

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

## 2) 発がん性試験

ラットを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No. 原体-20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：2006年5月31日

検体純度：

試験動物：ウィスターハノーバー (Cr1:WI[Glx/BRL/Hans]IGS BR)系ラット、

1群雌雄各55匹、試験開始時約7週齢

体重(群平均) 雄：204.7～206.5g、雌：151.1～152.2g

投与期間：104週間(2003年7月16日投与開始～2005年7月21日最終屠殺完了)

投与方法：検体を0、250、3500および7500(雄)、12000(雌)ppmの用量で飼料中に混合し104週間投与した。

投与用量設定の根拠；

観察・検査項目及び結果：

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

個々の動物の詳細な観察として、体表、天然孔、姿勢、一般行動、呼吸及び排泄物の評価を毎週1回実施した。

7500ppm群雄および12000ppm群雌の生殖器周辺部および尾に汚れ、また、後肢に鱗屑が認められた。その他の群では投与による変化は認められなかった。

投与終了時の死亡率を下表に示す。

表 1 死亡率 (%)

投与量 (ppm)	0	250	3500	7500/12000
雄	27	38	20	36
雌	29	29	33	24

投与に関連した死亡率の増加は認められなかった。

体重(図 1 a, 図 1b) ; 投与開始前、投与開始後の 13 週間は毎週 1 回、その後は 4±1 週に 1 回  
および剖検前に測定した。

雄 7500ppm 群/雌 12000ppm 群において、体重および体重増加量が対照群と比較して統計学的に有意に減少した。103 週目に測定した生存時の最終体重では雄で 10%、雌で 14%対照群より減少した。

図 1 a 体重 雄

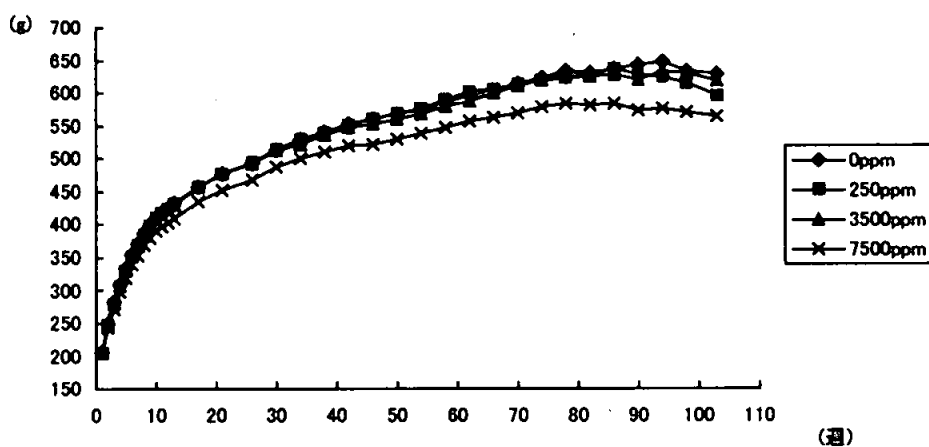
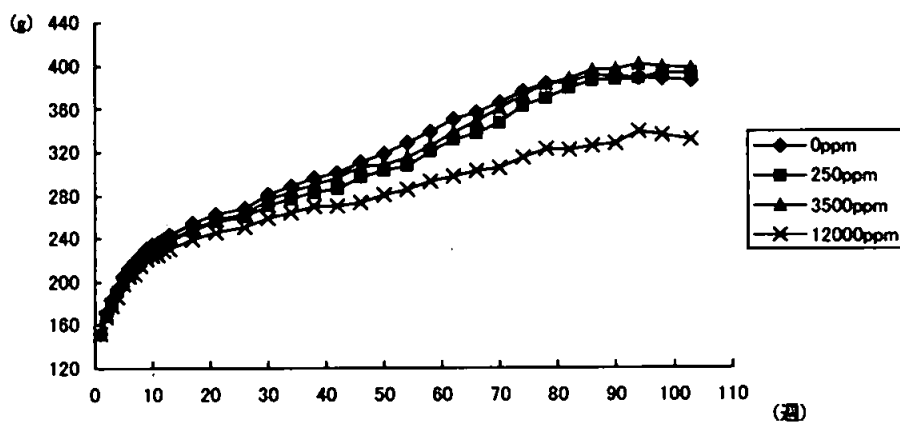


図 1 b 体重 雌



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

摂餌量；摂餌量を投与期間の 13 週間は毎週 1 回、その後は 4±1 週に 1 回に測定した。

摂餌量には、毒性学的に意味のある変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

表 2 検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)		250	3500	7500/12000
検体摂取量	雄	12.5	169.2	373.1
	雌	16.8	229.0	823.1

血液学的検査；投与後 12、18 および 24 ヶ月目に全生存動物を対象として、非絶食動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、白血球分画（百分率）および赤血球形態を検査した。瀕死状態のために屠殺した動物についても同様に検査をした。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

表 3 血液学的検査

投与量 (ppm)	雄								
	250			3500			7500		
	12	18	24	12	18	24	12	18	24
分葉核好中球		↑ 124			↑ 133		↓ 58		
リンパ球		↓ 93			↓ 90		↑ 120	↓ 93	
単球*			0.0/0.2	↓ 22		0.0/0.2	↓ 33		
好酸球					↑ 180			↑ 230	
異型リンパ球*		0.0/0.1			0.0/0.1			0.0/0.1	

投与量 (ppm)	雌								
	250			3500			12000		
	12	18	24	12	18	24	12	18	24
分葉核好中球	↓ 73	↑ 127			↑ 129				
リンパ球	↑ 109	↓ 90			↓ 89				
好酸球		↑ 158			↑ 158				

↑ ↓ : p<0.05 (Anova+Dunnett's test または Kruskal-Wallis Anova+Mann-Whitney U-test), 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

\* : 実数値 (%) を記載 (投与群/対照群)

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

7500ppm 群雄 12 ヶ月目の分葉核好中球とリンパ球の統計学的に有意な変動は、対照群において大きな個体差が認められたことによる影響と考えられた。

その他に認められた有意差は、用量との関連性がなく、経時的な一貫性もないことから、投与による変化とは考えられなかった。

赤血球形態に投与による変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、肺、心臓、脾臓、胸腺、精巣上体、腎臓、卵巣、精巣、子宮、副腎、甲状腺、脳。

表 4 対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		250	3500	7500	250	3500	12000
最終体重				↓ 91			↓ 87
肺	実重量						
	対体重比			↑ 119			↑ 114
腎臓	実重量	↓ 90	↓ 90	↓ 85		↓ 89	↓ 86
	対体重比					↓ 84	
肝臓	実重量						
	対体重比						↑ 112
副腎	実重量						↓ 77
	対体重比						
心臓	実重量			↓ 94			↓ 87
	対体重比					↓ 90	
脾臓	実重量						↓ 73
	対体重比						
甲状腺	実重量						
	対体重比			↑ 118	↑ 158		↑ 117
脳	実重量						
	対体重比						↑ 113

↑ ↓ : p < 0.05 (Anova + Dunnett' s test または Kruskal-Wallis Anova + Mann-Whitney U-tests)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

7500/12000ppm 群雌雄に肺の対体重比の増加が認められた。

7500/12000ppm 群および 3500ppm 群雌雄、250ppm 群雄の腎臓に実重量減少が認められた。

7500/12000ppm 群および 3500ppm 群雌雄の腎臓の変化は、対体重比の変化伴っていないことから、生物学的に有意な変化ではなく、体重増加量の減少に伴う二次的な影響と考えられた。また、同群雌雄に病理組織学的所見（尿細管拡張）が認められたが、この所見と腎重量低下との関連性は明らかではなかった。250ppm 群雄における腎重

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

量の変化は病理組織学的変化が認められなかったことから、偶発的な変化と考えられた。

その他散見された有意差は偶発的なもので、投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡および投与終了時の全生存動物を、CO<sub>2</sub>により窒息死させ、臓器・組織の詳細な病理解剖学的検査を実施した。

主要な肉眼的病理所見を表に示した。

表 5 主要な肉眼的病理所見

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
臓器	所見/検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
肺	退色域	4	2	2	8	1	1	3	32*

\* : p<0.05 (Fisher の直接確率検定)

12000ppm 群雌に肺の退色域を有する動物数の増加が認められた。

雌雄いずれの投与群においても、投与によるその他の変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器を採取して、10%緩衝ホルマリン液中に固定した。

消化器系 盲腸、結腸、十二指腸、食道、回腸、空腸、肝臓、膵臓、直腸、唾液腺、胃(前胃及び腺胃)、舌、歯。

呼吸器系 喉頭、肺、鼻部、鼻咽頭、口腔部、気管。

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

泌尿生殖器系 子宮頸部、陰核腺\*、精巣上体、腎臓、乳腺、卵巣、包皮腺\*、前立腺、精囊、精巣、膀胱、子宮、膣\*

腺 副腎、涙腺(眼窩外)\*、上皮小体、甲状腺。

神経系 脳、小脳、大脳-中脳、延髄/橋、眼、視神経、坐骨神経、下垂体、脊髓(頸部、胸部および腰部)。

その他 大腿骨、肋骨/肋軟骨接合部、胸骨、肉眼的病変部および腫瘤、ハーダー腺、関節(大腿骨/頸骨)、筋肉、個体識別票\*(IDチップ)、皮膚、外耳道腺\*。

対照群および7500/12000ppm群については、全動物の上記臓器をパラフィン包埋した後、切片を作成し、ヘマトキシリン及びエオジン(H&E)で染色し、検鏡した。250および3500ppm群については、全動物の肺、腎臓、精巣、精巣上体および肉眼的病変部位を、また途中死亡動物の上記臓器を同様に病理標本を作製し、検鏡した。\*印の臓器については保存はしたが、病理標本は作製しなかった。

### 非腫瘍性病変

認められた主な非腫瘍性病変を表 6、7（毒-79～毒-87 頁）に示す。

#### 肺

投与群雌雄において、肺胞マクロファージあるいは間質性肺炎の発生頻度の増加が認められた。間質性肺炎と肺胞マクロファージは形態学的変化の点で連続性があるものと考えられることから、両所見をまとめて評価した。両所見の合計で 7500/12000ppm 群雌雄において発生頻度の有意な増加が認められたが、これらの肺病変の分布は限局性ないし多巣性であり、肺組織全体に占める割合は小さく、大部分の組織は正常であった。

#### 腎臓

7500/12000ppm 群および 3500ppm 群雌雄において、尿細管拡張の発生頻度が増加した。この病変は腎髄質の外帯に尿細管が種々の程度で拡張を示すことを特徴としていて、その管は中空かあるいは顆粒状の好酸性タンパク様物質を含んでいた。この病変は腎臓の重量低下と関連している可能性は完全には否定できないが、これに伴う組織の崩壊は認められなかったことから、明確に関連づけることはできなかった。

#### 精巣

7500ppm 群において、後期精子細胞の減少、不揃いおよび変性が認められた。

#### 精巣上体

7500ppm 群において、精巣の病変と対応していると考えられる未熟で脱落した精細胞/細胞残屑の増加が認められた。精巣上体組織に形態学的変化は認められなかった。

#### 肝臓

12000ppm 群雌の胆管に、門脈周囲性の軽微な単核細胞浸潤を伴う胆管過形成/線維化が認められた。

表 6 主要な非腫瘍性病変

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
肺	検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
	肺胞マクロファージ	7	17*	17*	3	20	14	18	3
	間質性肺炎	22	15	19	44**	4	13*	14*	52*
	合計	29	32	36	47*	24	27	32	55*
腎	検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
	尿細管拡張	0	0	8*	19*	0	0	16*	42*

表 6 主要な非腫瘍性病変 (続き)

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
肝臓	検査動物数	55	22	13	55	55	55	55	55
	胆管 過形成/線維化	14	1	0	9	18	24	24	32
精巣	検査動物数	55	55	55	55	/			
	精子細胞変性/減少/不揃い	0	0	0	9*				
精巣	検査動物数	55	55	54	54				
上体	脱落した精細胞/細胞残屑	6	10	6	31*				

\* : p<0.05 (Fisher 検定)

#### 腫瘍性病変

認められた腫瘍性病変を表 8 (毒-88~毒-100 頁) に示す。

いずれの投与群雌雄にも投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。また、用量群別および雌雄別における良性及び悪性腫瘍を担う動物数についても、投与群と対照群との間に差は認められなかった。

以上の結果、本試験における検体の影響として、7500/12000ppm 群雌雄に体重増加抑制、生殖器周辺および尾の汚れ、後肢に鱗屑、腎臓の重量減少、肺重量の対体重比の増加、病理組織学的所見として、腎臓に尿細管拡張、肺に肺泡マクロファージ集簇/間質性肺炎、雄の精巣に精細管変性および精巣上体に脱落精細胞/細胞残屑、雌の肝臓に胆管線維化/過形成の増加が認められた。3500ppm 群雌雄に腎臓の重量減少および尿細管拡張が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄 250ppm (雄 12.5mg/kg 体重/日, 雌 16.8mg/kg 体重/日) であると判断した。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

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

表 7-1 主な非腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(1/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
臓器	所見/動物数		55	55	55	55	55	55	55	55
途中死亡動物	副腎	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		嚢胞変性	0	0	0	0	9	7	8	5
		皮質空胞化	4	8	3	7	5	2	3	3
	脳	検査動物数	15	20	11	20	16	16	18	13
		圧迫	6	8	2	10	11	8	10	7
		脳室拡張	2	6	0	6	4	6	5	3
	精巣上体	検査動物数	15	21	11	20				
		無精子	3	0	1	0				
		萎縮	4	1	1	0				
		間細胞過形成	0	1	0	0				
		慢性炎症	0	0	0	1				
		精子肉芽腫	0	0	0	0				
		脈管炎	1	0	0	0				
		肉芽腫性炎症	0	0	0	0				
		脱落精細胞/細胞残屑	3	10	4	9				
	心臓	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		心筋線維化/萎縮/炎症	7	16	5	11	11	9	10	7
	腎臓	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		慢性腎症	10	19	6	11	8	5	8	7
		嚢胞	2	0	0	0	1	0	0	0
尿細管拡張		0	0	0	3	0	0	1	6*	
尿細管過形成		1	0	0	0	0	0	0	0	
慢性炎症		1	1	1	1	0	0	0	0	
腎盂拡張		0	4	0	1	0	1	2	1	
腎盂上皮過形成		2	2	1	3	7	5	5	5	
腎盂鈣質沈着	5	7	7	7	13	9	9	9		

\* : p<0.05 (Fisher 検定)



