

(10) 反復経口投与神経毒性

(資料№ 原体-15)

試験未実施

亜急性経口毒性試験で神経毒性に関連する観察項目を網羅しており、神経毒性を示す所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから試験は実施しなかった。

下記に、亜急性経口毒性試験での神経毒性に関連する観察内容の概要、及び、急性神経毒性に対する総合考察を記載する。

1. ラットの亜急性経口毒性試験（資料№ 原体-12）からの考察

ラットの亜急性経口毒性試験において、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

致死量以下の用量で「外観」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

②体位

致死量以下の用量で「体位」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

③姿勢

致死量以下の用量で「姿勢」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

④自律神経系機能

致死量以下の用量で「自律神経系機能」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑤歩行の異常

致死量以下の用量で「歩行の異常」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑥動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応

致死量以下の用量で「動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑦神経系

致死量以下の用量で「神経系」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

⑧異常行動

致死量以下の用量で「異常行動」に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(2) 機能検査項目

① 刺激に対する感覚運動反応

感覚運動反応に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

② 握力

握力に関して、特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(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

上記組織に神経毒性を示唆する所見は認められていない。

(4) その他の検査項目

① 脳重量

② 眼科学的検査

上記項目に神経毒性を示唆する所見は認められていない。

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下記の試験成績において、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試験（イヌ；1992年、資料№ 原体-16）

(2) 1年間反復経口投与毒性試験（イヌ；1994年、資料№ 原体-17）

(3) 1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験（ラット；1992年、資料№ 原体-18）

(4) 発がん性試験（マウス；1993年、資料№ 原体-19）

(5) 繁殖試験（ラット；1993年、資料№ 原体-20）

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、本農薬シラフルオフェンは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

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

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。

(11) 28日間遅発性神経毒性

13生産第3986号「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の除外について」(2) ⑬の規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

急性遅発性神経毒性試験の結果、明らかに遅発性神経毒性がないと認められたことから。

(資料No. 原体-16)

(12) 慢性毒性及び発癌性

(12)-1 イヌを用いた飼料混入投与による慢性毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度： %

試験動物：BEAK系ビーグル犬、1群雌雄各8匹、開始時7ヵ月齢

体重：雄11.3 kg(8.9-14.0)、雌10.6 kg(8.0-14.3)

試験期間：12ヵ月間(1990年6月7日-1991年6月20日)

投与方法：検体を320、1600、8000ppmの濃度で飼料に混入し、各群雌雄2匹ずつについては6ヵ月間投与後中間屠殺し、残りの動物は1年間随時摂取させた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び行動を毎日観察し、生死については1日2回観察した。

対照群を含めた各投与群において投与開始6ヵ月後までに散発的な下痢が認められ、その頻度には用量相関性がみられた。

8000ppm投与群の雄1例は健康状態が悪化し、投与開始後323日目に肝不全(黄疸)で死亡した。

投与終了時まで切迫屠殺した例はなかった。

8000ppm群では中間屠殺した動物のうち、雄1例に健康状態の悪化がみられ、また、雌1例には悪液質が観察された。さらに、投与終了時に屠殺した雌1例に健康状態の悪化が認められた。同群の他の動物には一般状態に変動が認められなかった。1600ppm群では、中間屠殺した雄2例に健康状態の悪化が認められ、また、投与終了時に屠殺した雄1例についても同様の状態が認められた。

同群の他の動物、320ppm群及び対照群の全例については、行動及び一般状態への影響は認められなかった。

体重変化；週1回の割合で体重測定を行った。

投与各群は対照群に比べ、体重増加量が減少し、体重は5週目以降統計学的に有意に低下した。しかし、用量または性に依存した差は認められなかった。

摂餌量；毎日一定量を給餌して、毎日給餌の2時間後に摂餌の状態について観察し、翌日の朝に残った量を測定した。

8000ppm群の雄2例及び雌1例は投与期間全体にわたってわずかな摂餌量の減少がみられた。他の投与群及び対照群の動物は試験期間中、与えられた飼料の全量を摂取した。

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。

検体摂取量；摂餌量及び体重から算出した1日当りの平均検体摂取量は、以下のとおりである。

投与量 (ppm)		320	1600	8000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	23.7	129.4	592.0
	雌	21.4	114.7	575.2

神経学的検査；屈筋、膝蓋、骨、肛門、皮膚、角膜、瞳孔、まばたきの各反射、視覚及び触覚による位置反応及び正向反射の検査を投与開始前、投与開始約6週後、3ヵ月後、6ヵ月後、9ヵ月後及び試験終了前に全群について行った。

これらすべての検査項目において、試験開始時と比較して変化は認められず、異常はなかった。

眼科学的検査、聴覚検査及び歯の検査；神経学的検査と同じ時期にそれぞれの検査を行った。

いずれの検査についても、各投与群には検体投与に起因した異常は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、約6週後、3ヵ月後、6ヵ月後、9ヵ月後及び試験終了前に全動物を対象として、投与後18-20 時間絶食状態で、前腕橈側皮静脈から採血した。採血後、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、白血球百分比、網状赤血球、ハイイツ小体、プロトロンビン時間について測定した。

またメトヘモグロビンは最終投与日についてのみ測定した。さらに、MCV、MCH及びMCHC について算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を表に示した。

左佳

投与量 (ppm)	320					1600					8000				
	6	13	26	39	52	6	13	26	39	52	6	13	26	39	52
検査時期(週)															
赤血球数		↓ 90	↓ 89				↓ 86	↓ 85	↓ 85	↓ 91	↓ 89	↓ 83	↓ 82	↓ 87	↓ 90
ヘモグロビン量		↓ 90	↓ 88				↓ 89	↓ 86	↓ 87		↓ 89	↓ 86	↓ 84	↓ 90	
ヘマトクリット値		↓ 89	↓ 89				↓ 87	↓ 85	↓ 85		↓ 91	↓ 83	↓ 83	↓ 90	
MCH												↑ 104			
MCHC							↑ 101	↑ 102			↓ 99	↑ 102	↑ 102		
網状赤血球数									↑ 367						
白血球数												↓ 84			
血小板数								↑ 126	↑ 126	↑ 132					

検定法：ANOVA

↑/↓：P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

此佳

投与量 (ppm)	320					1600					8000					
検査時期(週)	6	13	26	39	52	6	13	26	39	52	6	13	26	39	52	
赤血球数									↓ 96	↓ 95	↓ 97				↓ 95	↓ 95
ヘモグロビン量									↓ 97		↓ 96				↓ 95	
ヘマトクリット値									↓ 95		↓ 98				↓ 95	
MCH			↑ 104													
MCHC						↑ 101	↑ 102				↓ 99	↑ 100	↑ 103			
網状赤血球数									↑ 160							
白血球数				↓ 71						↓ 78		↓ 89				↓ 73
血小板数								↑ 110	↑ 126	↑ 127						

検定法：ANOVA

↑/↓：P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

軽度なヘモグロビンおよびヘマトクリット値の低下を伴う赤血球の減少が雄の全投与群、雌の1600ppm以上の投与群でみられた。8000および1600ppm群は回復傾向が見られることから、一過性であるが貧血の徴候を示すものと考えられた。320ppm群雄における出現は1個体によるもので単発的であったことから、検体投与による変化とは考えられなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の方法で、同一時期に採取した血液を用いて、ナトリウム、カリウム、無機リン、尿酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、クレアチニン、グルコース、尿素窒素、カルシウム、塩素、鉄、マグネシウム、GOT、GPT、ALP、LDH、γ-GT、コレステロール、トリグリセリド、総脂質、総タンパク、蛋白分画及びクレアチンキナーゼ(CK)について測定した。

統計学的に有意差の認められた項目を表に示した。

左佳

投与量 (ppm)	320					1600					8000				
	6	13	26	39	52	6	13	26	39	52	6	13	26	39	52
検査時期(週)	6	13	26	39	52	6	13	26	39	52	6	13	26	39	52
ナトリウム	↓ 97		↓ 96		↓ 99	↓ 96			↓ 97	↓ 99	↓ 99				↓ 98
カリウム	↓ 91					↓ 97					↓ 96				
カルシウム	↑ 105		↓ 95			↑ 103		↓ 96	↓ 97	↓ 97			↓ 94	↓ 95	↓ 94
鉄	↑ 126					↑ 136					↑ 137				
マグネシウム					↑ 107	↑ 114	↑ 112			↑ 111		↑ 107			↑ 111
塩素	↓ 91	↑ 103	↓ 97			↓ 92	↑ 104					↑ 107	↑ 103	↑ 102	
無機リン	↑ 108					↑ 108		↑ 115			↑ 102			↑ 122	
総ビリルビン		↓ 68	↑ 137				↓ 76	↑ 147				↓ 76	↑ 137		
グルコース	↓ 91		↓ 89			↓ 85	↓ 91	↓ 86			↓ 90		↓ 91		
尿酸	↓ 78		↓ 68			↓ 83		↓ 68			↓ 78		↓ 68		
クレアチニン	↓ 88					↓ 86		↓ 84	↓ 83	↓ 88	↓ 86	↓ 94		↓ 83	↓ 99
尿素窒素							↑ 126								
コレステロール															↑ 140
総脂質	↑ 118				↑ 127	↑ 117									↑ 139
総タンパク				↓ 97			↓ 92	↓ 93	↓ 90	↓ 93	↓ 94	↓ 94	↓ 93	↓ 90	↓ 93
GOT	↑ 111					↑ 133	↑ 217				↑ 144	↑ 167		↑ 589	
GPT														↑ 614	
γ-GT							↑ 114	↑ 150				↑ 122	↑ 133		
ALP						↑ 202	↑ 196	↑ 245		↑ 288	↑ 273	↑ 310	↑ 454	↑ 647	↑ 630
LDH	↑ 185					↑ 200								↑ 150	
CK		↓ 59					↓ 59					↓ 69			
アルブミン	↓ 92					↓ 90			↓ 94		↓ 99		↓ 84		
α1-グロブリン	↑ 163					↑ 137					↑ 133			↑ 123	↑ 137
α2-グロブリン	↑ 132		↑ 117			↑ 143	↑ 122	↑ 124	↑ 123		↑ 122		↑ 132		
β1-グロブリン													↑ 132		↑ 138
β2-グロブリン	↑ 111											↓ 79			↓ 64
β3-グロブリン		↓ 76				↑ 126									
γ-グロブリン			↑ 132										↑ 145		

検定法：ANOVA

↑/↓：P<0.05 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

総ビリルビンおよびγ-GTは報告書中の平均値が1桁で示されているため、個体別数値より2桁の平均値を求めて変動率計算を行った。

此作

投与量 (ppm)	320					1600					8000				
検査時期(週)	6	13	26	39	52	6	13	26	39	52	6	13	26	39	52
ナトリウム	↓ 97				↓ 98	↓ 96				↓ 99	↓ 97				↓ 99
カリウム	↓ 89	↑ 112				↓ 88	↑ 119	↑ 104			↓ 91	↑ 121	↑ 103		
カルシウム	↑ 107		↓ 92			↑ 104		↓ 94	↓ 96	↓ 96		↓ 96	↓ 91	↓ 94	↓ 94
鉄	↑ 147	↑ 127				↑ 146	↑ 141				↑ 168				
マグネシウム			↑ 110		↑ 109		↑ 111	↑ 114	↑ 110	↑ 106		↑ 108	↑ 115		↑ 106
塩素	↓ 93	↑ 111				↓ 93	↑ 114				↓ 93	↑ 110			
無機リン	↑ 109					↑ 112		↑ 115		↑ 126	↑ 117			↑ 117	↑ 127
総ビリルビン			↑ 114					↑ 119					↑ 104		
グルコース	↓ 89		↓ 90			↓ 85		↓ 87			↓ 86	↓ 88	↓ 88		
尿酸	↓ 89		↓ 78			↓ 89	↑ 132	↓ 83			↓ 83		↓ 83		
クレアチニン	↓ 95					↓ 89			↓ 80	↓ 80	↓ 82	↓ 82	↓ 70	↓ 68	↓ 75
尿素窒素							↑ 120								
コレステロール															↓ 64
総脂質	↑ 128					↑ 130									
総タンパク				↓ 96				↓ 96	↓ 96		↓ 90	↓ 88	↓ 91	↓ 88	↓ 88
GOT	↑ 133					↑ 133	↑ 150				↑ 122	↑ 133		↑ 360	
GPT														↑ 594	
γ-GT							↑ 117	↑ 140				↑ 115	↑ 160		
ALP						↑ 177	↑ 191			↑ 225	↑ 217	↑ 276	↑ 280		↑ 374
LDH	↑ 289					↑ 192				↑ 182			↑ 365	↑ 235	↑ 241
CK		↓ 78					↓ 95					↓ 75			
アルブミン	↓ 87					↓ 88			↓ 95		↓ 92				
α1-グロブリン	↑ 133					↑ 118					↑ 118			↑ 116	↑ 117
α2-グロブリン	↑ 133					↑ 142	↑ 110		↑ 111		↑ 121				
β1-グロブリン	↑ 126		↑ 127			↑ 137									↑ 144
β2-グロブリン	↑ 137											↓ 86			↓ 78
β3-グロブリン	↑ 134					↑ 126				↓ 74					

検定法：ANOVA

↑/↓：P<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

総ビリルビンおよびγ-GTは報告書中の平均値が1桁で示されているため、個体別数値より2桁の平均値を求めて変動率計算を行った。

8000および1600ppm群では、投与開始 6週後以降にGOT、GPT 及びALPの顕著な上昇が認められた。これらの変化は、組織学的な所見との関連が明らかではないが、肝に対する毒性が推察された。

320ppm群で認められた有意差は、用量及び投与期間との相関がみられないことから、投与によるものとは考えられなかった。

尿 検 査；血液学的検査と同一時期に採取した尿を用いて、外観、色調、pH、タンパク、グルコース、ヘモグロビン、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン、比重、沈渣及び尿量について検査した。

各投与群とも検体投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

臓 器 重 量；試験中の死亡例及び投与開始6ヵ月後あるいは試験終了後の全生存例を対象として剖検を行った後、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脳（延髄を除く）、下垂体、膵臓、精巣／卵巣、精巣上体／子宮、前立腺、甲状腺（副甲状腺を含め）、胸腺及び副腎の重量を測定した。統計学的に有意差の認められた臓器について表に示した。

性 別		雄						雌					
投与量 (ppm)		320		1600		8000		320		1600		8000	
検査時期(月)		6	12	6	12	6	12	6	12	6	12	6	12
体 重		90	↓ 90	68	↓ 82	81	↓ 90	78	↓ 89	74	↓ 77	61	↓ 84
心 臓	絶対		↓ 89		↓ 80		↓ 83		↓ 84		↓ 74		↓ 82
	相対												
肺	絶対		↓ 94		↓ 86		↓ 90		↓ 83		↓ 79		↓ 87
	相対												
肝 臓	絶対						↑ 126						↑ 112
	相対	↑ 113		↑ 127	↑ 132	↑ 138	↑ 140	↑ 121		↑ 114	↑ 126	↑ 144	↑ 131
腎 臓	絶対												
	相対			↑ 116		↑ 112				↑ 121	↑ 121	↑ 136	↑ 125
脾 臓	絶対	↓ 46		↓ 39	↓ 79	↓ 51		↓ 48		↓ 76	↓ 41	↓ 30	
	相対												
副 腎	絶対												
	相対			↑ 125		↑ 120				↑ 139	↑ 161	↑ 153	↑ 143
甲状腺	絶対												
	相対						↑ 130						↑ 131
脳	絶対								↓ 91		↓ 92		
	相対				↑ 119		↑ 118				↑ 119		↑ 113
下垂体	絶対												
	相対				↑ 110						↑ 133		
胸 腺	絶対			↓ 20		↓ 44				↓ 31		↓ 22	
	相対												
膵 臓	絶対												
	相対				↑ 115		↑ 111				↑ 122		↑ 122

検定法：ANOVA (中間屠殺群の体重は検定できなかった)。

↑/↓：P<0.05 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

肝臓の相対重量は中間屠殺では全投与群で増加がみられ、終了時屠殺では1600及び8000ppm 群で増加が認められた。また、8000ppm 群では肝臓の絶対重量も増加した。副腎の相対重量は、雌雄の1600ppm 群及び8000ppm群で中間屠殺例に増加が認められ、また、終了時屠殺例では雌のみ増加が認められたが、関連する病理組織学的所見がみられないことから、毒性学的な意味はないものと考えられた。他の臓器の重量にも変動が散見されたが、関連した所見が認められなかったことから、体重増加抑制を反映したもので、直接的な検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に全動物を剖検し、肉眼的病理検査を行った。

8000ppm 群において、途中死亡した雄1匹の肝臓は黄褐色を示し、表面は一部カリフラワー状構造を呈し、左葉に限界明瞭な隆起物が認められた。最終屠殺の雌1匹の肝臓は軽度肥大し、表面は顆粒状であった。

その他の変化は自然発生病変と考えられた。

病理組織学的検査；剖検時に以下の臓器を摘出し、病理組織標本を作製し組織学的検査を行った。

心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺（副甲状腺を含む）、膵臓、胸腺、下垂体、大脳皮質、脳幹、小脳（皮質及び髄質）、延髄、頸部／胸部／腰部の脊髄、骨髄（胸骨の中部）、大腿骨頭、眼球（視神経を含む）、膀胱、精巣／精巣上体、卵巣／子宮、前立腺、胃（胃底部及び幽門前部）、腸管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸）、骨格筋（腰腹筋）、横隔膜筋、胆嚢、扁桃腺、気管、食道、大動脈（胸部）、リンパ節（頸部及び腸骨）、坐骨神経、乳腺を含む皮膚、及び唾液腺（耳下腺及び下顎線）。

病理組織発生分布表を頁52～54に示す。

肝臓にみられた主な病変を下表に示す。

性 別		雄								雌							
		0		320		1600		8000		0		320		1600		8000	
投与群 (ppm)		6	12	6	12	6	12	6	12	6	12	6	12	6	12	6	12
肝 臓	好酸性細胞			1	1	2	1		1				3	1	3	2	2
	線維化								1								1
	結節性の再生								1								
	肝細胞壊死								1								
	胆管増殖								5								2
	結合組織形成								4						1		1

8000ppm 群の死亡した雄では肝に結節性の再生及び壊死を伴った線維化が認められた。同群の最終屠殺した雄4匹の肝に結合組織形成がみられ、又、胆管増殖が死亡例を含め5匹に認められた。

雌は8000ppm 群の1匹の肝に線維化及び結合組織形成、2匹に胆管増殖が認められた。これらの変化は投与に関連したものと考えられた。その他の臓器にみられた変化は自然発生病変と考えられた。

以上の結果、1600及び8000ppm 群では一過性の貧血、GOT、GPT 及び ALP の上昇がみられ、8000ppm 群では病理組織学的に肝臓に線維化及び結合組織の形成が認められた。

また、全投与群で体重増加抑制がみられ、6ヵ月の中間屠殺時の雌雄の肝重量は有意に増加したことから、本試験における無毒性量は320ppm(雄 23.7mg/kg/日、雌 21.4mg/kg/日)より僅かに低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。

病理組織病変発生分布表（中間屠殺）

検査 時期	性		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	320	1600	8000	0	320	1600	8000
	検査動物数		2	2	2	2	2	2	2	2
中 間 屠 殺 （ 6 カ 月 ）	肝 臓	好酸性細胞		1	2				1	2
	肺	異物反応による肉芽腫							1	
	胃	異物反応	2	2	2	2	2	2	2	2
		寄生性肉芽腫	1							
	空 腸	充血			1					
	脾 臓	鉄分の増加					1			
		髄質のうっ血	1				1			
	骨格筋	線維性の変性			2	1				2
		線維性の再生			2					2
	副 腎	束状帯の脂質量の減少			2					
		束状帯の脂質量の増加			2					1
		網状帯の萎縮			1					
		束状帯の萎縮			1	1				
		球状帯の肥厚			1	1				
	胸 腺	退縮	1		2	1	1	2	2	2
	精 巢	精子形成異常			2					
	精巢上体	乏精子症			2					
	前立腺	円形細胞の浸潤	1							
		分泌の減少			2	1				
	耳下腺	円形細胞の浸潤		1						
腺房の萎縮						2				
下顎腺	円形細胞の浸潤		1							
横隔膜	線維性の変性			2	1				2	
	線維性の再生			2					2	

病理組織病変発生分布表（最終屠殺-死亡動物含む）

検査時期	性	雄				雌				
		投与群 (ppm)	0	320	1600	8000	0	320	1600	8000
		検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6
最終屠殺 (12カ月)	心臓	脂肪性変性				1				
		肝臓	クッパー細胞ヘモジデリン沈着	4	1	1		1	4	4
	胆管増殖					5				2
	周縁部脂肪性変性					2			1	
	結合組織形成					4			1	1
	洞のうっ血	3		5	4	2	2	2	3	1
	線維性鉄症					1				1
	肝細胞壊死					1				
	結節性の再生					1				
	線維化					1				1
	好酸性細胞			1	1	1		3	3	2
	腎臓	赤血球浸潤/腎盂								1
		赤血球浸潤/皮質		1		2				1
		脂肪性変性				1				
	肺	肺胞の浸潤		1						
		限局性気管支炎						1		
	胃	異物反応	6	6	6	6	6	6	6	6
		嚢胞の形成								1
		浮腫				1				
	盲腸	出血					1			
	脳幹	小グリア細胞反応		2	1		2	1		1
	脊髄/腰部	石灰結石	3	2			4	1		
	膵臓	間質の肥厚				1				
	脾臓	動脈炎				1				1
		鉄分の増加	3		2	2			2	
		血腫		1						
		髄質のうっ血	4	2	4	4	4			3
	骨格筋	線維性の変性							1	1
		線維性の再生							2	2
	下垂体	洞の拡張								1
		コロイド嚢胞							1	
	副腎	束状帯の脂質量の増加		2	1	1		1		1
結節性の過形成			1		1		1			
球状帯の脂質量の増加				1	2				2	
網状帯の萎縮		1			1		1	1		
束状帯の萎縮			1	1	2		1	1	1	
球状帯の肥厚				1	2		1	1	1	
甲状腺	限局性過形成		1							
	濾胞の化生		2							
	濾胞の嚢胞		1							

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

病理組織病変発生分布表（最終屠殺-死亡動物含む）

検査 時期	性		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	320	1600	8000	0	320	1600	8000	
	検査動物数		6	6	6	6	6	6	6	6	
最 終 屠 殺 （ 12 カ 月 ）	胸 腺	退縮	4	3	4	6	2	3	5	4	
	膀 胱	上皮細胞の扁平				1					
		混合性細胞浸潤								1	
	精 巢	精細管上皮萎縮	1	5	2	3					
		精子形成異常		1		1					
	精巢上体	細管の萎縮			1						
		リンパ球浸潤				1					
		乏精子症		1		2					
	前立腺	嚢胞の形成	1	1							
		円形細胞の浸潤		1		1					
		分泌の減少			1	1					
	皮 膚	真皮の凝結					1				
	耳下腺	円形細胞の浸潤		1		1		2	2		1
		分泌滞留					1				
		腺房の萎縮		1		2	2	1		1	
下顎腺	円形細胞の浸潤		3	2		1	2	3	1		
頸部リンパ節	リンパ球過形成		1								
横隔膜	線維性の変性							1	1		
	線維性の再生		1					1	1		

(資料No. 原体-17)

(12)-2 イヌを用いた混餌投与による慢性毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度： %

試験動物：BEAK系ビーグル犬、1群雌雄各6匹、開始時7ヵ月齢

体重：雄11.7 kg(9.1-14.3)、雌10.8 kg(7.2-13.6)

試験期間：12ヵ月間(1992年3月23日-1993年3月28日~4月6日)

投与方法：検体を60、160、1600ppmの濃度で飼料に混入し、自由摂取させた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；中毒症状及び生死を1日2回観察した。

1600ppm群の雌2匹(275及び276日目)及び60ppm群の雌1匹(346日目)は一般状態が悪く切迫屠殺した。その他に死亡例はなかった。

対照群の雄1匹は体重低下により、226日目に試験から除外した。

上記以外の雌の1600ppm群では一般状態に影響はほとんどみられなかった。雌の160及び60ppm群及び雄の全群では一般状態に影響は認められなかった。

体重変化；毎週体重を測定した。

1600ppm群の雌に体重増加抑制が全期間中みられた。160及び60ppm群の雌及び雄の投与群は対照群と同等であった。

摂餌量；毎日測定した。

全群とも変化はみられなかった。

検体摂取量；摂餌量及び体重から算出した1日当りの平均検体摂取量(mg/kg/日)は、以下のとおりである。

投与量 (ppm)	60	160	1600
雄	4.7	11.8	124.6
雌	4.5	11.0	119.0

神経学的検査；屈筋、膝蓋、肛門、皮膚、角膜、瞳孔、まばたきの各反射、視覚及び触覚による位置反応及び正向反射の検査を投与開始前、投与開始後 7、14、27、40及び53週目に全群について行った。

