45	42
		腺腫(b)	1	0	2	1	0	0	1	1
	肝臓	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		肝細胞腺腫(b)	1	1	1	2	0	0	0	0
		肝細胞癌(m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		細気管支・肺胞腺腫(b)	3	2	4	3	0	2	1	0
	卵巣	検査動物数					42	39	45	42
		嚢胞腺腫(b)					1	0	0	0
		良性顆粒膜細胞腫(b)					0	1	0	0
		良性卵胞膜腫(b)					1	0	0	0
		管間質腺腫(b)					0	0	2	2
	下垂体	検査動物数	35	45	39	42	42	39	44	41
		前葉腺腫(b)	0	0	0	0	23	20	24	14
		中間部腺腫(b)	0	0	0	0	2	2	3	2
	脊髄	検査動物数	38	43	41	42	42	37	45	41
		骨肉腫(m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		乳頭腫(b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	38	45	41	42				
		間質細胞腺腫(b)	0	1	1	0				
	甲状腺	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
濾胞細胞腺腫(b)		1	0	1	0	0	1	0	0	

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 9-2 腫瘍性病変（最終屠殺動物）

(2/2)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
	臓器	所見/動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
18 ヶ 月	造血組織	検査動物数	38	45	41	42	42	39	45	42
		組織球性肉腫 (m)	0	0	1	0	1	0	0	0
		リンパ腫 (m)	4	2	3	3	7	3	6	8

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

表 9-3 腫瘍性病変 (全動物)

(1/2)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
	臓器	所見/動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
18ヶ月	副腎	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		良性褐色細胞腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫 (b)	1	0	2	1	0	0	1	1
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫 (b)	1	1	1	2	0	0	0	0
		肝細胞癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		細気管支・肺胞腺腫 (b)	3	2	4	3	0	2	1	0
	卵巣	検査動物数					50	50	50	49
		嚢胞腺腫 (b)					1	0	0	0
		良性顆粒膜細胞腫 (b)					0	1	0	0
		良性卵胞膜腫 (b)					1	0	0	0
		管間質腺腫 (b)					0	0	2	2
	下垂体	検査動物数	47	50	48	50	49	50	49	48
		前葉腺腫 (b)	0	0	0	0	23	20	24	14
		中間部腺腫 (b)	0	0	0	0	2	2	3	2
	脊髄	検査動物数	50	48	50	50	50	48	50	49
		骨肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胃	検査動物数	49	50	50	50	50	50	50	50
		乳頭腫 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	50	50	50	50				
		間質細胞腺腫 (b)	0	1	1	0				
	甲状腺	検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50
濾胞細胞腺腫 (b)		1	0	1	0	0	1	0	0	

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍、(Fisher 検定/申請者が実施)

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。

表 9-3 腫瘍性病変 (全動物)

(2/2)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	70	300	1500	0	70	300	1500
	臓器	所見/動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
18ヶ月	造血組織	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		組織球性肉腫 (m)	3	0	1	0	1	1	0	0
		リンパ腫 (m)	6	3	3	3	7	3	6	8

(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍、(Fisher 検定/申請者が実施)

表 9-4 総腫瘍表

	性別		雄				雌			
	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
合計	腫瘍数	良性	6	5	10	6	27	26	31	19
		悪性	9	3	4	3	8	4	7	9
	腫瘍総数		15	8	14	9	35	30	38	28
	担腫瘍動物数	良性のみ	6	5	8	6	26	24	25	19
		悪性のみ	9	3	4	3	8	4	7	9
担腫瘍動物数		14	7	11	9	29	26	27	22	

(担腫瘍動物数 : Fisher 検定、腫瘍数 : 申請者が実施)

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。

(12) 繁殖毒性および催奇形性

1) 繁殖毒性

ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 原体-19)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2011 年

検体純度:

試験動物: ウィスター (Wistar Han CRL:WI(HAN))系ラット、1群雌雄各 30 匹

投与開始時 8~9 週齢、無作為化時の体重 雄: 160.2~223.6g、雌: 143.4~188.3g

投与期間: P 世代; 投与開始から F1 児離乳時までの約 18 週間

F1 世代; 離乳時から F2 児離乳時までの約 21~22 週間

(2009 年 10 月 6 日試験開始~2010 年 7 月 25 日生存段階終了)

投与方法: 検体をアセトンに溶解し 0、100、500 及び 1800ppm の用量で飼料中に混合し自由に摂食させた。なお、各期間で検体摂取量が同じくなるように哺育期間は混餌濃度を 50% 下げて与えた。

投与用量設定の根拠;

交配・調整・選抜及び観察・検査項目: 概要を表 1 にまとめた。

[親動物]

一般症状及び死亡率; 一般状態及び生死を少なくとも 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回) 観察した。一般状態の詳細な観察は毎週 1 回実施した。

体重; 雌では生育期間中は 1 週間に 1 回、妊娠期間中は 0、6、13 および 20 日、哺育期間中は 0、4、7、14 および 21 日目に測定した。雄は投与開始時から屠殺まで 1 週間に 1 回体重を測定した。

摂餌量; 生育期間中は雌雄ともに週 1 回、妊娠期間中は週 1 回、哺育期間中は 1 週目のみ 2 回 (0~4 日、4~7 日)、それ以降は週 1 回測定した。

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

交配および妊娠の確認；

交配は、交配前の3週間毎日膣垢を検査して雌の発情周期を調べ、雄雌1対1で同居させ、膣栓および精子により交尾を確認した。膣垢検査で受精が観察された日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標；

$$\text{交尾率(\%)} = \frac{\text{精子が確認された雌数}^a}{\text{同居させた雌数}} \times 100$$

$$\text{受胎率(\%)} = \frac{\text{妊娠した雌数}^b}{\text{精子が確認された雌数}} \times 100$$

$$\text{出産率(\%)} = \frac{\text{生存児出産雌数}}{\text{妊娠した雌数}} \times 100$$

$$\text{産出率(\%)} = \frac{\text{総出産児数/腹}}{\text{総着床痕数/腹}} \times 100$$

$$\text{出生率(\%)} = \frac{\text{出生時生存児数/腹}}{\text{総出産児数/腹}} \times 100$$

$$\text{生存率(\%)} = \frac{\text{4日目(調整前)生存児数/腹}}{\text{出生時生存児数/腹}} \times 100$$

$$\text{哺育率(\%)} = \frac{\text{21日目生存児数/腹}}{\text{4日目(調整後)生存児数/腹}} \times 100$$

^a：精子は確認されないが妊娠した雌または膣栓が認められた妊娠雌を含む。

^b：出産はしなかったが、着床痕が認められた雌を含む。

剖 検； PおよびF1世代の各母動物はF1またはF2児離乳後に屠殺し、剖検した。子宮を摘出し、着床痕を算定して記録した。雄は各児動物が生まれた後に屠殺、剖検した。