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

表 7-1 主な非腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(2/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
途中死亡動物	肝臓	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		肝細胞萎縮	0	0	0	0	1	1	2	6*
		胆管過形成/線維化	2	1	0	2	4	5	4	4
		空胞変性	4	10	1	8	8	6	11	4
		限局性肝細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		再生性肝細胞過形成	0	0	0	0	1	1	2	1
		肝細胞壊死	1	2	0	2	1	0	0	0
		び慢性好塩基性変異細胞巢	0	1	0	0	1	1	2	0
		虎斑状好塩基性変異細胞巢	5	9	2	2	4	10	7	4
		好酸性変異細胞巢	1	1	2	0	1	2	0	1
		混合型変異細胞巢	0	0	0	0	0	0	1	0
		空胞化	3	8	0	1	4	1	0	0
		肉芽腫	1	4	0	1	2	3	5	0
	肺	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		腺腫様過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
		肺胞マクロファージ	1	7	2	1	5	4	6	1
		肉芽腫性炎症	2	0	0	4	0	0	0	0
		間質性肺炎	4	1	1	12	1	3	4	12*
	乳腺	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		乳腺拡張	0	1	1	0	3	5	5	2
		乳腺嚢胞	0	0	0	0	3	4	0	1

\* : p<0.05 (Fisher 検定)

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

表 7-1 主な非腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(3/3)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000	
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55	
途中死亡動物	卵巣	検査動物数					16	16	18	13	
		嚢胞					0	0	0	0	
		卵巣嚢腫					0	1	1	0	
		副卵巣嚢腫					0	1	0	0	
		セルトリ細胞様過形成					6	7	9	5	
		管状間質過形成					1	1	1	2	
	下垂体	検査動物数		15	21	11	20	16	15	18	13
		嚢胞		1	2	4	2	1	1	1	0
		過形成		4	3	1	3	1	2	2	1
	前立腺	検査動物数		15	21	11	20				
		慢性活動性炎症		7	14	3	13				
	精巣	検査動物数		15	21	11	20				
		精細管変性		5	5	3	2				
		間細胞過形成		0	0	0	0				
		脈管炎		2	2	0	0				
		鉾質沈着		0	1	0	0				
		精子細胞変性/減少/不揃い		0	0	0	2				
	甲状腺	検査動物数		15	21	11	20	15	15	18	13
		濾胞細胞過形成		0	0	1	1	0	2	0	1
		C細胞過形成		0	6*	0	2	6	5	3	2
	皮膚、尾	検査動物数		3	2	1	3	1	1	1	4
		嚢胞、表皮封入体		0	0	1	0	0	0	0	0
	胃、前胃	検査動物数		15	21	11	20	16	16	18	13
		棘細胞増生		1	3	1	4	1	3	4	1
過角化症			4	5	1	9	6	12	10	8	

\* : p<0.05 (Fisher 検定)

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

表 7-2 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺)

(1/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
最終屠殺動物	副腎	検査動物数	40	0	2	35	39	2	1	42
		嚢胞変性	0	0	0	1	23	1	0	15
		皮質空胞化	31	0	1	22	5	0	0	5
	脳	検査動物数	40	2	3	35	39	8	7	42
		圧迫	5	2*	3*	1	12	8*	7*	9
		脳室拡張	1	1	1	1	2	1	1	4
	精巣上体	検査動物数	40	34	43	34				
		無精子	3	3	3	2				
		萎縮	3	2	2	1				
		間細胞過形成	0	0	0	0				
		慢性炎症	1	0	2	0				
		精子肉芽腫	0	0	1	0				
		尿管炎	0	0	1	0				
		肉芽腫性炎症	0	0	0	1				
		脱落精細胞/細胞残屑	3	0	2	22*				
	心臓	検査動物数	40	0	0	35	39	0	0	42
		心筋線維化/萎縮/炎症	34	0	0	28	24	0	0	19
	腎臓	検査動物数	40	34	44	35	39	39	37	42
		慢性腎症	34	28	37	31	23	24	14	15
		嚢胞	0	0	2	0	2	0	1	1
		尿細管拡張	0	0	8*	16*	0	0	15*	36*
		尿細管過形成	2	0	0	0	3	1	0	0
		慢性炎症	1	5	3	1	0	0	0	0
腎盂拡張		4	2	4	1	1	0	2	1	
腎盂上皮過形成		7	7	6	2	17	21	23	18	
腎盂鉍質沈着	15	11	16	13	32	29	31	31		

\*: p<0.05 (Fisher 検定)

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

表 7-2 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺)

(2/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
最終屠殺動物	肝臓	検査動物数	40	1	2	35	39	39	37	42
		胆管過形成/線維化	12	0	0	7	14	19	20	28*
		空胞変性	6	0	0	1	5	3	1	0
		限局性肝細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	0
		再生性肝細胞過形成	0	1*	0	0	1	0	1	0
		肝細胞壊死	1	1*	0	0	0	0	0	0
		び慢性好塩基性変異細胞巣	0	0	0	0	2	2	0	0
		虎斑状好塩基性変異細胞巣	26	0	1	23	34	29	24	22
		好酸性変異細胞巣	2	0	0	0	9	5	9	6
		混合型変異細胞巣	0	0	0	0	0	1	0	0
		空胞化	28	0	1	19	2	3	3	1
	肉芽腫	1	0	0	4	0	4	1	4	
	肺	検査動物数	40	34	44	35	39	39	37	42
		腺腫様過形成	0	0	1	0	0	1	0	2
		肺泡マクロファージ	6	10	15*	2	15	10	12	2
		肉芽腫性炎症	1	1	3	2	0	0	0	0
		間質性肺炎	18	14	18	32*	3	10*	10*	40*
	乳腺	検査動物数	40	0	0	35	39	11	9	42
		乳腺拡張	0	0	0	0	2	0	0	10*
乳腺嚢胞		0	0	0	1	6	3	2	0	

\* : p<0.05 (Fisher 検定)

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

表 7-2 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺)

(3/3)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000	
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55	
最終屠殺動物	卵巣	検査動物数					39	4	3	42	
		嚢胞					2	1	0	2	
		卵巣嚢腫					2	1	1	1	
		副卵巣嚢腫					2	0	2*	4	
		セルトリ細胞様過形成					23	0	1	28	
		管状間質過形成					4	0	0	7	
	下垂体	検査動物数		39	6	7	35	39	20	19	42
		嚢胞		5	1	1	10	7	2	3	5
		過形成		14	0	2	17	11	0	1	7
	前立腺	検査動物数		40	0	0	33				
		慢性活動性炎症		10	0	0	8				
	精巣	検査動物数		40	34	44	35				
		精細管変性		7	3	7	4				
		間細胞過形成		0	0	1	1				
		尿管炎		3	1	4	0				
		鉍質沈着		3	0	0	2				
		精子細胞変性/減少/不揃い		0	0	0	7*				
	甲状腺	検査動物数		40	3	2	35	39	4	2	42
		濾胞細胞過形成		0	0	0	2	2	0	1	1
		C細胞過形成		11	0	0	9	11	1	0	14
	皮膚、尾	検査動物数		7	5	7	9	3	3	7	8
		嚢胞、表皮封入体		2	0	5	5	0	0	2	0
	胃、前胃	検査動物数		40	0	0	35	39	1	0	42
		棘細胞増生		1	0	0	1	0	1*	0	0
		過角化症		0	0	0	2	1	1*	0	2

\*: p<0.05 (Fisher 検定)

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

表 7-3 主な非腫瘍性病変 (全動物)

(1/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	副腎	検査動物数	55	21	13	55	55	18	19	55
		嚢胞変性	0	0	0	1	32	8	8	20
		皮質空胞化	35	8	4	29	10	2	3	8
	脳	検査動物数	55	22	14	55	55	24	25	55
		圧迫	11	10	5	11	23	16*	17*	16
		脳室拡張	3	7*	1	7	6	7	6	7
	精巣上体	検査動物数	55	55	54	54				
		無精子	6	3	4	2				
		萎縮	7	3	3	1				
		間細胞過形成	0	1	0	0				
		慢性炎症	1	0	2	1				
		精子肉芽腫	0	0	1	0				
		尿管炎	1	0	1	0				
		肉芽腫性炎症	0	0	0	1				
		脱落精細胞/細胞残屑	6	10	6	31*				
	心臓	検査動物数	55	21	11	55	55	16	18	55
		心筋線維化/萎縮/炎症	41	16	5	39	35	9	10	26
	腎臓	検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
		慢性腎症	44	47	43	42	31	29	22	22
		嚢胞	2	0	2	0	3	0	1	1
尿細管拡張		0	0	8*	19*	0	0	16*	42*	
尿細管過形成		3	0	0	0	3	1	0	0	
慢性炎症		2	6	4	2	0	0	0	0	
腎盂拡張		4	6	4	2	1	1	4	2	
腎盂上皮過形成		9	9	7	5	24	26	28	23	
腎盂鉍質沈着		20	18	23	20	45	38	40	40	

\* : p<0.05 (Fisher 検定)

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

表 7-3 主な非腫瘍性病変 (全動物)

(2/3)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	肝臓	検査動物数	55	22	13	55	55	55	55	55
		肝細胞萎縮	0	0	0	0	1	1	2	6
		胆管過形成/線維化	14	1	0	9	18	24	24	32
		空胞変性	10	10*	1	9	13	9	12	4
		限局性肝細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞壊死	2	3	0	2	1	0	0	0
		再生性肝細胞過形成	0	1	0	0	2	1	3	1
		慢性好塩基性変異細胞巢	0	1	0	0	3	3	2	0
		虎斑状好塩基性変異細胞巢	31	9	3	25	38	39	31	26
		好酸性変異細胞巢	3	1	2	0	10	7	9	7
		混合型変異細胞巢	0	0	0	0	0	1	1	0
		空胞化	31	8	1	20	6	4	3	1
		肉芽腫	2	4	0	5	2	7	6	4
	肺	検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
		腺腫様過形成	0	0	1	0	0	1	0	3
		肺胞マクロファージ	7	17*	17*	3	20	14	18	3
		肉芽腫性炎症	3	1	3	6	0	0	0	0
		間質性肺炎	22	15	19	44*	4	13*	14*	52*
	乳腺	検査動物数	55	21	11	55	55	27	27	55
		乳腺拡張	0	1	1	0	5	5	5	12
		乳腺嚢胞	0	0	0	1	9	7	2	1

\* : p<0.05 (Fisher 検定)

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

表 7-3 主な非腫瘍性病変 (全動物)

(3/3)

検査時期	性別		雄				雌				
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000	
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55	
全動物	卵巣	検査動物数					55	20	21	55	
		嚢胞					2	1	0	2	
		卵巣嚢腫					2	2	2	1	
		副卵巣嚢腫					2	1	2	4	
		セルトリ細胞様過形成					29	7	10	33	
		管状間質過形成					5	1	1	9	
	下垂体	検査動物数		54	27	18	55	55	35	37	55
		嚢胞		6	3	5	12	8	3	4	5
		過形成		18	3	3	20	12	2	3	8
	前立腺	検査動物数		55	21	11	53				
		慢性活動性炎症		17	14*	3	21				
	精巣	検査動物数		55	55	55	55				
		精細管変性		12	8	10	6				
		間細胞過形成		0	0	1	1				
		脈管炎		5	3	4	0				
		鉍質沈着		3	1	0	2				
		精子細胞変性/減少/不揃い		0	0	0	9*				
	甲状腺	検査動物数		55	24	13	55	54	19	20	55
		濾胞細胞過形成		0	0	1	3	2	2	1	2
		C細胞過形成		11	6	0	11	17	6	3	16
	皮膚、尾	検査動物数		10	7	8	12	4	4	8	12
嚢胞、表皮封入体			2	0	6*	5	0	0	2	0	
胃、前胃	検査動物数		55	21	11	55	55	17	18	55	
	棘細胞増生		2	3	1	5	1	4*	4*	1	
	過角化症		4	5	1	11	7	13*	10*	10	

\* : p<0.05 (Fisher 検定)



表 8-1 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(1/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
臓器	所見/動物数		15	21	11	20	16	16	18	13
途中死亡動物	脂肪組織	検査動物数	1	1	1	1	0	0	0	0
		脂肪腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		褐色細胞腫 (b)	0	0	1	1	0	0	0	1
		悪性褐色細胞腫 (m)	1	1	0	1	0	0	0	0
		皮質腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮質癌 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳	検査動物数	15	20	11	20	16	16	18	13
		星状膠細胞腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		稀突起膠細胞腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		混合型神経膠細胞腫 (b)	1	0	0	0	0	1	0	0
		悪性顆粒細胞腫 (m)	0	2	0	0	0	0	0	0
	子宮頸部	検査動物数					16	16	18	12
		子宮内膜間質ポリープ (b)					0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (m)					0	0	1	2
	心臓	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		悪性神経鞘腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	空腸	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		平滑筋肉腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		移行上皮癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
肝細胞腺腫 (b)		1	0	0	0	0	0	1	0	
肝細胞癌 (m)		1	0	0	0	0	0	0	0	
胆管癌 (m)		0	0	0	0	0	1	0	0	

\* :  $p < 0.05$  (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 8-1 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(2/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
途中死亡動物	頸部リンパ節	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		基底細胞癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腸管膜リンパ節	検査動物数	15	21	11	20	16	16	17	12
		血管腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		腺癌 (m)	0	0	0	0	2	1	0	2
		腺腫 (b)	0	0	0	0	1	2	0	2
		線維腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
		脂肪腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
		粘液肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性神経鞘腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	縦隔	検査動物数	2	1	2	3	0	0	0	0
		良性脂肪腫様新生物 (b)	1	0	2	2	0	0	0	0
		悪性脂肪腫様新生物 (m)	1	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		島細胞腺腫 (b)	0	1	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
		膵臓癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	検査動物数	15	21	11	20	16	15	18	13
		腺腫 (b)	6	9	4	10	11	9	12	8
		癌 (m)	2	3	0	2	1	1	0	0
	骨格筋	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		良性顆粒細胞腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚、他	検査動物数	4	1	2	4	6	2	0	4
		腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
神経線維腫 (b)		1	0	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。

表 8-1 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(3/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
途中死亡動物	胸腺	検査動物数	13	20	9	16	15	16	17	11
		神経線維肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
		胸腺腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	15	21	11	20	15	15	18	13
		C細胞腺腫 (b)	0	0	1	1	1	0	3	1
		濾胞細胞腺腫 (b)	0	0	0	1	1	0	0	0
		濾胞細胞癌 (m)	1	1	0	0	0	0	1	0
	膀胱	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		移行上皮癌 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	検査動物数					16	16	18	13
		腺癌 (m)					0	1	0	1
		子宮内膜間質ポリープ (b)					1	1	0	3
		悪性神経鞘腫 (m)					0	1	0	1
	膈	検査動物数					1	1	1	0
		子宮内膜間質ポリープ (b)					0	1	0	0
		子宮内膜間質肉腫 (m)					1	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (m)					0	0	1	0
	外耳道腺	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
		外耳道腺癌 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚、後肢	検査動物数	6	11	6	7	4	0	1	2
		神経線維肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚、耳	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
腺腫 (b)		0	0	0	0	0	0	0	1	
口腔部	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13	
	扁平上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0	

\* : p<0.05 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 8-1 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(4/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
途中死亡動物	血液リンパ網内系	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
		白血病 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		顆粒球性白血病 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (m)	0	1	0	0	0	0	2	0
		組織球肉腫 (m)	0	0	0	1	1	0	0	0
	体腔	検査動物数	15	21	11	20	16	16	18	13
	中皮腫 (m)	1	2	0	0	0	0	0	0	