すべての検査項目において、投与開始前と比較して変化は認められなかった。

眼科学的検査、聴覚検査及び歯の検査；神経学的検査と同時期に各検査を行った。

いずれの検査についても投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；全動物を対象として、投与開始前、投与開始後7、14、27、40及び53週目に18～20時間絶食した後、前腕橈側皮静脈から採血し以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット、白血球数、血小板、白血球百分率、網状赤血球、ハイツツ小体、プロトロンビン時間、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)。

メトヘモグロビンは53週目のみ。

対照群と比較し、有意差のみられた項目を表に示す。

性	投与群 (ppm)	60					160					1600				
	検査時期	7	14	27	40	53	7	14	27	40	53	7	14	27	40	53
雄	血小板					↓ 95						↑ 108	↓ 95		↑ 115	↑ 110
	白血球												↓ 92			↓ 92
雌	赤血球											↓ 87	↓ 84	↓ 85	↓ 85	
	ヘモグロビン											↓ 87	↓ 84	↓ 87	↓ 87	
	ヘマトクリット											↓ 87	↓ 85	↓ 85	↓ 87	
	網状赤血球														↑ 315	
	血小板				↑ 101					↑ 106		↑ 105	↑ 115	↑ 126	↑ 127	↑ 127
	プロトロンビン時間											↑ 155	↑ 160	↑ 162		↑ 167
	白血球											↑ 119			↑ 166	

↑ ↓ : P < 0.05 (t-検定)

数値は対照群に対するパーセント

1600ppm群の雌で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの軽度減少がみられ、雄では有意ではなかったが減少の傾向が見られた。また同群の雌雄に血小板の増加、雌にプロトロンビン時間の増加がみられた。

その他にみられた有意差は毒性学的に有意な変化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。

血液生化学的検査；血液学的検査と同一の方法で、同一時期に採血した血液を用いて以下の項目について検査した。

ナトリウム、カリウム、無機リン、尿酸、総ビリルビン、直接ビリルビン、クレアチニン、グルコース、尿素窒素、カルシウム、塩素、鉄、マグネシウム、GOT、GPT、コレステロール、トリグリセリド、総脂質、総タンパク、蛋白分画、クレアチンキナーゼ（CK）、アルカリホスファターゼ（ALP）、乳酸脱水素酵素（LDH）、 γ -GT。

また、雄では血清テストステロンを測定した。

対照群と比較し、有意差のみられた項目を下表に示す。

性	雄														
	60					160					1600				
投与量 (ppm)	6	14	27	40	53	6	14	27	40	53	6	14	27	40	53
カルシウム											↓ 99				↓ 97
尿酸												↓ 97			
クレアチニン														↓ 90	
コレステロール						↑ 156					↑ 146	↑ 152			
トリグリセリド						↑ 127					↑ 122				↑ 138
総脂質		↑ 134				↑ 126	↑ 151				↑ 128	↑ 167			
蛋白														↓ 98	
GOT											↓ 75				
GPT											↓ 79				
ALP											↑ 192	↑ 222		↑ 240	↑ 304
LDH						↓ 24					↓ 52	↓ 63			↑ 287

↑↓：P<0.05 (t-検定)

数値は対照群に対するパーセント

本資料に記載された情報に係る権利及び内容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	雌																					
	60					160					1600											
投与量 (ppm)	60					160					1600											
検査時期	6	14	27	40	53	6	14	27	40	53	6	14	27	40	53							
ナトリウム														↓	99							
カリウム											↓	95										
鉄												↑	141									
マグネシウム													↓	89	↓	66						
カルシウム													↓	96	↓	95						
尿酸		↓	93				↓	89				↑	110	↓	96		↑	105				
グルコース												↓	99	↓	98							
クレアチニン												↓	88		↓	83	↓	74				
コレステロール							↑	131				↑	131	↑	134		↑	119				
トリグリセリド				↑	131					↑	162		↑	131			↑	123	↑	141		
総脂質							↑	121	↑	132			↑	129	↑	135						
蛋白												↑	102				↓	89				
γ-GT												↑	133	↑	150	↑	133	↑	133	↑	133	
ALP										↑	124	↑	153	↑	176	↑	197	↑	288	↑	265	
LDH												↓	88	↓	46							
CK		↓	58				↓	86	↓	63		↓	92	↓	79	↓	41	↓	63		↓	80

↑ ↓ : P < 0.05 (t-検定)

数値は対照群に対するパーセント

1600ppm群の雌雄にALPの増加がみられた。その他にみられた有意差は、投与に関連した影響とは考えられなかった。

尿検査：投与開始前、投与開始後 7、14、27、40及び53週目に全動物から採尿し、以下の項目を検査した。

色調、pH、蛋白、グルコース、ヘモグロビン、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン、比重、沈渣、尿量及び尿中コルチゾル。

投与に関連した影響はみられなかった。

臓器重量：切迫屠殺及び試験終了後の全動物を屠殺し、以下の重量を測定した。

心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、脳、下垂体、膵臓、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、甲状腺(副甲状腺含む)、胸腺及び副腎。

対照群と比較し有意差のみられた臓器を次表に示す。

性		雄			雌		
投与群(ppm)		60	160	1600	60	160	1600
体 重		100	105	97	99	108	96
心 臓	絶 対						↓ 80.2
	相 対					↓ 91.3	↓ 82.9
脾 臓	絶 対			↓ 54.7			
	相 対			↓ 57.8			
肝 臓	相 対						↑ 115.1
腎 臓	相 対						↑ 115.6
肺	相 対				↑ 108.9	↑ 114.7	↑ 116.1
脳	絶 対						↑ 110.9
甲状腺	相 対			↑ 123.5			↑ 140.9
前立腺	絶 対			↓ 57.3			
	相 対			↓ 59.6			

↓ : P < 0.05 (t-検定)

数値は対照群に対するパーセント

雌雄とも投与に関連した影響は認められなかった。

1600ppm群雄の脾臓および前立腺の重量低下は、ともに対照群の個体差が大きく、1600ppm群各動物の重量は対照群動物の変動範囲内にほぼ入っていたことから、投与による変化とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を剖検し、肉眼的病理検査を行った。

切迫屠殺した1600ppm群の雌2匹に筋肉の蒼白化が認められた。その他に認められた変化は、自然発生病変と考えられた。

病理組織学的検査；剖検時に以下の臓器を摘出し、病理組織標本を作製して組織学的検査を行った。

心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、甲状腺（副甲状腺含む）、膵臓、胸腺、下垂体、脳、延髄、脊髄（頸部、胸部、腰部）、骨髓、大腿骨頭、眼球（視神経を含む）、膀胱、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、前立腺、胃（胃底部及び幽門前部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、骨格筋、横隔膜筋、胆嚢、扁桃腺、気管、食道、大動脈（胸部）、リンパ節、坐骨神経、乳腺、皮膚及び唾液腺（耳下および顎下）。

1600ppmの最高投与群を含む全投与群にみられた病変は、投与に関連した変化ではなく自然発生病変と考えられた。

以上の結果、1600ppm群の雌に体重増加抑制、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、プロトロンビン時間の増加、雌雄に血小板の増加、血液生化学検査では同群雌雄にALPの増加がみられたことから、無毒性量は160ppm（雄11.840mg/kg/日、雌11.008mg/kg/日）と判断された。

病理組織病変の発生分布表

性		雄				雌							
投与量 (ppm)		0	60	160	1600	0	60	160	8000				
検査動物数		5	6	6	6	6	5	6	4				
腎 臓	円形細胞浸潤		1			1	4		1				
	結石	1											
	尿細管萎縮		1				3						
	慢性間質性腎炎				2								
肝 臓	うっ血	2		5	1	2	1	1					
	脂質蓄積				1								
	クッパー細胞巢	1	1			2	2	2	1				
	単一細胞の壊死		1										
	門脈周囲円形細胞浸潤			1		1	1						
脾 臓	うっ血	3	3	5	3	2	2	4	1				
	リンパ球欠乏	1											
延 髄	囲管細胞浸潤			1									
精 巢	精細管萎縮	4	1	3	1	/							
	無精子症				1								
	萎縮				1								
	精子形成抑制			1									
精巣上体	無精子症		1	1	1								
	精子肉芽腫		2	1									
	間質炎症			1									
前立腺	間質の円形細胞浸潤	1			1					/			
卵 巢	封入性のう胞												
	黄体のう胞											1	
耳下腺	小葉萎縮			1									
	唾液腺炎			1									
胸 腺	リンパ球の欠乏		1				1						
	嚢溝性のう胞		1	1					1				
膵 臓	外分泌腺機能低下						1						
胃	円形細胞の凝集	1											
	壊死/出血						1						
	落屑							1					
結 腸	円形細胞の凝集					1							
食 道	粘膜下組織の円形細胞巢						1	2					
甲状腺	円形細胞巢	1											
	C-細胞叢							1					
	後嚢嚢胞				1								
上皮小体	後嚢嚢胞				1	1							
	過形成				1								
骨格筋	筋線維萎縮			1			1						

(資料No. 原体-18)

(12)-3 ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発癌性併合試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: %

試験動物: SD系Cr1:CD(SD)BRラット、開始時6週齢、平均体重: 雄214g、雌152g

慢性毒性群:

中間屠殺群 1群雌雄各20匹(第1衛星群) 52週間投与

最終屠殺群 1群雌雄各20匹(第2衛星群) 104週間投与

発癌群: 1群雌雄各50匹 104週間投与

試験期間: 投与期間 104週間(1989年8月14日-1991年8月27日)

投与方法: 検体を0、400、2000、10000及び20000ppmの濃度で飼料に混入し、自由摂取させた。検体を混入した飼料は週1回の割合で調製した。対照群には検体を含まない飼料を与えた。

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び行動について少なくとも1日1回、生死については1日2回毎日観察した。

投与開始後52週目までは、一般状態に対照群との差異は認められなかった。

その後、20000及び10000ppm群の雄に円背位、瘦削、鼻孔からの着色液の分泌及び軟便が高頻度でみられた。

以下に最終屠殺時における死亡率(%)を示す。

投与群(ppm)	0	400	2000	10000	20000
雄	49	40	44	46	39
雌	40	46	39	39	34

試験期間中の死亡例の出現頻度は対照群と投与群との間に差異が認められなかった。

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

腫瘍の検査；投与開始後6カ月目から2週間毎に、触知可能な腫瘍の有無及びその発育について観察した。

全投与期間を通じて腫瘍の発現頻度、発生時期、発生部位、大きさ並びに同一個体における複数の腫瘍発生について投与との関連は認められなかった。

体重変化；投与開始以降13週間は週1回、それ以降は4週毎に体重を測定した。

20000及び10000ppm群の雌雄に体重増加抑制が認められた。これは、同群で認められた摂餌量の低下に関連したものと考えられた。

2000及び400ppm群では影響は認められなかった。

摂餌量；投与開始以降13週間は週1回、それ以降は4週毎に測定した。

20000及び10000ppm群の雌雄に投与期間を通じて軽度な減少が認められた。

摂餌効率は対照群を含む全群で同様であった。

検体摂取量；摂餌量及び投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量(mg/kg/日)は、以下のとおりである：

投与群(ppm)	400	2000	10000	20000
雄	20	101	500	1022
雌	26	130	661	1335

血液学的検査；慢性毒性群を対象に、投与開始後26、52週は第1及び第2衛星群雌雄各10匹から、78及び104週目は第2衛星群の雌雄各10匹の眼窩静脈叢より採血し、赤血球数、ヘモグロビン量、白血球数、白血球分画、血小板数、プロトロンビン時間(PT)、活性部分トロンボプラスチン時間(APTT)、平均赤血球容積(MCV)、赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球血色素量(MCH)について測定した。発癌群の対照群、20000ppm群から雌雄各10匹及び採血可能な途中屠殺動物について尾静脈から採血し、投与開始後26、52、78及び104週に白血球分画測定用の血液塗抹標本を作製した。

対照群と比較して統計的に有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄															
	400				2000				10000				20000			
投与量(ppm)																
検査時期	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
ヘモグロビン量													↓ 96			
MCHC									↓ 97				↓ 97			
血小板数					↓ 91											
PT									↑ 104				↑ 104	↑ 104		
APTT									↑ 116				↑ 119		↑ 117	

↑ ↓ : P < 0.05 (Dunnettのt検定、Mann-whitneyの検定)

↑ ↓ : P < 0.01 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

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

性	雌															
	400				2000				10000				20000			
投与量 (ppm)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
検査時期	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
白血球数	↑125				↑132								↑151			
ヘマトクリット量									↓95							
M C V				↑106						↓97						
M C H									↓96	↓96	↓96		↓97	↓97	↓96	
M C H C								↓94	↓97	↓97	↓96	↓93	↓98	↓98	↓96	↓93
血小板数						↑114			↑112	↑119			↑112	↑125		
P T									↓93		↓92	↓93	↓93	↓90	↓88	
A P T T												↑125				

↑↓ : P<0.05 (Dunnettのt検定、Mann-whitneyの検定)

↑↓ : P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

これらの変動はいずれも極く軽度であるか、あるいは一貫性がないことから、投与との関連性はないものと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査と同様にして、また同一時期に採血した血液を用いて、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、コレステロール、トリグリセリド、ALP、GOT、GPT、 γ -GT、LDH 及びタンパク分画を測定した。

対照群と比較して統計的に有意差のみられた項目を下表(雄)及び次表(雌)に示す。

性	雄															
	400				2000				10000				20000			
投与量 (ppm)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
検査時期 (週)	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
ナトリウム		↓ 98				↓ 98				↓ 98				↓ 99	↑ 102	↑ 102
カリウム	↑ 106			↑ 123				↑ 119				↑ 122		↓ 94	↑ 113	↑ 117
塩素		↓ 97		↑ 103		↓ 98				↓ 98	↑ 103	↑ 105		↓ 98	↑ 103	↑ 105
カルシウム		↓ 97								↓ 96				↓ 94		
無機リン						↑ 114				↑ 129				↑ 128		↑ 128
グルコース		↓ 86				↓ 89				↓ 80				↓ 83		
総ビリルビン*							↓ 68				↓ 68	↓ 65			↓ 68	↓ 65
A/G比					↓ 80	↓ 79			↓ 73				↓ 75			
トリグリセリド										↓ 54			↓ 60	↓ 47	↓ 48	
GPT										↓ 60				↓ 67		↓ 48
γ-GT*													↑ 567			↑ 1000
LDH		↑ 206								↑ 177						
アルブミン (%)					↓ 91	↓ 91			↓ 89				↓ 90	↓ 91		
α1-グロブリン (%)									↑ 149				↑ 146		↓ 52	
α2-グロブリン (%)		↑ 127												↑ 124		
β-グロブリン (%)									↑ 110				↑ 111	↑ 116		
γ-グロブリン (%)		↑ 119			↑ 116	↑ 119										
アルブミン(g/L)					↓ 92	↓ 91			↓ 91				↓ 90	↓ 90	↑ 116	
α1-グロブリン(g/L)									↑ 152				↑ 145		↓ 55	
α2-グロブリン(g/L)		↑ 128														
β-グロブリン(g/L)									↑ 113				↑ 111	↑ 114		
γ-グロブリン(g/L)					↑ 117	↑ 120										

↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01 (Dunnettのt検定、Mann-whitney の検定)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

* 総ビリルビンおよび γ-GT は個別別数値より求めた。

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

性	雌															
	400				2000				10000				20000			
	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104	26	52	78	104
検査時期 (週)																
ナトリウム				↑102											↓ 99	
塩素											↓ 97				↓ 97	
カルシウム		↑103											↓ 95			↓ 94
無機リン					↑ 117	↑ 118			↑ 129	↑ 137			↑ 132	↑ 139	↑ 134	
グルコース					↓ 87	↓ 89			↓ 87	↓ 87			↓ 83	↓ 90		
クレアチニン	↓ 92								↓ 92		↓ 85		↓ 88			
総ビリルビン*		↓ 68	↓ 73			↓ 35	↓ 62			↓ 30	↓ 50			↓ 40	↓ 62	
総タンパク						↑ 106			↑ 106	↑ 110				↑ 107		
A/G比					↓ 78	↓ 83			↓ 77	↓ 70			↓ 72	↓ 82	↓ 85	
コレステロール									↑ 127	↑ 145		↑ 142		↑ 148	↑ 155	
トリグリセリド									↓ 65	↓ 49	↓ 48			↓ 56	↓ 52	
GOT	↓ 64								↑ 67		↓ 63		↓ 61	↓ 61		
GPT					↓ 54					↓ 65			↓ 38	↓ 50		
γ-GT*													↑ 208	↑ 241		↑ 1000
LDH	↓ 54								↓ 50				↓ 65			
アルブミン (%)					↓ 92	↓ 93			↓ 92	↓ 87			↓ 89	↓ 93	↓ 95	
α1-グロブリン (%)					↑ 175	↑ 157			↑ 190	↑ 189	↑ 129		↑ 158	↑ 142	↑ 126	
α2-グロブリン (%)													↑ 126			
β-グロブリン (%)									↑ 116	↑ 114	↑ 116		↑ 123	↑ 112	↑ 118	
γ-グロブリン (%)								↑ 135								
アルブミン (g/l)													↓ 89			
α1-グロブリン (g/l)					↑ 179	↑ 167			↑ 203	↑ 212	↑ 136		↑ 158	↑ 155	↑ 129	
α2-グロブリン (g/l)		↑ 122				↑ 117				↑ 117			↑ 124	↑ 122		
β-グロブリン (g/l)							↑ 116		↑ 125	↑ 125	↑ 123		↑ 124	↑ 120	↑ 123	

↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01 (Dunnettのt検定、Mann-whitney の検定)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

* 総ビリルビンおよび γ-GT は個体別数値より求めた。

20000ppm群及び10000ppm群の雌雄にトリグリセリド値の低下が認められ、またコレステロール値の上昇が両群の雌に認められた。これらの所見は投与に関連したものと考えられた。その他に散見された有意差に毒性的な意義は認められなかった。

尿 検 査；血液生化学的検査と同一時期に同一の動物を用いて18時間絶食した状態での蓄尿を用いて尿検査を行った。

尿量、pH値、比重、タンパク、グルコース、ケトン体、ビリルビン、窒素、血液、ウロビリノーゲン、沈渣、外観について検査した。

各投与群とも投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

臓器重量；投与後52週目は第1衛星群の各群雌雄各10匹、最終屠殺時は慢性毒性（第2衛星群）の各群雌雄各10匹並びに発癌群の生存動物の脳、肝臓、腎臓、副腎、卵巣、精巣、脾臓、心臓、下垂体及び副甲状腺を含む甲状腺を測定した。対照群と比較し、有意差のみられた臓器を下表に示す。

性	雄								
	2000			10000			20000		
投与量 (ppm)									
検査時期 (週)	52	104(1)	104(2)	52	104(1)	104(2)	52	104(1)	104(2)
体 重	93	96	89	90	91	↓ 86	↓ 87	↓ 79	↓ 80
心 臓	絶対		↓ 87			↓ 86		↓ 74	↓ 83
	相対								
脳	絶対								
	相対						↑ 113	↑ 128	↑ 122
肝 臓	絶対								
	相対				↑ 121	↑ 119	↑ 124	↑ 130	↑ 133
副 腎	絶対	↓ 59							
	相対	↓ 63							
腎 臓	絶対								
	相対						↑ 113		↑ 115
精 巢	絶対			↓ 60	↓ 36	↓ 40	↓ 47	↓ 30	↓ 34
	相対			↓ 66	↓ 40	↓ 46	↓ 53	↓ 37	↓ 42
甲状腺	絶対								
	相対								↑ 114

↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01 (Dunnettの検定またはDunnの検定)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

104(1) : 慢性毒性群 (第2衛星群)

104(2) : 発癌群

性		雌								
投与量 (ppm)		2000			10000			20000		
検査時期 (週)		52	104(1)	104(2)	52	104(1)	104(2)	52	104(1)	104(2)
体 重		93	98	95	↓ 79	↓ 80	↓ 84	↓ 84	↓ 78	↓ 83
心 臓	絶対									
	相対				↑ 112					
脳	絶対									
	相対				↑ 127	↑ 131	↑ 119	↑ 121	↑ 129	↑ 122
肝 臓	絶対				↑ 117			↑ 124		↑ 119
	相対	↑ 124		↑ 118	↑ 148	↑ 144	↑ 128	↑ 147	↑ 140	↑ 142
副 腎	絶対									
	相対				↑ 135			↑ 141		
脾 臓	絶対				↓ 74		↓ 73	↓ 77		↑ 101
	相対									
腎 臓	絶対									
	相対				↑ 119		↑ 116	↑ 114		↑ 113
甲状腺	絶対									
	相対							↑ 113		

↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01 (Dunnettの検定またはDunnの検定)

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

104(1) : 慢性毒性群

104(2) : 発癌群

投与52週の間屠殺動物及び最終屠殺動物において2000ppm群の雌、10000及び20000ppm群の雌雄に肝臓重量あるいは相対重量の増加が認められた。また、10000及び20000ppm群の雄で精巣重量及び相対重量の減少が認められた。20000ppm群雌雄および10000ppm群雌において脳の相対重量が増加したが、これらの変化は病理組織学的変化も認められないことから、体重増加抑制を反映したものと考えられた。

肉眼的病理検査；慢性毒性及び発癌群の全動物について剖検を行った。

投与52週及び最終屠殺群の2000ppm以上の群で精巣及び精巣上体の萎縮、精巣の軟化が認められた。その他に投与に関連した影響は認められなかった。

病理組織学的検査；肝臓、腎臓、肺、精巣及び精巣上体は53週及び104週の投与終了時に全投与群の全動物について病理組織学的に検査した。

上記の5臓器を除いて53週と104週の投与終了時に、対照群及び20000ppm群では死亡・切迫屠殺を含む全動物、400、2000及び10000ppm群では死亡・切迫屠殺動物について以下の臓器について病理組織学的に検査した。

大動脈、脳、心臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大腿骨並びに関節、乳腺、下顎腺、舌下腺、下垂体、脊髄(頸部、胸部、腰部)、骨格筋、坐骨神経、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、食道、卵巣、子宮、膣、膵臓、皮膚、前立腺、脾臓、舌、胸骨、副腎、骨髄、精囊、胸腺、甲状腺、副甲状腺、膀胱、気管、眼及び肉眼的病変部ならびに異常組織。

病理組織学的所見の発生率の群間の差はFisherの直接法で検定した。

また、腫瘍性病変の発生率についてはPetoらによる傾向検定も行った。

非腫瘍性病変：

主な非腫瘍性病変の発生率を以下に示す。

中間屠殺（慢性毒性群）： 70頁

最終屠殺（慢性毒性群＋発癌群）： 71頁～ 72頁

全動物： 73頁～ 74頁

最終屠殺時に投与に関連あると考えられる肝臓、肺及び精巣、精巣上体に認められた病変を下表に示す。

性		雄					雌				
		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000
投与群 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000
動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大			18**	31**	27**			38**	59**	50**
	肺	泡沫マクロファージ	5	4	6	11	10	10	4	17	37**
精巣	精細管変性	5	4	23**	63**	67**					
	精子形成阻害	6	5	23**	63**	67**					
精巣上体	精子減少	6	5	23**	63**	67**					
	上皮細胞の萎縮			4	31**	26**					
	管の萎縮			7	14**	13**					

* : P < 0.05 ** : P < 0.01 Fisherの検定

2000、10000及び20000ppm群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、これは異物代謝の亢進に伴う適応反応と考えられた。10000及び20000ppm群雌に限局性好酸性細胞(それぞれ59%、54%)が認められたが、本系統ラットにおける当研究所の背景データの範囲内()であった。対照群も含め、雌雄に肺胞の泡沫マクロファージが認められ、雌では10000及び20000ppm群に有意差がみられた。

20000、10000及び2000ppm群の雄で精巣及び精巣上体に精細管の変性、精子減少などが認められた。

400ppm群にみられた病変は対照群と同等であった。またその他の所見は本系統のラットに認められる病変で自然発生的なものと考えられた。

腫瘍性病変：

腫瘍性病変の発生率を以下に示す。

中間屠殺（慢性毒性群）	：	75頁
最終屠殺（慢性毒性群＋発癌群）	：	76頁～78頁
全動物	：	79頁～81頁

腫瘍発生の総括を下表に示した。

性	雄					雌					
	投与群 (ppm)	0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000
検査動物数		90	90	90	90	90	90	90	90	90	90
腫瘍数	良 性	64	37	46	41	48	120	97	108	92	90
	悪 性	17	12	9	10	13	15	8	7	9	13
腫瘍総数		81	49	55	51	61	135	105	115	101	103
腫瘍発生動物数		57	37	41	41	50	66	63	68	59	59