臓器重量； PおよびF1世代の全親動物の以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺、胸腺、副腎、精巣上体、卵巢、前立腺、精囊(凝固腺含む)、精巣、子宮。

病理組織学的検査； PおよびF1世代の対照群および最高投与群の全動物について、以下の臓器の病理組織学的検査を実施した。

下垂体、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、肺、精巣上体、凝固腺、卵巢、卵管、前立腺、精囊、精巣、子宮、子宮頸部、膣および肉眼的病変部。

さらにF1世代の対照群と高用量群の出産した母動物10匹について、卵胞および黄体数を顕微鏡的に検査した。

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

精子検査；P世代およびF1世代の雄全群の精巣および精巣上部から精子を採取した。精巣上部の精子数および精巣の精子細胞核数（PおよびF1世代の対照群と最高用量群）を測定し、精管の遠位部（尿道の近く）から採取した精子で運動性（両世代の全群）および形態（両世代の対照群と最高用量群）を調べた。

[児動物]

児動物の記録；出生時に、総出産児数、死産児数、生存児数、性および体重を測定した。また、F2児では肛門生殖結節間距離を調べた。

生存児については、離乳時まで一般状態、生存数および死亡数を調べ、生後4日、7日、14日、21日に体重を調べた。

性成熟の観察；継代用に選定したF1動物について、離乳後、包皮分離および膣開口が達成されるまで観察し、その達成日を記録した。

剖 検；継代用に選定されなかったF1児および全F2児は21日齢で屠殺し、剖検を行った。

また、両世代各同腹児から雌雄各1匹について、脳、脾臓、胸腺および子宮の重量を測定し、以下の組織の病理組織学的検査を実施した。

子宮、子宮頸部、卵巣、膈、卵管、精巣、精巣上部、前立腺、凝固腺、精嚢および肉眼的病変部。

表 1. 概要

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育(10週間) (交配前)		一般状態の観察(毎日)、詳細な観察(毎週) 体重および摂餌量の測定(毎週)、 発情周期の判定(交配前3週から毎日) 交配状況の観察
	交配 (最長2週間)	雌雄1対1で交配。 膣栓又は膣塗抹による精子 の確認(妊娠0日)	
	妊娠(22日間)		一般状態の観察(毎日)、詳細な観察(毎週)、体重 測定(妊娠0, 6, 13, 20日)、摂餌量測定(毎週)
	出産.....		出産状況の観察 死産児数、生存児数、性比の算定、体重測定と一 般状態の観察 雄親動物の剖検、精子検査
	哺育(3週間)	出産後4日目各同腹児数を 雄4匹、雌4匹に調整	親動物 一般状態の観察(毎日)、詳細な観察(毎週)、体重 測定(出産0, 4, 7, 14, 21日)、摂餌量測定(1週目2 回、以降毎週) 児動物 生存数および死亡数、一般状態の観察(毎日)、体 重測定(出産0, 4, 7, 14, 21日) 出産後4日目に淘汰された児動物の異常の観察、 剖検。 親動物および継代用以外の児動物の剖検。
.....	離乳.....	親動物 病理組織学的検査および臓器重量測定 (脳*、下垂体、肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺*、胸腺*、 副腎、肺**、精囊・凝固腺、前立腺、精巢上体、精 巢、子宮、卵巣、卵管**、膣**、子宮頸部**、肉眼的 病変部**) *：臓器重量測定のみ。 **：病理組織学 的検査のみ 離乳児 性成熟の観察[包皮分離、膣開口達成されるまで観 察]。 継代用以外の児動物について剖検、臓器重量測定 (脳、脾臓、胸腺および子宮)、雌雄各1匹/腹につ いて病理組織学的検査(子宮、卵巣、膣、子宮頸 部、卵管精巢、精巢上体、前立腺、凝固腺、精囊)
F1	生育(14週間)		(P世代に準ずる)
	交配 (最長2週間)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠(3週間)		(P世代に準ずる)
	出産.....		(P世代に準ずる)
.....	哺育(3週間)	(P世代に準ずる)	児動物 肛門生殖結節間距離の測定
.....	離乳.....	(F ₁ 世代に準ずる)	(F ₁ 世代に準ずる)
F2			親動物(F1)および児動物(F2)の剖検、 臓器重量測定、病理組織学的検査(P世代、F1児 動物に準ずる)、卵胞および黄体の定量的評価。

結 果：概要を表 3、4 にまとめた。

[親動物に対する影響]

一般症状及び死亡率；

投与に関連した死亡例は認められなかった。また、投与に関連した一般状態の変化はいずれの用量でも、いずれの世代においても認められなかった。

体 重(図 1a, 図 1b, 図 2a, 図 2b)

雄では、P 世代で変化は認められなかったが、F1 世代の 1800 ppm 群において暴露期間を通して対照群と比較し統計学的に有意な低値を示した。500 および 100 ppm 群では投与による変化は認められなかった。

雌の交配前期間では、P 世代の 1800 ppm 群で対照群と比較して統計学的に有意な低体重および体重増加量の低下を示し、500ppm 群では体重増加量が対照群と比較して有意差はないものの低下した。F1 世代では 1800 および 500 ppm 群で暴露期間を通して対照群と比較し統計学的に有意な低体重を示し、統計学的な有意差を伴わないものの体重増加量の低下も認められた。100 ppm 群では投与による変化は認められなかった。[申請者追記]500ppm 群の P および F1 世代で認められた体重増加量の低下は統計学的有意差がなかったことから、投与による有害な影響とはみなさなかつた。また、500ppm 群の F1 世代で認められた統計学的に有意な低体重はそれぞれ対照群と比較して 10%未満の低下だったので、投与による有害な影響とはみなさなかつた。