\* : p<0.05 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

表 8-2 腫瘍性病変 (最終屠殺)

(1/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	40	34	44	35	39	39	37	42
最終屠殺動物	脂肪組織	検査動物数	0	2	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	検査動物数	40	0	2	35	39	2	1	42
		褐色細胞腫 (b)	1	0	1	2	0	0	1*	0
		皮質腺腫 (b)	1	0	1	0	5	0	0	0
	脳	検査動物数	41	2	3	35	39	8	7	42
		良性顆粒細胞腫 (b)	0	0	0	0	2	0	0	0
	子宮頸部	検査動物数					39	0	0	42
		子宮内膜間質ポリープ (b)					1	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (m)					1	0	0	0
		良性顆粒細胞腫 (b)					0	0	0	1
	涙腺(眼窩外)	検査動物数	3	2	2	2	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0

\* : p<0.05 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 8-2 腫瘍性病変 (最終屠殺)

(2/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	40	34	44	35	39	39	37	42
最終屠殺動物	空腸	検査動物数	40	0	2	35	39	0	0	42
		腺癌 (m)	0	0	1*	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	40	34	44	35	39	39	37	42
		血管腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	喉頭	検査動物数	40	0	0	35	39	0	0	42
		神経線維腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	40	1	2	35	39	39	37	42
		肝細胞腺腫 (b)	1	0	0	1	2	1	1	1
		肝細胞癌 (m)	0	0	1*	0	0	0	0	0
		胆管癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ節	検査動物数	1	0	0	0	1	1	0	1
	他	血管腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	頸部リンパ節	検査動物数	40	0	0	35	39	0	1	42
		血管腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1*	0
	腸管膜リンパ節	検査動物数	40	0	3	35	39	0	0	42
		血管腫 (b)	1	0	0	1	0	0	0	0
		リンパ管腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	40	0	0	35	39	11	9	42
		腺癌 (m)	0	0	0	0	3	0	0	1
		腺腫 (b)	0	0	0	0	2	2	2	3
		嚢胞腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腺腫 (b)	0	0	0	0	5	6*	4*	3
	縦隔	検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	0
		良性脂肪腫様新生物 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	筋肉、他	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
		神経線維肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0

\* : p<0.05 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

表 8-2 腫瘍性病変 (最終屠殺)

(3/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	40	34	44	35	39	39	37	42
最終屠殺動物	鼻部	検査動物数	40	0	0	35	39	0	0	42
		軟骨腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巣	検査動物数					39	4	3	42
		良性顆粒膜細胞腫 (b)					1	1	0	0
		黄体腫 (b)					0	1	0	0
		悪性顆粒膜細胞腫 (m)					1	0	0	0
	膵臓	検査動物数	40	0	1	35	39	0	0	42
		島細胞腺腫 (b)	1	0	0	1	1	0	0	1
		島細胞癌 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	上皮小体	検査動物数	39	0	0	34	39	1	0	42
		腺腫 (b)	2	0	0	3	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	39	6	7	35	39	20	19	42
		腺腫 (b)	18	5*	5	13	24	20*	18*	31
		癌 (m)	0	1	0	0	1	0	0	0
	皮膚、他	検査動物数	2	2	6	1	2	4	4	5
		基底細胞癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
		基底細胞腫瘍 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腺腫 (b)	0	0	0	0	2	1	1	0
		線維腫 (b)	1	0	3	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫 (b)	0	1	1	0	0	0	0	0
	膵臓	検査動物数	40	2	4	34	39	2	1	42
		線維肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫 (b)	0	0	0	0	0	1*	0	0

\* :  $p < 0.05$  (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 8-2 腫瘍性病変 (最終屠殺)

(4/4)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	40	34	44	35	39	39	37	42
最終屠殺動物	精巣	検査動物数	40	34	44	35				
		間細胞腫 (b)	2	0	0	2				
		脂肪腫 (b)	0	1	0	0				
	甲状腺	検査動物数	40	3	2	35	39	4	2	42
		C細胞腺腫 (b)	3	0	1	0	4	0	0	2
		濾胞細胞腺腫 (b)	1	2*	0	4	1	2*	0	0
		C細胞癌 (m)	0	1	1*	0	0	1	2*	0
	子宮	検査動物数					39	7	4	42
		腺癌 (m)					4	1	0	0
		腺腫 (b)					1	0	0	0
		血管腫 (b)					1	0	0	0
		子宮内膜間質ポリープ (b)					6	3	0	2
	皮膚、後肢	検査動物数	17	17	23	20	10	9	13	8
		血管腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	皮膚、耳	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃、腺胃	検査動物数	40	0	0	35	39	1	0	42
		悪性神経鞘腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃、前胃	検査動物数	40	0	0	35	39	1	0	42
		悪性神経鞘腫 (m)	0	0	0	0	0	1*	0	0
	血液リンパ網内系	検査動物数	40	34	44	35	39	39	37	42
		白血病 (m)	0	0	0	0	0	0	0	0
		顆粒球性白血病 (m)	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性リンパ腫 (m)		1	1	1	0	0	0	2	1	
組織球肉腫 (m)		0	0	0	0	0	0	0	0	
体腔	検査動物数	40	34	43	35	39	39	37	42	
	中皮腫 (m)	4	0	3	1	0	0	0	0	

\* : p<0.05 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 8-3 腫瘍性病変 (全動物)

(1/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	脂肪組織	検査動物数	1	3	2	1	0	0	0	0
		脂肪腫 (b)	1	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	副腎	検査動物数	55	21	13	55	55	18	19	55
		褐色細胞腫 (b)	1	0	2	3	0	0	1	1
		悪性褐色細胞腫 (m)	1	1	0	1	0	0	0	0
		皮質腺腫 (b)	1	0	1	0	6	0	0	0
		皮質癌 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳	検査動物数	55	22	14	55	55	24	25	55
		星状膠細胞腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
		稀突起膠細胞腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		混合型神経膠細胞腫 (b)	1	0	0	1	0	1	0	0
		良性顆粒細胞腫 (b)	0	0	0	0	2	0	0	0
		悪性顆粒細胞腫 (m)	0	2	0	0	0	0	0	0
	子宮頸部	検査動物数					55	16	18	54
		子宮内膜間質ポリープ (b)					1	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (m)					1	0	1	2
		良性顆粒細胞腫 (b)					0	0	0	1
	涙腺 (眼窩外)	検査動物数	4	4	2	3	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
心臓	検査動物数	55	21	11	55	55	16	18	55	
	悪性神経鞘腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0	
空腸	検査動物数	55	21	13	55	55	16	18	55	
	平滑筋肉腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	腺癌 (m)	0	0	2*	0	0	0	0	0	

\* :  $p < 0.05$  (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍



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

表 8-3 腫瘍性病変 (全動物)

(2/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	腎臓	検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
		移行上皮癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
		血管腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	喉頭	検査動物数	55	21	11	55	55	16	18	55
		神経線維腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	55	22	13	55	55	55	55	55
		肝細胞腺腫 (b)	2	0	0	1	2	1	2	1
		肝細胞癌 (m)	1	0	1	0	0	0	0	0
		胆管癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	1
	リンパ節 他	検査動物数	3	0	0	1	2	2	0	3
		血管腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	頸部リン パ節	検査動物数	55	21	11	55	55	16	19	55
		基底細胞癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸管膜リ ンパ節	検査動物数	55	21	14	55	55	16	17	54
		血管腫 (b)	1	1	0	1	0	0	0	0
		リンパ管腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	検査動物数	55	21	11	15	55	27	27	55
		腺癌 (m)	0	0	0	0	5	1	0	3
		腺腫 (b)	0	0	0	0	3	4	2	5
		嚢胞腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腺腫 (b)	0	0	0	0	5	6	4	4
		脂肪腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
粘液肉腫 (m)		0	0	0	0	0	0	1	0	
悪性神経鞘腫 (m)		0	1	0	0	0	0	0	0	

\*: p<0.05 (Fisher 検定)、(b): 良性腫瘍、(m): 悪性腫瘍

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

表 8-3 腫瘍性病変 (全動物)

(3/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	縦隔	検査動物数	2	1	3	3	0	1	0	0
		良性脂肪腫様新生物 (b)	1	0	3	2	0	0	0	0
		悪性脂肪腫様新生物 (m)	1	0	0	1	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	筋肉、他	検査動物数	0	0	1	0	0	1	2	0
		神経線維肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	鼻部	検査動物数	55	21	11	55	55	16	18	55
		軟骨腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巣	検査動物数					55	20	21	55
		良性顆粒膜細胞腫 (b)					1	1	0	0
		黄体腫 (b)					0	1	0	0
		悪性顆粒膜細胞腫 (m)					1	0	0	0
	膵臓	検査動物数	55	21	12	55	55	16	18	55
		島細胞腺腫 (b)	1	1	1	1	1	0	0	1
		脂肪腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
		膵臓癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
		島細胞癌 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	上皮小体	検査動物数	51	16	11	54	51	12	15	52
		腺腫 (b)	2	0	0	3	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	54	27	18	55	55	35	37	55
		腺腫 (b)	18	14	9	23	35	29	30	39
		癌 (m)	2	4	0	2	2	1	0	0
	骨格筋	検査動物数	55	21	11	55	55	16	18	55
良性顆粒細胞腫 (b)		0	0	0	1	0	0	0	0	

\* : p<0.05 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 8-3 腫瘍性病変 (全動物)

(4/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	皮膚、他	検査動物数	6	3	8	5	8	6	4	9
		腺腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
		基底細胞癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
		基底細胞腫瘍 (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腺腫 (b)	0	0	0	0	2	1	1	0
		線維腫 (b)	1	0	3	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (b)	1	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	脂肪腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
		神経線維腫 (b)	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (b)	0	1	1	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	55	23	15	54	55	18	19	55
		線維肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣	検査動物数	55	55	55	55				
		間細胞腫 (b)	2	0	0	2				
		脂肪腫 (b)	0	1	0	0				
	胸腺	検査動物数	52	22	10	47	51	17	19	48
		神経線維肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
		胸腺腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	55	24	13	55	54	19	20	55
		C細胞腺腫 (b)	3	0	2	1	5	0	3	3
		濾胞細胞腺腫 (b)	1	2	0	5	2	2	0	0
		C細胞癌 (m)	0	1	1	0	0	1	2	0
		濾胞細胞癌 (m)	1	1	0	0	0	0	1	0

\* : p<0.05 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 8-3 腫瘍性病変 (全動物)

(5/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	膀胱	検査動物数	55	23	11	55	53	16	18	52
		移行上皮癌 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	検査動物数					55	23	22	55
		腺癌 (m)					4	2	0	1
		腺腫 (b)					1	0	0	0
		血管腫 (b)					1	0	0	0
		子宮内膜間質ポリープ (b)					7	4	0	5
		悪性神経鞘腫 (m)					0	1	0	1
	膈	検査動物数					1	1	1	0
		子宮内膜間質ポリープ (b)					0	1	0	0
		子宮内膜間質肉腫 (m)					1	0	0	0
		悪性神経鞘腫 (m)					0	0	1	0
	外耳道腺	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
		外耳道腺癌 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚、後肢	検査動物数	23	28	29	27	14	9	14	10
		血管腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
		神経線維肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
		肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮膚、耳	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	1
		乳頭腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胃、腺胃	検査動物数	55	21	11	55	55	17	18	55
		悪性神経鞘腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
胃、前胃	検査動物数	55	21	11	55	55	17	18	55	
	悪性神経鞘腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0	
口腔部	検査動物数	55	21	11	55	55	16	18	55	
	扁平上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0	

\*: p<0.05 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

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

表 8-3 腫瘍性病変 (全動物)

(6/6)

検査時期	性別		雄				雌			
	投与群 (ppm)		0	250	3500	7500	0	250	3500	12000
	臓器	所見/動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	血液リンパ網内系	検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
		白血病 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
		顆粒球性白血病 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (m)	1	2	1	0	0	0	4	1
		組織球肉腫 (m)	0	0	0	1	1	0	0	0
	体腔	検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
		中皮腫 (m)	5	2	3	1	0	0	0	0

\* : p<0.05 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

表 8-4 総腫瘍表

合計	性別		雄				雌			
	検査動物数		55	55	55	55	55	55	55	55
腫瘍数	腫瘍数	良性	42	23	23	46	77	53	47	61
		悪性	16	18	12	10	17	13	11	10
腫瘍総数	腫瘍総数		58	41	35	56	94	66	58	71
担腫瘍動物数	担腫瘍動物数	良性のみ	23	15	18	27	30	31	28	39
		悪性のみ	6	11	9	5	7	4	3	5
		良悪両方	8	5	2	5	10	7	7	4
担腫瘍動物数	担腫瘍動物数		37	31	29	37	47	42	38	48

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

マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No. 原体-21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2006年3月13日

検体純度:

試験動物: CD-1(CD-1[ICR]/BR)系マウス、

1群雌雄各55匹、試験開始時約8週齢

体重(群平均) 雄: 30.6~30.8g、雌: 24.4~25.1g

投与期間: 18ヶ月(2003年11月3日投与開始~2005年5月11日最終屠殺完了)

投与方法: 検体を0、70、1700および7000ppm(12週以降6000ppmに変更した)の用量で飼料中に混合し18ヶ月間投与した。

投与用量設定の根拠:

観察・検査項目及び結果:

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

個々の動物の詳細な観察として、体表、天然孔、姿勢、一般行動、呼吸及び排泄物の評価を毎週1回実施した。

投与による一般状態の変化は認められなかった。

投与終了時の死亡率を下表に示す。

表1 死亡率(%)

投与量(ppm)	0	70	1700	7000
雄	22	24	25	20
雌	35	36	25	33

投与に関連した死亡率の増加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。

体重(図 1 a, 図 1 b) ; 投与開始前、投与開始後 13 週間は毎週 1 回、その後は  $4 \pm 1$  週に 1 回および剖検前に測定した。

7000ppm 群雄において、体重増加量が対照群と比較してわずかに減少したが、最終体重は対照群と同等であった。

図 1 a 体重 雄

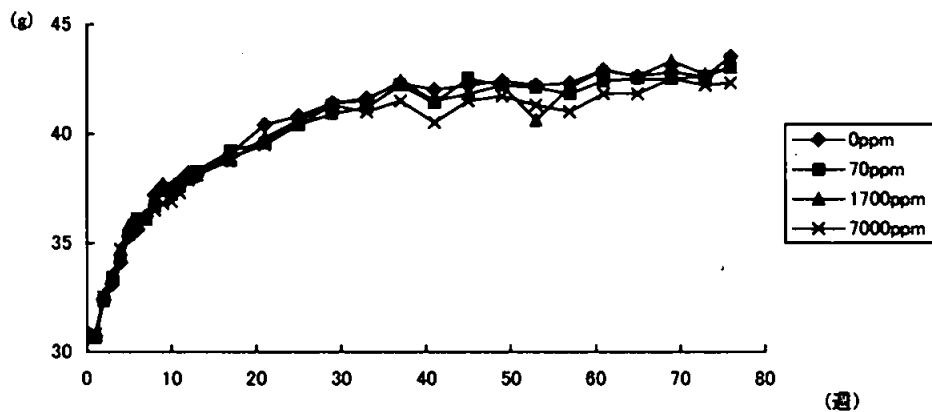
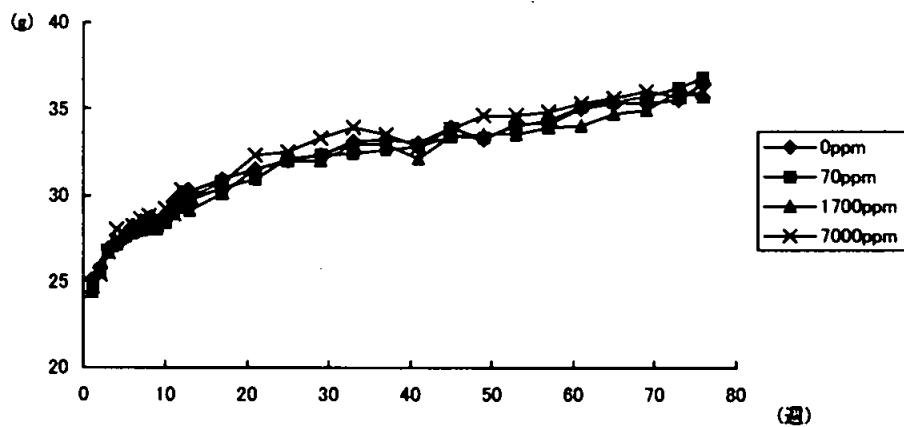