各投与群で認められた腫瘍性病変の発生頻度は対照群とほぼ同等であり、投与に関連した腫瘍の発生増加は認められなかった。

以上の結果、10000ppm以上の群では一般状態の変化、体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、血液生化学的検査でトリグリセリドの低下、コレステロールの上昇がみられた。また、20000及び10000ppm群の雌雄、2000ppm群の雌に肝重量の増加、雄で精巣重量の減少がみられ、病理組織学的に肝臓及び精巣の変化が2000ppm群より認められたことから、無毒性量は400ppm（雄 20mg/kg/日、雌 26mg/kg/日）であった。

20000ppm群の投与量においても発癌性を示さなかった。

主な非腫瘍性病変の発生率

中間屠殺（慢性毒性群/第1衛星群）

— ラット —

臓器	所見	性別		雄					雌										
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000						
動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20						
心臓	検査動物数	20	1	—	—	20	20	—	—	1	19								
	心筋症	9	1	—	—	3	2	—	—										
肝臓	検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20						
	び慢性肝細胞肥大				8**	8**				1	1								
	小葉中心性肝細胞肥大				5*	4**				10**	16**								
肺	検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	19						
	泡沫マクロファージ	7	3	1	3	4		2	4	12**	8**								
下垂体	検査動物数	20	1	—	1	20	19	2	3	—	—	—	20						
	好酸性細胞増殖	6		—		2	2	2	1	—	—	—	1						
精巣	検査動物数	20	20	20	20	20	/												
	精細管変性		2	2	18**	19**													
	精子形成の阻害			3	17**	19**													
	間質性水腫			3	17**	15**													
精巣上体	検査動物数	20	20	20	20	20													
	精子減少			4	20**	19**													
	管の萎縮			2	2	3													
腸間膜	検査動物数	20	1	—	—	20							19	—	1	3	20		
リンパ節	組織球増加症	18	1	—	—	12							16	—	1	1	12		
下顎	検査動物数	20	3	—	—	20							20	—	—	1	20		
	リンパ節	形質細胞増加症	20	3	—	—	19	19	—	—	1	20							

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

—：検査せず

主な非腫瘍性病変の発生率

最終屠殺（慢性毒性群/第2衛星群+発癌群）

— ラット —

臓器	所見	性別		雄					雌				
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000
動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
心臓	検査動物数	70	28	30	32	70	70	32	28	28	70		
	心筋症	8	2	7	1	4	5			1	6		
	心筋変性・線維症	35	14	9	2	24	22		2	2	4		
肝臓	検査動物数	70	70	67	70	69	70	69	69	69	66		
	小葉中心性肝細胞肥大			18**	31**	27**			38**	59**	50**		
	胆管増殖	7	6	12	10	12	15	5	3	8	17		
	限局性好酸性細胞	19	26	23	25	22	25	21	20	39*	38*		
	空胞細胞	3		2		2	4	2			1		
	結節性過形成	6	4	4	4	6	16		2	12	20		
	嚢胞	13	12	18	13	21	1		2	1	5		
	胆管嚢胞	7	3	2	4	11	3	1	2	2	10		
	多中心性肝細胞壊死	5	3	4	2	7	6	2	4	5	6		
	限局性肝細胞壊死	3				1	2		2		1		
	腎臓	検査動物数	68	69	69	70	69	69	69	69	68	63	
慢性間質性腎症		16	21	18	11	16	4	10	17**	10	10		
糸球体腎症		18	9	6	11	16	5	6	7	8	7		
肺	検査動物数	69	70	70	70	70	70	70	70	70	70		
	泡沫マクロファージ	5	4	6	11	10	10	4	17	37**	45**		
前胃	検査動物数	16	12	16	18	18	10	10	10	11	7		
	上皮細胞過形成	10	7	9	13	11	8	8	9	3	5		
脳	検査動物数	70	28	31	31	70	69	32	27	26	70		
	空胞	22	1	1	1	11	20	2	3	3	9		
	下垂体腫瘍による圧迫	14	10	15*	12	18	31	18	18	7	16		
脾臓	検査動物数	69	34	31	31	70	70	37	29	29	67		
	リンパ細網細胞過形成	3	6	5	1	4	11	10	3	7	4		
胸骨	検査動物数	69	28	31	31	70	70	32	27	26	69		
	骨髄細胞過形成	21	7	8	8	12	13	8	3	4	5		
大腿骨 (骨髄を含む)	検査動物数	70	28	30	31	70	69	31	27	27	67		
	骨髄細胞過形成	9	7	6	9	13	11	9	4	3	6		
副腎	検査動物数	70	55	49	44	70	70	63	61	61	69		
	セロイド変性	59	41	32	37	40	64	46	54	51	61		
	紫斑病	2	3	1	5	5	54	28	27	31	52		
	嚢胞	11	3	1		7	57	34	43	30	43		
	細胞変性	14	9	11	12	9	10	7	9	10	10		
胸腺	検査動物数	64	24	21	27	62	59	28	22	21	61		
	退縮	60	22	20	23	60	57	28	20	19	58		
	上皮細胞過形成	2	1	2		2	14	4	9	3	13		

* : P<0.05 ** : P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

主な非腫瘍性病変の発生率

最終屠殺（慢性毒性群/第2衛星群+発癌群）

— ラット —

臓器	所見	性別		雄					雌							
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000			
動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70			
精巣	検査動物数	70	70	70	70	70	70	/								
	精細管変性	5	4	23**	63**	67**										
	精子形成阻害	6	5	23**	63**	67**										
	間質性水腫			2	8**	13**										
精巣上体	検査動物数	70	70	70	70	70										
	精子減少	6	5	23**	63**	67**										
	上皮細胞の萎縮			4	31**	26**										
	管の萎縮			7*	14**	13**										
卵巣	検査動物数						70						44	46	47	67
	卵巣の萎縮						14						12	7	10	8
	濾胞嚢胞						14						7	7	16	29*
	黄体数減少						32						8	13	16	25
	黄体消失						39						26	22	23	40
子宮	検査動物数						70						38	37	36	67
	子宮内膜基質の圧縮						50	27	20	14	38					
	子宮筋の萎縮						28	16	9	9	13					
	子宮内膜上皮細胞の萎縮						21	17	8	7	13					
皮膚	検査動物数	70	45	55	43	70	68	38	41	39	67					
	潰瘍	8	15**	16*	9	11	4	4	4	6	2					
	急性蜂巣炎	8	15**	12	7	11		2	1	2	1					
腸管膜 リンパ節	検査動物数	64	28	27	29	68	69	32	25	26	63					
	組織球増加症	41	12	11	8	28	45	14	10	12	21					
	セロイドを含む マクロファージ	57	19	22	19	57	65	22	16	20	47					
	形質細胞増加症	31	5	9	9	26	49	11	11	12	38					
下顎 リンパ節	検査動物数	69	27	28	31	65	67	32	27	25	68					
	反応性リンパ節	30	5	9	7	30	27	4	5	4	12					
	形質細胞増加症	64	18	24	25	63	64	26	22	18	60					
	組織球増加症	10	1	2		3	8			1	7					
	セロイドを含む マクロファージ	10	2	1	1	8	15				4					
下垂体	検査動物数	70	34	40	40	69	70	54	43	48	68					
	好酸性細胞増殖	8	3	3	3	7	7	8	7	3	6					

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

主な非腫瘍性病変の発生率

全動物		ラット											
臓器	所見	性別		雄					雌				
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000
動物数		90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	
心臓	検査動物数	90	29	30	32	90	90	32	28	29	89		
	心筋症	35	14	9	2	24	22		2	2	4		
	心筋変性・線維症	17	3	7	1	7	7			1	6		
肝臓	検査動物数	90	90	87	90	89	90	89	89	89	86		
	び慢性肝細胞肥大				8**	8**				1	1		
	小葉中心性肝細胞肥大			18**	36**	31**			38**	69**	66**		
	胆管増殖	7	6	12	10	12	15	5	3	8	17		
	限局性好酸性細胞	19	26	23	25	22	25	21	20	39*	38*		
	空胞細胞	3		2		2	4	2			1		
	結節性過形成	6	4	4	4	6	16		2	12	20		
	嚢胞	13	12	18	13	21	1		2	1	5		
	胆管嚢胞	7	3	2	4	11	3	1	2	2	10		
	多中心性肝細胞壊死	5	3	4	2	7	6	2	4	5	6		
	限局性肝細胞壊死	3				1	2		2		1		
	腎臓	検査動物数	88	89	89	90	89	88	89	89	88	83	
慢性間質性腎症		16	21	18	11	16	4	10	17**	10	10		
糸球体腎症		18	9	6	11	16	5	6	7	8	7		
肺	検査動物数	89	90	90	90	90	90	90	90	90	89		
	泡沫マクロファージ	12	7	7	14	14	10	6	21*	49**	53**		
前胃	検査動物数	16	12	16	18	18	10	10	10	11	8		
	上皮細胞過形成	10	7	9	13	11	8	8	9	3	5		
脳	検査動物数	90	33	36	36	90	89	37	32	32	90		
	空胞	22	1	1	1	11	20	2	3	3	9		
	下垂体腫瘍による圧迫	14	10	15**	12	18	31	18	18	7	16		
脾臓	検査動物数	89	35	32	31	90	90	37	29	30	87		
	リンパ細網細胞過形成	3	6	5	1	4	11	10	3	7	4		
胸骨	検査動物数	89	29	31	31	90	89	32	27	27	89		
	骨髄細胞過形成	21	7	8	8	12	13	8	3	4	5		
大腿骨 (骨髄を含む)	検査動物数	90	30	30	31	90	87	31	27	28	86		
	骨髄細胞過形成	9	7	6	9*	13	11	9	4	3	6		
副腎	検査動物数	90	57	49	44	90	90	69	65	63	89		
	セロイド変性	59	41	32	37	40	64	46	54	51	61		
	紫斑病	2	3	1	5	5	54	28	27	31	52		
	嚢胞	11	3	1		7	57	34	43	30	43		
	細胞変性	14	9	11	12	9	10	7	9	10	10		
胸腺	検査動物数	83	25	22	27	82	77	30	23	22	81		
	退縮	60	22	20	23	60	57	28	20	19	58		
	上皮細胞過形成	2	1	2		2	14	4	9	3	13		

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

主な非腫瘍性病変の発生率

全動物		ラット															
臓器	所見	性別		雄					雌								
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000				
動物数		90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90				
精巣	検査動物数	90	90	90	90	90	90	/									
	精細管変性	5	6	25	81	86											
	精子形成阻害	6	5	26	80	86											
	間質性水腫			5	25	28											
精巣上体	検査動物数	90	90	90	90	90											
	精子減少	6	5	27**	83**	86**											
	上皮細胞の萎縮			4	31**	26**											
	管の萎縮			9**	16**	16**											
卵巣	検査動物数						89							47	50	50	87
	卵巣の萎縮						14							12	7	10	8
	濾胞嚢胞						14							7	7	16	29
	黄体数減少						32							8	13	16	25
	黄体消失						39							26	22	23	40
子宮	検査動物数						89							40	38	38	87
	子宮内膜基質の圧縮						50							27	20	14	38
	子宮筋の萎縮						28							16	9	9	13
	子宮内膜上皮細胞の萎縮						21	9	8	7	13						
皮膚	検査動物数	90	46	55	44	90	88	39	42	41	87						
	潰瘍	8	15**	16**	9	11	4	4	4	6	2						
	急性蜂巣炎	8	15**	12	7	11		2	1	2	1						
腸管膜リンパ節	検査動物数	84	29	27	29	88	88	32	26	29	83						
	組織球増加症	59	13	11	8	40	61	14	10	13	33						
	セロイドを含むマクロファージ	57	19	22	19	57	65	22	16	20	47						
	形質細胞増加症	31	5	9	9	26	49	11	11	12	38						
下顎リンパ節	検査動物数	89	30	28	31	85	87	32	27	26	88						
	反応性リンパ節	30	5	9	9	30	27	4	5	4	12						
	形質細胞増加症	84	21	24	25	82	83	26	22	19	80						
	組織球増加症	10	1	2		3	8			1	7						
	セロイドを含むマクロファージ	10	2	1	1	8	15				4						
下垂体	検査動物数	90	35	40	41	89	89	56	46	48	88						
	好酸性細胞増殖	14	3	3	3	9	9	10	8	3	7						

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定
空欄：発生例なしを示す

腫瘍性病変の発生率

中間屠殺（慢性毒性群/第1衛星群）

— ラット —

臓器	所見	性別		雄					雌				
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000
動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
脳	検査動物数	20	5	5	5	20	20	5	5	6	20		
	混合神経膠腫 M		1										
脾臓	検査動物数	20	1	1	—	20	20	—	—	1	20		
	血管肉腫 M				—			—	—		1		
下垂体	検査動物数	20	1	—	1	20	19	2	3	—	20		
	好酸性細胞腺腫 B	1		—	1				1	—			
	好酸性および 難染性細胞腺腫 B						2						
甲状腺	検査動物数	20	1	—	—	20	20	—	—	2	20		
	旁濾胞細胞腺腫 B			—	—			—	—	1			
精巣上体	検査動物数	20	20	20	20	20							
	組織球肉腫 M					1							
子宮	検査動物数						19	2	3	2	20		
	子宮内膜基質 ポリープ B								1				
乳腺	検査動物数	—	—	—	—	—	18	2	1	3	20		
	腺線維腫 B	—	—	—	—	—			1	2*			
皮下組織	検査動物数	1	—	1	—	—	—	—	3	2			
	線維腫 B		—		—	—	—	—	1				
血液リンパ 網内系	検査動物数	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—		
	骨髄芽球性白血病 M	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—		

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

—：検査せず

M は悪性を示し、B は良性を示す

腫瘍性病変の発生率

最終屠殺（慢性毒性群/第2衛星群+発癌群）

— ラット —

臓器	所見	性別		雄					雌				
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000
動物数				70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
肝臓	検査動物数			70	61	55	57	69	70	58	58	59	67
	肝細胞腺腫 B				3	1	2	1	4		1	3	4
	肝細胞癌 M					1							
	血管腫 B										1		
腎臓	検査動物数			68	69	59	70	69	69	69	69	68	63
	癌 M									1			
	移行上皮細胞癌 M										1		
	間葉系細胞癌 M			1									
心臓	検査動物数			70	28	30	32	70	70	32	28	28	70
	心内膜肉腫 M							1					
肺	検査動物数			69	70	70	70	70	70	70	70	70	70
	扁平細胞癌 M			1									
脾臓	検査動物数			69	34	31	31	70	70	37	29	29	67
	組織球肉腫 M							1					
脳	検査動物数			70	28	31	31	70	69	32	27	26	70
	乏突起神経膠腫 B			2					1				
	混合神経膠腫 B			1									
	顆粒細胞腫 M							1				1	
	神経膠星状細胞腫 B			1		1							
膵臓	検査動物数			67	27	29	31	70	68	32	28	29	67
	ラ島細胞腺腫 B			2	1	1		3	2			1	
	ラ島細胞腺癌 M			1									
下垂体	検査動物数			70	34	40	40	69	70	44	53	48	68
	難染性細胞腺腫 B			7	1	2	2	4	7	4	4	8	10
	好酸性細胞腺腫 B			15	6	6	6	13	7	14**	7	9	6
	好酸性および 難染性細胞腺腫 B			17	13	18	14	19	37	27	29	16	20
	中葉腺腫 B			1		1	1						
副腎	検査動物数			70	55	49	44	70	70	63	61	61	69
	良性褐色細胞腫 B			1	2	3	2	1					1
	悪性褐色細胞腫 M			1	1	1							
	神経節細胞腫 B			1									
	皮質細胞腺腫 B				1				2				

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

—：検査せず

M は悪性を示し、B は良性を示す

腫瘍性病変の発生率

最終屠殺（慢性毒性群/第2衛星群+発癌群）

— ラット —

臓器	所見	性別		雄					雌				
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000
動物数				70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
甲状腺	検査動物数			68	32	35	37	69	69	35	28	29	66
	旁濾胞細胞腺腫 B			3	1	1			3		1	1	1
	濾胞細胞腺腫 B			1		1	3	1	2	1	1	1	2
	旁濾胞細胞癌 M						1						1
胸腺	検査動物数			64	24	21	27	62	59	28	22	21	61
	腺腫 B											1	2
	組織球性肉腫 M						1					1	1
精巣	検査動物数			70	70	70	70	70	/				
	間細胞腺腫 B			2									
前立腺	検査動物数			69	30	34	37	70					
	腺癌 M			1	1								
包皮腺	検査動物数			3	1	1	—	—					
	腺癌 M			1			—	—					
卵巣	検査動物数			/					70	44	46	47	67
	卵胞膜細胞腫 B								2	1		1	1
子宮	検査動物数								70	38	37	46	67
	血管腫 B								1				
	子宮内膜基質 ポリープ B								1	1	1	3	
	子宮内膜基質肉腫 M								1	1		1	2
	子宮内膜腺癌 M							1					
腔	検査動物数			68	33	29	28	64					
	線維腫 B			1				1					
乳腺	検査動物数			70	29	30	32	70	69	56	58	54	69
	腺線維腫 B						1		6	3	7	9	6
	腺腫 B							1	6	1	2	6	3
	線維腺腫 B								34	36	39	24	29
	囊腺腫 B								1	1	2		1
	管腺癌 M								10	5	4	6	4

* : P<0.05 ** : P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

— : 検査せず

M は悪性を示し、B は良性を示す

腫瘍性病変の発生率

最終屠殺 (慢性毒性群/第2衛星群+発癌群)

— ラット —

臓器	所見	性別		雄					雌				
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000
動物数				70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
皮膚	検査動物数			70	45	55	43	70	68	38	41	39	67
	線維腫 B			1	2	3		4	1	3	6*	3	1
	乳頭腫 B			1				1	1				
	脂肪腫 B			1		3	1			2	1		
	毛上皮腫 B					1	1				1		
	毛包腫 B			1		1	2						
	良性線維性 組織球腫 B			3	2	1	1				1	1	
	悪性線維性 組織球腫 M			3	4	1	3	4	2		2		1
	基底細胞腺腫 B				1	1	2					1	
	基底細胞癌 M			1		1	1						
	線維脂肪腫 B											1	
線維肉腫 M			1										
脂肪組織	検査動物数			—	5	1	4	—	2	1	—	—	1
	脂肪腫 B			—	3		2	—	1	1	—	—	
ハタゲ腺	検査動物数			—	1	2	1	—	—	1	—	—	—
	腺腫 B			—				—	—	1	—	—	—
腹腔	検査動物数			1	1	2	1	—	—	1	—	—	—
	組織球性肉腫 M				1	1	1	—	—	1	—	—	—
胸腔	検査動物数			1	—	2	—	1	—	1	—	—	—
	組織球性肉腫 M			1	—		—	1	—		—	—	—
血液リンパ 網内系	検査動物数			70	30	31	32	70	70	32	26	27	—
	骨髄芽球性白血病 M			4	2	2		2					66
	悪性リンパ腫 M				1	1	1						1
	リンパ芽球の 悪性リンパ腫 M				1	1	1	1					1
	顆粒球性白血病 M			1			1	1					
脊髄	検査動物数			50	17	23	25	50	—	—	—	—	—
	神経膠腫 B			1					—	—	—	—	—
回腸	検査動物数			16	9	5	4	16	65	33	26	24	62
	腺癌 M								1				
盲腸	検査動物数			54	17	25	21	64	63	32	25	24	59
	線維平滑筋腫 B					1							
耳	検査動物数			2	2	6	—	1	—	—	—	—	—
	脂肪腫 B			1	1		—		—	—	—	—	—
陰核腺	検査動物数			—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
	線維脂肪腫 B			—	—	—	—	—	—	—	—	—	1

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

—：検査せず

Mは悪性を示し、Bは良性を示す

腫瘍性病変の発生率

全動物		ラット											
臓器	所見	性別		雄					雌				
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000
動物数		90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	
肝臓	検査動物数	90	81	75	77	89	90	78	78	79	87		
	肝細胞腺腫 B		3	1	2	1	4		1	3	4		
	肝細胞癌 M			1									
	血管腫 B								1				
腎臓	検査動物数	88	89	79	90	89	88	89	89	88	83		
	癌 M							1					
	移行上皮細胞癌 M								1				
	間葉系細胞癌 M	1											
心臓	検査動物数	90	29	30	32	90	90	32	28	29	89		
	心内膜肉腫 M					1							
肺	検査動物数	89	90	90	90	90	90	90	90	90	89		
	扁平細胞癌 M	1											
脾臓	検査動物数	89	35	32	31	90	90	37	29	30	87		
	血管肉腫 M										1		
	組織球肉腫 M					1							
脳	検査動物数	90	33	36	36	90	89	37	32	32	90		
	乏突起神経膠腫 B	2				1							
	混合神経膠腫 B	1											
	顆粒細胞腫 M					1				1			
	神経膠星状細胞腫 B	1		1									
混合神経膠腫 M		1											
膵臓	検査動物数	87	28	29	32	90	88	32	28	29	87		
	ラ島細胞腺腫 B	2	1	1		3	2			1			
	ラ島細胞腺癌 M	1											
下垂体	検査動物数	90	35	40	41	89	89	46	56	48	88		
	難染性細胞腺腫 B	7	1	2	2	4	7	4	4	8	10		
	好酸性細胞腺腫 B	16	6	6	7	13	7	14**	8	9	6		
	好酸性および 難染性細胞腺腫 B	17	13	18**	14	19	37	27	29	16	20		
	中葉腺腫 B	1		1	1								
副腎	検査動物数	90	56	50	44	90	90	69	65	63	89		
	良性褐色細胞腫 B	1	2	3	2	1					1		
	悪性褐色細胞腫 M	1	1	1									
	神経節細胞腫 B	1											
	皮質細胞腺腫 B		1				2						

* : P<0.05 ** : P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

- : 検査せず

M は悪性を示し、B は良性を示す

腫瘍性病変の発生率

全動物

— ラット —

臓器	所見	性別		雄					雌							
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000			
動物数		90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90			
甲状腺	検査動物数	88	33	35	37	89	89	35	28	31	86					
	濾胞細胞腺腫 B	3	1	1			3		1	2	1					
	濾胞細胞腺腫 B	1		1	3	1	2	1	1	1	2					
	濾胞細胞癌 M				1											
胸腺	検査動物数	84	26	22	27	82	79	30	23	21	81					
	腺腫 B									1	2					
	組織球性肉腫 M				1					1	1					
精巣	検査動物数	90	90	90	90	90	/									
	間細胞腺腫 B	2														
精巣上体	検査動物数	90	90	90	90	90										
	組織球性肉腫 M					1										
前立腺	検査動物数	89	31	34	37	90										
	腺癌 M	1	1													
包皮腺	検査動物数	3	2	1	1	—										
	腺癌 M	1				—										
卵巣	検査動物数											90	47	50	50	87
	卵胞膜細胞腫 B											2	1		1	1
子宮	検査動物数						89	40	40	48	87					
	血管腫 B						1									
	子宮内膜基質 ポリープ B						1	1	2	3						
	子宮内膜基質肉腫 M						1	1		1	2					
	子宮内膜腺癌 M										1					
膈	検査動物数						88	35	29	28	83					
	線維腫 B						1				1					
乳腺	検査動物数	70	29	30	32	70	87	58	59	57	88					
	腺線維腫 B				1		6	3	8	11*	6					
	腺腫 B						6	1	2	6	3					
	線維腺腫 B						34	36	39**	24	29					
	囊腺腫 B						1	1	2		1					
	管腺癌 M						10	5	4	6	4					

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

—：検査せず

M は悪性を示し、B は良性を示す

腫瘍性病変の発生率

全動物		- ラット -											
臓器	所見	性別		雄					雌				
		投与量 (ppm)		0	400	2000	10000	20000	0	400	2000	10000	20000
動物数		90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	90	
皮膚	検査動物数	90	46	55	44	90	88	39	42	41	87		
	線維腫 B	1	2	3		4	1	3	6**	3	1		
	乳頭腫 B	1				1	1						
	脂肪腫 B	1		3	1			2	1				
	毛上皮腫 B			1	1				1				
	毛包腫 B	1		1	2								
	良性線維性 組織球腫 B	3	2	1	1				1	1			
	悪性線維性 組織球腫 M	3	4	1	3	4	2		2		1		
	基底細胞腺腫 B		1	1	2					1			
	基底細胞癌 M	1		1	1								
	線維脂肪腫 B									1			
線維肉腫 M	1												
皮下組織	検査動物数	8	5	6	6	10	-	-	3	2	-		
	線維腫 B						-	-	1		-		
脂肪組織	検査動物数	1	5	1	4	-	3	1	-	-	1		
	脂肪腫 B					-			-	-			
ハタゲ腺	検査動物数	-	1	3	1	-	-	1	-	-	-		
	腺腫 B	-				-	-	1	-	-	-		
腹腔	検査動物数	1	1	2	1	-	1	1	-	-	-		
	組織球性肉腫 M		1	1	1	-		1	-	-	-		
胸腔	検査動物数	1	-	2	-	1	-	1	-	-	-		
	組織球性肉腫 M	1	-		-	1	-		-	-	-		
血液リンパ 網内系	検査動物数	70	30	31	32	70	70	32	26	27	66		
	リンパ芽球の 悪性リンパ腫 M		1	1	1	1							
	骨髄芽球性白血病 M	4	2	2		2	1				1		
	顆粒球性白血病 M	1			1	1							
	悪性リンパ腫 M		1	1	1						1		
脊髄	検査動物数	70	18	23	25	70	20	-	-	1	20		
	神経膠腫 B	1						-	-				
回腸	検査動物数	36	10	5	4	36	84	34	26	24	82		
	腺癌 M						1						
盲腸	検査動物数	74	18	25	21	84	82	32	25	24	79		
	線維平滑筋腫 B			1									
耳	検査動物数	2	2	6	-	1	-	-	-	-	-		
	脂肪腫 B	1	1		-		-	-	-	-	-		
陰核腺	検査動物数	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1		
	線維脂肪腫 B	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1		