妊娠期間を通して P 世代では、1800 ppm 群で対照群と比較して統計学的に有意な低体重および有意差はないものの体重増加量の低下が認められた。F1 世代でも 1800 および 500 ppm 群で統計学的に有意な低体重が認められ、1800 ppm 群では体重増加量の有意な低下も認められた。100 ppm 群ではいずれの世代においても投与による変化は認められなかった。

哺育期間を通して P 世代では、1800ppm 群で対照群と比較して統計学的に有意な低体重が認められた。F1 世代では 1800 および 500ppm 群で統計学的に有意な低体重が認められた。

100ppm 群ではいずれの世代にも投与による変化は認められなかった。

[申請者追記]

図 1a 体重(P) 雄

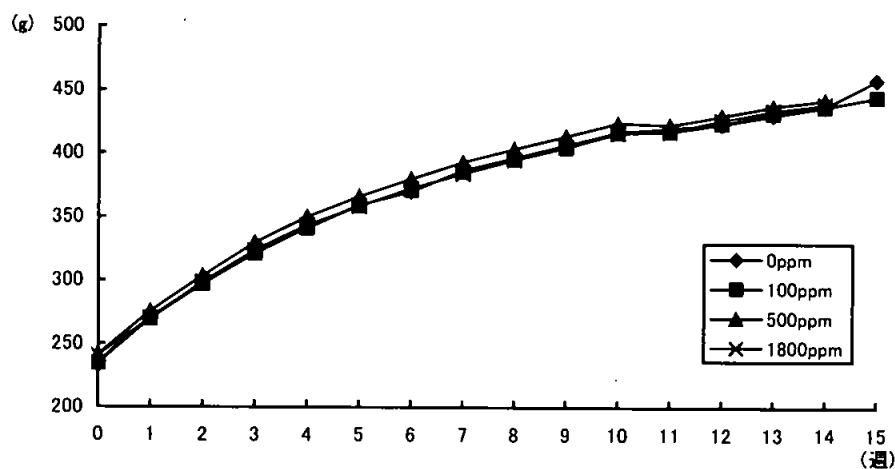


図 1b 体重(P) 雌

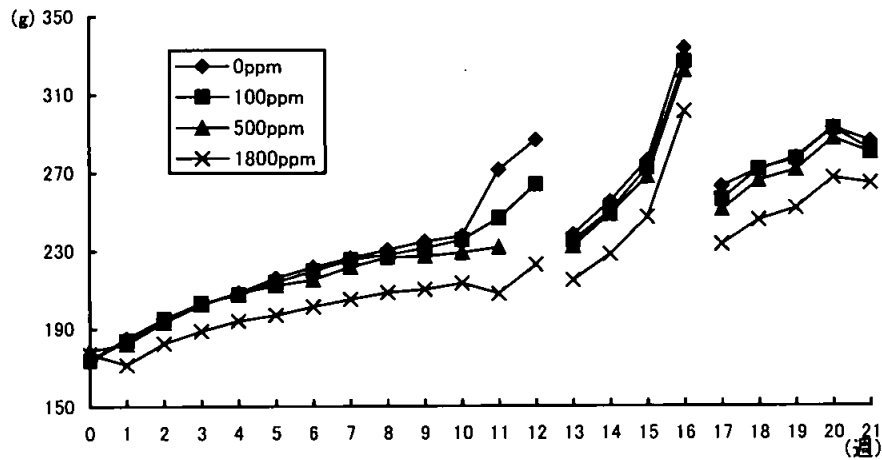


図 2a 体重(F1) 雄

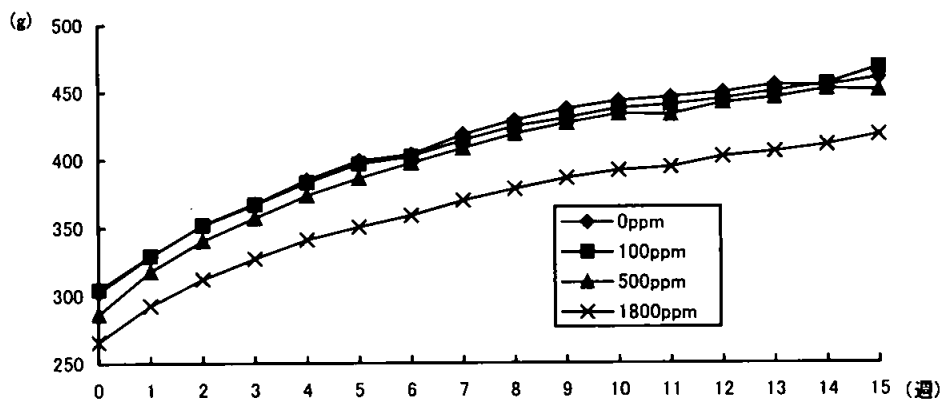
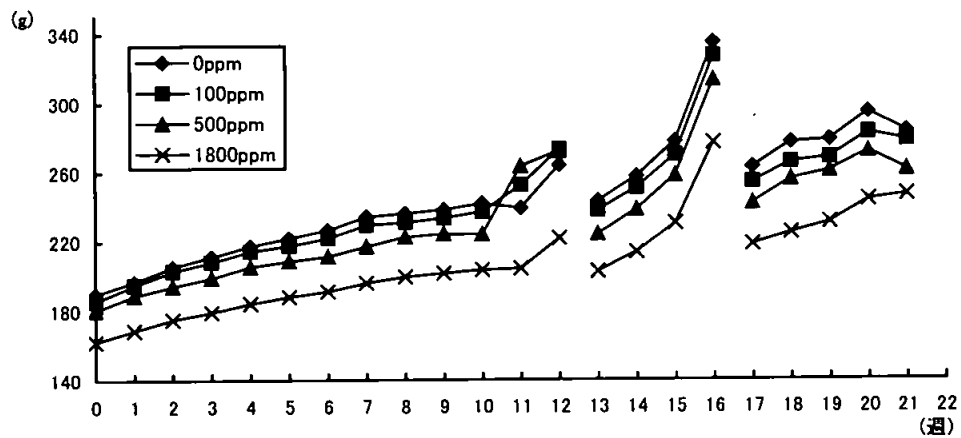