図 1 b 体重 雌



摂餌量 ; 摂餌量を投与開始後 13 週間は毎週 1 回、その後は  $4 \pm 1$  週に 1 回に測定した。

投与による変化は認められなかった。

検体採取量 ; 投与期間中の平均検体採取量は以下の通りであった。

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

表 2 検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)		70	1700	7000
検体摂取量	雄	10.9	263	1022
	雌	13.7	331	1319

血液学的検査；投与後開始後 12 および 18 ヶ月目に全生存動物を対象として、非絶食動物の眼窩静脈叢から血液を採取し、白血球分画および赤血球形態を検査した。白血球分画は瀕死状態のために屠殺した動物についても可能な限り同様に検査をした。

雌雄いずれの投与群においても白血球分画および赤血球形態に、投与による変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時に全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、肺、心臓、脾臓、腎臓、卵巣、精巣、副腎、脳。

表 3 対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		70	1700	7000	70	1700	7000
最終体重							
心臓	重量	↑ 111		↑ 109			
	対体重比	↑ 113		↑ 113			
腎臓	重量						
	対体重比		↓ 95				

↑ ↓ :  $p < 0.05$  (Anova + Dunnett's test または Kruskal-Wallis Anova + Mann-Whitney U-tests)

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

認められた有意差は偶発的なもので、投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡および投与終了時の全生存動物を、CO<sub>2</sub>により窒息死させ、詳細な肉眼的病理検査を実施した。

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。

病理組織学的検査；全動物から以下の臓器を採取し、固定した。

消化器系 盲腸、結腸、十二指腸、食道、胆嚢、回腸、空腸、肝臓、脾臓、直腸、唾液腺、胃(前胃及び腺胃)、舌、歯。

呼吸器系 喉頭、肺、鼻部、鼻咽頭、口腔部、気管。

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



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

泌尿生殖器系 子宮頸部、陰核腺\*、精巣上体、腎臓、乳腺、卵巣、包皮腺\*、前立腺、精囊、精巣、膀胱、子宮、膣\*

腺 副腎、涙腺(眼窩外)\*、上皮小体、甲状腺。

神経系 脳、小脳、大脳-中脳、延髄/橋、眼、視神経、坐骨神経、下垂体、脊髄(頸部、胸部および腰部)。

その他 大腿骨、肋骨/肋軟骨接合部、胸骨、肉眼的病変部および腫瘤、ハーダー腺、関節(大腿骨/頸骨)、筋肉、個体識別票\*(IDチップ)、皮膚、外耳道腺\*。

対照群および7000ppm群については、全動物の上記臓器をパラフィン包埋した後、切片を作成し、ヘマトキシリン及びエオジン(H&E)で染色し、検鏡した。70および1700ppm群については肉眼的病変部位および死亡または切迫屠殺した動物の上記臓器を同様にして病理標本作製し、検鏡した。\*印の臓器については保存はしたが、病理標本は作製しなかった。

#### 非腫瘍性病変

認められた主な非腫瘍性病変を表4(毒-106~毒-114頁)に示す。

いずれの投与群の雌雄にも投与に関連した非腫瘍性病変は認められなかった。

7000ppm群雌において、肺およびハーダー腺のリンパ球浸潤の増加と腎臓に尿細管再生の増加が認められた。

リンパ球浸潤はこの系統の高齢動物で多くみられる自然発生性の病変である。肺では対照群と比較して重症度が大差ないことから正常な加齢病変の範囲内と考えられた。ハーダー腺では対照群と比較して重症度がわずかながら高かったが、その程度は軽微ないし軽度で二次的な組織変化が認められなかったことから、生物学的に有意な変化とは考えられなかった。

尿細管再生については、軽微ないし軽度の変化であり、慢性腎症の増加が認められないことからこの病変がより重度な腎臓病へと進行していないと示唆され、したがって、自然発生性のものと考えられた。

#### 腫瘍性病変

認められた腫瘍性病変を表5(毒-115~毒-119頁)に示す。

いずれの投与群雌雄にも投与に関連した腫瘍性病変は認められなかった。また、用量群別および雌雄別における良性及び悪性腫瘍を担う動物数についても、投与群と対照群との間に差は認められなかった。

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

7000ppm群雄2例（最終屠殺動物）に良性脂肪腫様新生物（lipomatous neoplasm）<sup>2</sup>が認められた。2例とも肩甲骨間域に発生し、1.5～2cmの大きさであった。この病変は対照群では認められず、稀なものであった。この病変に関連していることとして考えられたのは、個体識別のため、試験前に肩甲骨の間（皮下）に埋め込み型トランスポンダーを埋め込んだことである。今回の試験において、トランスポンダーが直接関係している証拠はなかったが、埋め込み型トランスポンダーはマウスおよびラットにおいて種々のタイプの腫瘍を形成していることが報告されている<sup>3</sup>。

この病変については統計学的有意差が認められないこと、雌では認められていないこと、さらに良性であり、どちらの動物も試験終了時まで生存していたことから、偶発的なものと考え、投与に関連した変化ではないと考えられた。

以上の結果、雌雄いずれの投与群においても、投与に関連した変化が認められなかったことから、本試験における無毒性量は、雌雄7000ppm（雄1022mg/kg体重/日、雌1319mg/kg体重/日）であると判断した。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

---

<sup>2</sup>鏡検すると、この腫瘍は褐色脂肪に類似し良く分化した細胞で構成されていた。しかも、白色脂肪に由来するとみられる細胞も認められたため、脂肪腫瘍新生物（lipomatous neoplasm）と称した。

<sup>3</sup>Elcock *et al.*, 2001; Ghanta and Edmondson, 1990; Palmer *et al.*, 1998

表 4-1 主な非腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(1/3)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	死亡・切迫殺動物数	12	13	14	11	19	20	14	18
死亡・切迫殺	脳								
	鈣質沈着/中脳	2	3	1	3	1	0	1	2
	下垂体								
	過形成	0	1	0	0	0	0	0	0
	坐骨神経								
	変性/空胞状	0	0	1	0	4	1	2	1
	眼球								
	変性/網膜	0	0	1	0	0	0	0	0
	白内障	0	0	1	0	0	0	1	0
	過形成/角膜	0	0	0	0	0	0	0	0
	視神経								
	萎縮	0	1	1	1	0	0	1	0
	胸腺								
	萎縮	1	0	2	0	0	0	1	2
	過形成/リンパ	0	0	0	0	0	3	1	1
	脾臓								
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	4	2	0
	ハーダー氏腺								
	リンパ球浸潤	1	0	2	2	3	10*	4	9*
	過形成	0	0	0	1	1	0	2	0
	甲状腺								
	濾胞嚢胞	3	1	2	4	6	4	2	3
	過形成/濾胞	1	0	0	0	0	1	0	1
リンパ球浸潤	0	0	1	0	1	1	0	1	
上皮小体									
リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	0	0	0	
過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	
顎下リンパ節									
過形成/リンパ球	0	0	0	0	0	0	1	0	
過形成/形質細胞	1	2	4	0	2	1	1	0	
唾液腺									
リンパ球浸潤	3	1	1	1	0	6	2	4	
肺									
リンパ球浸潤	4	5	4	3	2	7	1	5	
出血	1	1	0	0	4	4	3	1	
うっ血	0	1	2	1	1	2	0	2	
過形成/細気管支・肺胞	1	0	1	1	0	2	2	0	
大動脈									
リンパ球浸潤	0	0	0	0	3	2	0	1	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)

表 4-1 主な非腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(2/3)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	死亡・途中殺動物数	12	13	14	11	19	20	14	18
死 亡 ・ 切 迫 殺	心臓								
	心筋炎	2	5	5	5	9	5	4	6
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0
	脾臓								
	髓外造血	5	5	2	3	9	6	7	7
	過形成/リンパ球	0	0	1	0	0	1	1	0
	肝臓								
	リンパ球浸潤	4	2	3	0	1	6	5*	0
	小肉芽	0	1	2	0	3	0	1	1
	肝細胞壊死	1	2	1	1	2	1	1	4
	胆嚢								
	胆石	1	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	3	1	1
	上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓								
	リンパ球浸潤	4	4	2	4	2	8*	5	8*
	慢性腎症	2	3	0	0	1	2	2	2
	水腎症	2	1	3	0	0	0	0	0
	嚢胞	0	2	5*	1	2	4	1	1
	尿細管再生	0	1	1	0	1	3	1	0
	副腎								
	過形成/紡錘形細胞	4	9	5	5	15	16	14	11
	皮質細胞過形成/肥大	0	0	0	0	0	1	0	0
髓質過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	
リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0	
胃 (腺胃部)									
粘膜上皮拡張	3	5	1	1	5	4	4	4	
リンパ球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0	
腺過形成	0	1	1	0	0	0	0	0	
上皮過形成	0	0	0	0	0	0	2	0	
腸間膜リンパ節									
過形成/リンパ	0	0	0	0	0	0	1	1	
膀胱									
リンパ球浸潤	0	0	1	1	10	8	5	4	
上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	
精嚢腺									
リンパ球浸潤	0	0	1	0					
前立腺									
リンパ球浸潤	0	0	1	0					

\*: p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)

表 4-1 主な非腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(3/3)

検査時期	性別	雄				雌											
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000								
	死亡・途中殺動物数	12	13	14	11	19	20	14	18								
死 ・ 切 迫 殺	<b>精巣上体</b>	/															
	異常精子									4	3	6	4				
	無精子									1	2	0	1				
	リンパ球浸潤									1	1	0	1				
	<b>精巣</b>																
	精細管萎縮									3	6	5	4				
	過形成/間質細胞									0	0	0	1				
	リンパ球浸潤									0	0	0	1				
	<b>卵巣</b>																
	過形成/顆粒膜きょう膜細胞													0	0	0	1
	リンパ球浸潤													0	0	0	1
	嚢胞性過形成													0	0	0	0
	<b>子宮</b>																
	内膜嚢胞性過形成													7	10	9	6
	<b>子宮頸部</b>																
リンパ球浸潤					0	1	1	1									
<b>乳腺</b>																	
乳瘤	0	0	0	0	2	2	0	1									
過形成	0	0	0	0	1	0	0	0									
リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0									
<b>大腿骨</b>																	
骨過形成	0	0	0	0	0	0	0	0									
<b>胸骨</b>																	
骨過形成	0	0	0	0	0	0	0	0									
<b>骨髄</b>																	
顆粒球過形成	5	3	3	1	8	4	6	1*									

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)

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

表 4-2 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺)

(1/3)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	最終屠殺動物数	43	42	41	44	36	35	41	37
最終屠殺	脳								
	鉍質沈着/中脳	4	1	0	10	7	0	0	10
	下垂体								
	過形成	0	0	0	1	2	0	0	2
	坐骨神経								
	変性/空胞状	3	0	0	3	5	0	0	4
	眼球								
	変性/網膜	1	0	1	1	0	0	0	0
	白内障	0	0	2	1	0	0	0	0
	過形成/角膜	1	0	0	1	0	0	0	0
	視神経								
	萎縮	5	0	0	6	7	0	0	2
	胸腺								
	萎縮	0	0	0	1	0	0	0	0
	過形成/リンパ	0	0	0	0	7	2	1	7
	脾臓								
	リンパ球浸潤	7	0	0	6	6	0	0	12
	ハーダー氏腺								
	リンパ球浸潤	15	0	0	9	18	1	0	25
	過形成	6	0	0	4	2	0	0	3
甲状腺									
濾胞嚢胞	13	0	0	17	20	0	0	14	
過形成/濾胞	0	0	0	1	1	0	0	0	
リンパ球浸潤	1	0	0	0	1	0	0	3	
上皮小体									
リンパ球浸潤	2	0	0	4	2	0	0	5	
過形成	0	0	0	0	0	0	0	1	
顎下リンパ節									
過形成/リンパ球	0	0	0	1	0	0	0	2	
過形成/形質細胞	2	0	1	1	1	1	0	0	
唾液腺									
リンパ球浸潤	28	0	0	22	12	0	0	16	
肺									
リンパ球浸潤	26	0	1	15*	20	1	0	29*	
出血	4	0	1	1	6	1	0	5	
うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	
過形成/細気管支・肺胞	6	0	0	12	4	1	1	3	
大動脈									
リンパ球浸潤	1	0	0	4	3	0	0	3	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)

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

表 4-2 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺)

(2/3)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	最終屠殺動物数	43	42	41	44	36	35	41	37
最終屠殺	心臓								
	心筋炎	17	0	0	18	9	2	0	13
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	0	0	1
	脾臓								
	髄外造血	5	3	1	5	5	1	6	9
	過形成/リンパ球	1	0	0	0	3	0	1	2
	肝臓								
	リンパ球浸潤	16	0	0	12	15	1	0	15
	小肉芽	27	0	0	26	27	1	1	30
	肝細胞壊死	0	0	0	0	2	0	0	0
	胆嚢								
	胆石	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球浸潤	3	0	0	2	8	0	0	9
	上皮過形成	2	0	0	2	0	0	0	0
	腎臓								
	リンパ球浸潤	30	0	3	31	24	0	0	26
	慢性腎症	2	3	0	0	2	1	0	1
	水腎症	2	2	2	6	1	0	0	1
	嚢胞	8	4	1	10	13	1	0	8
	尿細管再生	24	1	1	17	3	0	0	13**
	副腎								
	過形成/紡錘形細胞	25	0	1	31	36	0	0	34
	皮質細胞過形成/肥大	7	0	0	2	0	0	0	2
髄質過形成	0	0	0	0	2	0	0	0	
リンパ球浸潤	0	0	1	1	0	0	0	1	
胃 (腺胃部)									
粘膜上皮拡張	23	0	0	19	15	0	0	20	
リンパ球浸潤	1	0	0	5	0	0	0	0	
腺過形成	5	0	0	3	0	0	0	0	
上皮過形成	0	0	0	0	2	0	0	4	
腸間膜リンパ節									
過形成/リンパ	1	0	0	0	2	0	1	3	
膀胱									
リンパ球浸潤	15	0	0	9	23	0	0	27	
上皮過形成	2	0	0	0	0	0	0	0	
精嚢腺									
リンパ球浸潤	2	0	0	1					
前立腺									
リンパ球浸潤	7	0	0	7					