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定
 空欄: 発生例なしを示す -: 検査せず
 M は悪性を示し、B は良性を示す

(資料No. 原体-19)

(12)-4 マウスを用いた飼料混入投与による発癌性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年： 年

検体の純度： %

試験動物：CD1 Cr1:CD-1(ICR)BR系マウス、投与開始時約6週齢

平均体重 雄 30g、雌 23g

本試験群1群 雌雄各50匹、衛星群1群 雌雄各20匹

衛星群の動物は52週間投与後に中間屠殺した。

試験期間：97週間投与（1990年2月19日-1991年12月30日）

投与方法：検体を400、3500及び7000ppmの濃度で飼料に混入し、97週間随時摂食させた

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；臨床症状の有無を少なくとも毎日1回、ほぼ一定時間に観察した。

生死については毎日1-2回観察し、瀕死状態の動物は血液塗抹標本作製後屠殺して病理検査に供した。

本試験群の7000ppm群雄では、一般状態の悪化によると考えられる姿勢の異常あるいは運動低下が観察された例が僅かに増加した。これ以外に供試動物に通常認められるいくつかの所見が観察されたが、発現頻度は各投与群とも対照群と同様であった。

以下に最終屠殺時における切迫動物を含めた死亡率(%)を示す。

投与群(ppm)	0	400	3500	7000
雄	34	14	36	44
雌	42	32	30	44

対照群と比較して7000ppm群の雄は、投与開始80週以降にわずかな死亡率の増加がみられた。死因及び途中屠殺の要因について群間差は認められなかったが、死亡前の臨床症状の悪化した例が7000ppm群で多く認められたことから、投与との関連を否定できなかった。

投与開始6箇月以降、全動物について2週間毎に触診を行い腫瘤の有無及び発達を調べ、52週後あるいは97週後に、それらの腫瘤は顕微鏡検査に供した。腫瘤の発生頻度、時期、部位、大きさ及び同一個体に複数の腫瘤の発生がみられるかどうかについて、各投与群と対照群の間に差はなく、検体投与との関連は認められなかった。

体重変化；投与開始から13週間は週1回、以後は4週間毎に測定した。

7000ppm群及び3500ppm群の雄は、投与開始54週以降の体重増加量に僅かな減少がみられ、さらに7000ppm群では多くの測定時点で統計学的な有意差が認められ、検体投与との関連が考えられた。

全投与群の雌および400ppm群雄においては対照群と同様の体重推移を示した。

摂餌量及び摂餌効率；投与開始から13週間は毎週、以後は4週間毎に7日間の摂餌量を測定した。また4週間毎に摂餌効率を算出した。

7000ppm群雄においては、2-37週、雌では1-25週の摂餌量が僅かに増加したが、これらの原因は飼料をこぼしたことによるものと考えられた。7000ppm群雌雄いずれもそれらの時期以降及び他の投与群では対照群と差がなく推移した。摂餌効率は雌雄いずれも対照群と同様であった。

検体摂取量；平均検体摂取量は、以下のとおりであった：

投与量 (ppm)		400	3500	7000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	68	615	1271
	雌	83	728	1481

血液学的検査；投与13、26及び52週後に、衛星群の各群雌雄各10匹を対象として眼窩静脈叢から採血し、赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、M CV、MCH、MCHC、血小板数及び白血球百分比を測定した。また、投与26、52、78及び97週後に、本試験群の対照群及び7000ppm群の雌雄各10匹及び採血が可能な瀕死動物を対象として、尾静脈から採血し、白血球百分比を測定した。さらに、採血の対象とした全例について白血球の形態学的な観察を行った。

統計学的な有意差が認められた変化について以下に示した。

<衛星群の成績>

雄	投与量 (ppm)	400			3500			7000		
	検査日 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
	MCHC				↓ 96		↓ 97	↓ 96	↓ 98	
	PLAT							↑ 116		
	好酸球									↓ 33
	リンパ球							↓ 89		

雌	投与量 (ppm)	400			3500			7000		
	検査日 (週)	13	26	52	13	26	52	13	26	52
	RBC						↓ 95			
	HB				↓ 93		↓ 95	↓ 95		
	MCV		↑ 105	↑ 107						↓ 108
	MCHC	↓ 99	↓ 96	↓ 98	↓ 98	↓ 96	↓ 95	↓ 97	↓ 97	↓ 96
	好中球								↓ 57	
	リンパ球								↓ 71	

<本試験群の成績>

性	雄				雌			
	7000							
投与量(ppm)								
検査日(週)	26	52	78	97	26	52	78	97
好中球	↑147			↑127	↑152			
リンパ球	↓77			↓77	↓81			

検定法：Dunnett、Mann-Whitney、Dunn、Kolmogorou-Smimov

↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

これらの変化は、いずれも軽度で、また、個体別の値は対照群と類似しており、さらに、用量関連性あるいは採血時期による傾向も認められないため、検体投与に関連しないものと考えられた。また、瀕死動物についての白血球百分比及び形態学的な観察所見は対照群と類似していた。

血液生化学検査；投与26及び52週後に、衛星群の各群雌雄各10匹を対象として眼窩静脈叢から採血し、ALP、GOT、GPT及びクレアチンキナーゼを測定した。

統計学的な有意差が認められた項目を以下の表に示す。

<衛星群の成績>

性	雄						雌					
	400		3500		7000		400		3500		7000	
検査時期	26	52	26	52	26	52	26	52	26	52	26	52
ALP						↑129			↓75	↓64		↓68

検定法：Dunnett、Dunn 及び Bartlett

↑↓：P<0.05 ↑↓：P<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

ALPの変化が認められたが、この変化は、7000ppm群において雄で増加し、雌では減少していることから、毒性学的には意味のないものと考えられた。他の項目では雌雄いずれの投与群においても投与による変化は認められなかった。

臓器重量；投与52週後に衛星群、97週後には本試験群の全生存例を屠殺し、衛星群の各群雌雄各10匹及び本試験群の全例を対象として脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣及び卵巣の重量を測定した。また相対重量も算出した。

統計学的な有意差が認められた臓器について以下に示した。

性別		雄					
投与量 (ppm)		400		3500		7000	
検査日 (週)		52	97	52	97	52	97
肝 臓	絶対			↑ 117	↑ 120	↑ 125	↑ 109
	相対			↑ 116	↑ 126	↑ 123	↑ 116
腎 臓	絶対		↓ 91		↓ 85		↓ 85
	相対				↓ 89		↓ 89

検定法：Dunnett 及び Dunn

↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す

性別		雌					
投与量 (ppm)		400		3500		7000	
検査日 (週)		52	97	52	97	52	97
心 臓	絶対				↓ 89		
	相対						
肝 臓	絶対			↑ 128		↑ 138	↑ 124
	相対			↑ 127	↑ 111	↑ 136	↑ 124

検定法：Dunnett 及び Dunn

↑ ↓ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す

衛星群及び本試験群の7000ppm群及び3500ppm群雌雄で肝臓重量あるいは対体重比の増加が認められ、これらの変化は検体の投与に関連すると考えられた。本試験群の雄全投与群について、腎臓重量及び対体重比の減少に統計学的な有意差が認められたが、この変化については病理組織学的検査において何ら関連する所見が認められなかったことから、毒性学的に意味のないものと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡例、切迫屠殺例を含めた本試験群及び衛星群の全例を対象として、肉眼的な病変及び腫瘤について検査した。

衛星群において投与に関連した所見は認められなかった。

本試験群の7000及び3500ppm群雄の肝臓及び肺に腫瘤が観察された動物数が多かった。しかし、この所見に用量関連性は認められず、また、病理組織学的検査では腫瘍性病変の種類及び頻度はこの系統および齢のマウスで一般に認められるものと同様であったことから、検体投与には関連しないものと考えられた。他の臓器及び組織において観察された腫瘤については対照群と同様であり、検体投与との関連は認められなかった。

病理組織学的検査；すべての途中死亡例及び切迫屠殺例、対照群及び7000ppm群の全生存例を対象として、すべての肉眼的な病変が観察された部位、腫瘤及び以下の臓器及び組織について検査した。

肝臓、腎臓、心臓、髄質／橋／小脳皮質及び大脳皮質を含む脳、食道、胃、十二指腸、回腸、空腸、結腸、直腸、盲腸、下垂体、膵臓、脾臓、舌、舌下腺、下顎腺、胸腺、甲状腺および副甲状腺、副腎、肺ならびに気管支、気管、大腿骨ならびに関節、骨格筋、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部および腰部）、胸骨ならびに骨髄、眼、皮膚、膀胱、リンパ節（下顎および腸間膜）、大動脈、精巣及び精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮角及び子宮頸管、膈、胆嚢、乳腺、皮下及び腹膜脂肪

また、400ppm群及び3500ppm群の全生存例を対象として、全ての肉眼的病変が観察された部位、腫瘤、肝臓、腎臓、肺、脳、精巣及び体脂肪について検査した。病理組織学的所見の発生率の群間の差は、Fisherの直接法で検定した。また、腫瘍性病変の発生率については、Petoらによる傾向検定も行った。

主な非腫瘍性病変及び腫瘍性病変の発生率をそれぞれ以下の表に示した。

主な非腫瘍性病変

中間屠殺（52週）： 88頁
 最終屠殺 : 89頁～ 90頁
 全動物 : 91頁～ 93頁

腫瘍性病変

中間屠殺（52週）： 94頁
 最終屠殺 : 95頁～ 96頁
 全動物 : 97頁～ 98頁

衛星群について観察された非腫瘍性病変及び増殖性または腫瘍性病変の種類及び発現頻度は、いずれも試験に用いた系統及び年齢の動物に散発的あるいは一般に認められる自然発生的な範囲にあり、また、いずれも用量相関性が示されなかったことから、検体投与との関連は認められなかった。

本試験群の投与に関連あると考えられる病変を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	400	3500	7000	0	400	3500	7000
投与群 (ppm)	0	400	3500	7000	0	400	3500	7000
動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓			8**	22**			1	23**
肝細胞肥大								

Fisherの検定 * : P<0.05、** : P<0.01

試験終了時に屠殺した 7000ppm群及び3500ppm群の雌雄動物に、肝細胞肥大が認められた。肝臓の細胞質もしくは核の変性あるいは壊死性の変化は認められなかったことから、この所見は異物代謝の亢進に伴う適応反応と考えられた。

他に観察された非腫瘍性病変の発現頻度及び程度は、いずれも対照群とほぼ同等あるいは試験に用いた系統及び年齢の動物に一般に観察される変化であり、検体投与に関連しないと考えられた。

腫瘍性病変については、肺において7000ppm群雄の細気管支腺腫及び細気管支/肺胞癌の増加が認められた。また3500ppm群雌に肺胞腺腫の増加が認められた。いずれの病変もこの系統のマウスの背景データの範囲内（雄：細気管支/肺胞腺腫0～26.1%、細気管支/肺胞癌～10%、雌：細気管支/肺胞腺腫0～26.6%）であったことから、投与に関連した影響とは考えられなかった。

腫瘍を有する動物数、原発性腫瘍及び転移性腫瘍を有する動物数ならびに良性及び悪性腫瘍数は、対照群を含めた全群でほぼ同等であった。さらに、途中死亡例及び切迫屠殺例について150日間隔で腫瘍性病変の発現率を検討した結果、腫瘍の発現時期が対照群より早まる事実は認められなかった。Petoらの方法による傾向検定で陽性の結果は、認められなかった。

以上の結果、7000及び3500ppm群雄に体重増加抑制、雌雄に肝重量の増加ならびに肝細胞の肥大が認められたことから、本試験条件下における無毒性量は400ppm（雄68mg/kg/日、雌83mg/kg/日）であった。また、最高用量の7000ppm群においても発癌性は認められなかった。

主な非腫瘍性病変の発生率

中間屠殺		- マウス -										
臓器	所見	性別		雄				雌				
		投与量 (ppm)		0	400	3500	7000	0	400	3500	7000	
動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
肝臓	検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	小結節過形成		1									
胃	検査動物数	20	2	3	20	20	1	0	20			
	ポリープ様増殖				1							
	潰瘍		1		1							
盲腸	検査動物数	20	2	2	20	20	1	0	19			
	ポリープ様増殖			1								
副腎	検査動物数	20	2	3	20	20	1	0	20			
	皮質細胞肥大				4	1						
精巣	検査動物数	20	20	20	20	/						
	精子形成の抑制		1		1							
	間質細胞過形成				1							
皮膚	検査動物数	19	2	3	20	20	1	0	20			
	潰瘍、 角質増殖を伴う肥厚				2					1		
	フィブリ、白血球増殖				1							
皮下脂肪	検査動物数	19	19	19	20	19	20	20	19			
	褐色脂肪		1	2						1		
	顆粒球浸潤				1							
腹膜後脂肪	検査動物数	19	18	18	19	19	18	20	19			
	褐色脂肪			2			1			1		
	顆粒球浸潤			1	1					1		
眼	検査動物数	20	2	5	20	20	6	0	20			
	表皮嚢胞						1					
	網膜変性									3		
大腿骨 (骨髓を含む)	検査動物数	20	2	3	20	20	1	0	20			
	骨髓細胞過形成				2							
卵巣	検査動物数	/					20	12	9	20		
	卵巣傍の嚢胞						13	12	6	11		
子宮	検査動物数	/					20	11	11	20		
	子宮内膜の嚢胞性増殖						15	9	9	6		
腸管膜 リンパ節	検査動物数	18	2	2	15	19	1	0	19			
	セロイド沈着マクロファージ	9				3				2		
下顎 リンパ節	検査動物数	17	1	3	19	20	1	1	18			
	セロイド沈着マクロファージ	2				1						
	形質細胞増加症			2	5			1				

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

主な非腫瘍性病変の発生率

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。

最終屠殺

— マウス —

臓器	所見	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)		0	400	3500	7000	0	400	3500	7000
動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
心臓	検査動物数	50	11	20	50	50	20	19	50		
	心筋変性および線維症	15	3	1	14	2		1	1		
	アミロイド浸潤	4	4	8**	6	23	4	1	17		
肝臓	検査動物数	50	50	49	49	50	50	49	49		
	変異細胞巣	2	2		4	1			1		
	小結節過形成		3	9**	5						
	アミロイド症	3	3	3	2	6		2	5		
	紫斑病				2	8	7	6	8		
	肝細胞肥大			8**	22**			1	23**		
	多中心性肝細胞壊死	1	1		1	4	1	3	5		
	限局性肝細胞壊死				1		1	1			
	単核細胞の凝集	7	11	4	3	11	8	13	11		
	胆管周囲炎	10	10	5	4	7	3	5	5		
	腎臓	検査動物数	48	50	50	48	50	49	49	49	
糸球体腎炎		15	5	14	13	25	3	10	15		
間質単核細胞の凝集		25	25	23	19	17	17	17	20		
慢性腎盂炎		25	21	13	21	15	18	13	12		
肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	49	49		
	リンパ球細胞増殖		9**	6*	1	9	14	9	8		
	細気管支上皮細胞の増殖	3		2				2	1		
	肺胞細胞の増殖	3	4	2	3	1	1	3	8*		
胃	検査動物数	48	12	20	46	50	21	15	47		
	顆粒上皮細胞過形成	12	4	6	9	10	5	3	14		
十二指腸	検査動物数	45	9	10	38	48	14	12	45		
	アミロイド症	2	2	4*	11**	25	1	2	18		
空腸	検査動物数	44	9	11	38	48	13	13	45		
	アミロイド症	2	2	4*	9*	22	1	2	17		
脳	検査動物数	50	50	49	50	50	50	49	48		
	白質の空胞化	7	16	15	10	33	17	18	17		
脾臓	検査動物数	50	17	22	48	50	26	30	48		
	ヘンデルリン沈着マクロファージ		1			7	3		1		
	アミロイド症	10	4	5	4	2	1		3		
大腿骨 (骨髄を含む)	検査動物数	49	10	20	49	50	20	18	47		
	骨髄細胞過形成	12	2	3	10	8	3	3	5		
副腎	検査動物数	49	13	20	50	50	19	19	47		
	セロイド変性	15	2		11	23	7	2	17		
	皮膜下紡錘細胞の増殖	34	5	9	12	45	16	15	44		

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

主な非腫瘍性病変の発生率

最終屠殺		- マウス -													
臓器	所見	性別		雄				雌							
		投与量 (ppm)		0	400	3500	7000	0	400	3500	7000				
動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50				
胸腺	検査動物数	37	5	10	40	41	23	17	45						
	退縮	34	3	8	39	21	14	8	28						
	上皮細胞過形成				1	6	3	4	5						
	ヒト'沈着マクロファージ'						1								
精巣	検査動物数	49	50	50	50	/									
	精細管変性	7	3	2	8										
	精子形成の抑制	7	3	2	8										
精嚢	検査動物数	50	27	32	50										
	分泌過多	25	17	17	14										
卵巣	検査動物数											50	43	41	48
	卵巣傍の嚢胞											38	36	31	34
子宮	検査動物数											50	48	38	49
	子宮内膜の嚢胞性増殖											42	42	27	39
	子宮内膜基質の増生											12	17	12	14
腔	検査動物数					43	22	17	48						
	上皮細胞過形成					34	14	9	31						
	角質増殖症					14	7	6	9						
	白血球浸潤					11	8	8	21						
腸管膜	検査動物数	48	19	20	41	46	20	26	45						
リンパ節	洞組織球症	14	3	8	22*	12	5	9	18						
	ヒト'沈着マクロファージ'	16	6	5	21	13	3	4	14						
	ヘジ'テ'リン沈着マクロファージ'	11	2	2	3	11			1						
	リンパ球過形成	22	6	8	16	9	5	13*	16						
下顎リンパ節	検査動物数	45	11	17	40	41	18	16	45						
	ヒト'沈着マクロファージ'	14	1		9	2		1	1						
	ヘジ'テ'リン沈着マクロファージ'	15		3	12	22	4	1	9						
	洞組織球症	7	1	1	8	5			3						
	形質細胞増加症	6			4	2									
眼	検査動物数	44	8	13	38	49	13	14	44						
	網膜変性							1							

* : P<0.05 ** : P<0.01 Fisherの検定

空欄 : 発生例なしを示す

主な非腫瘍性病変の発生率

全動物		- マウス -									
臓器	所見	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)		0	400	3500	7000	0	400	3500	7000
動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
心臓	検査動物数	70	13	23	70	70	21	19	70		
	心筋変性および線維症	15	3	1	14	2		1	1		
	アミロイド浸潤	4	4*	8**	6	23	4	1	17		
肝臓	検査動物数	70	70	69	69	70	70	69	69		
	変異細胞巣	2	2		4	1			1		
	小結節過形成		4	9**	5						
	アミロイド症	3	3	3	2	6		2	5		
	紫斑病				2	8	7	6	8		
	肝細胞肥大			8**	22**			1	23**		
	多中心性肝細胞壊死	1	1		1	4	1	3	5		
	限局性肝細胞壊死				1		1	1			
	単核細胞の凝集	7	11	4	3	11	8	13	11		
	胆管周囲炎	10	10	5	4	7	3	5	5		
腎臓	検査動物数	68	70	69	68	70	69	69	69		
	糸球体腎炎	15	5	14	13	25	3	10	15		
	間質単核細胞の凝集	31	29	26	24	28	25	29	28		
	慢性腎盂炎	25	21	13	21	15	18	13	12		
肺	検査動物数	70	70	70	70	70	70	69	69		
	リンパ球細胞増殖		9**	6*	1	9	14	9	8		
	細気管支上皮細胞の増殖	3		2				2	1		
	肺胞細胞の増殖	4	4	2	3	2	1	4	8*		
胃	検査動物数	68	14	23	66	70	22	15	67		
	ポリープ様増殖				1						
	潰瘍		1		1						
	顆粒上皮細胞過形成	12	4	6	9	10	5	3	14		
十二指腸	検査動物数	65	10	12	58	68	15	12	63		
	アミロイド症	2	2	4**	11**	25	1	2	18		
盲腸	検査動物数	63	10	15	60	67	12	15	61		
	ポリープ様増殖			1							
空腸	検査動物数	64	10	13	57	68	14	13	62		
	アミロイド症	2	2	4*	9*	22	1	2	17		
脳	検査動物数	70	70	69	70	70	70	69	68		
	白質の空胞化	7	16	15	10	33	17	18	17		

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

主な非腫瘍性病変の発生率

全動物		- マウス -									
臓器	所見	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)		0	400	3500	7000	0	400	3500	7000
動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
脾臓	検査動物数	70	19	25	68	70	27	32	68		
	ヘンジ'リン沈着マクロファージ'		1			7	3		1		
	アミロイド症	10	4	5	4	2	1		3		
大腿骨 (骨髄を含む)	検査動物数	69	12	23	69	70	21	18	67		
	骨髄細胞過形成	12	2	3	12	8	3	3	5		
副腎	検査動物数	69	15	23	70	70	20	19	67		
	セロイド変性	15	2		11	23	7	2	17		
	皮膜下紡錘細胞の増殖	34	5	9	12	45	16	15	44		
	皮質細胞肥大	1			4	2					
胸腺	検査動物数	54	7	11	58	61	25	17	65		
	退縮	34	3	8	39	21	14	8	28		
	上皮細胞過形成				1	6	4	4	7		
	セロト'沈着マクロファージ'						1				
精巣	検査動物数	69	70	70	70						
	精細管変性	7	3	2	8						
	精子形成の抑制	7	4	2	9						
	間質細胞過形成	4	1	2	1						
精嚢	検査動物数	70	29	34	70						
	分泌過多	25	17	17	14						
卵巣	検査動物数					70	55	50	68		
	卵巣傍の嚢胞					51	48	37	45		
子宮	検査動物数					70	59	49	69		
	子宮内膜の嚢胞性増殖					57	51	36	45		
	子宮内膜基質の増生					14	18	14	19		
膣	検査動物数					63	22	17	68		
	上皮細胞過形成					34	14	9	31		
	角質増殖症					14	7	6	9		
	白血球浸潤					11	8	8	21		
腸管膜	検査動物数	66	21	22	56	65	21	26	64		
リンパ節	洞組織球症	14	3	8	22*	12	5	9	18		
	セロト'沈着マクロファージ'	25	6	5	21	16	3	4	16		
	ヘンジ'リン沈着マクロファージ'	11	2	2	3	11			1		
	リンパ球過形成	22	6	8	16	9	5	13*	16		
	検査動物数	62	12	20	59	61	19	17	63		
下顎 リンパ節	セロト'沈着マクロファージ'	16	1		9	3		1	1		
	ヘンジ'リン沈着マクロファージ'	15		3	12	22	4	1	9		
	洞組織球症	7	1	1	8	5			3		
	形質細胞増加症	6		2	9	2		1			

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

主な非腫瘍性病変の発生率

全動物 — マウス —

臓器	所見	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)		0	400	3500	7000	0	400	3500	7000
動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
皮膚	検査動物数	69	15	24	69	70	21	22	67		
	潰瘍、 角質増殖を伴う肥厚				2					1	
	フィブリン、白血球増殖				1						
皮下脂肪	検査動物数	69	29	39	69	69	39	38	68		
	褐色脂肪		1	2						1	
	顆粒球浸潤				1						
腹膜後脂肪	検査動物数	61	61	61	60	59	64	60	63		
	褐色脂肪			2			1		1		
	顆粒球浸潤			1	1					1	
眼	検査動物数	64	10	18	58	69	19	14	64		
	表皮嚢胞						1				
	網膜変性							1	3		