図 2b 体重(F1) 雌



摂餌量；雄では、P世代ではいずれの投与群にも変化は認められなかったが、F1世代では1800ppm群において対照群と比較して増加し、500ppm群では一時的な増加が認められた。100ppm群ではいずれの世代も投与による変化は認められなかった。

雌の交配前期間では、P世代およびF1世代ともにいずれの用量群においても対照群とほぼ同等であった。

妊娠期間では、1800ppm群のP世代ではわずかに増加し、F1世代では統計学的に有意に増加した。500および100ppm群では投与による変化は認められなかった。

哺育期間では、P世代では投与による変化はいずれの投与群においても認められなかった。F1世代では1800ppm群で増加傾向にあった（統計学的有意差なし）。500および100ppm群では投与による変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

表2 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

		雄			雌		
投与量(ppm)		100	500	1800	100	500	1800
P世代	交配前	6.6	32.5	117.4	7.7	38.7	137.0
	妊娠	—	—	—	6.9	34.3	134.0
	哺育	—	—	—	7.8	37.4	140.4
F1世代	交配前	6.4	32.0	122.1	7.8	39.6	143.4
	妊娠	—	—	—	7.0	36.6	168.8
	哺育	—	—	—	7.7	42.2	160.3
P/F世代 平均	交配前	6.5	32.3	119.8	7.8	39.2	140.2
	妊娠				7.0	35.5	151.4
	哺育				7.8	39.8	150.4

発情周期：F1世代の1800ppm群では、発情周期の回数に統計学的に有意な減少が認められた。この所見はこの世代のこの群で観察された有意な体重低下に関連していると考えられた。P世代ではいずれの投与群においても投与による変化は認められなかった。

精子検査：P世代およびF1世代ともに評価した精子パラメータについていずれの投与群においても投与による変化は認められなかった。

繁殖能：F1世代の1800ppm群において総着床数の減少が認められた。F1世代の100ppm群で受精までの所要日数の中央値に統計学的に有意な延長が認められたが、用量関連性がないことから投与による影響とは考えられなかった。

このほかのパラメータ（交尾率、受胎率、出産率ならびに妊娠期間）に関して、P世代およびF1世代ともに対照群と全投与群の間に投与による変化は認められなかった。

臓器重量：雄において、P世代では最終体重に投与による変化は認められなかった。1800ppm群の肝臓および甲状腺に対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められ、投与に関連するものと考えられた。F1世代では1800ppm群で最終体重の低下が認められたが、いずれの投与群においても臓器重量に投与による変化は認められなかった。

[申請者追記] F1世代の1800ppm群では以下の臓器に統計学的に有意な変化が認められたが、最終体重の低下を反映したもので投与による直接の変化とは考えられなかった。

脳、胸腺、甲状腺、肝臓、副腎、腎臓、精巣および精巣上体

さらに500ppm群の精巣上体および100ppm群の副腎で認められた統計学的に有意な低下は用量関連性がないことから、投与による変化とは考えられなかった。

雌において、P世代では1800ppm群で最終体重の有意な低下が認められたが、いずれの投与群においても臓器重量に投与による変化は認められなかった。F1世代では1800および500ppm群に最終体重の有意な低下が認められたが、いずれの投与群においても臓器重量に投与による変化は認められなかった。

[申請者追記] P世代の1800群では脳、脾臓および胸腺に統計学的に有意な低下が認められたが、最終体重低下を反映したもので投与による直接の変化とは考えられなかった。F1世代の1800ppm群では以下の臓器重量に統計学的に有意な変化が認められたが、最終体重の低下を反映したもので投与による変化とは考えられなかった。

脳、脾臓、下垂体、肝臓、副腎、腎臓および卵巣

100ppm群で認められた子宮および副腎の統計学的に有意な低下は用量関連性が認められないことから投与による変化とは考えられなかった。

剖 検：P世代およびF1世代いずれの投与群においても、投与に関連する変化は認められなかった。

病理組織学的検査：P世代の雄では1800ppm群の肝臓に軽微な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

雌ではいずれの投与群においても投与に関連した影響は認められなかった。

F1世代では、雌雄いずれの投与群においても、投与に関連する所見は認められなかった。

卵胞数：F1世代ではいずれの投与群においても前胞状卵胞、胞状卵胞および黄体数に投与による変化は認められなかった。

[児動物に対する影響]

出生時のデータ：F2 児の 1800ppm 群において同腹児数 (9.2) が対照群に比べて減少し、当研究施設の背景データをわずかに外れていた。この所見は F1 世代の体重低下に伴うものと考えられ、また、総着床痕数の減少とも関連していた。

産児数、死産児数、産出率、出生率および性比について、F1 世代、F2 世代ともにいずれの投与群においても何ら影響は認められなかった。

一般状態：4 週間の哺育期間中、F1 および F2 児ともにいずれの投与群においても一般状態の変化は認められず、また奇形も認められなかった。

体重：F1 児では、1800ppm 群において出生時体重に統計学的に有意な低下が認められたが、当試験機関の背景データの範囲内 (雌雄合計 5.5~6.3g) であった。その後も雌雄ともに哺育期間を通じて対照群と比較して有意な低下が認められた。500 および 100ppm 群では投与による変化は認められなかった。

F2 児では、出生時はいずれの投与群も対照群と同等であったが、1800ppm 群雌雄において、7 日目以降に対照群と比較して統計学的に有意な低下が認められ、500ppm 群雌雄では 14 日目以降に有意に低下した。100ppm 群では投与による変化は認められなかった。

[申請者追記]