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)

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

表 4-2 主な非腫瘍性病変 (最終屠殺)

(3/3)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	最終屠殺動物数	43	42	41	44	36	35	41	37
最終屠殺	<b>精巣上体</b>								
	異常精子	16	0	1	8*				
	無精子	8	0	0	4				
	リンパ球浸潤	7	0	0	2				
	<b>精巣</b>								
	精細管萎縮	20	1	1	16				
	過形成/間質細胞	4	0	0	1				
	リンパ球浸潤	0	0	0	1				
	<b>卵巣</b>								
	過形成/顆粒膜きょう膜細胞					0	0	0	0
	リンパ球浸潤					0	0	0	0
	嚢胞性過形成					1	0	0	1
	<b>子宮</b>								
内膜嚢胞性過形成					32	21	22	33	
<b>子宮頸部</b>									
リンパ球浸潤					3	0	0	3	
<b>乳腺</b>									
乳癌	0	0	0	0	2	0	0	3	
過形成	0	0	0	0	1	0	0	2	
リンパ球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	2	
<b>大腿骨</b>									
骨過形成	0	0	0	0	2	0	0	2	
<b>胸骨</b>									
骨過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	
<b>骨髄</b>									
顆粒球過形成	2	0	1	7	8	0	0	5	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)



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

表 4-3 主な非腫瘍性病変 (全動物)

(1/3)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	全動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	脳	55	13	13	54	55	19	14	53
	鈣質沈着/中脳	6	4	1	13	8	0	1	12
	下垂体	54	13	14	54	55	19	13	51
	過形成	0	1	0	1	2	0	0	2
	坐骨神経	55	13	14	54	55	20	14	53
	変性/空胞状	3	0	1	3	9	1	2	5
	眼球	55	17	16	55	55	22	16	55
	変性/網膜	1	0	2	1	0	0	0	0
	白内障	0	0	3**	1	0	0	1	0
	過形成/角膜	1	0	0	1	0	0	0	0
	視神経	47	9	14	49	49	19	12	49
	萎縮	5	1	1	7	7	0	1	2
	胸腺	50	7	9	49	49	17	14	54
	萎縮	1	0	2	1	0	0	1	2
	過形成/リンパ	0	0	0	0	7	5	1	8
	脾臓	55	13	15	54	55	22	14	53
	リンパ球浸潤	7	0	0	6	8	4	2	12
	ハーダー氏腺	55	13	16	55	55	20	14	55
	リンパ球浸潤	16	0*	2	11	21	11	4	34**
	過形成	6	0	0	5	3	0	2	3
甲状腺	53	12	14	53	53	19	13	54	
濾胞嚢胞	16	1	2	21	26	4*	2*	17*	
過形成/濾胞	1	0	0	1	1	1	0	1	
リンパ球浸潤	1	0	1	0	2	1	0	4	
上皮小体	35	9	11	38	44	13	10	42	
リンパ球浸潤	2	0	0	4	2	0	0	5	
過形成	0	0	0	0	0	0	0	2	
顎下リンパ節	55	13	13	53	52	20	14	49	
過形成/リンパ球	0	0	0	1	0	0	1	2	
過形成/形質細胞	3	2	5**	1	3	2	1	0	
唾液腺	55	13	14	54	54	20	14	53	
リンパ球浸潤	31	1**	1**	23	12	6	2	20	
肺	55	17	23	55	55	21	19	55	
リンパ球浸潤	30	5	5**	18*	22	8	1**	34*	
出血	5	1	1	1	10	5	3	6	
うっ血	0	1	2	1	1	2	0	2	
過形成/細気管支・肺胞	7	0	1	13	4	3	3	3	
大動脈	55	13	13	55	55	19	14	53	
リンパ球浸潤	1	0	0	4	6	2	0	4	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)

表 4-3 主な非腫瘍性病変 (全動物)

(2/3)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	全動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	<b>心臓</b>	55	13	14	55	55	20	14	55
	心筋炎	19	5	5	23	18	7	4	19
	リンパ球浸潤	0	0	0	0	2	0	0	1
	<b>脾臓</b>	54	16	14	54	55	22	21	54
	髓外造血	10	8*	3	8	14	7	13**	16
	過形成/リンパ球	1	0	1	0	3	1	2	2
	<b>肝臓</b>	55	19	21	54	55	21	16	55
	リンパ球浸潤	20	2*	3	12	16	7	5	15
	小肉芽	27	1**	2**	26	30	1**	2**	31
	肝細胞壊死	1	2	1	1	4	1	1	4
	<b>胆嚢</b>	48	10	9	48	47	10	9	45
	胆石	1	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ球浸潤	3	0	0	2	9	3	1	10
	上皮過形成	2	0	0	2	0	0	0	0
	<b>腎臓</b>	55	21	18	55	55	20	14	55
	リンパ球浸潤	34	4**	5*	35	26	8	5	34
	慢性腎症	4	6*	0	0	3	3	2	3
	水腎症	4	3	5*	6	1	0	0	1
	のう胞	8	6	6	11	15	5	1	9
	尿細管再生	24	2**	2*	17	4	3	1	13*
	<b>副腎</b>	54	12	14	54	55	19	15	55
	過形成/紡錘形細胞	29	9	6	36	51	16	14	45
	皮質細胞過形成/肥大	7	0	0	2	0	1	0	2
髓質過形成	0	0	0	0	2	0	0	1	
リンパ球浸潤	0	0	1	1	0	0	0	1	
<b>胃 (腺胃部)</b>	55	13	14	54	55	19	14	55	
粘膜上皮拡張	26	5	1**	20	20	4	4	24	
リンパ球浸潤	2	0	0	5	0	0	0	0	
腺過形成	5	1	1	3	0	0	0	0	
上皮過形成	0	0	0	0	2	0	2	4	
<b>腸間膜リンパ節</b>	49	13	14	53	53	16	15	52	
過形成/リンパ	1	0	0	0	2	0	2	4	
<b>膀胱</b>	53	13	13	53	54	18	14	51	
リンパ球浸潤	15	0*	1	10	33	8	5	31	
上皮過形成	2	0	0	0	0	0	0	0	
<b>精嚢腺</b>	55	16	17	54	/				
リンパ球浸潤	2	0	1	1					
<b>前立腺</b>	52	12	12	50					
リンパ球浸潤	7	0	1	7					

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)

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

表 4-3 主な非腫瘍性病変 (全動物)

(3/3)

検査時期	性別	雄				雌							
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000				
	全動物数	55	55	55	55	55	55	55	55				
全動物	<b>精巣上体</b>	<b>54</b>	<b>13</b>	<b>13</b>	<b>54</b>	/							
	異常精子	20	3	7	12								
	無精子	9	2	0	5								
	リンパ球浸潤	8	1	0	3								
	<b>精巣</b>	<b>55</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>54</b>								
	精細管萎縮	23	7	6	20								
	過形成/間質細胞	4	0	0	1								
	リンパ球浸潤	0	0	0	1								
	<b>卵巣</b>	/								<b>55</b>	<b>51</b>	<b>47</b>	<b>54</b>
	過形成/顆粒膜きょう膜細胞									0	0	0	1
	リンパ球浸潤									0	0	0	1
	嚢胞性過形成									1	0	0	1
	<b>子宮</b>									<b>54</b>	<b>43</b>	<b>38</b>	<b>54</b>
	内膜嚢胞性過形成									39	31	31	39
	<b>子宮頸部</b>									<b>55</b>	<b>20</b>	<b>15</b>	<b>53</b>
リンパ球浸潤	3					1	1	4					
<b>乳腺</b>	<b>55</b>					<b>12</b>	<b>14</b>	<b>54</b>	<b>54</b>	<b>19</b>	<b>13</b>	<b>54</b>	
乳瘤	0					0	0	0	4	2	0	4	
過形成	0					0	0	0	2	0	0	2	
リンパ球浸潤	0					0	0	0	1	0	0	2	
<b>大腿骨</b>	<b>55</b>					<b>13</b>	<b>14</b>	<b>55</b>	<b>55</b>	<b>20</b>	<b>14</b>	<b>54</b>	
骨過形成	0					0	0	0	2	0	0	2	
<b>胸骨</b>	<b>53</b>					<b>12</b>	<b>14</b>	<b>52</b>	<b>55</b>	<b>20</b>	<b>14</b>	<b>54</b>	
骨過形成	0	0	0	0	1	0	0	0					
<b>骨髄</b>	<b>55</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>55</b>	<b>55</b>	<b>20</b>	<b>14</b>	<b>54</b>					
顆粒球過形成	7	3	4	8	16	4	6	6*					

\*: p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)

表 5-1 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

(1/1)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	死亡・切迫殺動物数	12	13	14	11	19	20	14	18
死亡・切迫殺	下垂体								
	腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハーダー氏腺								
	腺腫 (b)	0	0	0	2	0	1	0	0
	肺								
	肺胞気管支腺腫 (b)	2	1	2	0	1	0	0	0
	肺胞気管支腺癌 (m)	1	3	1	2	0	0	0	1
	脾臓								
	血管腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝								
	肝細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎								
	紡錘形細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	卵巣								
	顆粒膜きょう膜細胞腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮								
	ポリープ (b)	0	0	0	0	0	1	3	0
	子宮頸部								
シュワン細胞腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1	
肉腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0	
平滑筋肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0	
乳腺									
腺癌 (m)	0	0	0	0	0	1	1	0	
骨格筋									
血管肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0	
横紋筋肉腫 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0	
脊椎骨									
組織球肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0	
肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1	
多中心性腫瘍									
血管肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	1	0	
悪性リンパ腫 (m)	1	0	2	1	4	3	3	4	
組織球肉腫 (m)	0	0	0	0	1	1	0	0	

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

表 5-2 腫瘍性病変 (最終屠殺)

(1/2)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	最終屠殺動物数	43	42	41	44	36	35	41	37
最終屠殺	下垂体								
	腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺								
	組織球肉腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハーダー氏腺								
	腺癌 (b)	0	0	0	0	1	0	0	1
	腺腫 (b)	3	0	2	4	1	0	0	2
	肺								
	肺胞気管支腺腫 (b)	8	1	7	3	3	0	3	3
	肺胞気管支腺癌 (m)	1	1	0	1	2	0	0	1
	脾臓								
	血管肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝								
	肝細胞腺腫 (b)	3	4	4	3	0	0	0	0
	肝細胞癌 (m)	2	2	1	2	1	0	0	0
	副腎								
	紡錘形細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	紡錘形細胞腺癌 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀胱								
移行上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1	
卵巣									
顆粒膜きょう膜細胞腫 (b)					0	0	0	1	
黄体腫 (b)					2	0	0	0	
のう胞腺腫 (b)					1	0	0	0	
子宮									
ポリープ (b)					0	0	0	1	
腺癌 (m)					1	0	0	1	
間質肉腫 (m)					0	3	1	0	
子宮頸部									
シュワン細胞腫 (b)					0	0	0	0	
平滑筋腫 (b)					1	0	0	0	
組織球肉腫 (m)					0	1	0	0	
肉腫 (m)					0	0	0	0	
平滑筋肉腫 (m)					0	0	0	0	
間質肉腫 (m)					0	0	1	0	
乳腺									
腺棘細胞癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0	
腺癌 (m)	0	0	0	0	0	1	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。

表 5-2 腫瘍性病変 (最終屠殺)

(2/2)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	最終屠殺動物数	43	42	41	44	36	35	41	37
最終屠殺	大腿骨 骨腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	頭蓋骨 骨腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪組織 脂肪腫様新生物 (b)	0	0	0	2	0	0	0	0
	線維肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	外耳道腺 扁平上皮癌 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨盤 骨肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	多中心性腫瘍 血管肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性リンパ腫 (m)	0	2	1	0	2	1	0	2
	組織球肉腫 (m)	0	0	0	0	1	0	2	0

\* : p<0.05、\*\* : p<0.01 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

表 5-3 腫瘍性病変 (全動物)

(1/2)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	全動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	下垂体	54	13	14	54	55	19	13	51
	腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0	0	1
	ハーダー氏腺	55	13	16	55	55	20	14	55
	腺癌 (b)	0	0	0	0	1	0	0	1
	腺腫 (b)	3	0	2	6	1	1	0	2
	肺	55	17	23	55	55	21	19	55
	肺胞気管支腺腫 (b)	10	2	9*	3*	4	0	3	3
	肺胞気管支腺癌 (m)	2	4	1	3	2	0	0	2
	脾臓	54	16	14	54	55	22	21	54
	血管腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	0
	血管肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝	55	19	21	54	55	21	16	55
	肝細胞腺腫 (b)	3	4	4	3	1	0	0	0
	肝細胞癌 (m)	2	2	1	2	1	0	0	0
	血管肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	54	12	14	54	55	19	15	55
	紡錘形細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	2	0	0	0
	褐色細胞腫 (b)	0	0	0	0	0	0	2*	0
	紡錘形細胞腺癌 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀胱	53	13	13	53	54	18	14	51
移行上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1	
卵巣					55	51	47	54	
顆粒膜きょう膜細胞腫 (b)					1	0	0	1	
黄体腫 (b)					2	0	0	0	
のう胞腺腫 (b)					1	0	0	0	
子宮					54	43	38	54	
ポリープ (b)					0	1	3	1	
腺癌 (m)					1	0	0	1	
間質肉腫 (m)					0	3	1	0	
子宮頸部					55	20	15	53	
シュワン細胞腫 (b)					0	0	0	1	
平滑筋腫 (b)					1	0	0	0	
組織球肉腫 (m)					0	1	0	0	
肉腫 (m)					0	1	0	0	
平滑筋肉腫 (m)					0	0	1	0	
間質肉腫 (m)					0	0	1	0	
乳腺	55	12	14	54	54	19	13	54	
腺棘細胞癌 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0	
腺癌 (m)	0	0	0	0	0	2	1	0	

\* : p<0.05 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

表 5-3 腫瘍性病変 (全動物)

(1/2)

検査時期	性別	雄				雌			
	投与群 (ppm)	0	70	1700	7000	0	70	1700	7000
	全動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
全動物	大腿骨	55	13	14	55	55	20	14	54
	骨腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	頭蓋骨	1	1	2	0	0	0	0	0
	骨腫 (b)	0	2	0	0	0	0	0	0
	脂肪組織	0	0	1	3	2	0	2	0
	脂肪腫様新生物 (b)	0	0	0	2	0	0	0	0
	線維肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	外耳道腺	0	0	0	1	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	骨格筋	0	0	0	0	3	1	1	1
	血管肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0
	横紋筋肉腫 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脊椎骨	0	1	0	0	0	0	0	1
	組織球肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1	
骨盤	0	0	0	0	0	0	1	0	
骨肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	1	0	
多中心性腫瘍	55	55	55	55	55	55	55	55	
血管肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	1	1	
悪性リンパ腫 (m)	1	2	3	1	6	4	3	6	
組織球肉腫 (m)	0	0	0	0	2	1	2	0	