* : P<0.05 ** : P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

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。

腫瘍性病変の発生率

中間屠殺

— マウス —

臓器	所見	性別		雄				雌			
		投与量 (ppm)		0	400	3500	7000	0	400	3500	7000
動物数				20	20	20	20	20	20	20	20
脳	検査動物数			20	20	20	20	20	20	20	20
	混合神経膠腫 M						1				
肺	検査動物数			20	20	20	20	20	20	20	20
	肺胞の腺腫 B									2	
	気管支の腺腫 B					1	1				
肝臓	検査動物数			20	20	20	20	20	20	20	20
	腺腫 B					1					
卵巣	検査動物数							20	12	9	20
	嚢腺腫 B										
血液リンパ網内系	検査動物数			0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ芽球の悪性リンパ腫 M							1			
合計	腫瘍数	良性		0	0	2	1	0	0	2	1
		悪性		0	0	0	1	1	0	0	0
	腫瘍総数		0	0	2	2	1	0	2	1	
	腫瘍動物数		0	0	2	2	1	0	2	1	

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

M は悪性を示し、B は良性を示す

腫瘍性病変の発生率

最終屠殺

— マウス —

臓器	所見	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	400	3500	7000	0	400	3500	7000
動物数			50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	検査動物数		50	50	49	49	50	50	49	49
	肝細胞の腺腫	B	8	8	9	8		1		1
	肝細胞の癌	M	5	1	8	7			1	
	血管腫	B		1	2	2	1			1
腎臓	検査動物数		48	50	50	48	50	49	49	49
	腺腫	B	1							
肺	検査動物数		50	50	50	50	50	50	49	49
	細気管支腺腫	B	1	2	3	6	1		6	2
	肺胞腺腫	B	1	4	3			1	6*	3
	細気管支/ 肺胞の腺腫	B	2	2	2	4	3	2	2	2
	細気管支/ 肺胞の癌	M		1	4	5	4	1	3	4
脾臓	検査動物数		50	17	22	48	50	26	30	48
	血管腫	B							1	
大腿骨 (骨髄を含む)	検査動物数		49	10	20	49	50	20	18	47
	骨肉腫	M							1	
下垂体	検査動物数		48	9	18	48	47	19	15	46
	好酸性細胞腺腫	B								2
副腎	検査動物数		49	13	20	50	50	19	19	47
	紡錘体細胞腫瘍	B						1		
	皮質細胞腺腫	B		1						
胸腺	検査動物数		37	5	10	40	41	23	17	45
	良性胸腺腫	B					1	3	2	1
	悪性胸腺腫	M					1		1	
精巣	検査動物数		49	50	50	50				
	間質性ライディッヒ 細胞の腫瘍	B	1		1	1				
精巣上体	検査動物数		50	49	50	50				
	線維平滑筋腫	B	2							
	組織球性肉腫	M	1							
卵巣	検査動物数						50	43	41	48
	良性顆粒膜/莢膜細胞腫	B					1	1		2
	乳頭腺嚢腫	B					3		1	
	嚢腺腫	B					2		1	2
	管状腺腫	B						1		
	網状細胞肉腫	M								1

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

M は悪性を示し、B は良性を示す

腫瘍性病変の発生率

臓器		所見	性別		雄				雌				
			投与量 (ppm)		0	400	3500	7000	0	400	3500	7000	
		動物数			50	50	50	50	50	50	50	50	
子宮	検査動物数					50	48	38	49				
	子宮内膜間質 ポリープ	B						1					
	線維平滑筋腫	B					3		1	1			
	血管腫	B					1		2	1			
	頸部の腺腫	B							1				
	血管筋腫	B						1	1				
	子宮内膜間質肉腫	M					2	3	2	2			
	平滑筋芽細胞腫	M						1					
乳腺	検査動物数			50	10	20	49	50	21	18	47		
	腺腫	B						2	1				
	腺癌	M							1		2		
皮膚	検査動物数			50	13	21	49	50	20	22	47		
	悪性線維性 組織球症	M									1		
	組織球性肉腫	M			1								
	血管腫	B						1					
	乳頭腫	B								2			
	扁平上皮癌	M								2			
ハタゲ腺	検査動物数			4			2	2	3				
	腺腫	B			3			2	1				
腹腔	検査動物数					1				1			
	組織球性肉腫	M					1						
血液リンパ 網内系	検査動物数			3	3	3	1	10	3	5	10		
	リンパ芽球の 悪性リンパ腫	M				2	2	4	2		3		
	悪性リンパ腫	M					1	2		4	3		
	骨髄芽球性白血病	M						1					
	顆粒球性白血病	M			3	1		1	3	1	1	4	
合計	腫瘍数	良性			19	18	20	23	20	13	26	18	
		悪性			10	5	16	13	17	9	15	20	
	腫瘍総数			29	23	36	36	37	22	41	38		
	腫瘍動物数			23	18	30	27	26	17	27	28		

* : P<0.05 ** : P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

M は悪性を示し、B は良性を示す

腫瘍性病変の発生率

全動物

— マウス —

臓器	所見	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	400	3500	7000	0	400	3500	7000
動物数			70	70	70	70	70	70	70	70
肝臓	検査動物数		70	70	69	69	70	70	69	69
	肝細胞の腺腫	B	8	8	10	8		1		1
	肝細胞の癌	M	5	1	8	7			1	
	血管腫	B		1	2	2	1			1
腎臓	検査動物数		68	70	69	68	70	69	69	69
	腺腫	B	1							
肺	検査動物数		70	70	70	70	70	70	69	69
	細気管支腺腫	B	1	2	4	7*	1		6	2
	肺胞腺腫	B	1	4	3			1	8**	3
	細気管支/ 肺胞の腺腫	B	2	2	2	4	3	2	2	2
	細気管支/ 肺胞の癌	M		1	4	5*	4	1	3	4
脾臓	検査動物数		70	19	25	68	70	27	32	68
	血管腫	B							1	
大腿骨 (骨髄を含む)	検査動物数		69	12	23	69	70	21	18	67
	骨肉腫	M							1	
下垂体	検査動物数		67	10	21	68	65	20	15	63
	好酸性細胞腺腫	B								2
副腎	検査動物数		69	15	23	70	70	20	19	67
	紡錘体細胞腫瘍	B						1		
	皮質細胞腺腫	B		1						
胸腺	検査動物数		54	7	11	58	61	25	17	65
	良性胸腺腫	B					1	3	2	1
	悪性胸腺腫	M					1		1	
精巣	検査動物数		69	70	70	70				
	間質性ライディッヒ 細胞の腫瘍	B	1		1	1				
精巣上体	検査動物数		70	50	53	70				
	線維平滑筋腫	B	2							
	組織球性肉腫	M	1							
卵巣	検査動物数						70	55	50	68
	良性顆粒膜/莢膜細胞腫	B					1	1		2
	乳頭腺嚢腫	B					3		1	
	嚢腺腫	B					2		1	3
	管状腺腫	B						1		
	網状細胞肉腫	M								1

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

M は悪性を示し、B は良性を示す

腫瘍性病変の発生率

全動物

— マウス —

臓器	所見	性別		雄				雌						
		投与量 (ppm)		0	400	3500	7000	0	400	3500	7000			
動物数				70	70	70	70	70	70	70	70			
子宮	検査動物数			/				70	59	49	69			
	子宮内膜間質 ポリープ B										1			
	線維平滑筋腫 B										3		1	1
	血管腫 B										1		2	1
	頸部の腺腫 B												1	
	血管筋腫 B											1	1	
	子宮内膜間質肉腫 M										2	3	2	2
	平滑筋芽細胞腫 M											1		
乳腺	検査動物数			69	12	23	68	60	22	18	60			
	腺腫 B							2	1					
	腺癌 M								1		2			
皮膚	検査動物数			69	15	24	69	70	21	22	67			
	悪性線維性 組織球症 M										1			
	組織球性肉腫 M			1										
	血管腫 B							1						
	乳頭腫 B									2				
	扁平上皮癌 M									2				
ハタ-腺	検査動物数			4			2	2	3	1				
	腺腫 (B)			3			2	1						
腹腔	検査動物数					1				1				
	組織球性肉腫 M					1								
血液リンパ 網内系	検査動物数			3	3	3	1	11	3	5	10			
	リンパ芽球の 悪性リンパ腫 M				2	2		5	2		3			
	悪性リンパ腫 M					1		2		4	3			
	骨髄芽球性白血病 M							1						
	顆粒球性白血病 M			3	1		1	3	1	1	4			
脳	検査動物数			70	70	69	70	70	70	69	68			
	混合神経膠腫 M						1							
眼	検査動物数			64	10	18	58	69	19	14	64			
	上皮細胞嚢胞 B								1					
合計	腫瘍数	良性		19	18	22	24	20	13	28	19			
		悪性		10	5	16	14	18	9	15	20			
	腫瘍総数		29	23	38	38	38	22	43	39				
	腫瘍動物数		23	18	32	29	27	17	29	29				

*: P<0.05 **: P<0.01 Fisherの検定

空欄：発生例なしを示す

M は悪性を示し、B は良性を示す

(資料No. 原体-20)

(13) 繁殖性に及ぼす影響

(13)-1 ラットを用いた繁殖試験

試験機関：

報告書作成年： 年

検体の純度： %

試験動物：ウィスターラット 5及び6週齢 1群雌雄各25匹
体重 雄 119-174 g、雌 96-135 g

試験期間：1990年8月10日-1991年9月3日

投与期間：

P世代；投与開始からF1児離乳までの約130日間。なお、F1児離乳後に交叉交配させた補足試験を行ったが、この試験期間中はいずれの動物にも検体を含まない飼料のみを与えた。

F1世代；離乳時からF2b児離乳までの約250日間。

F2世代；F2aおよびF2b児動物は、離乳後屠殺した。

投与方法；P世代では検体を0、200、1000及び5000 ppm含有した飼料を、F1世代では検体を0、200、1000及び2000 ppm含有した飼料を自由に摂取させた。
なお、飼料に添加する際、アセトンに溶かして行った。

試験方法及び項目：

試験区分及び投与量；概要を表1にまとめた。

P世代；0、200、1000及び5000 ppmを投与してF₁児を出産させ、離乳後これらの親動物から、対照群及び高用量群の雌雄各15匹を選抜し、交叉交配させた試験を実施した。

交叉交配の試験では、対照群(0 ppm)の雄と高用量群(5000 ppm)の雌を交配させた群、及び対照群の雌と高用量群の雄を交配させた群を設け、いずれの動物にも交配時から対照群の飼料(0 ppm)を与えた。

F1世代；P世代の高用量群(5000 ppm)において、産児数が著しく少なかったことから、高用量群の投与量を2000 ppmに変更し、0、200、1000及び2000 ppmを投与してF2a及びF2b児を出産させた。

一般症状及び死亡率；全親動物について一般状態および生死を少なくとも毎日2回観察した。

体重；雌雄親動物は交配期間を除き毎週測定した。雌動物は交尾後0、7、14及び21日ならびに分娩後1、4、7、14及び21日に測定した。なおP世代の補足試験における妊娠期間中及び哺育期間中は、親動物の体重を測定しなかった。

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

摂 餌 量；体重測定と同時期に毎週測定した。ただし、哺育期間中は、分娩後14日まで測定した。また、補足試験においては、妊娠期間中及び哺育期間中には測定しなかった。

検体摂取量；体重及び摂餌量から算出した。(mg/kg/体重/日)

		交 配 前	交配前及び 妊娠期間	哺 育 期 間	全 期 間	
		雄	雌		雄	雌
P 世 代	200 ppm	15.9	17.1	29.7	14.7	19.4
	1000 ppm	78.8	88.0	152.2	72.6	100.0
	5000 ppm	405.2	445.4	686.7	374.0	490.7
F1 世 代	200 ppm	15.6	17.1	28.4	14.2	19.4
	1000 ppm	77.0	83.9	135.4	67.6	94.2
	2000 ppm	160.7	172.9	270.9	140.6	192.5
P及び F1世代	200 ppm				14.1	19.4
	1000 ppm				69.2	96.3

交配及び妊娠の確認；雌雄1対1で最高16日間同居させ、交配期間中、毎日膈垢を検査して交尾を確認し交尾後0日とした。妊娠の確認は観察及び出産をもって行った。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び出産の記録に基づき、次の指標を算出した。

交尾率 = (交尾した雌動物数 / 交配させた雌動物数) × 100

妊娠率 = (妊娠動物数 / 交配させた雌動物数) × 100

受胎率 = (妊娠動物数 / 交尾した雌動物数) × 100

出産率 = (生存児を持つ雌動物数 / 妊娠動物数) × 100

産児の発育に関する指標；出産児の記録に基づき次の指標を算出した。

生存率 = (出産4日後の生存児数 / 出産時の生存児数) × 100

離乳率 = (出産21日後の生存児数 / 出産4日後の生存児数) × 100

体重は 1、4、7、14及び21日に測定した。

臨床検査；

臓器重量；次の動物を対象とし、脳、卵巣、前立腺、精囊及び精巣または子宮の重量、ならびに体重を出産後21日目に測定した。

P世代（交叉交配に使用した動物を除く）及びF1世代の全ての親動物ならびにF1世代の児動物は、対照群、200 ppm 群及び1000ppm群の各腹雌雄各1匹の児動物。高用量群は、F1世代親動物に選抜されなかった全ての児動物。

F2a及びF2b世代の児動物は、各腹雌雄各1匹の児動物。

交叉交配により出産したすべての雄児動物について、精巣の重量を測定。

肉眼病理検査；P世代及びF1世代の親動物、F1世代、F2a及びF2b世代の全児動物について屠殺し剖検した。

病理組織学的検査；全てのP及びF1親動物ならびにF1、F2a及びF2b児のうち各腹雌雄各1匹について、ただしF1児の高用量群については次世代の繁殖に用いなかった全例を対象として次の臓器を検査した。

肉眼病変部については、交叉交配による出産児を除く全世代の親及び児動物。前立腺、精囊、凝固腺、精巣及び精巣上体については、全群のP世代雄動物及びF1世代の雄児動物。また、対照群及び高用量群のF1世代の雄親動物及びF2a世代の雄児動物。

卵巣、子宮、子宮頸管及び膣についてはF2b世代を除く全世代の対照群及び高用量群の親動物および児動物。

下垂体、肝臓、腎臓、副腎及び脾臓については各世代いずれも対照群及び高用量群の親及び児動物。

交叉交配による出産児については、すべての雄の精巣を検査した。

F2b世代については、精巣、精巣上体および子宮は全群を対象に、その他の臓器は対照群及び高用量群についてのみ検査した。

また、繁殖能力が認められなかったP世代及びF1世代の雌雄親動物について、生殖器官を検査した。

結果：P世代の高用量群（5000ppm）では、雌で哺育期間中に摂餌量がやや低下していた。同群では、受胎率、妊娠率ならびに腹当たり平均新生児数が顕著に減少した。交叉交配による補足試験の結果、5000 ppm群では雄動物の生殖能が低下することが確認された。この所見は、同群のP世代の雄において、精巣重量の減少ならびに生殖器に肉眼的及び病理組織学的な異常所見が認められたことによって確認された。

臓器重量では、F1親動物の1000ないし200ppm群で脳、精巣ないし子宮の絶対重量増加、1000ppm群で精巣および2000ppm群で子宮の相対重量増加が認められたが、用量関連性がみられないことから、偶発的なものと考えられた。F1児動物の5000ppm群雌雄の脳の相対重量増加は、同群の14及び21日目に認められた平均体重の増加抑制を反映したのと考えられた。F2児動物の2000ppm群雌雄および1000ppm群雌に認められた脳重量の増加は、増加量がわずかであること、相対重量が変化していないことから、投与に関連した影響とは考えられなかった。

F1世代の2000 ppm群では、雌の親動物においてF2b児の哺育期間中、摂餌量のやや低下が認められた。F2b世代の同腹児では、最初の同腹児検査時に死亡児動物数のわずかな増加が認められた。

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。

200 及び1000 ppm群では、P世代及びF1世代とも繁殖に関する指標及び同腹児の発育に関する指標について、検体の投与による影響は認められなかった。

以上の結果、親動物ではP世代の5000ppm群で、雌に哺育期間中の摂餌量の低下、受胎率、妊娠率ならびに腹当たり新生児数の減少、雄に精巣重量の減少ならびに精巣および精巣上体に病理組織学的所見が認められた。F1世代の2000ppm群雌に哺育期間中の摂餌量の低下、腹当たり死産児数（F2b）のわずかな増加が認められた。1000ppm以下の群では親動物、繁殖データならびに同腹児データに毒性的な作用が認められなかったことから、繁殖及び児に対する無毒性量ならびに親に対する無毒性量は1000ppm（雄 67.6 mg/kg/日、雌 94.2 mg/kg/日、全期間の平均）であった。

表1 試験方法の概要

世代	期 間	作 業 手 順	試 験 項 目
P	生育 (70日) 交配 (16日以内) 妊娠 (21-22日) 出産 ----- 哺育 (21日)	雌雄 1対1で交配、交尾は膣垢 及び膣栓の観察により確認。	体重、摂餌量、交配動物数、 交配期間 妊娠動物数、妊娠期間、出産児数、 生産死産の別 産児の体重、性別、産後の生存率
	離乳 -----	出産4日目に各腹の児動物数を 8匹に調整。	親動物及び(F ₁ 親に選抜された児動 物を除いて選抜された) 児動物につ いて、剖検、臓器重量測定及び病理 組織検査。残りの児動物について肉 眼検査。
	交叉交配 休薬期間 交配(6日以内) 妊娠(21-22日)	F ₁ 児離乳後、対照群(0 ppm) 及び高用量群(5000 ppm)の P世代 雌雄各15匹を選抜し、 対照群雌 × 高用量群雄、及び 対照群雄 × 高用量群雌の組み 合わせによる交配を行った。 この 補足試験においては全動物 に対照群の飼料を与えた。	妊娠動物数、妊娠期間、出産児数、 生産死産の別、産児の体重、性別、 産後の生存率。
	出産 哺育 (21日)	出産4日目に各腹の児動物数を 8匹に調整。	親動物について剖検、臓器重量測定 及び病理組織学検査。雄児動物は精 巢の重量および病理組織学検査。 雌児動物は肉眼検査。
F ₁	生育 (126日) 交配 (15日以内) 妊娠 (21-22日) 出産 (F _{2a} 児) ----- 哺育 (21日)	〕 (P世代に準じた。)	(P世代に準じた。) (P世代に準じた。)
	離乳 ----- (12日)	(F ₁ 児世代に準じた。)	F ₁ 親動物、選抜されたF _{2a} 児及び F _{2b} 児動物について剖検、臓器重量 測定及び病理組織検査。残りの児動 物について肉眼検査。全てのF ₁ 雄親 動物について血漿中のテストステロ ン及びプロゲステロン濃度測定。
	交配 (17日以内) 妊娠 (21-22日) 出産 (F _{2b} 児) ----- 哺育 (21日)	〕 (P世代に準じた。)	
	離乳 -----	〕 (F ₁ 児世代に準じた。)	

結果(親動物):

世代		親:P 児:F1				親:F1 児:F2				
投与量(ppm)		対照群	200	1000	5000	対照群	200	1000	2000	
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	
一般状態	雄	異常所見の種類、頻度に検体投与				異常所見の種類、頻度に検体投与				
	雌	による影響は認められなかった。				による影響は認められなかった。				
切迫屠殺例数	雄	0	0	0	0	1	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	0	1	0	0	
a) 体重増加量g	雄	生育期間	249	232	238	238	323	329	339	324
		交配後	a 32	27	32	33	45	37	40	39
	雌	生育期間	a 112	112	115	109	151	144	156	157
			b 108	107	110	98	103	103	95	96
		哺育期間	a 32	36	37	32	32	39	29	31
			b 32	36	37	32	32	39	29	31
a) 摂餌量g/kg/日	雄	交配前	82	80	79	81	82	78	77	80
		交配後	a 57	58	57	59	58	56	55	57
	雌	交配前	a 91	89	92	93	91	89	87	90
			b 74	73	75	77	76	75	75	78
		哺育期間	a 150	148	152	137	147	145	137	137
			b 150	148	152	137	147	145	137	137
a) 臓器重量	絶対	雄				精巢↓80		精巢↑108	脳↑103	
		雌						精巢↑110		
	相対	雄				精巢↓82		精巢↑113		
		雌							子宮↑123	
肉眼病理検査		雄				(注1)				
		雌								
病理組織学検査		雄				(注2)				
		雌								
交尾率(%)	b) a	100	100	100	100	100	100	100	100	
	b	100*	—	—	100*	100	100	100	100	
受胎率(%)	b) a	100	100	96	36↓	96	96	88	92	
	b	53*	—	—	100*	92	100	100	96	
妊娠率(%)	b) a	100	100	96	36↓	96	96	88	92	
	b	53*	—	—	100*	92	100	100	96	
出産率(%)	b) a	100	100	100	100	100	100	100	100	
	b	88*	—	—	93*	96	100	96	92	
妊娠期間(日)	b) a	21.4	21.3	21.5	21.4	21.6	21.6	21.6	21.6	
	b	22.0*	—	—	21.1*	21.7	21.5	21.5	21.5	
		—	—	—	—					

検定法: a) Dunnett, b) Fischer ↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01

空欄 : 検体の投与に関連した異常所見なし - : 該当なし

a : 1回交配 b : 2回交配

注1: 精巢の軟化あるいは縮小が認められた。

注2: 精子の減少を伴った精細管萎縮及び精巢上体に精細管上皮細胞の剥脱が認められた。

* : P世代の2回交配に関するデータは交叉交配のもので、対照群の欄には対照群の雌と5000 ppm群の雄を交配させた値、5000 ppm群の欄には対照群の雄と5000 ppm群の雌を交配させた値を示した。

結 果 (児動物)

世 代		親：P 児：F1				親：F1 児：F2			
投与量 (ppm)		対照群	200	1000	5000	対照群	200	1000	2000
児 動	平均新生児数 a)	10.9	11.2	11.2	8.6	11.2	11.1	9.1	8.8 ↓
	平均死産児数 a)	0	0.1	0	0.1	0.4	0.2	0.2	0.4
	性比 (雄/雌、%) a)	49/51	44/56	51/49	47/53	49/51	43/57	56/44	52/48
	出生時平均 雄	5.9	5.8	5.8	6.0	5.7	5.9	6.2 ↑	6.2 ↑
	児体重(g)b) 雌	5.6	5.4	5.4	6.0	5.5	5.6	5.9	5.8
	生存率(4日後、%) a)	97	95	99	97	94	88 ↓	98	95
	離乳率 (%) a)	98	96	99	95	99	98	98	99
	外表異常 雄								
	雌								
	物 F1a F2a	b) 体 重	雄						
雌						↓82			
臓器重量		絶 対 雄							
		雌				↓83			
相 对 雄									脳 ↑104
		雌				子宮 ↓81			精巢 ↑113
相 对 雄									脳 ↑104
		雌				脳 ↑123			前立腺 ↓91
相 对 雄						精巢 ↑111			
		雌				脳 ↑121			
肉眼病理検査 雄									
雌									
病理組織学検査 雄									
雌									
児 動	平均新生児数 a)	8.8	—	—	11.7 ↑	10.5	10.7	10.5	10.5
	平均死産児数 a)	0.4	—	—	0.2	0.3	0.3	0.1	0.6
	性比 (雄/雌、%) a)	59/41	—	—	51/49	55/45	44/56 ↓	48/52	50/50
	出生時平均 雄	6.1	—	—	5.6	6.0	5.9	6.3	6.3
	児体重(g)b) 雌	5.6	—	—	5.2	5.8	5.6	5.9	5.9
	生存率(4日後、%) a)	98	—	—	98	99	98	99	97
	離乳率 (%) a)	100	—	—	99	99	98	98	100
	外表異常 雄		—	—					
	雌		—	—					
	物 F1b F2b	b) 体 重	雄						
雌						↓90			
臓器重量		絶 対 雄		—	—				
		雌		—	—	精巢 ↓88			脳 ↑103
相 对 雄				—	—				
		雌		—	—				精巢 ↑110
相 对 雄				—	—				
		雌		—	—				
肉眼病理検査 雄			—	—					
雌			—	—					
病理組織学検査 雄		—	—						
雌		—	—						

検定法：a) Dunnett、b) Fischer ↑ ↓ : P<0.05 ↑ ↓ : P<0.01

空欄：検体の投与に関連した異常所見なし —：該当なし

a：1回交配 b：2回交配

・F1b のデータは交叉交配のもので、対照群の欄には対照群の雌と5000ppm 群の雄を交配させた値、5000 ppm群の欄には対照群の雄と5000 ppm群の雌を交配させた値を示した。

(13)-2 ラットにおける催奇形性試験

(資料No. 原体-21)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: %

試験動物: ウィスター系妊娠ラット 1群20-21匹、9週齢

平均体重 195±9g

試験期間: 1988年3月28日-5月11日

妊娠期間: 21日間

投与方法: 検体を2%デンプン溶液に懸濁し、1000mg/kg/日の投与レベルで妊娠7日目から16日目までの10日間、毎日1回経口投与した。なお対照群には2%デンプン液を同様に投与した。

試験項目:

親動物; 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠1、7、14、21日目に体重を測定した。妊娠21日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数及び吸収胚数を検査した。