4 日目生存率および離乳率：F1 および F2 世代ともに投与による変化は認められなかった。

性成熟：F1 児では 1800ppm 群雄に統計学的に有意な遅延が認められ、同群雌においても有意差は認められないものの軽度の遅延が認められた。これらはいずれも哺育期間中に認められた児動物の体重低下に関連しているものと考えられた。500 および 100ppm 群では投与による変化は認められなかった。

肛門生殖結節間距離：F2 児では雌雄ともにいずれの投与群においても影響は認められなかった。

臓器重量：F1 児の 1800ppm 群雌雄において脳、胸腺および脾臓 (雄) の実重量の低下ないし対体重比の増加が認められた。F2 児の 1800ppm 群雌雄の脳、胸腺 (雌) および脾臓に実重量の低下ないし対体重比の増加が認められ、500ppm 群雄の脳に対体重比の増加、雌の胸腺に実重量の低下が認められた。これらの変化は体重の減少によるものと考えられた。

剖検：F1 および F2 児ともにいずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査：F1 および F2 児ともにいずれの投与群においても投与による影響は認められなかった。

以上の結果を下記に要約する。

親動物に対する毒性

雄では、1800ppm 群において F1 世代に低体重、P 世代に甲状腺重量の増加、肝臓の重量増加および病理所見として小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

雌では、1800ppm 群において P および F1 世代に交配前期間および妊娠期間中の体重および体重増加量の低下、哺育期間中の低体重、妊娠期間中の摂餌量の増加 (F1)、最終体重低値が認められた。500ppm 群では P 世代において交配前期間の体重増加量の低下、F1 世代において交配前期間の体重および体重増加量低下、妊娠および哺育期間中の低体重、最終体重の低値が認められた。

以上のことから親動物に対する無毒性量を雄では 500 ppm、雌では 100 ppm とした。

繁殖に対する毒性

雌の F1 世代の 1800 ppm 群において、発情回数の減少、総着床痕数の減少ならびに同腹児数のわずかな減少が認められたことから、無毒性量を雌雄 500ppm とした。

児動物に対する毒性

1800 ppm 群において、F1 および F2 児の雌雄に体重および体重増加量の低下、F1 児に性成熟の軽度遅延が認められた。500 ppm 群では F2 児の雌雄に体重および体重増加量低下が認められたことから、児動物に対する無毒性量は 100 ppm とした。

以上の結果から、総合的な無毒性量は親動物および児動物に対する影響をもとに、雄では 500 ppm (32.3 mg/kg/日) [P 世代: 32.5 mg/kg/日、F1 世代: 32.0 mg/kg/日]、雌では 100 ppm (7.8 mg/kg/日) [P 世代: 7.7 mg/kg/日、F1 世代: 7.8 mg/kg/日]、児動物では 100 ppm (7.8 mg/kg/日) [P 世代: 7.8 mg/kg/日、F1 世代: 7.7 mg/kg/日]と設定した () 内: P 世代と F1 世代の平均値)。

[申請者追記]

無毒性量を以下のように判断した。

親動物: 500 ppm (雄: 32.0 mg/kg/日、雌: 38.7 mg/kg/日)

児動物: 500 ppm (34.3 mg/kg/日)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 総括表(親動物)

世代		親 : P				親 : F ₁			
投与用量 (ppm)		0	100	500	1800	0	100	500	1800
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30
平均摂餌量 [∞] (g/kg 体重/日)	♂	65.4	67.2	65.6	65.5	62.2	63.7	64.5	68.8 [↑]
	♀	78.5	77.6	78.1	76.4	77.7	76.8	79.8	80.7
検体摂取量 [∞] (mg/kg 体重/日)	♂		6.6	32.5	117.4		6.4	32.0	122.1
	♀		7.7	38.7	137.0		7.8	39.6	143.4
死亡/屠殺動物		投与による死亡なし				投与による死亡なし			
一般観察		投与による変化なし				投与による変化なし			
体重	交配前				♀ ↓90			♀ ↓93	♂ ↓90, ♀ ↓84
	妊娠				↓89-90			↓92-94	↓83
	哺育				↓89-92			↓92-94	↓81-87
体重 増加量	交配前			♀79	♀57			♀84	♀79
	妊娠				90				↓81
摂餌量 (g/kg/日)	妊娠				108				↑127
	哺育								107
発情周期(日)		4.4	4.3	4.3	4.3	4.0	4.1	4.4	4.4
発情回数		3.5	3.7	3.4	3.4	3.5	3.3	3.3	2.9*
交尾率(%)		100	96.7	96.7	100	96.7	100	96.7	100
受胎率(%)		96.7	93.1	96.6	93.3	93.1	93.3	96.6	96.7
出産率(%)		100	100	100	100	100	100	100	100
受精所要日数中央値		3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	4.0**	2.5	2.0
妊娠期間(日)		22.1	22.1	22.1	22.0	22.0	22.1	21.9	22.0
着床総数 (中央値)		311 (11.0)	285 (11.0)	298 (10.5)	289 (10.0)	305 (12.0)	314 (11.0)	323 (11.0)	281 (10.0**)
出産雌数		29	27	28	28	27	28	28	29
精子細胞核数/精巢 g		26.9	—	—	23.7	29.4	—	—	30.9
精子数/精巢上体 g		158.8	—	—	138.7	158.8	—	—	141.8
精子の運動性(%) 運動率 / 直進運動率		92.4 / 62.1	90.9 / 60.7	93.3 / 63.3	90.7 / 59.2	90.7 / 64.0	94.5 / 66.4	92.0 / 64.8	92.7 / 63.3
精子形態		正常数 異常数 頭部分離	— — —	— — —	197.0 2.2 0.8	189.1 3.8 0.4	— — —	— — —	195.5 4.2 0.6
剖検									
臓器重量 / 最終体重					♀ ↓92			♀ ↓94	♂ ↓90 ♀ ↓88
脳									↓ A96 ↑ R108
脾臓					↓ A86				↓ A85
下垂体									↓ A85
胸腺									↓ A85