\*: p<0.05 (Fisher 検定)、(b) : 良性腫瘍、(m) : 悪性腫瘍

表 5-4 総腫瘍表

合計	性別	雄				雌			
	検査動物数	55	55	55	55	55	55	55	55
腫瘍数	良性	17	7	15	14	14	3	8	11
	悪性	4	10	5	7	15	12	14	13
腫瘍総数		21	17	20	21	29	15	22	24
担腫瘍動物数	良性のみ	13	6	14	11	6	3	5	9
	悪性のみ	3	9	5	5	10	12	10	11
	良悪両方	1	1	0	2	5	0	3	0
担腫瘍動物数		17	16	19	18	21	15	18	20



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

(13) 繁殖毒性および催奇形性

1) 繁殖毒性

ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 原体-22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：2006年7月13日

検体純度：

試験動物：ウイスターハノーバー (Cr1:WI[Glx/BRL/Hans] IGS BR) 系ラット、1群雌雄各30匹

投与開始時8~9週齢、体重 雄：240.9~307.7g、雌：175.4~213.5g

投与期間：P世代；投与開始からF1児離乳時までの約18週間

F1世代；離乳時からF2児離乳時までの約20週間

(2004年4月28日試験開始~2005年2月6日生存段階終了)

投与方法：検体を0、250、1000及び6000ppmの用量で飼料中に混合し自由に摂食させた。

投与用量設定の根拠；

交配・調整・選抜及び観察・検査項目：概要を表1にまとめた。

[親動物]

一般症状及び死亡率；一般状態及び生死を少なくとも1日2回（週末と休日は1回）観察した。一

般状態の詳細な観察は毎週1回実施した。

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

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

摂餌量；摂餌量は生育期間中は雌雄ともに1週間に1回、妊娠期間中は0、6、13および20日、哺育期間中は0、4、7、14および21日目に測定した。

交配および妊娠の確認；

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

繁殖性に関する指標；

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

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

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

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

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

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

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

<sup>a</sup>：精子は確認されないが内部膣栓が認められた妊娠雌を含む。

<sup>b</sup>：分娩はしなかったが、着床痕が認められた雌を含む。

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

臓器重量；PおよびF1世代の全親動物の以下の臓器重量を測定した。

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

病理組織学的検査；PおよびF1世代の対照群および最高投与群の全動物について、以下の臓器の病理組織学的検査を実施した。腎臓についてはF1の全投与群の全動物を対象とした。下垂体、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣上体、卵巣、前立腺、精囊、精巣、子宮。

精子検査；P世代の6000ppm群および対照群、F1世代の全群について、精巣上体の精子数、精巣の

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

精子細胞核数を測定し、精管の遠位部（尿道の近く）から採取した精子で運動性および形態を調べた。P世代の250および1000ppm群については、精巣上体の精子数および精子の運動性を調べた。

[児動物]

児動物の記録；出生時、産児数、死産児数、生存児数、外表異常の有無、性、体重を測定した。

生存児については、生後4日、7日、14日、21日に生存数、死亡数、体重および外表異常を調べた。

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

剖 検；継代用に選定されなかったF1児および全F2児は21日齢で屠殺し、剖検を行い、脳、胸腺、脾臓および子宮の重量を測定した。また、両世代各群同腹児から雌雄各1匹について、以下の組織の病理組織学的検査を実施した。

子宮、子宮頸部、卵巣、膣、卵管、精巣、精巣上体、前立腺、凝固腺および精囊。

表 1. 概要

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育(10週間) (交配前)		一般状態の観察(毎日)、詳細な観察(毎週) 体重および摂餌量の測定(毎週)、 発情周期の判定(交配前3週から毎日) 交配状況の観察
	交配 (最長2週間)	雌雄1対1で交配。 膣栓又は膣塗抹による精子 の確認(妊娠0日)	
	妊娠(3週間)		一般状態の観察(毎日)、詳細な観察(毎週)、体重 測定(妊娠0, 6, 13, 20日)、摂餌量測定(毎週)
	出産……………	……………	出産状況の観察 産児数、死産児数、生存児数、性比の算定、体重 測定と外表の観察 雄親動物の剖検、精子検査
	哺育(3週間)	出産後4日目各同腹児数を 雄4匹、雌4匹に調整	<u>親動物</u> 一般状態の観察(毎日)、詳細な観察(毎週)、体重 測定(出産0, 4, 7, 14, 21日)、摂餌量測定(1週目2 回、以降毎週)
	離乳……………	……………	<u>児動物</u> 一般状態の観察(毎日)、体重測定および外表異常 (出産0, 4, 7, 14, 21日) 生存数、死亡数(毎日)、出産後4日目に淘汰された 児動物の異常の観察、剖検
		継代用の各群雌雄30匹ずつ 30腹から無作為に選抜	<u>親動物</u> 病理組織学的検査および臓器重量測定(脳*、下垂 体、肝臓、腎臓、脾臓、甲状腺*、胸腺*、副腎、子 宮、精のう、前立腺、精巣上体、精巣、卵巣) *: 臓器重量測定のみ。
F1	生育(10週間) 交配 (最長2週間) 妊娠(3週間) 出産…………… 哺育(3週間) …………… 離乳……………	(P世代に準ずる)    (P世代に準ずる)  (F <sub>1</sub> 世代に準ずる)	<u>離乳児</u> 性成熟の観察[包皮分離、膣開口達成されるまで観 察] 継代用以外の児動物について剖検、 臓器重量測定(脳、脾臓、胸腺および子宮)、雌雄 各1匹/腹について病理組織学的検査(子宮、卵巣、 膣、子宮頸部、卵管/精巣、精巣上体、前立腺、凝 固腺、精囊) (P世代に準ずる)
F2			(F <sub>1</sub> 世代に準ずる) <u>親動物(F1)および児動物(F2)の剖検、 臓器重量測定、病理組織学的検査</u> (P世代、F1児 動物に準ずる)

結 果：概要を表 3、4 にまとめた。

[親動物に対する影響]

一般症状及び死亡率；

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

体 重(図 1 a, 図 1b, 図 2a, 図 2b)

交配前の体重について、P 世代雄 6000ppm 群の体重増加量が有意差は認められないものの対照群と比較して低下 (-13.2%) した。雌ではいずれの投与群も対照群とほぼ同等であった。F1 世代では雌雄ともに 6000ppm 群において対照群と比較して統計学的に有意な体重の低下がみられた。また、体重増加量が対照群と比較して雄では 8%、雌では 11.3%減少した。その他の投与群では対照群とほぼ同等であった。

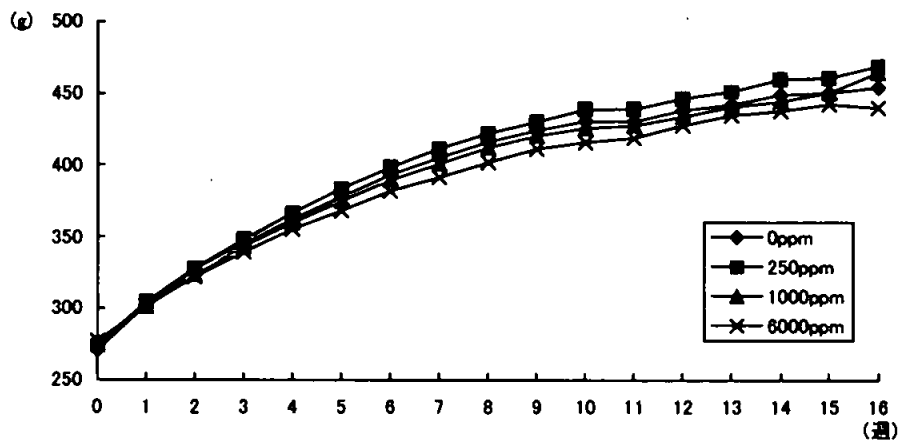
妊娠期間においては、P 世代はいずれの投与群も対照群と比較してほぼ同等であったが、

F1 世代は 6000ppm 群において対照群と比較して統計学的に有意な低体重が認められた。

哺育期間においては、P 世代ではいずれの投与群も対照群と比較してほぼ同等であったが、

F1 世代では 6000ppm 群において対照群と比較して有意な低体重が認められた。

図 1 a 体重(P) 雄



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

図 1b 体重(P) 雌

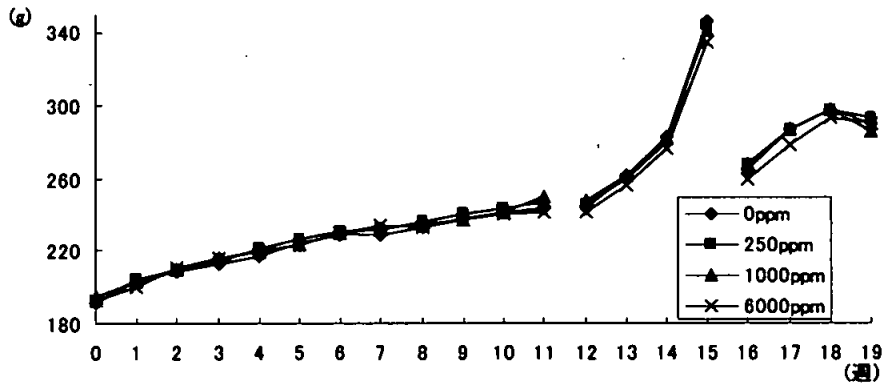


図 2a 体重(F1) 雄

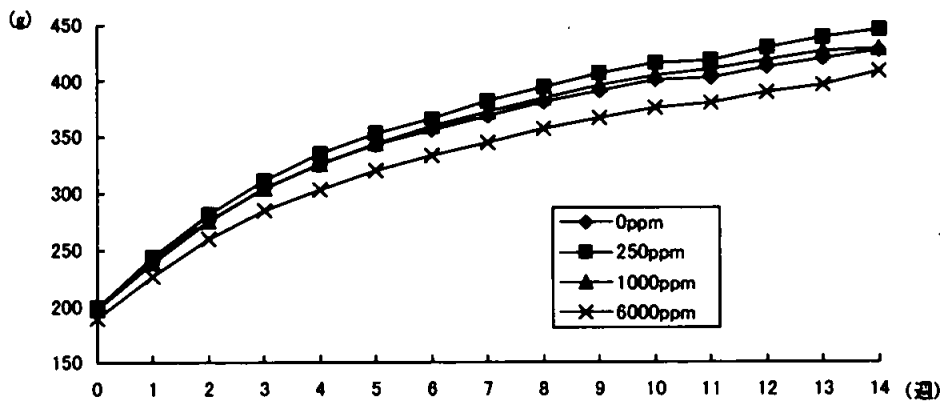
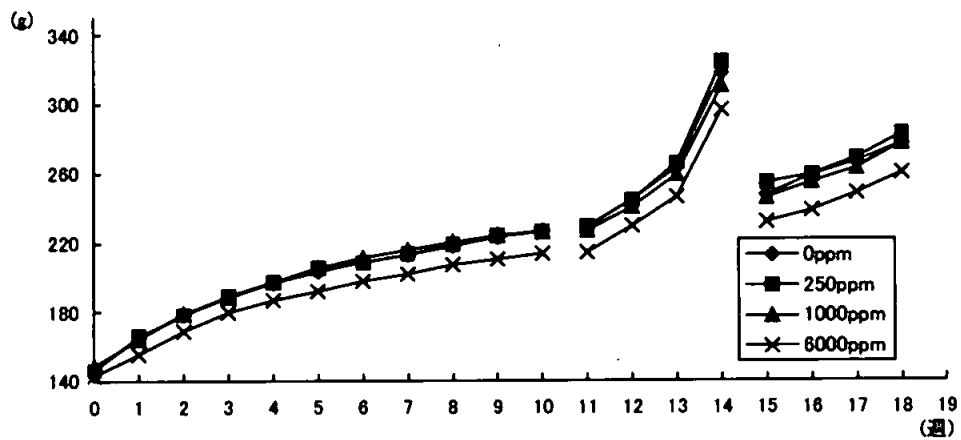


図 2a 体重(F1) 雌



本資料に記載された情報に係る権利及び内容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；哺育期間において、6000ppm 群の P 世代および F1 世代ともに対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。

その他の期間では、雌雄いずれの投与群においても摂餌量に投与による変化は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

表 2 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与量(ppm)		雄			雌		
		250	1000	6000	250	1000	6000
P 世代	交配前	17.2	70.7	419.3	20.0	82.5	484.7
	妊娠	—	—	—	19.6	76.7	467.4
	哺育	—	—	—	39.4	162.9	895.7
F1 世代	交配前	19.3	79.5	486.7	21.7	90.3	539.5
	妊娠	—	—	—	17.8	69.8	434.7
	哺育	—	—	—	39.4	161.0	930.6

発情周期：P および F1 世代のいずれの投与群においても投与による変化は認められなかった。

精子検査：P 世代の 6000 および 1000ppm 群において、精巣上体の精子数に有意な減少が認められた。

しかしながら、精巣重量および精巣中の精子細胞数には影響が認められず、また、精巣、精巣上体および精管に病理組織学的所見が認められず、さらに F1 世代では同じ所見が認められなかったことから、投与による変化とは考えられなかった。

F1 世代の 6000ppm 群において異常精子の増加が認められた。この増加は異常精子の際立った増加を示した 1 匹によるものと考えられた。この雄では 82% が異常精子で、そのうち 77% が頭部異常精子であり、この雄から授精した雌は妊娠しなかった。この群では 9/30 匹の精子に軽微な影響（観察した 200 個の精子のうち頭部異常精子が 1~4 個）がみられた。しかしながら、上述の 1 匹を除くと、この群の異常精子の頻度は 200 個中 0~8 個であり、対照群で認められた頻度の範囲内あるいはほぼ同等（P 世代 0~31 個、F1 世代 0~7 個）であった。さらにこの 1 匹を除いたこの群の平均異常精子数は対照群の 2.9 に対して 3.1、平均正常精子数は対照群の 196.3 に対して 195.8 であった。また、後述するようこの群の繁殖能力には影響は認められなかった。したがって、F1 世代の 6000ppm 群でみられた異常精子数の増加は検体投与との関連性は否定できないものの、軽微な影響と考えられた。

総精子数および精子の運動性についてはいずれの投与群においても投与に関連した変化は認められなかった。

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

**繁殖能：** P世代およびF1世代ともに交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間ならびに着床数に関して、対照群と全投与群の間に投与による変化は認められなかった。

**臓器重量：** P世代の6000ppm群雄ないし雌の以下の臓器に統計学的に有意な減少が認められた。

腎臓（雄：実重量/右、雌：体重比/左右）、脾臓（雌：実重量および体重比）、精巣（実重量/左右）。これらの変化は軽度で、病理組織学的変化が認められなかったことから、投与による変化とは考えられなかった。