生存胎児; 性別、体重及び外表異常の観察を行った。各同腹児の約半数の胎児については、骨格標本作製し骨格異常の有無を観察した。残りの胎児はブアン液で固定後粗大切片標本作製し内臓異常の有無を検査した。ただし、腎についての一部の所見は骨格標本に用いた動物についても検査した。

結 果：

投与群 (mg/kg/日)		0	1000			
1 群 当 り 動 物 数		20	21			
親	一般状態	異常なし	異常なし			
	死亡数	0	0			
動	平均体重変化 (妊娠0-21日の増加量g)	134.2	134.2			
	妊娠数 (率)	20(100)	20(95.2)			
物	生存児が得られた動物数 (率)	20(100)	20(95.2)			
	a)	平均黄体数/母体	14.9	14.7		
	着床	平均着床数/母体	13.4	13.6		
	所見	着床前死胚数(%)	8.72	7.09		
		着床後死胚数(%)	4.67	4.04		
		平均生存胎児数/母体	12.9	13.1		
		平均吸収胚数/母体	0.55	0.55		
		平均死亡胎児数/母体	0.05	0		
	胎	平均体重(g) ^{b)}	3.4	3.4		
		平均頭臀長(mm) ^{b)}	35.6	35.8		
性比 雄/雌 (%)		52/48	53/47			
外表異常		0/257	0/261			
+		検 査 胎 児 数		132	136	
		骨	化骨遅延	頭蓋骨	45(15)	43(12)
				肋骨末端部	0	2(2)
				胸骨	26(11)	34(13)
				第5中足骨	37(11)	35(13)
格		変 異	第7頸肋の原基	1(1)	1(1)	
	第14肋骨をもつ胸椎		2(1)	6(4)		
	第1腰椎上の第14肋骨		61(18)	51(14)		
	第7胸骨		0	2(1)		
異	異 常	胸椎核の分離	0	3(2)		
		第13肋骨の短小化	1(1)	0		
		波状あるいは肥厚した肋骨	3(3)	14(5) *		
		胸骨核の分離/形成・位置の異常	4(4)	1(1)		
		肩甲棘の扁平化	0	2(1)		
動	検 査 胎 児 数		125	125		
	+	内	尾部の血腫 ^{a)}	1(1)	0	
			右前肢の血腫 ^{a)}	0	1(1)	
			腎盂の拡張 (片方あるいは両方) ^{**}	6(4)	1(1)	
			右腎とその付近に血液	0	1(1)	
			咽喉部の血腫	0	1(1)	
			肺の位置異常	1(1)	0	
			腹腔内に血液	0	1(1)	
			肝尾状葉または左副葉に血腫	0	2(2)	
			副腎内に血液	2(2)	0	
腎盂及び尿管の拡張			0	2(2)		

検定法：a) Mantel-Haenszel、b) 分散分析、c) Fischer * : P<0.05

+ : 所見のみられた胎児数/検査胎児数、 () 内数字 : 母動物数

^{a)} : 検査胎児数が対照群と投与群でそれぞれ132、136。^{**} : 全胎児を検査した。

親動物の一般状態、摂餌量、剖検において、対照群との間に差異は認められなかった。胎児の形態学的検査では奇形は認められなかった。

胎児の骨格検査において、投与群に胸骨核の分離及び肩甲棘の扁平化が僅かにみられた。また、波状あるいは肥厚した肋骨の出現頻度は10.3%であり、対照群の2.3%と比較して統計学的な有意差が認められた。しかしながらこれらの頻度はいずれも本試験機関における自然発生による出現頻度(0-18.5%)の範囲内であるため、検体投与に起因した変化とは認められなかった。

以上の結果、検体を妊娠ラットに投与したときの母体における無毒性量は1000mg/kg/日であった。また、胎児に対しても何ら投与による変化が認められないことから、胎児に対する無毒性量も1000mg/kg/日と考えられた。この投与量において、胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

(13)-3 ウサギにおける催奇形性試験

(資料No. 原体-22,23)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度： %

試験動物：ヒマラヤンHoe:HINK(SPF Wiga)系妊娠ウサギ、1群15匹、約6-8ヶ月齢
平均体重 2546±132g (資料No.原体-22)、 2546±157g (資料No.原体-23)

試験期間：1988年3月 7日-4月23日 (資料No.原体-22)
1988年5月16日-9月 3日 (資料No.原体-23)

妊娠期間：29日間

投与方法：検体を2%デンプン溶液に懸濁し、1000mg/kg/日の投与量で妊娠6日目から18日目までの13日間、毎日1回経口投与した(資料No.原体-22)。

その結果、投与群において検体の胚に対する軽度な毒性がみられたため、追加試験(資料No.原体-23)を行い、100及び300mg/kg/日の投与量で同様に試験を行った。なお、いずれの試験においても対照群には2%デンプン液を同様に投与した。

試験項目：

親動物；一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、6、13、19、21日目に体重を測定した。妊娠29日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数および吸収胚数を検査した。

生存胎児；生存胎児は体重を測定し外表異常を観察後、24時間飼育し生存率を調べた。その後生存児は二酸化炭素で屠殺し頭腎長を測定した。これをアルコールで固定し、解剖して性別を判定し内臓異常の有無を検査した。脳、眼球、心臓及び腎臓は摘出してブアン液で固定し、粗大切片を作製して異常の有無を検査した。臓器摘出後の胎児は骨格標本に供し骨格異常の有無を検査した。

結 果：

資 料 番 号		No.原体-22		No.原体-23				
投 与 量 (mg/kg/日)		0	1000	0	100	300		
1群あたりの供試動物数		15	15	15	15	15		
親 動 物	一般状態	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし		
	死亡数(率)	0	0	0	0	0		
	体重変化(0-29dの増加量g) ^{a)}	249.2	286.4	235.5	304.2	294.4		
	妊娠数	15	15	15	15	15		
	総吸収胚動物数	0	2	0	0	1		
	生存児が得られた動物数	15	13	15	15	14		
	着 床 所 見	平均黄体数/母体	7.5	7.5[8.7]	7.8	7.6	7.7[8.2]	
		平均着床数/母体	6.3	6.7[7.8]	6.5	6.3	6.3[6.7]	
		着床前死胚数(%)	14.3	10.3	17.3	16.6	17.7	
		着床後死胚数(%)	16.0	20.9	8.7	11.8	10.5	
平均生存胎児数/母体		5.3	5.4[6.2]	5.8	5.5	5.7[6.1]		
平均吸収胚数/母体		0.67	1.07[1.23]	0.53	0.67	0.53[0.57]		
	平均死亡胎児数/母体	0.40	0.27[0.31]	0.13	0.13	0.07[0.07]		
胎 児 動 物	平均体重(g) ^{a)}	42.3	41.4	40.5	42.9	42.9		
	平均頭臀長(mm) ^{a)}	96.7	97.2	96.3	97.8	97.8		
	性比(雄の%)	55.7	35.8	60.92	65.06	61.18		
	検 査 動 物 数	79	81	87	83	85		
	外表異常 ^{c)}	両眼開眼	0	0	0	1(1)	0	
		限局性の頭部膨張 ¹⁾	0	0	0	1(1)	0	
	骨 格	c) 化骨遅延 尾椎核数が13以下 胸骨核(未化骨含む)	0	0	12(7)	13(5)	3(2)	
			27(10)	33(10)	53(14)	35(12)	46(13)	
		++ 変異 第7頸肋 第13肋骨 第7腰椎	3(3)	2(2)	0	0	0	
	異 常	異常 頭頂骨に開孔 尾椎位置異常/癒合 胸骨核/癒合 置換/転位/異形成	0	0	0	2(2)	2(2)	
			6(5)	0	3(2)	2(2)	4(4)	
			5(4)	3(2)	4(4)	4(4)	2(2)	
		奇形	肋骨末端部癒合	0	0	2(2)	0	0
			鎖骨に結節性肥厚	0	0	0	0	1(1)
			腰椎弓の異常 ²⁾ 頭頂骨突出/前頭骨 の未化骨 ¹⁾	0	1(1)	0	0	0
	0	0	0	1(1)	0			
内 臓 異 常	c) 胸腔内血液 ++ 肺葉の異常 ³⁾ 腹腔内血液 胃内容物増加/位置異常 腎の横位あるいは転位 腸管の突出を伴う臍ヘルニア	0	1(1)	0	0	0		
		0	6*(4) ³⁾ *	3(3)	0	0		
		6(4)	1(1)	3(1)	4(4)	6(6)*		
		1(1)	3(3)	5(5)	3(3)	3(2)		
		0	2(2)	1(1)	4(4)	1(1)		
	0	0	1(1)	0	1(1)			

検定法：a) 分散分析、 b) Mantel-Haenszel、 c) Fischer *：P<0.05

+：総吸収胚を含む妊娠動物当たりで表示した。 []：生存児が得られた動物数当たりで表示した

++：所見のみられた胎児数/検査胎児数

()内数字：母動物数

1)：同一の胎児

2)：第1第2腰椎弓の転位および腰椎核の形成異常と癒合により腰部脊椎が右方に軽度に側弯していた。また第7腰椎を有していた。

3)：右肺上葉の拡張1例、内側下葉の形成不全2例、及び左上葉の二分3例がそれぞれ別個の胎児にみられたものをまとめて表示した。

限度試験（資料No. 原体-22）では投与群において、母動物の摂餌量がごく軽度に低下し、吸収胚数が増加した。

また、生存児の骨格検査では投与群の胎児において第13肋骨の出現頻度が有意に増加した。

骨格検査においては投与群の81例中1例に腰部の奇形が観察され、また、内臓検査においては投与群の81例中6例に肺葉の種々の形成異常が観察された。しかし、これらはその出現頻度が背景データの範囲内（ ）であったことから投与との関連は認められず、また催奇形性も認められなかった。これらの所見から、母体、胚、胎児に対する毒性の無作用量は1000mg/kg体重未満であることが判明したため、追加試験を行った。

追加試験（資料No. 原体-23）において、300mg/kg群の1母動物で生存児が得られなかったが、本試験機関における自然発生的な出現頻度（最大 3/15匹）の範囲内であること、及び同群の他の母動物では子宮内死亡が増加していないことから、検体投与によるものとは考えられなかった。その他の所見も、その出現頻度が対照群と同等であることから、投与との関連はないものと考えられた。

以上の結果、本試験条件下で検体の1000mg/kg/日を妊娠ウサギに投与した場合に吸収胚数及び第13肋骨の出現頻度が増加し、300mg/kg/日を投与した場合には投与に関連した変化は認められなかったことから、母体及び胎児に対する無毒性量は 300 mg/kg/日と考えられた。また胎児に催奇形性作用は認められなかった。

(資料No. 原体-24)

(14) 変異原性

(14)-1 細菌を用いた復帰変異試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: %

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98)及びトリプトファン要求性大腸菌(WP2uvrA)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素(S-9Mix)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるためDMSOを用いた。

濃度を設定するため、4-10000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の範囲で試験した結果(試験1)、2500及び10000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ でプレート中に検体の沈澱が認められたが、試験菌株には毒性が示されなかったため、変異原性試験(試験2)においては最高濃度を5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

試験結果: 表1に示したとおり、検体は代謝活性化の存在下及び非存在下で、最高濃度である5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ においても、復帰変異コロニー数の増加が示されなかった。一方、陽性対照として用いられたSodium-azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene、2-Aminoanthracene、Benzo(a)pyrene 及びN-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidineについては、それぞれの菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

試験	薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
				塩基対置換型			フレームシフト型		
				WP2uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
1	溶媒対照	0	-	45	11	123	8	15	10
	検体	4	-	35	12	107	4	9	14
		20		44	10	102	6	14	16
		100		44	10	110	8	15	18
		500		47	9	91	7	16	16
		2500*		40	11	96	6	10	12
		10000*		45	9	135	9	13	19
	溶媒対照	0	+	61	10	132	7	16	25
	検体	4	+	71	7	108	9	16	25
		20		63	10	109	7	14	24
		100		63	12	105	8	17	21
		500		57	11	109	5	19	24
		2500*		62	11	130	8	15	23
		10000*		61	10	171	9	16	21
	陽性対照	SA	1	-		252	430	155	549
9AA		50							
2NF		2.5							
MNNG		2.5	208						
2AA		0.5	+		87	394	167	451	473
		1							
	10								
BP	10	+	102	25	438	123	234	382	

試験	溶媒対照	0	-	55	11	113	7	12	18
	検体	4	-	48	13	138	8	14	20
		20		43	12	139	7	14	20
		100		49	11	127	8	16	22
		500		57	13	129	8	13	21
		2500*		47	15	137	11	13	23
		5000*		45	9	141	10	13	20
	溶媒対照	0	+	52	10	120	7	20	32
	検体	4	+	57	11	107	8	23	32
		20		52	11	122	7	22	32
		100		54	11	99	6	22	35
		500		58	13	122	8	20	29
		2500*		54	12	126	8	20	27
		5000*		57	12	139	8	23	30
	陽性対照	SA	1	-		289	443	133	500
9AA		50							
2NF		2.5							
MNNG		2.5	183						
2AA		0.5	+		89	393	163	483	452
		1							
	10								
BP	10	+	60	29	581	72	162	501	

*: プレート中に沈殿が認められたことを示す。

SA : Sodium-azide

9AA : 9-Aminoacridine

2NF : 2-Nitrofluorene

2AA : 2-Aminoanthracene

BP : Benzo(a)pyrene

MNNG : N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine

(14)-2 培養ヒトリンパ球細胞を用いた in vitro 染色体異常試験

(資料No. 原体-25)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度： %

試験方法：培養ヒトリンパ球細胞を用いた。濃度設定のため細胞毒性並びに溶解性について、6.0-160.0 $\mu\text{g/ml}$ の範囲で試験した。その結果60.0 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度で僅かに沈澱がみられたが、細胞毒性は160.0 $\mu\text{g/ml}$ でも認められなかった。従って本試験では代謝活性化の存在下及び非存在下において、6.0、60.0及び160.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度について、処理後24時間で観察し、また160.0 $\mu\text{g/ml}$ の濃度について48時間後に観察した。各濃度で200個の分裂中期像を観察した。染色体異常をギャップ、切断、断片、内部交換、欠失、細片化に分類した。異常を有する細胞の出現頻度は溶媒対照群と比較検討した。また、細胞毒性作用の指標として、2000個(1000 \times 2)の細胞について有糸分裂指数を測定した。陰性対照と比較して、少なくとも1濃度で異常の出現率が有意差を伴って高い場合、変異原性があると判断した。

試験結果：代謝活性化の存在下及び非存在下で、高濃度の検体処理群に分裂指数の減少が認められ、検体が細胞毒性作用を有することが示された。

表1に示したとおり、代謝活性化の存在下及び非存在下において、検体処理群の染色体異常の出現頻度は対照群との間に差異が認められなかった。

一方陽性対照として用いたEMSおよびCPAには顕著な染色体異常の増加が認められた。

以上の結果、本検体における培養ヒトリンパ球細胞を用いた in vitro細胞遺伝学的試験での変異原性は陰性であると判断される。

表1

処理後時間	代謝活性化の有無	薬剤	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	観察細胞数	異常を有する細胞数						キナップを含む頻度 (%)	キナップを除く頻度 (%)	評価	4) 有糸分裂指数 (%)	
					ギャップ	切断	断片	欠失	内部交換	細片化					
24	非活性化	陰性対照	0	200	3	2	1	0	1	0	3.00	2.00	-	9.8	
		溶媒対照 ³⁾	0	200	3	0	1	0	0	0	2.00	0.50	-	8.7	
		検体	6.0	200	5	0	1	0	0	0	0	3.00	0.50	-	8.2
			60.0	200	7	2	1	1	0	0	0	5.50	2.00	-	6.5
			160.0	200	1	0	0	0	0	0	0	0.50	0.00	-	6.8
	陽性対照 ¹⁾	720.0	200	2	8	4	0	14	0	11.00	10.00	+	8.2		
	活性化	陰性対照	0	200	5	0	1	0	2	0	3.50	1.50	-	8.2	
		溶媒対照	0	200	2	0	2	0	0	0	2.00	1.00	-	7.1	
		検体	6.0	200	4	3	1	0	0	0	0	3.00	1.00	-	5.6
			60.0	200	0	3	3	0	0	0	0	2.50	2.50	-	5.2
160.0			200	6	2	1	0	0	0	0	4.50	1.50	-	4.0	
陽性対照 ²⁾	19.8	200	2	8	3	0	3	0	8.50	7.50	+	6.3			
48	非活性化	溶媒対照	0	200	4	0	1	0	0	0	2.50	0.50	-	10.5	
		検体	160.0	200	1	0	0	0	0	0	0.50	0.00	-	12.6	
	活性化	溶媒対照	0	200	1	2	2	0	0	0	2.50	2.00	-	13.7	
		検体	160.0	200	1	1	0	0	0	0	1.00	0.50	-	10.1	

1) Ethylmethanesulfonate(EMS)

2) Cyclophosphamide (CPA)

3) DMSO

4) 1000個×2の細胞について測定

(資料No. 原体-26)

(14)-3 チャイニーズハムスター骨髄細胞を用いた in vivo 染色体異常試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度： %

試験動物：チャイニーズハムスター（近交系）、10週齢以上、体重約 25 g

1群雌雄各6匹に検体を投与し、その内、各5匹の標本について検討した。

試験方法：予備試験として、試験動物に対する毒性を調べるため、パラフィン油に溶解した検体を500、1000、1500及び2000 mg/kgの用量で単回経口投与した。この結果、2000 mg/kgの用量は投与容量が動物にとって多量過ぎ、1500及び1000 mg/kgでは死亡例は認められなかったが、全動物が毒性徴候を示したため、1500 mg/kgを投与可能な最大量とし、以下、500 及び150 mg/kgを設定した。

細胞遺伝学的試験においては、各用量について、投与してから6、24及び48時間後に骨髄細胞の標本を作成した。動物毎に少なくとも50個の中期分裂像を観察して、細胞遺伝学的な損傷として、ギャップ、切断、断片、欠失、交換及び細片化の有無について検討し、また、細胞毒性を検討するため、有糸分裂指数を算出した。陰性対照にはパラフィン油、陽性対照にはシクロフォスファミドを用い、それぞれ10mL/kg、40 mg/kgを投与した。

試験結果：表1に結果を総括した。

有糸分裂指数について検討した結果、試験に用いた濃度範囲内では細胞毒性が認められなかった。

陰性対照群と比較して、検体投与群には統計学的な有意差を伴った変化あるいは用量相関性のある異常細胞数の増加は認められなかった。

シクロフォスファミド投与群においては、異常細胞の頻度に顕著な増加が認められた。

以上の結果、検体は本試験条件下において、染色体異常を誘発しないものと判断される。

表 1

薬 剤	用 量 (mg/kg)	投与 後 標本 作製 時期	観 察 細 胞 数	異常を有する細胞数						キ・ャツ・ を含む 頻度 (%)	キ・ャツ・ を除く 頻度 (%)	有糸 分裂 指数 (%)
				ギ ャ ツ プ	切 断	断 片	欠 失	内 部 交 換	細 片 化			
陰性対照	0	6時間	500	4	2	0	0	0	0	1.2	0.4	4.80
検 体	150		500	2	3	0	0	0	0	1.0	0.6	6.79
	500		500	5	0	5	0	0	0	1.8	0.8	4.42
	1500		500	4	0	2	0	0	0	1.2	0.4	6.98
陰性対照	0	24時間	500	7	2	1	1	0	0	2.2	0.8	5.47
検 体	150		450	7	2	2	0	0	0	2.2	0.8	6.37
	500		500	1	1	1	0	1	0	0.8	0.6	5.48
	1500		500	2	4	2	0	0	0	1.6	1.2	4.53
陽性対照	40		500	20	33	14	2	32	1	15.0	12.6	5.20
陰性対照	0	48時間	500	4	0	2	1	0	0	1.2	0.4	5.11
検 体	150		500	2	1	0	1	0	0	0.8	0.4	4.78
	500		500	2	1	0	0	0	0	0.6	0.2	5.72
	1500		500	3	2	0	0	0	0	1.0	0.4	4.45

陰性対照 : Paraffin oil

陽性対照 : Cyclophosphamide

(14)-4 細菌を用いたDNA 修復試験

(資料No. 原体-27)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: %

試験方法: 枯草菌 Bacillus subtilisの組換え修復機構保持株(H-17)及び欠損株(M-45)を用い、薬物代謝酵素系の存在下及び非存在下で、DNA 損傷の誘発性を検定した。

検体は、ジメチルスルフォキシド(DMSO)を用いて希釈した。

予備試験の結果において、10000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ までの用量で菌の生育阻害は認められなかったことから、10000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ を最高用量とし、以下、5000、2500、1250及び625 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の用量を設定した。

結果: 検体処理群では、薬物代謝酵素系の存在下及び非存在下で、10000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ までの用量において、両株に生育阻害が認められなかった(表1)。一方、陽性対照のAF-2及び2AA では、両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果、本検体はDNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

表 1

薬 物	代謝活性 化の有無	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
			M-45	H-17	
溶媒対照 (DMSO)	-	0	0	0	0
検 体		625	0	0	0
		1250	0	0	0
		2500	0	0	0
		5000	0	0	0
		10000	0	0	0
陰性対照 (Kanamycin)		10	6.0	5.5	0.5
陽性対照 (AF-2)	0.001	3.0	0	3.0	
溶媒対照 (DMSO)	+	0	0	0	0
検 体		625	0	0	0
		1250	0	0	0
		2500	0	0	0
		5000	0	0	0
		10000	0	0	0
陽性対照 (2AA)	5	4.0	0	4.0	

注) 陽性対照

AF-2 : 2-(2-Furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

2AA : 2-Aminoanthracene

(14)-5 マウスを用いた小核試験

(資料No. 原体-28)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: %

試験動物: NMRI[Hoe:NMRkf(SPF71)] マウス 7週齢 1群雌雄各5匹

平均体重 雄27.6g、雌21.9g

試験方法: 雌雄各3匹ずつに5000mg/kgを投与した予備試験において死亡例は認められなかったため、この用量を最高とし、2500、1250mg/kgの3用量について試験した。検体をゴマ油に懸濁してそれぞれ経口投与した。投与24、48及び72時間後に動物を窒息死させ、骨髓細胞を採取した。塗布標本を染色後、1動物当たり1000個の多染性赤血球を数え、そのうちの小核を有する細胞数を記録した。さらに1000個の正染性赤血球を数え、小核を有する細胞数を記録した。陽性対照群にはCyclophosphamide 50mg/kgを投与した。対照群と検体投与群の小核を有する細胞数を比較し、さらに、多染性赤血球と正染性赤血球の比について統計学的に検討した。

結果: 表1に示した通り。

検体投与群において、小核を有する多染性赤血球の出現頻度は陰性対照群の正常な範囲内であった。5000mg/kg投与群の雌で小核を有する多染性赤血球の数が24時間後屠殺で、対照群の値より統計学的に有意に増加したが、正常な範囲内であった。多染性赤血球と正染性赤血球の比は本質的に検体によって影響を受けなかった。対照群の雄動物(48時間後屠殺)で多染性赤血球と正染性赤血球の比が相対的に低値であったため、5000mg/kg投与群では有意に差が生じたが、この変化は毒性学的には意味がないと考えられた。

陽性対照のCyclophosphamide投与群では、小核を有する多染性赤血球の数が雌雄の動物において著しく増加した。

以上の結果、検体は本試験条件下において小核を有する多染性赤血球の増加を惹起せず、変異原性を示さないと判断される。

表 1

投与後の 経過時間	薬 物	投与量 (mg/kg)	性別	小核を有する細胞数(%)		多染性赤血球 /正染性赤血球
				多染性赤血球 (1000個中)	正染性赤血球 (1000個中)	
24	陰性対照	0	雄	0.26	0.22	0.98
			雌	0.12	0.10	1.12
	検 体	1250	雄	0.26	0.22	0.95
			雌	0.10	0.04	1.34
			雄	0.24	0.14	1.01
			雌	0.16	0.10	0.96
	5000	雄	0.20	0.12	1.07	
		雌	0.24*	0.04	1.15	
陽性対照	50	雄	3.54*	0.20	1.15	
		雌	2.16*	0.08	1.03	
48	陰性対照	0	雄	0.20	0.14	0.89
			雌	0.12	0.06	1.16
	検 体	1250	雄	0.22	0.10	1.01
			雌	0.12	0.08	1.02
			雄	0.30	0.08	0.96
			雌	0.20	0.08	0.93
	5000	雄	0.18	0.04	1.17*	
		雌	0.16	0.06	1.05	
72	陰性対照	0	雄	0.24	0.16	0.97
			雌	0.16	0.10	1.07
	検 体	1250	雄	0.28	0.14	0.99
			雌	0.12	0.06	0.96
			雄	0.26	0.18	1.08
			雌	0.08	0.06	1.08
	5000	雄	0.22	0.12	0.97	
		雌	0.20	0.12	1.15	