∞: 交配前期間の平均摂取量

統計方法: Dunnett's test/Mann-Whitney U-test (↑ ↓; P<0.05, ↑ ↓; P<0.01)

Dunn 検定 *: P<0.05 ** : P<0.01

臓器重量: A: 実重量, R: 対体重比

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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 総括表(親動物)

(続き)

	世代		親 : P				親 : F ₁			
	投与用量 (ppm)		0	100	500	1800	0	100	500	1800
親 動 物	甲状腺	♂ 左				↑ A113R133				↑ R133
		♂ 右				↑ A121R133				↑ R133
	♀	左			↑ A120R133					
		右								
	肝臓	♂				↑ A109R109				↑ R109
		♀								↑ R111
	副腎	♂ 右						↓ A85		↓ A82
		♀ 左								↓ A88
	♀ 右							↓ A85 A88		↓ A81
	腎臓	♂ 左								↓ A91
		♂ 右								↓ A92
	♀ 左									↓ A88
		♀ 右								↓ A87
	精巣	♂ 左								↓ A92
	♂ 右								↓ A92	
精巣上体	♂ 左							↓ A90	↓ A85	
	♂ 右							↓ A93	↓ A92	
精のう	♂									
子宮	♀						↓ A76 R76			
卵巣	♀ 右								↓ A84	
病理組織所見:										
肝臓	検査数♂/♀		30/30	1/0	29/0	30/30	30/30	0/0	0/0	30/30
小葉中心性	♂		0	0	0	8*	0	0	0	0
肝細胞肥大	♀		0	0	0	0	0	0	0	0

統計方法 : Dunnett's test/Mann-Whitney U-test (↑ ↓ ; P<0.05、↑ ↓ ; P<0.01)

Dunn 検定 * : P<0.05

病理検査 : Fisher 検定/*; P<0.05

臓器重量 : A:実重量, R:対体重比

表 4 総括表(児動物)

	世代	児：F ₁				児：F ₂				
	投与用量(ppm)	0	100	500	1800	0	100	500	1800	
児 動物	総出産数	297	277	282	281	291	300	311	266	
	死産児数	0	2	0	0	1	0	1	4	
	性比(%) 雄	55.1	53.0	54.7	49.6	51.6	50.6	50.6	47.7	
	同腹児数	平均値	10.2	10.3	10.1	10.0	10.8	10.7	11.1	9.2
		中央値	11.0	11.0	10.0	10.0	11.0	11.0	10.5	10.0*
	産出率(%)	95.0	97.1	93.3	97.4	95.6	92.7	96.4	94.8	
	出生率(%)	100.0	99.0	100.0	100.0	99.7	99.7	99.2	98.2	
	4日目生存率(%)	98.0	99.3	99.7	98.1	99.3	99.7	99.4	97.2	
	離乳率(%)	99.1	99.5	100.0	99.1	99.1	100.0	100.0	98.7	
	体重0日	♂+♀	6.1	6.0	5.9	5.6**	6.1	6.0	5.9	5.8
		♂	6.2	6.2	6.0	5.7**	6.2	6.0	6.0	6.0
		♀	5.9	5.9	5.7	5.4*	5.9	5.8	5.7	5.6
	4日(選抜後)	♂+♀	10.3	10.3	9.8	9.3*	10.1	9.7	9.7	9.7
		♂	10.4	10.4	9.9	9.4*	10.3	9.7	9.8	9.8
		♀	10.0	10.1	9.7	9.1	9.9	9.6	9.4	9.5
	7日	♂+♀	16.1	16.1	15.3	14.2**	16.0	15.6	15.3	14.7*
		♂	16.2	16.3	15.5	14.4**	16.3	15.8	15.5	15.0
		♀	15.8	15.8	15.1	14.0**	15.7	15.4	15.0	14.4*
	14日	♂+♀	32.3	31.9	30.6	28.0**	32.1	31.2	29.9*(93)	27.9*(87)
		♂	32.5	32.1	30.8	28.2**	32.4	31.5	30.3*(94)	28.4*(88)
♀		31.9	31.3	30.0	27.7**	31.8	30.9	29.6*(93)	27.5***(86)	
21日	♂+♀	49.3	48.9	47.3	42.8**	48.8	47.4	45.2***(93)	42.7***(88)	
	♂	49.8	49.3	48.0	43.5**	49.6	48.1	45.9***(93)	43.8***(88)	
	♀	48.4	47.8	46.1	42.2**	47.8	46.8	44.4***(93)	41.8***(87)	
体重増加量	♂+♀	43.2	42.9	41.4	37.3**	42.7	41.5	39.4***(92)	36.8***(86)	
包皮分離(日齢)		42.6	42.5	43.3	46.5**	—	—	—	—	
膣開口(日齢)		34.3	34.0	34.1	36.1	—	—	—	—	
肛門生殖	♂	—	—	—	—	4.0	4.0	4.0	4.0	
結節間距離(mm)	♀	—	—	—	—	2.0	2.0	2.0	2.0	
剖検										
脳	♂				↓A96 ↑R110			↑R106	↑R112	
	♀				↓A97 ↑R110				↓ A97 ↑R111	
胸腺	♂				↓A89					
	♀				↑R107			↓A90	↓A89	
脾臓	♂				↓A82				↓A85	
	♀								↓A85	

統計方法 臓器重量; Dunnett 検定/↑ ↓; P<0.05, ↑ ↓; P<0.01
 その他の項目; Dunnett、Dunn 検定/*; P<0.05, **; P<0.01

臓器重量: A:実重量, R:対体重比

空欄: 所見なし

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

2) 催奇形性試験

ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No. 原体-20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2010 年

検体純度:

試験動物: Cr1:CD(SD)Sprague-Dawley 系ラット、1 群交尾雌各 23 匹

体重 妊娠 0 日: 225~289g、12~16 週齢

投与期間: 妊娠 6~20 日 (実験期間 2009 年 2 月 18 日~2009 年 12 月 11 日)

投与方法: 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、動物に 10mL/kg の容量で、0 (対照群)、15、50 および 150 mg/kg/日の投与量を、妊娠 6 日目から 20 日目までの 15 日間毎日 1 回経口投与した。