F1世代では、6000ppm群雌雄ともに対照群と比較して最終体重の低下が認められ、投与による影響と考えられた。投与群雌雄に腎臓重量の低下が認められたが、用量との関連が認められないことから、投与による変化とは考えられなかった。6000ppm群雌雄に脾臓の重量低下、雄に甲状腺、精巣上体および精巣上体尾部の重量低下が認められたが、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。

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

**病理組織学的検査：** P世代では、いずれの投与群においても、投与に関連する所見は認められなかった。

F1世代においては、6000ppm群雌雄の腎臓の髄質の外側部分に軽微から中等度の多中心性尿細管拡張が認められた。また、精子検査の項に記載したように6000ppm群雄1匹の精巣上体の精細管内に異常精子が認められた。雌ではいずれの投与群においても生殖器系の検査に投与に関連した影響は認められなかった。

#### [児動物に対する影響]

**出生時のデータ：** 産児数、死産児数、産出率、出生率、性比、同腹児数（生存児）について、F1世代、F2世代ともにいずれの投与群においても何ら影響は認められなかった。

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

**体 重：** F1世代では、出生時はいずれの投与群も対照群とほぼ同等であったが、6000ppm群において、雌では14日目以降、雄では21日目に対照群と比較し有意な低下が認められた。体重増加量は6000ppm群において雌雄ともに4～21日に有意に減少した。

F2世代では、出生時はいずれの投与群も対照群と同等であったが、6000ppm群雌雄において、14日目以降対照群に比較して有意な低下が認められた。体重増加量も6000ppm群雌雄において4～21日に有意に減少した。



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。

いずれの世代とも、親動物の哺育期間における摂餌量の減少ないし体重増加量の減少による二次的な影響と考えられた。

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

性成熟：F1 および F2 世代ともに投与による変化は認められなかった。

臓器重量：F1 世代の 6000ppm 群雌雄において脳の対体重比の増加が認められた。F2 世代 6000ppm 群雌雄に脳の対体重比の増加、雄に実重量の減少、雌雄に胸腺および脾臓の実重量の減少、脾臓の対体重比の減少が認められた。これらの変化は体重の減少によるものと考えられた。

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

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

以上の結果を下記に要約する。

#### 親動物に対する毒性

6000ppm 群 P 世代では、交配前の雄に体重増加抑制が認められた。F1 世代では、交配前の雌雄、妊娠期間および哺育期間の雌に体重増加抑制、雌雄に最終体重の低下が認められた。摂餌量は哺育期間において 6000ppm 群 P 世代および F1 世代ともに減少が認められた。病理組織学的検査では、6000ppm 群 F1 世代の雌雄において、腎臓髓質に多中心性尿細管拡張が認められた。

以上のことから親動物に対する無毒性量を雌雄ともに 1000ppm (P 雄 70.7mg/kg/日、雌 82.5mg/kg/日) とした。

#### 繁殖に対する毒性

6000ppm 群 F1 世代の精子検査において、異常精子の増加が認められたことから、無毒性量を雄 1000ppm (F1 79.5mg/kg/日)、雌 6000ppm (P 484.7mg/kg/日) とした。

いずれの世代においても、繁殖能への影響は認められなかった。

#### 児動物に対する毒性

6000ppm 群において、F1 および F2 世代雌雄に低体重および体重増加抑制、これに伴う臓器重量の減少が認められた。以上のことから児動物に対する無毒性量は 1000ppm とした。

以上のことから無毒性量は親動物および児動物に対する影響をもとに、1000ppm (P 世代：雄 70.7mg/kg/日、雌 82.5mg/kg/日、F1 世代：雄 79.5mg/kg/日、雌 90.3mg/kg/日) と判断した。

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

表 3 総括表(親動物)

世代		親 : P				親 : F <sub>1</sub>			
投与用量 (ppm)		0	250	1000	6000	0	250	1000	6000
動物数	♂	30	30	30	30	30	30	30	30
	♀	30	30	30	30	30	30	30	30
摂餌量 <sup>∞</sup>	♂	71.3	70.3	70.3	71.1	78.3	79.2	79.0	82.5
	♀	83.0	81.9	82.0	82.2	89.9	88.9	89.8	91.5
検体摂取量 <sup>∞</sup>	♂		17.2	70.7	419.3		19.3	79.5	486.7
	♀		20.0	82.5	484.7		21.7	90.3	539.5
死亡/屠殺動物		投与による死亡なし				投与による死亡なし			
一般観察		投与による変化なし				投与による変化なし			
体重	交配前								♂↓94, ♀↓94
	妊娠								↓
	哺育								↓
摂餌量 哺育					↓				↓
発情周期(日)		3.9	4.3	4.0	4.4	4.2	4.1	4.1	4.0
発情回数		3.8	3.9	3.9	3.8	3.7	3.9	3.8	3.9
交尾率(%)		100	100	100	100	100	100	100	100
受胎率(%)		90.0	76.7	90.0	93.3	96.7	86.7	83.3	96.7
出産率(%)		100	100	100	100	100	100	100	96.6
妊娠期間(日)		21.8	22.0	21.7	22.0	21.7	21.5	21.8	21.9
着床数		12.4	12.0	11.9	12.3	11.0	11.7	10.6	10.1
動物	生児出産雌数	27	23	27	28	29	26	25	28
	精子細胞核数/精巢 1g	89.82	—	—	87.43	87.8	90.3	89.9	79.3
精子数/精巢上体 1g		622.95	562.85	481.82 ↓	472.27 ↓	517.2	490.3	520.1	496.5
精子の運動性(%)		83.7 /	82.8 /	83.9 /	85.0 /	81.1 /	82.8 /	83.9 /	79.9 / 55.7
運動率 / 直進運動率		58.8	59.0	60.6	61.7	56.6	59.7	59.3	
動物	精子形態 正常数	197.3	—	—	196.0	196.3	196.8	197.3	189.9
	異常数	2.0			2.8	2.9	2.6	1.9	8.9
剖検									
臓器重量 / 最終体重									♂↓94 ♀↓94
脳 ♂/♀									
下垂体 ♂/♀									
胸腺 ♂/♀									
副腎 ♂								↑A/L114	
副腎 ♀									
甲状腺 ♂									↓A/R86
甲状腺 ♀									
肝臓 ♂/♀									
脾臓 ♂									↓A88 ↓R95
脾臓 ♀					↓A89 ↓R88				↓A89
腎臓 ♂					↓A/R94		↓R/L92/R93	↓A/L90/R93 ↓R/L89/R92	↓A/L89/R89 ↓R/L96
腎臓 ♀					↓R/L95 R94		↓R/L94	↓A/R/L93 ↓R/R95	↓A/R88/L89 ↓R/L93/R94

統計方法 : DATATOX、SAS、TASC (↑ ↓ ; P<0.05)

∞ : 交配前期間の平均摂取量

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

表 3 総括表(親動物)

(続き)

	世代	親 : P				親 : F <sub>1</sub>			
	投与用量(ppm)	0	250	1000	6000	0	250	1000	6000
親 動物	精巢 ♂				↓ ARL95				
	精巢上体 ♂								↓ AL93
	精巢上体尾部 ♂								↓ A91
	前立腺 ♂								
	精のう ♂								
	病理組織所見;								
	腎臓 検査数♂/♀	30/30	8/7	4/3	30/30	30/30	29/30	30/30	30/30
	尿細管拡張 ♂	1	1	1	0	0	0	1	23*
	♀	0	0	0	1	1	0	0	15*
	精巢上体 検査数	30	7	3	30	30	4	5	30
異常精子 ♂	0	0	0	0	0	0	0	1	

統計方法 : DATATOX, SAS, TASC (↑ ↓ ; P<0.05)

臓器重量 : A:実重量, R:対体重比, R:右/L:左

病理検査 : Fisher 検定/\*; P<0.05

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

表 4 総括表(児動物)

	世代	児 : F <sub>1</sub>				児 : F <sub>2</sub>				
	投与用量 (ppm)	0	250	1000	6000	0	250	1000	6000	
児	出生時生存児数	317	256	300	319	304	293	252	275	
	死産児数	2	2	1	3	1	2	1	1	
	産出率 (%)	95.2	93.3	93.4	94.2	95.6	96.8	94.8	91.2	
	出生率 (%)	99.4	99.3	99.6	99.1	99.6	99.3	99.6	99.6	
	性比 (%) 雄	50.7	52.6	52.2	52.1	53.3	44.4	44.5	52.4	
	出生時同腹児数	11.8	11.2	11.1	11.5	10.5	11.3	10.1	9.9	
	4日目生存率 (%)	98.1	97.6	99.1	99.1	99.3	99.4	98.3	99.3	
	離乳率 (%)	100.0	99.5	99.5	98.7	100.0	100.0	98.2	99.6	
	体重0日	♂	6.0	6.0	5.8	5.9	6.0	5.8	6.0	6.0
	(g)	♀	5.6	5.7	5.6	5.5	5.6	5.5	5.8	5.6
	4日(選抜後)	♂	9.3	9.4	9.4	8.9	10.0	9.5	9.6	9.9
		♀	9.0	9.2	9.0	8.5	9.5	9.2	9.5	9.4
	7日	♂	14.8	15.0	15.1	14.3	15.8	15.2	15.4	15.1
		♀	14.3	14.7	14.6	13.6	15.2	14.7	15.0	14.4
	動物	14日	♂	30.4	30.9	30.9	28.9	31.4	30.9	31.3
		♀	29.6	30.5	30.0	27.7*	30.2	30.2	30.8	28.0**
21日		♂	46.1	47.5	47.1	42.5**	47.7	46.5	46.0	42.4**
		♀	44.3	46.4	44.7	40.6**	45.3	45.2	45.0	41.0**
包皮分離(日齢)			42.4	42.1	42.1	42.6	—	—	—	—
膺開口(日齢)			35.1	35.1	36.8	35.4	—	—	—	—
剖検										
臓器重量 / 体重		♂				↓92				↓89
		♀				↓92				↓91
脳		♂				↑R105				↓A97 ↑R110
	♀				R↑106				↑R109	
胸腺	♂								↓A86	
	♀								↓A88	
脾臓	♂								↓A80 ↓R90	
	♀								↓A79 ↓R87	
子宮	♀									

各群の指標の算出は母動物平均に基づく

臓器重量 ; Dunnett 検定 / ↑ ↓ ; P<0.05, ↑↓ ; P<0.01

その他の項目 ; Dunnett, Dunn 検定 / \* ; P<0.05, \*\* ; P<0.01

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

申請者注

雄ラットの精巣および精巣上体で認められた精子への影響に関する総合考察


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

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

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





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

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

## 2) 催奇形性試験

ラットを用いた催奇形性試験①

(資料 No. 原体-23)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：2004年8月23日

検体純度：

試験動物：ウィスター (Hsd Cpb:WU) 系ラット、1群交尾雌各 25 匹

体重 妊娠 0 日：202～247g、13～15 週齢

投与期間：妊娠 6～19 日 (実験期間 2002 年 5 月 14 日～2002 年 11 月 4 日)

投与方法：検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、動物に 10ml/kg の容量で、0 (対照群)、20、140 および 1000mg/kg/日の投与量を、妊娠 6 日目から 19 日目までの 14 日間毎日 1 回経口投与した。

交配および妊娠 0 日：

無処理の雌 2 匹を雄 1 匹と一晚同居させ交配させた。交尾の確認は交配の翌朝に採取した膣スミアの精子検査により行った。精子が確認された日を妊娠 0 日とした。

投与用量設定の根拠：

観察・検査項目：

[親動物]

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

体重；妊娠 0 日および 6 日から 20 日まで毎日測定した。交尾後 0 日から 20 日までの増体重から妊娠 20 日の子宮重量を差し引いて、補正体重を計算した。

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

摂餌量；妊娠0～3、3～6、6～9、9～12、12～15、15～18 および18～20日に測定した。

飲水量；1日に1回測定した。

剖検および子宮内検査；妊娠20日の帝王切開時に剖検を実施した。その後、黄体数、着床数、子宮重量、胎盤の外観と重量、早期吸収胚（着床痕のみが認められる）、後期吸収胚（胎児または胎盤の遺残組織が認められる）、死亡胎児（生命徴候はないが、浸軟もない）数、生存胎児数および体重について調べた。

#### [生存胎児]

性別、体重、外表異常の観察を行った。各同腹児群の約1/2の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

試験結果：概要を表1および表2に示した。

#### [親動物に対する影響]

死亡：試験期間中死亡は認められなかった。

一般症状：140mg/kg群の1匹に脇腹の窪み、立毛、摂餌量減少が認められたが、用量関連性は認められず、1匹のみの一時的なものであったため、投与による変化とは考えられなかった。

体重：1000g/kg群において、妊娠期間を通じて体重増加量および補正体重増加量の統計学的に有意な低下が認められ、最終体重も対照群と比較して有意に低下した。

140mg/kg群においても体重増加量が統計学的に有意に減少し（妊娠14～15日、6～19日）、最終体重も対照群と比較して有意に低下したが、補正体重増加量では有意差が認められなかったため偶発的に同腹児数が少なかったことが影響していると考えられた。また、偶発的な一般症状が認められた上述の1匹を除くと、最終体重に有意差が認められなかったことから、投与には関連のない変化と考えられた。[申請者追記] 資料No. 原体-24の試験においても140mg/kg群では投与による体重への影響は認められなかった。

摂餌量：1000mg/kg群において、妊娠6日以降に対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められた。

剖検：投与に関連する変化は認められなかった。

#### [子宮内発育に対する影響]

140mg/kg群の着床前死胚数に対照群と比較して統計学的に有意な減少が認められたが、背景データの範囲内（ ）であり、投与開始の妊娠6日より前に生じた変化であることから、投与による影響とは考えられなかった。

1000mg/kg群において対照群と比較して、わずかに減少した胎盤重量と統計学的に有意に減少し

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

た生存胎児体重は、投与による変化と考えられた。140mg/kg 群でも対照群と比較して生存胎児体重にわずかな低下が認められたが、追加試験（資料 No. 原体-24）では同用量で対照群と同等であったことから（対照群 3.6g、140mg/kg 群 3.6g）、投与による変化とは考えられなかった。この他着床所見に投与による変化は認められなかった。

#### [奇形]

母動物に投与による影響が認められた 1000mg/kg 群において、奇形の総発生数が対照群と比較してわずかに増加した（統計学的有意差なし）。しかしながら、胎児及び母動物それぞれに基づいた発生率は、それぞれの背景データのほぼ範囲内であった。

胎児単位 1000mg/kg 群：4.4% 背景データ：

母動物単位 1000mg/kg 群：40.9% 背景データ：

認められた所見は一般的にみられる非特異的なもので、これらの所見から検体が特異的な奇形を誘発するおそれがあるとは考えられなかった。

140 および 20mg/kg 群で発生数は、対照群と同等か、対照群より低く、投与に関連した影響は認められなかった。

#### [外表および内臓に関する所見]

外表の異常について、いずれの投与群においても認められなかった。

内臓の異常について、いずれの投与群においても投与に関連した変化は認められなかった。

#### [骨格に関する所見]

1000mg/kg 群において、指節骨、胸骨分節、椎骨および頭蓋骨に統計学的に有意な骨化遅延が認められた。変異として、波状肋骨、第 14 肋骨の増加、骨および軟骨の合併所見が認められた。これらの所見は、この用量群で観察された体重減少に伴う成長遅延によるもので、投与による間接的な影響と考えられた。