Wilcoxon検定 * P<0.05

陽性対照：Cyclophosphamide

陰性対照：ゴマ油

(資料No. 原体-29)

(15) 生体の機能に及ぼす影響

シラフルオフェンにおける薬理試験

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：

検体の純度： %

供試動物：マウス；ICR系、約8週齢、体重 雄32.0-42.4g、雌22.6-28.7g

ラット；SD系、約8週齢、体重 雄290-432g

モルモット；Hartley系、約8週齢、体重 雄545-666g

ウサギ；日本白色種、約11週齢、体重 雄2.45-3.08kg

① 中枢神経系に対する作用

i) マウスの一般症状

方法：1群雌雄3匹ずつのマウスに、それぞれ 0、313、625、1250、2500、5000mg/kgの用量で検体を腹腔内に投与し、Irwinの方法に従って行動を多元観察した。

結果：いずれの群においても、雌雄マウスに顕著な症状あるいは死亡は観察されなかった。雄マウスの1250mg/kg以上、雌マウスの2500mg/kg以上の投与群に、明確ではないが自律神経系の症状（下痢と苦悶反応）が観察された。

雄マウスの625mg/kg以下、雌マウスの1250mg/kg以下の投与群には、検体によると考えられる明確な症状は認められなかった。

ii) 雄ラットの一般症状

方法：1群3匹の雄ラットに、それぞれ 0、313、625、1250、2500、5000mg/kgの用量で検体を腹腔内に投与し、Irwinの方法に従って行動を多元観察した。

結果：2500mg/kg以上の投与群で下痢の発現が疑われた以外、著明な症状あるいは死亡は認められなかった。1250mg/kg以下の投与群には、検体によると考えられる明確な異常は認められなかった。

iii) 雄ウサギの一般症状

方法：1群3匹の雄ウサギに、それぞれ 0、125、250、500mg/kgの用量で検体を静脈内に投与し、全身症状を多元観察した。

結果：500mg/kg投与群に自発運動と糞の量の減少が観察された。250、500mg/kg投与群の各1例が投与2日目に死亡した。250mg/kg以下の投与群には、検体投与によると考えられる異常症状は認められなかった。

iv) 雄ラットの脳波に対する作用

方法：1群3匹の雄ラットに、それぞれ 0、2500、5000mg/kgの用量で検体を腹腔内に投与し、脳波に対する影響を調べた。

結果：検体の投与によると考えられる異常は観察されなかった。

v) 雄ウサギの脳波に対する作用

方法：1群3匹の雄ウサギに、それぞれ 0、125、250、500mg/kgの用量で検体を静脈内に投与し、脳波に対する影響を調べた。

結果：検体の投与によると考えられる異常は観察されなかった。

vi) 雄ラットの体温に対する作用

方法：1群3匹の雄ラットに、それぞれ 0、1250、2500、5000mg/kgの用量で検体を腹腔内に投与し、体温に対する影響を調べた。

結果：5000mg/kgの用量群で軽微な体温低下が認められた。2500mg/kg以下の用量群には明確な変化は認められなかった。

vii) 雄ウサギの体温に対する作用

方法：1群3匹の雄ウサギに、それぞれ 0、125、250、500mg/kgの用量で検体を静脈内に投与し、体温に対する影響を調べた。

結果：検体の投与によると考えられる体温の変化は認められなかった。250mg/kg投与群の1例、500mg/kg投与群の全例が投与2日目に死亡した。

② 呼吸、循環器系に対する作用

i) 雄ラットの呼吸、血圧及び心電図に対する作用

方法：1群3匹のウレタン麻酔下の雄ラットに、それぞれ 0、2500、5000mg/kgで検体を腹腔内に投与し、呼吸、血圧及び心電図に対する影響を調べた。

結果：呼吸、血圧、心拍数、心電図に検体の影響は認められなかった。

ii) 雄ウサギの呼吸、血圧及び心電図に対する作用

方法：1群3匹のウレタン麻酔下の雄ウサギに、それぞれ 0、125、250、500mg/kgの用量で検体を静脈内に投与し、呼吸、血圧及び心電図に対する影響を調べた。

結果：250mg/kg以上の投与群に投与中から投与直後にかけて血圧低下が観察された。この血圧低下は投与後30分以内に正常に回復したが、軽微な呼吸数増加が投与後1時間にわたって観察された。500mg/kg投与群の2例は投与数分以内に死亡した。125mg/kg投与群に明確な変化は認められなかった。

③ 自律神経系に対する作用

i) モルモットの摘出輸精管に対する作用

方法：モルモットより摘出した4例の標本を用いて、検体単独の影響及びアゴニストで惹起した収縮に対する検体の影響を調べた。検体はマグヌス管での終濃度がそれぞれ 0、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} g/mlとなるよう5分間適用した。アゴニスト収縮に対する影響については、ノルアドレナリン（終濃度 5×10^{-5} g/ml）及びhigh K^+ （終濃度100mM）を使用し、検体投与の前に5分間前処理した時のアゴニストによる収縮の張力を測定した。

結果：輸精管に対する直接作用は認められなかった。さらにノルアドレナリンあるいはhigh K^+ で惹起した収縮にも検体の影響は認められなかった。

④ 消化器に対する作用

i) 雄マウスの小腸炭末輸送能に対する作用

方法：1群10匹の雄マウスに、それぞれ 0、313、625、1250、2500、5000mg/kgの用量で検体を腹腔内に投与し、小腸炭末輸送に対する影響を調べた。検体投与1日後に炭末懸濁液（アラビアゴム水溶液に10%の濃度になるように調製）10mlを経口投与し、炭末投与30分後にマウスをエーテルで屠殺した。小腸起始部から炭末先端までの長さを測り、全小腸の長さに対する炭末移動距離の比率を求めた。

結果：625mg/kg以上の投与群においては炭末輸送の促進が認められた。

ii) 雄モルモットの摘出回腸に対する作用

方法：雄モルモットより摘出した4例の標本を用いて、検体単独の影響及びアゴニストで惹起した収縮に対する検体の影響を調べた。検体はマグヌス管での終濃度がそれぞれ 0、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} g/mlとなるよう5分間適用した。アゴニスト収縮に対する影響については、アセチルコリン（終濃度 5×10^{-8} g/ml）、ヒスタミン（終濃度 5×10^{-8} g/ml）及びhigh K⁺（終濃度50mM）を使用し、検体投与の前に5分間前処理した時のアゴニストによる収縮の収縮高を測定した。

結果：回腸運動に対する直接作用は認められなかった。さらに、アセチルコリン、ヒスタミン、high K⁺惹起した収縮にも検体の影響は認められなかった。

⑤ 骨格筋に対する作用

i) 雄ラットの横隔膜神経筋標本に対する作用

方法：雄ラットより摘出した4例の標本を用いて、神経刺激及び筋刺激によって惹起した筋収縮に対する検体の影響を調べた。検体はマグヌス管での終濃度が 0、 10^{-6} 、 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} g/mlとなるよう漸次増加させて適用した。

結果：筋刺激、神経刺激による収縮に、検体の影響は認められなかった。

以上より、本剤の急性毒性は非常に弱いことが推測できた。静脈内投与によって大量が摂取される場合を除き、本剤の暴露によりヒトで重篤な急性中毒が発現する可能性は低いことが予想された。

生体の機能に及ぼす影響に関する試験の総括表

試験項目	試験動物	投与経路 及び溶媒	投与量 (mg/kg)	1群の 動物数	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
一般症状 Irwin法 行動の多元観察	マウス	腹腔内 Tween 80 を1%含む 生理食塩 液	0	♂ ♀ 3	♂ 625 ♀ 1250	♂ 1250 ♀ 2500	高用量群で自律神経系 の症状が観察された。
			313				
			625				
	ラット	腹腔内 Tween 80 を1%含む 生理食塩 液	0	♂ 3	1250	2500	
			313				
			625				
ウサギ	静脈内 Tween 80 を1%含む 生理食塩 液	0	♂ 3	250	500		
		125					
		250					
脳波に対する作用 脳波記録	ラット	腹腔内 Tween 80 を1%含む 生理食塩 液	0	♂ 3	5000	>5000	全群に異常が認められ なかった。
			2500				
			5000				
	ウサギ	静脈内 Tween 80 を1%含む 生理食塩 液	0	♂ 3	500	>500	
			125				
			250				
体温に対する作用 直腸温測定	ラット	腹腔内 Tween 80 を1%含む 生理食塩 液	0	♂ 3	2500	5000	最高用量群で軽微な体 温の低下が認められた。
			1250				
			2500				
	ウサギ	静脈内 Tween 80 を1%含む 生理食塩 液	0	♂ 3	500	>500	
			125				
			250				
呼吸、血圧、心電 図に対する作用 呼吸パターン、 血圧測定、 心電図記録	ラット (ケタミン 麻酔下)	腹腔内 Tween 80 を1%含む 生理食塩 液	0	♂ 3	5000	>5000	全群に影響が認められ なかった。
			2500				
			5000				
	ウサギ (ケタミン 麻酔下)	静脈内 Tween 80 を1%含む 生理食塩 液	0	♂ 3	125	250	
			125				
			250				
500	250 mg/kg 以上の投与 群で血圧低下、呼吸数 の増加が観察された。 500mg/kg群2/3例が死亡 した。						

試験項目	試験動物	投与経路 及び溶媒	投与量 (mg/kg)	1群の 動物数	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
摘出輸精管に対する作用 マグヌス管を用いた収縮張力の測定	モルモット	in vitro Tween 80 を0.1%含 む蒸留水	0 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴ 10 ⁻³ g/ml	♂ 4	10 ⁻³ g/ml	>10 ⁻³ g/ml	全群に影響が認められ なかった。
小腸炭末輸送能に 対する作用 炭末輸送能	マウス	腹腔内 Tween 80 を1%含む 生理食塩 液	0 313 625 1250 2500 5000	♂ 10	313	625	625mg/kg 以上の投与 群で促進が認められた。
摘出回腸に対する 作用 マグヌス管を用い た収縮張力の測定	モルモット	in vitro Tween 80 を0.1%含 む蒸留水	0 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴ 10 ⁻³ g/ml	♂ 4	10 ⁻³ g/ml	>10 ⁻³ g/ml	全群に影響が認められ なかった。
骨格筋に対する作 用 横隔膜神経筋のマ グヌス 管を用い た収縮の観察	ラット	in vitro Tween 80 を0.1%含 む蒸留水	0 10 ⁻⁶ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁴ 10 ⁻³ g/ml	♂ 4	10 ⁻³ g/ml	>10 ⁻³ g/ml	全群に影響が認められ なかった。

2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

(資料No. 混・代-1)

(1)-1 代謝物 ()

ラットにおける急性経口毒性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: %

試験動物: ウィスター系ラット (6-7週齢)、1群雌雄各5匹
体重: 雄 202.4g(198-207)、雌 188.8g(177-199)

試験期間: 15日間観察

方法: 検体をゴマ油に懸濁して強制経口投与した。
投与前約16時間から投与後3-4時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を15日間観察した。体重は1週間測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	30-60分 (発現) 7日 (消失)
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg)	5000

体重増加に影響は認められなかった。雌雄に共通した非特異的な症状として腹部退縮、棒状歩行及び下痢が認められた。肉眼的病理検査では異常所見が認められなかった。

(資料 No. 混・代-2)

(1)-2 代謝物()

ラットにおける急性経口

毒性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: %

試験動物: ウィスター系ラット(雄: 約6週齢、雌: 約8週齢)、
1群雌雄各5匹、体重: 雄 208g(197-214)、雌 188g(172-201)

試験期間: 15日間観察

方法: 検体をゴマ油に懸濁して強制経口投与した。

投与前約16時間から投与後3-4時間絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を15日間観察した。体重は1週間測定した。死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雄 2000、2500、5000 雌 2000、2500、3150
LD ₅₀ (mg/kg)	雄 5672 * 雌 2969
死亡開始時間 及び終了時間	1時間後~2日目
症状発現及び 消失時間	10~30分(発現) 15日(消失)
死亡例の認められ なかった最高 投与量 (mg/kg)	2000

* 作成者注: 計算上得られた数値である

体重増加に影響は認められなかった。雌雄に共通した中毒症状として不規則呼吸、呼吸音異常、自発運動の低下、踏み直り反射性の低下、側腹部の下垂、うずくまった姿勢及び歩行異常などが認められた。

死亡動物の剖検で、胃内に検体の充満がみられ、小腸内に透明な黄色液体及び暗褐色の塊(潜血検査陽性)が充満し、尿の充満による膀胱の膨張が認められた。

試験終了時に屠殺した動物では、肉眼的病変は認められなかった。

(資料No. 混・代-3)

(2)-1 代謝物 ()

細菌を用いた復帰変異試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98)及びトリプトファン要求性大腸菌(WP2uvrA)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素(S-9Mix)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため DMSOを用いた。

濃度を設定するため、4-10000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の範囲で試験した結果(試験1)、10000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ で試験菌株に毒性が示されたので、変異原性試験(試験2)においては最高投与量を5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

試験結果：表1に示したとおり、検体は代謝活性化を含め最高投与量である5000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ においても復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。一方、陽性対照として用いられた Sodium-azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene、N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine 及び 2-Aminoanthracene は、各々対象とした全ての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

表 1

	薬 剤	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート									
				塩基対置換型			フレームシフト型						
				WP2uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98				
試 験	溶媒対照	0	-	23	8	119	7	18	22				
	検 体	4	-	27	11	127	7	14	25				
		20		21	11	141	5	17	27				
		100*		22	8	139	9	16	25				
		500*		19	10	132	7	21	34				
		2500*		18	14	119	7	17	24				
		10000*		14	6	81	5	12	25				
	溶媒対照	0	+	33	13	100	7	15	28				
	1 検 体	4	+	26	15	108	11	20	25				
		20		30	10	131	8	25	24				
		100*		34	9	127	7	26	28				
		500*		33	17	118	5	22	29				
		2500*		25	15	128	5	17	22				
		10000*		19	6	113	5	13	23				
	陽 性 対 照	SA	1	-	219	341	452	166	634	402			
9AA		50											
2NF		2.5											
MNNG		2.5											
2AA		0.5	+			118	1511				241	1101	1303
		1											
	10		194										

試 験	溶媒対照	0	-	19	12	114	6	15	24				
	検 体	4	-	22	13	118	7	18	24				
		20		15	11	128	5	22	18				
		100*		17	6	122	5	20	21				
		500*		22	13	126	7	23	21				
		2500*		20	10	101	5	19	22				
		5000*		23	5	97	4	16	20				
	溶媒対照	0	+	25	10	117	8	25	23				
	2 検 体	4	+	24	9	134	13	23	32				
		20		28	8	129	10	24	32				
		100*		24	12	133	10	25	35				
		500*		22	11	132	6	20	30				
		2500*		28	14	140	5	17	23				
		5000*		30	10	122	6	17	20				
	陽 性 対 照	SA	1	-	205	405	530	120	853	618			
9AA		50											
2NF		2.5											
MNNG		2.5											
2AA		0.5	+			100	1737				268	1435	1557
		1											
	10		214										

*: プレート中に沈殿が認められたことを示す。

SA : Sodium-azide

9AA : 9-Aminoacridine

2NF : 2-Nitrofluorene

2AA : 2-Aminoanthracene

MNNG : N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine

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

(資料No. 混・代-4)

(2)-2 代謝物 ()

細菌を用いた復帰変異試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: %

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌(TA100、TA1535、TA1537、TA1538、TA98)及びトリプトファン要求性大腸菌(WP2uvrA)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素(S-9Mix)の存在下及び非存在下でAmesらの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるためDMSOを用いた。

濃度を設定するため、4-10000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の範囲で試験した結果(試験1)、500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ で試験菌株に毒性が示されたので、変異原性試験(試験2)においては最高投与量を2500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ とした。

試験結果: 表1に示したとおり、検体は代謝活性化を含め最高投与量である2500 $\mu\text{g}/\text{plate}$ においても復帰変異コロニー数の増加が認められなかった。一方、陽性対照として用いられたSodium-azide、9-Aminoacridine、2-Nitrofluorene、N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine及び2-Aminoanthraceneは、各々対象とした全ての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

表 1

	薬 剂	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
				塩基対置換型			フレームシフト型		
				WP2uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
試 験 1	溶媒対照	0	-	26	11	142	6	18	21
	検 体	4	-	28	13	146	8	17	20
		20		30	11	139	6	18	20
		100		32	9	138	7	18	21
		500		31	9	115+	5+	14+	17
		2500		27	5+	65+	4+	9+	12+
		10000*		16+	4+	4+	-	-	7+
	溶媒対照	0	+	34	11	194	9	20	28
	検 体	4	+	31	12	196	8	19	28
		20		36	12	189	9	17	27
		100		42	11	178	7	17	27
		500		37	10	181	5	13	20
		2500		32	6+	97+	4+	8+	14+
		10000*		25	6+	0+	-	1+	5+
	陽 性 対 照	SA	1	-		340	332		
9AA		50				85			
2NF		2.5					682	635	
MNNG		2.5			213				
2AA		0.5				859		928	992
		1	+		98		130		
		10		303					

試 験 2	溶媒対照	0	-	28	11	161	8	21	28
	検 体	0.8	-	25	13	156	8	21	29
		4		24	15	154	7	22	26
		20		26	14	154	9	21	26
		100		28	11	151	9	23	25
		500		27	8	148	6+	20	26
		2500		24	8+	114+	5+	10+	21+
	溶媒対照	0	+	32	14	173	10	25	32
	検 体	0.8	+	30	11	168	9	23	32
		4		26	15	176	12	24	33
		20		30	12	172	10	25	30
		100		31	12	166	9	25	33
		500		27	13	159	7	20	30
		2500		25	11+	115+	6+	14+	29+
	陽 性 対 照	SA	1	-		327	626		
9AA		50				98			
2NF		2.5					857	756	
MNNG		2.5			226				
2AA		0.5				1061		1079	1104
		1	+		124		198		
		10		347					

*: プレート中に沈殿が認められたことを示す。

+ : 背景細菌叢生育抑制

- : 背景細菌叢生育できず。

SA : Sodium-azide

9AA : 9-Aminoacridine

2AA : 2-Aminoanthracene

2NF : 2-Nitrofluorene

MNNG : N-Methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine

3. 製剤

(資料No. 製剤-1)

(1)-1 0.5%粉剤のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：0.5%粉剤

試験動物：SD系ラット（6週齢）、1群雌雄各5匹

体重：雄 186g(172-198g)、雌 132g(124-138g)

試験期間：14日間観察

方法：検体を1% Tween80溶液の250 mg/ml懸濁液として調製し、5000mg/kgとなるように強制経口投与した。投与前日の夕方より投与終了まで絶食させた。

試験項目：中毒症状及び生死を14日間観察した。投与時、投与7日後及び14日後に体重を測定した。死亡例及び試験終了時の全生存例について剖検し肉眼的な変化を観察した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状は認められなかった。投与時と比較して、体重の減少は全例に認められなかった。

剖検では肉眼的な異常は観察されなかった。

(資料No. 製剤-2)

(1)-2 0.5%粉剤のマウスにおける急性経口毒性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: 0.5%粉剤

試験動物: ICR系マウス (6週齢)、1群雌雄各5匹

体重: 雄 31.1g (29.3-32.6)、雌 23.8g (23.1-25.6)

試験期間: 14日間観察

方法: 検体を1% Tween80溶液の250 mg/ml懸濁液として調製し、5000mg/kgとなるように強制経口投与した。投与約2時間前より投与終了まで絶食させた。

試験項目: 中毒症状及び生死を14日間観察した。投与時、投与7日後及び14日後に体重を測定した。死亡例及び試験終了時の全生存例について剖検し肉眼的な変化を観察した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	5000

中毒症状は認められなかった。投与時と比較して、体重の減少は全例に認められなかった。

剖検では肉眼的な異常は観察されなかった。

(資料No. 製剤-3)

(1)-3 0.5%粉剤のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度:0.5%粉剤

試験動物:SD系ラット(8週齢)、1群雌雄各5匹

体重:雄 342g(308-367g)、雌 214g(204-228g)

試験期間:14日間観察

方法:剃毛した動物の背部皮膚に、検体2000 mg/kgを蒸留水で湿らせた濾紙と共に24時間貼付した。貼付除去後、皮膚に付着した検体を、微温湯及び中性洗剤で洗い流した。また、蒸留水のみを用いて同様に投与した陰性対照群を設けた。

試験項目:中毒症状及び生死を14日間観察した。投与時、投与7日後及び14日後に体重を測定した。死亡例及び試験終了時の全生存例について剖検し肉眼的な変化を観察した。

結果:

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	0, 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000
死亡例の認められなかった最高投与量(mg/kg)	2000
最大無作用量(mg/kg)	2000

中毒症状は認められなかった。投与時と比較して、体重の減少は全例に認められなかった。

剖検では肉眼的な異常は観察されなかった。

(資料No. 製剤-4)

(1)-4 0.5%粉剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：0.5%乳剤

〔組成〕 シラフルオフェン原体； 0.5%
 鋳物質微粉、凝集剤等； 99.5%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ雌（12週齢）
 1群6匹、平均体重 2650g

試験期間：72時間観察

方法：微粉末にした検体0.5gを同量の脱イオン水で湿らせ、刈毛した動物の背中の皮膚（2.54cm四方）に塗布した。塗布時間は4時間とし、皮膚に残った検体は水で洗い流した。

観察項目：塗布終了後30分、1、24、48及び72時間に塗布部分の刺激性変化を観察及び評価方法した。

刺激性変化は、農林水産省の指針及びDraize法に従って、紅斑、痂皮形成及び浮腫の程度を採点した。

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	塗布除去後の時間				
		30分	1時間	24時間	48時間	72時間
1	紅斑、痂皮	0	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0
2	紅斑、痂皮	0	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0
3	紅斑、痂皮	0	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0
4	紅斑、痂皮	0	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0
5	紅斑、痂皮	0	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0
6	紅斑、痂皮	0	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0
合計	紅斑、痂皮	0	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0
平均	紅斑、痂皮	0	0	0	0	0
	浮腫	0	0	0	0	0

塗布後の観察に於いて紅斑、痂皮及び浮腫形成は、いずれの動物にも認められなかった。観察期間終了時に体重が減少した動物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。

以上の結果、シラフルオフエン0.5%粉剤はウサギの皮膚に対して刺激性を有さないものと思われる。

(1)-5 0.5%粉剤のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No 製剤-5)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度:0.5%粉剤

[組成]シラフルオフェン 0.5%
 鉍物質微粉、凝集剤等 99.5%

試験動物:ニュージーランドホワイト種ウサギ雌(12週齢)

1群6匹(非洗眼群)、3匹(投与2分または24時間後に洗眼する群)

平均体重 2649 g(非洗眼群)、2660 g(投与2分間後洗眼群)

2633 g(投与24時間後洗眼群)

試験期間:7日間観察

方法:微粉末にした検体0.1gを左眼に投与し3匹は2分間後に洗眼、3匹は24時間後に洗眼した。6匹については洗眼しなかった。

観察項目及評価方法:投与1、3時間後及び1、2、3、4及び7日後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。農林水産省の指針及びDraize法に従って採点した。最高評点は、角膜混濁の程度及び面積がそれぞれ4、虹彩は2、結膜の発赤は3、浮腫は4、分泌物は3である。

結果:観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目			最高 評点	投与後時間							
				1時間	3時間	1日	2日	3日	4日	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0
			合計	110	0	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 2	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積	4	0	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮腫	4	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0
			合計	110	2	2	0	0	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。

項 目			最高 評点	投 与 後 時 間							
				1時間	3時間	1日	2日	3日	4日	7日	
非 洗 眼 群	動物 番号 3	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮 腫	4	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	1	0	0	0	0	0	0
		合 計	110	4	2	0	0	0	0	0	
	動物 番号 4	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮 腫	4	1	1	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0
		合 計	110	2	2	0	0	0	0	0	
	動物 番号 5	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0
		結膜	発 赤	3	0	0	0	0	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0
		合 計	110	0	0	0	0	0	0	0	
	動物 番号 6	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0	0	0
			虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0
結膜		発 赤	3	0	0	0	0	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	1	1	0	0	0	0	0	
	合 計	110	2	2	0	0	0	0	0		
	合 計	660	10	8	0	0	0	0	0		
	平 均	110	1.7	1.3	0	0	0	0	0		
2分後 洗眼群 (3匹平均)	混濁	面 積	4	0	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	0	0	0	0	0	0	0	
		浮 腫	4	1.3	1.3	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	0	0	0	0	0	0	0	
	合 計		1.3	1.3	0	0	0	0	0		
24時間後 洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩	2	0	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発 赤	3	0	0	0	0	0	0	0	
		浮 腫	4	1.3	1.3	0	0	0	0	0	
		分泌物	3	0.7	0.7	0	0	0	0	0	
	合 計		2.0	2.0	0	0	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。