交配および妊娠 0 日:

無処理の雌 1 匹を雄 1 匹と交配させた。交尾は交配の翌朝に採取した膣スミアの精子または膣栓で確認した。交尾の証拠が確認された日を妊娠 0 日とした。

投与用量設定の根拠:

観察・検査項目:

[親動物]

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

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。

体重；妊娠 0、6、8、10、12、14、16、18 および 21 日に測定した。妊娠期間中における母動物の体重増加量から子宮重量を差し引いて、補正体重を計算した。

摂餌量；妊娠 1～6、6～8、8～10、10～12、12～14、14～16、16～18 および 18～21 日に測定した。

剖検および子宮内検査；妊娠 21 日の帝王切開時に剖検を実施し、妊娠動物については肝重量を測定した。その後、子宮重量、黄体数、着床痕数、早期吸収胚（残留胎児と胎盤物質の肉眼による識別が困難）および後期吸収胚（胎児と胎盤遺残を肉眼で明確に識別することが可能）数、生存胎児および死亡胎児（前肢および後肢の指が明確な死亡受胎産物）数、生存胎児の性別および個別別体重について調べた。

[生存胎児]

全生存胎児の外表検査を行った後、各同腹児群の約 1/2 の胎児については骨格標本を作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

試験結果：概要を表 1 および表 2 に示した。

[親動物に対する影響]

死亡：試験期間中死亡は認められなかった。

一般症状：150mg/kg 群では 20 匹に流涎の増加が妊娠 11～21 日に 1 ないし数回認められ、1 匹に口の周囲の汚れが妊娠 21 日に認められた。

50 および 15mg/kg 群では投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

体重：150mg/kg 群では、体重増加量が妊娠 6～8 日に对照群の 5.9g 増加に対して 5.7g 低下した。また、妊娠 8～10 日でも对照群と比較して 24% 低下し統計学的に有意であった。妊娠 6～21 日の総体重増加量と補正体重増加量は对照群と比較してそれぞれ 7% および 16% 低下したが、統計学的に有意ではなかった。

50mg/kg 群では、体重増加量が妊娠 6～8 日に对照群と比較して 49% 低下したが、統計学的な有意差はなく有害な影響とは考えなかった。一方、妊娠 6～10 日には对照群の 23% と下回り統計学的に有意 ($p < 0.05$, Dunnett test) であった。

15mg/kg 群では、妊娠 8～10 日に体重増加量が統計学的に有意に低下したが、その前の妊娠 6～8 日では影響が認められず、また、用量関連性もないことから投与による影響とは考えられなかった。

摂餌量：150mg/kg 群において、妊娠 6 日～12 日の全区間において对照群と比較して統計学的に有意な低下が認められた。

50mg/kg 群では、妊娠 6～8 日に对照群と比較して有意な低下が認められた。

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

15mg/kg 群では、対照群とほぼ同等であった。

剖検および臓器重量：剖検では投与に関連する変化は認められなかった。

肝の実重量が 150mg/kg 群において対照群と比較して統計学的に有意に増加した。

50 および 15mg/kg 群では投与による変化は認められなかった。

[子宮内発育に対する影響]

いずれの投与群においても着床所見に投与による変化は認められなかった。

生存胎児体重において、150mg/kg 群では対照群と比較してやや低下した（2～3%、統計学的有意差なし）。また、15mg/kg 群においても対照群と比較してやや低下したが、これは 1 匹の雌が著しい体重低下および摂餌量の減少を示したことによるもので、投与による影響とは考えられなかった。

[外表および内臓に関する所見]

外表および内臓の異常について、いずれの投与群においても投与に関連した所見は認められなかった。

[骨格に関する所見]

150mg/kg 群において、頭頂骨および舌骨核の不完全骨化に統計学的に有意な増加が認められ、社内の背景データよりも高頻度であった。これらの所見は胎児発育の軽度の遅延を示唆するもので投与に関連する変化と考えられた。

頭頂骨 胎児単位：5.6% 背景データ：

母動物単位：17.4% 背景データ：

舌骨核 胎児単位：5.6% 背景データ：

母動物単位：17.4% 背景データ：

第 7 頸椎体の未骨化および第 5 胸骨分節の不完全骨化も対照群と比較して増加したが、統計学的な有意差は認められず、また、背景データの範囲内であったことから、投与に関連する変化とは考えられなかった。

第 7 頸椎体 胎児単位：6.8% 背景データ：

母動物単位：30.4% 背景データ：

第 5 胸骨分節 胎児単位：14.8% 背景データ：

母動物単位：52.2% 背景データ：

第 13 肋軟骨短小は対照群と比較して統計学的有意に増加しなかったが、背景データの範囲外で

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

あった。しかしながら、片側のみに認められ、発生率は低くそしてこの所見の生物学的意味は低いことから、投与に関連する変化とは考えられなかった。

第 13 肋軟骨短小 胎児単位：1.2% 背景データ：
母動物単位：8.7% 背景データ：

[申請者追記]15mg/kg 群で認められた頭頂骨不完全骨化の統計学的に有意な増加は用量関連性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。

50mg/kg 群では投与に関連する骨格所見は認められなかった。

以上の結果から、150mg/kg 群において、母動物に対する影響として流涎の増加および口の周囲の汚れ、摂餌量および体重増加量の低下、肝重量の増加が認められた。胎児では体重のわずかな減少、骨化遅延が認められた。50mg/kg において、母動物に対する影響として摂餌量および体重増加量の低下が認められた。したがって、母動物に対する無毒性量は 15mg/kg/日、胎児に関する無毒性量は 50mg/kg/日と判断した。なお、本検体の催奇形性作用は認められなかった。

表 1 結果の概要 (親動物)

投与用量 (mg/kg/日)		0	15	50	150	
親動物	交配動物数	23	23	23	23	
	妊娠動物数	22	22	22	23	
	死亡動物数	0	0	0	0	
	流産	0	0	0	0	
	全吸収胚動物数	0	0	0	0	
	一般症状		投与による影響は認められなかった。		流涎の増加: 20	
	体重増加量 ^a	妊娠 6~8 日	(5.9g)	—	51 (3.0g)	↓ (-5.7g)
		妊娠 6~10 日	(15.0g)		↓ 77 (11.6g)	↓ 9 (1.3g)
		妊娠 8~10 日		↓ 81	—	↓ 76
		妊娠 6~21 日		—	—	93
		妊娠 6~21 日 補正体重増加量		—	—	84
	摂餌量 ^a	妊娠 6~8 日		—	↓ 92	↓ 73
妊娠 8~10 日			—	—	↓ 83	
妊娠 10~12 日			—	—	↓ 91	
肝臓重量		—	—	↑ 113		
剖検所見		投与による影響は認められなかった。				
着床所見 (腹あたり)	黄体数 ^a	16.8	17.3	16.4	16.4	
	着床数 ^a	15.0	15.9	15.2	15.0	
	着床前死胚率 (%) ^a	10.5	7.4	7.2	8.3	
	着床後死胚率 (%) ^a	7.9	8.6	6.5	9.0	
	早期吸収胚 ^a	1.0	1.3	1.0	1.3	
	後期吸収胚 ^a	0.2	0.1	0.0	0.0	
	生存胎児数	13.8	14.5	14.2	13.7	
	雄の割合 ^b (%)	51.3	52.9	46.7	51.7	
	生存胎児体重雌雄 (g) ^a	5.41	5.27	5.35	5.27	
	生存胎児体重雄 (g) ^a	5.54	5.36	5.46	5.40	
生存胎児体重雌 (g) ^a	5.26	5.18	5.23	5.14		

^a : Dunnett test または Dunn test ↓ ↑ : p<0.05、↓ ↓ : p<0.01

^b : χ^2 検定

— : 投与による変化なし

体重増加量および摂餌量は変動の目安として対照群を 100 としたときの数値、ただし、()内は 実測値。

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。

表 2 結果の概要 (胎児動物)

投与用量 (mg/kg/日)		0	15	50	150		
胎 児 動 物	外 表 検 査	検査胎児数	304	319	313	314	
		奇形	臍帯ヘルニア	0	1	0	0
			小眼球症 (片側)	0	1	0	0
	内 臓 検 査	検査胎児数	146(22)	154(22)	152(22)	152(23)	
		奇形	腎盂拡張(重度)、尿管蛇行/拡張	0	0	0	1
			変異	網膜皺壁 (両/片側)	3(1)	1	3(2)
		胸腺小型化		5(4)	5(5)	9(6)	7(6)
		尿管蛇行/拡張 (両/片側)		30(15)	30(13)	22(13)	20(10)
	骨 格 検 査	検査胎児数	158(22)	165(22)	161(22)	162(23)	
		奇形	胸部奇形 第10胸椎体二分骨化、 胸椎体軟骨分離	1	0	0	0
			変異	第14肋骨 (両/片側) 短小	3(3)	4(4)	7(5)
		骨化 遅延	頭頂骨不完全骨化	0	6*(2)	0	9**(4)
			舌骨核不完全骨化	0(0)	2(2)	1(1)	9**(4)
			第7頸椎体未骨化	6(2)	7(2)	4(4)	11(7)
			第5胸骨分節不完全骨化	17(10)	21(11)	8*(7)	24(12)
第13肋軟骨(片側)短小	0		0	0	2(2)		

Fisher 直接確率検定 * : p<0.05 ** : p<0.01

() 数字 : 母動物数

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

ラットを用いた催奇形性試験（補足試験）

（資料 No. 原体-21）

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2012 年

検体純度：

試験動物：Crl:CD(SD)Sprague-Dawley 系ラット、1 群交尾雌各 23 匹

体重 妊娠 0 日：230～278g、12～15 週齢

投与期間：妊娠 6～20 日（実験期間 2011 年 10 月 26 日～2011 年 12 月 1 日）

投与方法：検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、動物に 10mL/kg の容量で、0（対照群）、20 および 30 mg/kg/日の投与量を、妊娠 6 日目から 20 日目までの 15 日間毎日 1 回経口投与した。

交配および妊娠 0 日：

無処理の雌 1 匹を雄 1 匹と交配させた。交尾は交配の翌朝に採取した膣スミアの精子または膣栓で確認した。交尾の証拠が確認された日を妊娠 0 日とした。

投与用量設定の根拠：

観察・検査項目：

[親動物]

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

体重；妊娠 0、6、8、10、12、14、16、18 および 21 日に測定した。妊娠期間中における母動物の体重増加量から子宮重量を差し引いて、補正体重を計算した。

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

摂餌量；妊娠 1～6、6～8、8～10、10～12、12～14、14～16、16～18 および 18～21 日に測定した。

剖検および子宮内検査；妊娠 21 日の帝王切開時に剖検を実施し、妊娠動物については肝重量を測定した。その後、妊娠状態を確認し、子宮重量を測定した。

試験結果：概要を表 1 に示した。

[親動物に対する影響]

死亡：投与に関連する死亡は認められなかった。

20mg/kg 群で 1 匹が妊娠 20 日に死亡した。剖検において肺が暗赤色で、肺および気管に気泡が認められたことから、挿管ミスが示唆された。

一般症状：投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

体重：いずれの用量群においても対照群とほぼ同等であった。

摂餌量：いずれの用量群においても対照群とほぼ同等であった。

剖検および臓器重量：剖検では、いずれの用量群においても投与に関連する変化は認められなかった。肝重量でもいずれの用量群においても投与群とほぼ同等であった。

以上の結果から、最高用量の 30mg/kg 群まで、母動物に対する投与の影響は認められなかった。したがって、母動物に対する無毒性量は 30mg/kg/日と判断した。

表 1 結果の概要（親動物）

投与用量 (mg/kg/日)		0	20	30
親動物	交配動物数	23	23	23
	妊娠動物数	21	23	23
	死亡動物数	0	1	0
	流産	0	0	0
	一般症状		投与による影響は認められなかった	
	体重増加量*			
	摂餌量*			
	肝臓重量*			
剖検所見				

* : Dunnett test または Dunn test