角膜及び虹彩の刺激性変化は、洗眼群、非洗眼群ともに認められなかった。結膜の刺激性変化は、非洗眼群、洗眼群とも軽度の発赤が投与1時間から認められたが、これらの変化は投与1日後には消失した。

以上の結果から、シラフルオフェン0.5%粉剤はウサギの眼粘膜に対して、ほとんど刺激性がないものと思われる。

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

(資料No. 製剤-6)

(1)-6 0.5%粉剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (BUEHLER法)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: 0.5%粉剤

試験動物: ハートレイ系雌モルモット、6週齢、開始時体重 346~479g

1群20匹 (検体投与群、陰性対照群)

10匹 (陽性対照群、陽性対照群に対する陰性対照群)

観察期間: 48時間観察

方法: BUEHLER法に基づいて実施した。

感作試験: 左肩甲骨上を刈毛し、検体の50%濃度の80%エタノール溶液を初回0.4ml、2回目以降0.4mlを7日おきに計3回6時間閉塞貼付した。

一方陽性対照群にはDNCB (2,4-dinitrochlorobenzene) の1%濃度の80%エタノール溶液を初回0.4ml、2回目以降0.4mlを7日おきに計3回6時間閉塞貼付した。陰性対照群及び陽性対照群に対する陰性対照群には、いずれも80%エタノール溶液0.4mlのみ同様に閉塞貼付した。

惹起試験: 最終感作14日後に、検体投与群及び陰性対照群に対して検体の50%アセトン溶液0.4mlを左腰背部に6時間閉塞貼付した。陽性対照群及びこれに対する陰性対照群に対してはDNCBの0.1%アセトン溶液0.4mlを右腰背部に同様に閉塞貼付した。

観察項目: 惹起24及び48時間後に適用部位の紅斑及び浮腫の有無について評価した。

採点の基準	点数
肉眼的に変化なし	0
非常に軽度の紅斑 (通常散在性)	0.5
軽度の紅斑 (通常び漫性)	1
中等度の紅斑	2
重度の紅斑 (浮腫の有無を問わない)	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。

結果：感作、惹起のいずれにおいても、対照群、試験群とも皮膚反応は全く認められなかった。陽性対照の試験では軽度ないし中等度の紅斑がみられた。
(最高評点は紅斑3、評点1以上を感作陽性動物とした)

		動物数	平均評点		陽性動物数
			24時間	48時間	
シラフルオフェン原体 0.5%粉剤	投与群	20	0	0	0/20
	対照群	20	0	0	0/20
陽性対照 (DNCB)	投与群	10	2.0	1.5	10/10
	対照群	10	0.05	0	0/10

以上の結果、シラフルオフェン0.5%粉剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(資料No. 製剤-7)

(2)-1 19%乳剤のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: 19%乳剤

試験動物: ウィスター系ラット (雄7週齢、雌8週齢)、1群雌雄各5匹
体重: 雄 178g(174-185)、雌 170g(166-175)

試験期間: 15日間観察

方法: 検体を脱イオン水の50%懸濁となるよう調製し、検体5000 mg/kgを強制経口投与した。絶食期間は投与の約16時間前から投与後 3-4時間とした。

試験項目: 生死及び中毒症状を15日間観察した。投与時及び投与後1週間毎に体重を測定した。死亡例及び試験終了時の全生存例について剖検し、肉眼的な変化を観察した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	症状発現なし
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	5000

臨床的な中毒症状は認められなかった。また、体重の増加に影響はみられなかった。

剖検所見において異常は観察されなかった。

(資料No. 製剤-8)

(2)-2 19%乳剤の Maus における急性経口毒性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: 19%乳剤

試験動物: NMRI系 Maus (雄5週齢、雌6週齢)、1群雌雄各5匹

体重: 雄 23g(23-24g)、雌 20g(20-21g)

試験期間: 15日間観察

方法: 検体を脱イオン水の50%懸濁となるよう調製し、検体5000 mg/kgを強制経口投与した。絶食期間は投与の約4時間前から投与後 3-4時間とした。

試験項目: 生死及び中毒症状を15日間観察した。投与時及び投与後1週間毎に体重を測定した。死亡例及び試験終了時の全生存例について剖検し、肉眼的な変化を観察した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	中毒症状は認められ なかった
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	5000

臨床的な中毒症状は認められなかった。また、体重の増加に影響はみられなかった。

剖検所見において異常は観察されなかった。

(資料No. 製剤-9)

(2)-3 19%乳剤のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: 19%乳剤

試験動物: ウィスター系ラット (雄8週齢、雌11週齢)、1群雌雄各5匹
体重: 雄 241g(235-248)、雌 210g(207-214)

試験期間: 15日間観察

方法: 剃毛した動物の背部皮膚に、検体を原液のまま4000 mg/kg塗布した。
塗布部位をアルミホイルで覆い、包帯で体躯に固定した。24時間暴露後、
微温湯を用いて残った検体を洗い流した。

試験項目: 生死及び中毒症状を15日間観察した。投与時及び投与後1週間毎に体重を測定した。死亡例及び試験終了時の全生存例について剖検し、肉眼的な変化を観察した。

結果:

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	4000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >4000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	中毒症状は認められ なかった
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	4000
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	4000

臨床的な中毒症状は認められなかった。また、体重の増加に影響はみられなかった。

剖検所見において異常は観察されなかった。

(2)-4 19%乳剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No. 製剤-10)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: 19%乳剤

[組成] シラフルオフェン原体; 19.0%
水、界面活性剤等; 81.0%

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、3-5ヵ月齢
1群雄4匹、雌2匹、体重3.1-4.3kg

試験期間: 72時間観察

方法: 試験開始の24時間前に、ウサギ6匹の背部を約25cm²除毛し、皮膚に傷のない動物のみ用いた。製剤0.5mlをパッチに塗布し、剪毛した背部皮膚(2.5×2.5cm)に4時間暴露した。その後、製剤の残渣を微温湯で洗った。

観察項目: パッチを除去してから、30-60分後、24、48及び72時間後、さらに7日後に塗布部位の皮膚の刺激性変化を調べた。

評価方法: Draizeの評点基準に従って個体別に紅斑及び浮腫の採点を求め、全動物の全観察時点における紅斑及び浮腫の評点を合計した。この値を動物数(6)及び72時間後までの観察時点数(4)で除して刺激指数とし、EPAガイドラインに従って刺激性を判定した。

刺激指数 分類

0.0 - 0.5 ; 刺激性なし
0.6 - 3.0 ; 軽度の刺激性あり
3.1 - 5.0 ; 中等度の刺激性あり
5.1 - 8.0 ; 強度の刺激性あり

試験結果: 観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物 番号	項目	最高 評点	塗布除去後の時間				
			30~60分	24時間	48時間	72時間	7日
1	紅斑	4	0	0	0	0	-
	浮腫	4	0	0	0	0	-
2	紅斑	4	1	1	1	0	-
	浮腫	4	1	0	0	0	-
3	紅斑	4	0	0	0	0	-
	浮腫	4	0	0	0	0	-
4	紅斑	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
5	紅斑	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0	0
6	紅斑	4	0	0	0	0	0
	浮腫	4	0	1	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。

動物 番号	項 目	最高 評点	塗布除去後の時間				
			30～60分	24時間	48時間	72時間	7日
合 計	紅 斑	4	1	2	2	1	0
	浮 腫	4	1	0	0	0	0
平 均	紅 斑	4	0.17	0.33	0.33	0.17	0
	浮 腫	4	0.17	0	0	0	0

検体の投与により、わずかな紅斑及び浮腫が認められたが、7日後までに全て消失した。刺激指数は、72時間までの平均で0.29であり、これは刺激性なしに分類される。試験期間中、臨床的な全身性の中毒症状は認められなかった。

以上の結果、シラフルオフエン19%乳剤はウサギの皮膚に対して、刺激性を有さないものと思われる。

(2)-5 19%乳剤のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. 製剤-11)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: 19%乳剤

[組成] シラフルオフェン原体; 19.0%
水、界面活性剤等; 81.0%

試験動物: ニュージーランド白色種ウサギ、約3-5ヵ月齢
体重 3.1-4.5kg、雄 4匹、雌 2匹

試験期間: 72時間観察

方法: 6匹の供試動物に被験物質 0.1mlを左眼の結膜嚢内に1回適用し、24時間放置した。その後、37℃の生理食塩液で洗眼した。

試験項目: 洗眼した後1、24、48及び72時間目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察した。

観察項目及: Draizeの評価方法に従って、各動物の角膜、虹彩及び結膜について刺激及び評価方法 性変化の採点を行った。

結果: 各動物の採点は以下のとおりであった。

項目		最高 評点	投与後時間				
			1時間	24時間	2日	3日	
24時間後 洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度 面積	4 4	0 0	0 0	0 0	0 0
	虹彩		2	0	0	0	0
	結膜	発赤	3	0.17	0	0	0
		浮腫	4	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0
	刺激指数		110	0.33	0	0	0

刺激反応として、1例において極めて軽度の結膜の発赤を認めた。

この刺激性徴候は、1日以内に完全に消失した。

EPAの評価基準による最大刺激指数は1-2時間後の0.33であり、これは刺激性なしに該当する。本試験期間中、臨床的な全身性の毒性症状は認められなかった。

以上の結果、シラフルオフェン19%乳剤はウサギの眼粘膜に対して、刺激性を有さないものと思われる。

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

(資料No. 製剤-12)

(2)-6 19%乳剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (BUEHLER法)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: 19%乳剤

試験動物: ピルブライト白色種雌モルモット、約10週齢

体重: 268 g(242-292 g)、対照群10匹、投与群20匹

陽性対照は対照群10匹、投与群20匹

観察期間: 48時間観察

方 法: BUEHLER法に基づいて実施した。

感作試験; 刈毛した左脇腹に希釈しない検体0.5mlをセルロースパッチ(2cm×2cm)に塗布し、貼付した。6時間後に包帯を除去し、24、48時間後に皮膚反応を評価した。同様処理を1週間に3回、合計9回行った。

対照群には0.5mlの脱イオン水を用いて同様に処置した。

惹起試験; 最終感作後17日目に各試験動物の右腹側部を刈毛し、希釈しない検体0.5mlをセルロースパッチに塗布し、6時間暴露し閉塞包帯した。

観察項目: 6時間後に包帯を除去し、24及び48時間後にDraize法により皮膚反応を評価した。

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。

結果：5回目の感作時に1例極めて軽度の紅斑がみられた。惹起において対照群、試験群とも皮膚反応は全く認められなかった。一方、別途実施した陽性対照の試験ではごく軽度ないし明瞭な紅斑がみられた。

(最高評点は紅斑・痂皮4、浮腫4)

			動物数		平均評点		陽性動物数
					24時間	48時間	
検 体	投与群	シラフルオフェン 19%粒剤	20	紅 斑 ・ 浮 腫	0	0	0/20
	対照群	脱イオン水	10	紅 斑 ・ 浮 腫	0	0	0/10
陽性対照	投与群	0.05%DNCB	20	紅 斑	0.7	0.5	11/20
				浮 腫	0	0	0/20
	対照群	アセトン	10	紅 斑	0	0	0/10
				浮 腫	0	0	0/10
投与群	0.1%DNCB	20	紅 斑	0.9	0.95	14/20	
			浮 腫	0.2	0.5	9/20	
対照群	アセトン	10	紅 斑	0.1	0.4	4/10	
			浮 腫	0	0	0/10	

以上の結果、シラフルオフェン19%乳剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。

(資料No. 製剤-13)

(3)-1 20%水和剤のラットにおける急性経口毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：20%水和剤

試験動物：ウィスター系ラット（雄8週齢、雌8週齢）、1群雌雄各5匹
体重：雄 216g(213-221)、雌 197g(190-205)

試験期間：15日間観察

方法：検体を脱イオン水の25%懸濁となるよう調製し、検体5000 mg/kgを強制経口投与した。絶食期間は投与の約16時間前から投与後 3-4時間とした。

試験項目：生死及び中毒症状を15日間観察した。投与時及び投与後1週間毎に体重を測定した。死亡例及び試験終了時の全生存例について剖検し、肉眼的な変化を観察した。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雄5分後から開始、14日目に終了 雌10分後から開始、3日目に終了
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	5000

臨床的な中毒症状は、投与5-10分後に発生し、雄では13日後まで、雌では3日目の午前中まで継続した。雄においては、自発運動の低下、不規則呼吸、腹部退縮、棒状歩行、うずくまり姿勢、雌には不規則呼吸、棒状歩行、うずくまり姿勢及び自発運動の低下が観察された。体重の増加に影響はみられなかった。

剖検所見において異常は観察されなかった。

(資料No. 製剤-14)

(3)-2 20%水和剤のマウスにおける急性経口毒性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: 20%水和剤

試験動物: NMRI系マウス (4週齢)、1群雌雄各5匹
体重: 雄 23g(20-25)、雌 20g(19-21)

試験期間: 15日間観察

方法: 検体を脱イオン水の25%懸濁となるよう調製し、検体5000 mg/kgを強制経口投与した。絶食期間は投与の約16時間前から投与後 3-4時間とした。

試験項目: 生死及び中毒症状を15日間観察した。投与時及び投与後1週間毎に体重を測定した。死亡例及び試験終了時の全生存例について剖検し、肉眼的な変化を観察した。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >5000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び 消失時間	中毒症状は認められ なかった
毒性徴候の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	5000
死亡例の認められ なかった最高投与量 (mg/kg)	5000
最大無作用量 (mg/kg)	5000

臨床的な中毒症状は認められなかった。また、体重の増加に影響はみられなかった。

剖検所見において異常は観察されなかった。

(資料No. 製剤-15)

(3)-3 20%水和剤のラットにおける急性経皮毒性試験

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：20%水和剤

試験動物：ウィスター系ラット（雄9週齢、雌14週齢）、1群雌雄各5匹
体重：雄 267g(250-273)、雌 233g(220-247)

試験期間：15日間観察

方法：検体100 mgに対して0.5 mlの脱イオン水を用いて検体を湿らせ、剃毛した動物の背部皮膚に、2000 mg/kgを塗布した。塗布部位をアルミホイルで覆い、包帯で体躯に固定した。24時間暴露後、微温湯を用いて残った検体を洗い流した。

試験項目：生死及び中毒症状を15日間観察した。投与時及び投与後1週間毎に体重を測定した。死亡例及び試験終了時の全生存例について剖検し、肉眼的な変化を観察した。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共に >2000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし
症状発現及び消失時間	雄 2日目から発現、7日目に消失 雌 2日目から発現、10日目に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

投与した部位の皮膚が乾燥した状態、瘡蓋、鱗屑に覆われた皮膚あるいは変色が観察された。

体重の増加に影響はみられなかった。

剖検所見において異常は観察されなかった。

(3)-4 20%水和剤のウサギを用いた皮膚一次刺激性試験

(資料No. 製剤-16)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：20%水和剤

〔組成〕 シラフルオフェン原体 ; 20.0%
 鉱物質微粉、界面活性剤等 ; 80.0%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、3-5ヵ月齢
 1群雄1匹、雌5匹、体重3.0-4.1kg

試験期間：72時間観察

方法：試験開始の24時間前に、ウサギ6匹の背部を約25cm²除毛し、皮膚に傷のない動物のみ用いた。製剤500mgを脱イオン水0.3mlで湿潤させ、パッチに塗布し、剪毛した背部皮膚(2.5×2.5cm)に4時間暴露した。その後、製剤の残渣を微温湯で洗った。

観察項目：パッチを除去してから、30-60分後、24、48及び72時間後に塗布部位の皮膚の刺激性変化を調べた。

評価方法：Draizeの評点基準に従って個体別に紅斑及び浮腫の評点を求め、全動物の全観察時点における紅斑及び浮腫の評点を合計した。この値を動物数(6)及び観察時点数(4)で除して刺激指数とし、EPAガイドラインに従って刺激性を判定した。

刺激指数	分類
0.0 - 0.5	; 刺激性なし
0.6 - 3.0	; 軽度の刺激性あり
3.1 - 5.0	; 中等度の刺激性あり
5.1 - 8.0	; 強度の刺激性あり

試験結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表のとおりである。

動物番号	項目	最高評点	塗布除去後の時間			
			30~60分	24時間	48時間	72時間
1	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
2	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
3	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
5	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
6	紅斑	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	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。

動物 番号	項 目	最高 評点	塗布除去後の時間			
			30～60分	24時間	48時間	72時間
合 計	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0
平 均	紅 斑	4	0	0	0	0
	浮 腫	4	0	0	0	0

検体の投与による皮膚反応は認められなかった。

試験期間中、臨床的な全身性の中毒症状は認められなかった。

刺激指数は0であり、刺激性なしに分類された。

以上の結果、シラフルオフェン20%水和剤はウサギの皮膚に対して、刺激性を有さないものと思われる。

(3)-5 20%水和剤のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

(資料No. 製剤-17)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：

検体の純度：20%水和剤

〔組成〕 シラフルオフェン原体 ; 20.0%

鋳物質微粉、界面活性剤等 ; 80.0%

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、約3-5ヵ月齢、体重 2.8-4.1kg、

供試動物数 雄 1匹、雌 8匹

試験期間：7日間観察

方法：6匹の供試動物に被験物質 0.1gを左眼の結膜嚢内に1回適用し、24時間放置した後、37℃の生理食塩水で洗眼した。投与してから72時間経過後においても刺激性の徴候が認められた場合は、新たに3匹のウサギを用いて同様に投与し、投与2分間放置した。その後、同様に洗眼した。

試験項目：投与後全例について1、24、48及び72時間目に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、さらに3匹については7日後にも観察した。

観察項目及：Draizeの評価方法に従って、各動物の角膜、虹彩及び結膜について評価方法 刺激性変化の採点を行った。

結果：各動物の採点は以下のとおりであった。

項目			最高 評点	投与後時間				
				1-2時間	1日	2日	3日	7日 (3匹)
24時間後 洗眼群 (6匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.3	0.66	0.4	0.33	0
		面積	4	0.5	0.66	0.5	0.33	0
	虹彩		2	0.66	0.17	0.17	0	0
	結膜	発赤	3	1.5	1.3	0.5	0	0
		浮腫	4	1.8	1.0	0.33	0	0
		分泌物	3	2.0	0.5	0	0	0
	刺激指数		110	16.5	11.5	5.8	1.7	0
2分後 洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0	0	0	0	
		面積	4	0	0	0	0	
	虹彩		2	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.3	0.66	0	0	
		浮腫	4	0.66	0	0	0	
		分泌物	3	0.33	0	0	0	
	刺激指数		110	4.7	1.3	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。

投与後24時間放置した群においては、ほとんどの動物の結膜に発赤、浮腫及び分泌物が観察され、さらに虹彩に軽度な炎症が認められた。また、同群の5匹には角膜に軽度から中等度の混濁が認められた。これらの変化は投与7日後には完全に回復した。

投与後2分間放置した群においては、結膜に中等度の発赤、軽度の浮腫及び分泌物が観察された。これらの変化は投与3日以内に完全に消失した。

本試験期間中、臨床的な全身性の毒性症状は認められなかった。

EPAの評価基準による最大刺激指数は1-2時間後の16.5であり、これは軽度の刺激性ありに該当する。

以上の結果、シラフルオフェン20%水和剤はウサギの眼粘膜に対して、軽度の刺激性を有するものと思われる。

(資料No. 製剤-18)

(3)-6 20%水和剤希釈液のウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: 20%水和剤の2000倍希釈液

[組成] シラフルオフェン原体 ; 20.0%、
鋳物質微粉、界面活性剤等 ; 80.0%

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ雌 (12週齢)

1群6匹 (非洗眼群)、3匹 (投与2分または24時間後に洗眼する群)

平均体重 2749 g (非洗眼群)、2806 g (投与2分間後洗眼群)

2660 g (投与24時間後洗眼群)

試験期間: 72時間観察

方 法: 20%水和剤0.1g に脱イオン水200mlを加え2000倍希釈液を調製し、動物の左眼にこの希釈液0.1mlを投与した。3匹は投与2分間後に洗眼し、別の3匹については24時間後に洗眼した。他の6匹については洗眼しなかった。

観察項目: 投与1、3、24、48及び72時間後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を及び評価方法 観察した。

投与72時間後に刺激性変化が認められなかったため、この時点で観察を終了した。

農林水産省の指針及びDraize法に従って採点した。最高評点は、角膜混濁の程度及び面積がそれぞれ4、虹彩は2、結膜の発赤は3、浮腫は4、分泌物は3である。

結果：観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

項目	最高 評点	投与後時間							
		1時間	3時間	24時間	48時間	72時間			
非 洗 眼 群	動物 番号 1	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結 膜	発 赤	3	0	0	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0	0
			分 泌 物	3	0	0	0	0	0
	合 計		110	0	0	0	0	0	
	動物 番号 2	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
			面 積	4	0	0	0	0	0
		虹 彩		2	0	0	0	0	0
		結 膜	発 赤	3	0	0	0	0	0
			浮 腫	4	0	0	0	0	0
			分 泌 物	3	0	0	0	0	0
	合 計		110	0	0	0	0	0	
動物 番号 3	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	0	0	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	0	
		分 泌 物	3	0	0	0	0	0	
合 計		110	0	0	0	0	0		
動物 番号 4	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	0	0	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	0	
		分 泌 物	3	0	0	0	0	0	
合 計		110	0	0	0	0	0		
動物 番号 5	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	0	0	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	0	
		分 泌 物	3	0	0	0	0	0	
合 計		110	0	0	0	0	0		
動物 番号 6	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0	
		面 積	4	0	0	0	0	0	
	虹 彩		2	0	0	0	0	0	
	結 膜	発 赤	3	0	0	0	0	0	
		浮 腫	4	0	0	0	0	0	
		分 泌 物	3	0	0	0	0	0	
合 計		110	0	0	0	0	0		
総 計		660	0	0	0	0	0		
平 均		110	0	0	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。

項 目		最高 評点	投 与 後 時 間					
			1時間	3時間	24時間	48時間	72時間	
2分間後 洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	0	0	0	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	合 計		110	0	0	0	0	0
24時間後 洗眼群 (3匹平均)	角膜 混濁	程 度	4	0	0	0	0	0
		面 積	4	0	0	0	0	0
	虹 彩		2	0	0	0	0	0
	結膜	発 赤	3	0	0	0	0	0
		浮 腫	4	0	0	0	0	0
		分泌物	3	0	0	0	0	0
	合 計		110	0	0	0	0	0

全群の全例について、角膜及び虹彩の刺激性変化は認められなかった。
また、これらの動物の結膜に発赤、結膜浮腫あるいは分泌物は認められなかった。

以上の結果、シラフルオフェン20%水和剤の2000倍希釈液はウサギの眼粘膜に対して、刺激性がないものと思われる。

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

(資料No. 製-19)

(3)-7 20%水和剤のモルモットを用いた皮膚感作性試験 (BUEHLER法)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年:

検体の純度: 20%水和剤

試験動物: ピルブライト白色種雌モルモット、約10週齢

体重: 258 g (230-281 g)、対照群10匹、投与群20匹

陽性対照は対照群10匹、投与群20匹

観察期間: 48時間観察

方法: BUEHLER法に基づいて実施した。

感作試験; 検体の50%懸濁液0.5gをセルロースパッチ(2cm×2cm)に塗布し、19日間に9回、左脇腹の皮膚に貼付した。6時間の暴露後、包帯を除去し洗浄した後、皮膚変化及び臨床徴候を観察した。

対照群には脱イオン水 0.5mlを同様に処置した。

惹起試験; 最終感作後17日目に検体50%懸濁液0.5gを剃毛した右脇腹の皮膚に6時間暴露した。

観察項目: 暴露後包帯を除去し洗浄した後、24及び48時間後にDraize法により皮膚反応を評価した。

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。

結果：感作、惹起いずれにおいても対照群、試験群とも皮膚反応は全く認められなかった。一方、別途実施した陽性対照の試験ではごく軽度ないし明瞭な紅斑がみられた。

(最高評点は紅斑・痂皮4、浮腫4)

			動物数		平均評点		陽性動物数
					24時間	48時間	
検 体	投与群	シラフルオフェン 20%水和剤	20	紅 斑 ・ 浮 腫	0	0	0/20
	対照群	脱イオン水	10	紅 斑 ・ 浮 腫	0	0	0/10
陽性対照	投与群	0.05%DNCB	20	紅 斑 ・ 浮 腫	0.7 ----- 0	0.5 ----- 0	11/20 ----- 0/20
	対照群	アセトン	10	紅 斑 ・ 浮 腫	0	0	0/10
	投与群	0.1%DNCB	20	紅 斑 ・ 浮 腫	0.9 ----- 0.2	0.95 ----- 0.5	14/20 ----- 9/20
	対照群	アセトン	10	紅 斑 ・ 浮 腫	0.1 ----- 0	0.4 ----- 0	4/10 ----- 0/10

以上の結果、シラフルオフェン20%水和剤の皮膚感作性は陰性であると判断された。