140 および 20mg/kg 群において、胎児に基づいて評価すると以下のように統計学的に有意な骨化遅延が認められた。

140mg/kg 左手の末節骨第 4 指、右足の第 1 および第 4 末節骨、左足の第 1～第 4 末節骨、第 6 胸骨分節

20mg/kg 右手の末節骨第 1～第 4 指および左手の第 1 および第 3 末節骨、右手の第 4 基節骨、右手の第 5 中手骨、両足の第 1 および第 2 末節骨、左足の第 4 末節骨、第 6 胸骨分節および上後頭骨の不完全骨化

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

これらの所見は親動物に基づいて評価すると統計学的な有意差は認められず、用量関連性も認められないことから、投与による変化とは考えられなかった。

また、変異として波状肋骨が認められた。胎児に基づいた評価では統計学的に有意に増加し、わずかに背景データの範囲外であった。

140mg/kg 群	17.8%
20mg/kg 群	17.0%
背景データ	

しかしながら、本試験における対照群の発生率(5.5%)が比較的少なく、20mg/kg 群と 140mg/kg 群では用量関連性も認められず、また、母動物に基づいた評価では統計学的有意差は認められなかった。さらに、10、35 および 140mg/kg/日の用量で投与した追加試験(資料 No. 原体-24)では、いずれの用量群においても投与に関連した波状肋骨の増加は認められなかった。したがって、140 および 20mg/kg 群における波状肋骨の増加は投与による変化とは考えられなかった。

以上の結果から、1000mg/kg 群において、母動物に対する影響として摂餌量の減少、体重増加量、最終体重および補正体重の減少が認められた。子宮内発育では胎盤重量の減少、胎児体重の減少、奇形を示す動物数のわずかな増加、骨格変異の増加および骨化遅延が認められた。但し、認められた奇形は一般的にみられる非特異的なものであった。

したがって、母動物に対する無毒性量は 140mg/kg/日、子宮内発育に関する無毒性量も 140mg/kg/日と判断した。なお、本検体の直接的な催奇形性作用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。

表1 結果の概要 (親動物)

投与用量 (mg/kg/日)		0	20	140	1000
親動物	交配動物数	25	25	25	25
	妊娠動物数	20	24	23	22
	死亡動物数	0	0	0	0
	流産	0	0	0	0
	全吸収胚動物数	0	0	0	0
	一般症状		—	立毛、脳腹の痛み	—
	体重増加量		—	14~15日(↓70)、 6~19日(↓86) 有意に減少	6~7日(↓0.7g)、 14日以降(↓67~ 81)、0~20日(↓81 (↓71))有意に減少
	摂餌量		—	—	6~9,9~12,15~18, 18~20日に有意に減少
	飲水量		—	—	—
	剖検所見		—	—	—
着床所見	黄体数	14.4	15.5	15.1	14.6
	着床数	13.0	13.1	12.0	13.0
	着床前死胚数	1.5	2.4	3.0*	1.6
	着床後死胚数	0.6	0.5	1.0	0.7
	早期吸収胚	0.0	0.0	0.0	0.0
	後期吸収胚	0.6	0.5	1.0	0.7
	生存胎児数	12.4	12.5	11.0	12.3
	雄の割合(%)	54.2	47.7	47.9	48.0
	生存胎児体重(g)	3.63	3.58	3.50	3.12**
胎盤重量(g)	0.62	0.64	0.65	0.57	

↓↑ : p<0.05、↓↑ : p<0.01 (Dunnett' s test)、\* : p<0.05 (kruskal-wallis)、

\*\* : p<0.01 (Dunnett' s test)

— : 投与による変化なし

↑ : 補正体重増加量

( )内数値 : 対照群を100とした場合の値、但し1000mg/kg群の6~7日は実数字  
着床所見は妊娠親動物当たりの数値。

表 2 結果の概要 (児動物)

投与用量 (mg/kg/日)		0	20	140	1000		
児動物	外表検査	検査胎児数	247	301	253	270	
		奇形	口蓋裂	0	0	0	1
			小眼球症 (片側)	1	1	0	1
			無眼球症 (片側)	0	1	0	0
			上あご短縮、巨舌、ドーム頭、前肢および後肢、頭蓋骨および脊柱形成不全	0	0	1	0
	内臓検査	検査胎児数	120	142	118	124	
		奇形	甲状腺葉欠損	3 (2)	0	1	0
			心房中隔欠損	1	1	0	1
			大動脈弓絞窄、上行大動脈縮小、左鎖骨下動脈起始異常	0	0	0	1
		異常	軽度網膜皺壁 (両/片側)	10 (4)	28 (13)	9 (7)	4 (4)
			軽度の脳室拡張	2 (2)	1 (1)	0	0
			甲状腺葉矮小化	1 (1)	3 (3)	1 (1)	1 (1)
			小肝葉の過剰	3 (3)	7 (5)	8 (6)	8 (7)
			腎乳頭の欠損 (両/片側)	2 (2)	2 (2)	2 (2)	4 (3)
			水尿管 (片側)	5 (4)	4 (4)	8 (7)	12 (9)
			水尿管 (両側)	1 (1)	2 (2)	2 (2)	4 (4)
		精巣の位置異常	8 (5)	16 (12)	6 (6)	6 (5)	
		骨格検査	検査胎児数	127	159	135	146
	奇形		前肢骨形成不全	1	2 (2)	0	4 (4)
過剰腰椎			0	0	0	1	
第1仙椎弓の第6腰椎弓化、骨盤位置ずれ、軟骨が第二仙椎弓の軟骨横突起と癒合しない			0	0	0	3 (3)	
変異	波状肋骨		7 (6)	27** (10)	24** (12)	84** (21)**	
	第14肋骨		19 (10)	17 (12)	17 (11)	67** (19)	
	骨および軟骨の合併所見 (第1仙椎弓の第6腰椎弓化他)		0	0	0	1 (1)	
	骨および軟骨の合併所見 (軟骨部分の第3~8胸椎体縮小他)	0	0	0	1 (1)		

( ) 数字 : 母動物数 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01 (Fisher' s test)

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

ラットを用いた催奇形性試験②

(資料 No. 原体-24)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：2004年10月7日

検体純度：

試験動物：ウィスター(Hsd Cpb:WU)系ラット、1群交尾雌各25匹、12～17週齢

体重 妊娠0日：194～235g

投与期間：妊娠6～19日(実験期間 2003年2月5日～2003年7月31日)

投与方法：検体を0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、動物に10ml/kgの容量で、0(対照群)、10、35および140mg/kg/日の投与量を、妊娠6日目から19日目までの14日間毎日1回経口投与した。

交配および妊娠0日：

無処理の雌2匹を雄1匹と一晩同居させ交配させた。交尾の確認は交配の翌朝に採取した膣スミアの精子検査により行った。精子が確認された日を妊娠0日とした。

投与用量設定の根拠：

観察・検査項目：

[親動物]

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

体重；妊娠0日および6日から20日まで毎日測定した。交尾後0日から20日までの増体重から妊娠20日の子宮重量を差し引いて、補正体重を計算した。

摂餌量；妊娠0～3、3～6、6～9、9～12、12～15、15～18および18～20日に測定した。

飲水量；1日に1回測定した。

血液学的検査及び血液生化学的検査；帝王切開の前にエーテル麻酔下で動物の眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

血液学的検査項目：赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度。

血液生化学的検査項目：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノ



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

トランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、コレステロール、トリグリセリド、クレアチニン、尿素、カルシウム、リン。

剖検、臓器重量および病理組織学的検査；帝王切開時、全動物を対象として剖検した。肝臓については重量を測定後、10%中性緩衝ホルマリンに固定した。病理標本作製し、病理組織学的検査を対照群、高用量群および肉眼的所見がみられた動物を対象として行った。染色はヘマトキシリンおよびエオジン(H&E)で行った。

子宮内検査；妊娠 20 日の帝王切開時に剖検を実施した。その後、黄体数、着床数、子宮重量、胎盤の外観と重量、早期吸収胚（着床痕のみが認められる）、後期吸収胚（胎児または胎盤の遺残組織が認められる）、死亡胎児（生命徴候はないが、浸軟もない）数、生存胎児数および体重について調べた。

#### [生存胎児]

性別、体重、外表異常の観察を行った。各同腹児群の約 1/2 の胎児については骨格標本作製し、骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

試験結果：概要を表 1、2 および 3 に示した。

#### [親動物に対する影響]

死 亡：試験期間中死亡は認められなかった。

一般症状：一般状態の変化は認められなかった。

体 重：体重変化、増加量および補正体重ともに、対照群と同等で投与による変化は認められなかった。

摂餌量および飲水量：対照群と同等で投与による変化は認められなかった。

血液学的検査および血液生化学的検査：10mg/kg 群において、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT) が統計学的に有意に減少したが、毒性学的に意味のない変動で、偶発的なものと考えられた。この他いずれの項目にも有意差は認められなかった。

剖 検：投与に関連する変化は認められなかった。

肝臓重量：対照群と同等で投与による変化は認められなかった。

病理組織学的検査：いずれの投与群にも肝臓に投与に関連する所見は認められなかった。

#### [子宮内発育に対する影響]

着床所見については、いずれの投与群も対照群と同等で、統計学的有意差は認められなかった。

140mg/kg 群において、黄体数および着床数が対照群に比較してわずかに減少したが、これらは着床数が 1 で偶発的に全吸収された 1 匹の母動物によるものであった。この 1 匹を除外して算出

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

すると対照群とほぼ同等であった。

140mg/kg 群において、雄の割合が 45.8%であった。しかしながら、1000mg/kg まで投与した前回の試験（資料原体 No. 23）を考慮すると用量関連性は認められず、胎児は雌 1 匹のみであった母動物 1 匹を除くこの群における雄の割合は 47.9%になり、さらに背景データの範囲内（  
）にあることから、投与による変化とは考えられなかった。

10mg/kg 群の胎盤所見（胎盤縁壊死）を胎児毎に評価すると統計学的な有意差が認められたが、用量関連性が認められず、母動物毎では有意差が認められないことから、偶発的な所見と考えられた。

#### [奇形]

雄の No. 16 の全同腹児に特異的な奇形が認められ、また最近実施した複数の試験においても、この雄から高い発生率で奇形がある児動物がみられていることから、この雄の児動物は評価の対象から除外した。なお、この雄は以下の雌と交配させた。

対照群：1 匹、10mg/kg 群：1 匹、35mg/kg 群：2 匹（着床痕なし）、140mg/kg 群：4 匹

眼における奇形はこの系統のラットに最も一般的な奇形であるが、35mg/kg 群において、単独に小眼球症の発生が増加した。しかしながら、前回の試験（原体資料 No. 23、発生数：対照/20/140/1000mg/kg-1/1/0/1）も含めて用量との関連性は認められず、また、胎児および母動物それぞれに基づいた発生率は、それぞれの背景データのほぼ範囲内であったことから、偶発的な所見で投与とは関連のない変化と考えられた。

胎児単位 35mg/kg 群：1.8% 背景データ：

母動物単位 35mg/kg 群：22% 背景データ：

甲状腺の一葉の欠損が、対照群で 0 であるのに対して、35mg/kg 群で 1 例、140mg/kg 群で 2 例（2 母動物）認められたが、前回の試験（原体資料 No. 23、発生数：対照/20/140/1000mg/kg-3/0/1/0）と併せて考えると用量関連性が認められないことから、投与による変化とは考えられなかった。この他に認められた奇形の発生は、用量関連性はなく、対照群と同等または背景データの範囲内にあることから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

#### [外表および内臓に関する所見]

いずれの投与群においても外表および内臓の異常に関して投与に関連した変化は認められなかった。

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

[骨格に関する所見]

前回の試験（原体資料 No. 23）の全投与群で認められた波状肋骨の発生率増加は、本試験においては対照群とほぼ同等で 140mg/kg でも影響は認められなかった。

第 14 肋骨の増加が 140mg/kg 群で認められたが、母動物毎では有意差が認められず対照群の発生率が最も高かった（対照群：54.5%、140mg/kg 群：47.4%）。さらに前回の試験（原体資料 No. 23）では 140mg/kg 群においても影響が認められていないことから、投与による変化とは考えられなかった。

全投与群において、表 3 に示すように骨化遅延を胎児毎に評価すると統計学的な有意差が認められた。しかしながら、前回の試験と比較するとほとんどの場合再現性がみられていないこと、背景データの範囲内にあること、さらに親動物に基づいて評価すると有意差は認められないことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。また、140mg/kg 群の上後頭骨では骨化不完全な骨の数が減少したが、前回の試験（原体資料 No. 23）では同様の所見が認められなかったことから、投与に関連する影響とみなさなかった。

以上の結果から、母動物に対する無毒性量は 140mg/kg/日、子宮内発育に関する無毒性量も 140mg/kg/日と判断した。なお、本検体による直接的な催奇形性作用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。

表 1 結果の概要(親動物)

投与用量 (mg/kg/日)		0	10	35	140
親動物	交配動物数	25	25	25	25
	妊娠動物数	23	23	22	24
	死亡動物数	0	0	0	0
	流産	0	0	0	0
	全吸収胚動物数	0	0	0	1
	一般症状		—	—	—
	体重		—	—	—
	摂餌量/飲水量		—	—	—
	血液学的/血液生化学的検査		↓ 91 (ALAT)	—	—
	剖検/肝臓重量/病理組織学的検査		—	—	—
動物 着床所見	黄体数	14.7	14.9	14.6	13.8(14.3)
	着床数	12.7	13.2	13.1	11.5(12.0)
	着床前死胚数	2.0	1.7	1.5	2.2(2.3)
	着床後死胚数	0.5	1.1	0.6	0.5(0.5)
	早期吸収胚	0.0	0.0	0.0	0.0(0.0)
	後期吸収胚	0.5	1.0	0.6	0.5(0.5)
	生存胎児数	12.2	12.1	12.5	(11.5)
	雄の割合(%)	50.1	50.0	50.4	(45.8)
	生存胎児体重(g)	3.60	3.61	3.57	(3.60)
	胎盤重量(g)	0.60	0.60	0.58	(0.61)
胎盤縁壊死	6[10]	8[26*]	8[12]	7[13]	

↓ ↑ : p<0.05(Adjusted welsh test)、\* : p<0.05(Fisher' s test) — : 投与による変化なし  
 着床所見は全吸収胚動物を含む妊娠親動物当たりの数値、( )内の数字は全吸収胚動物除いて算出、[ ]内の数字は胎児毎の数値。

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

表 2 結果の概要(児動物)

投与用量 (mg/kg/日)		0	10	35	140		
検査母動物数		22	22	22	19		
児動物	外表検査	検査胎児数	266	263	275	227	
		奇形					
		小眼球症 (片側/両側)	0	0	5(5)	1	
	内臓検査	検査胎児数	126	127	131	109	
		奇形	甲状腺葉欠損	0	0	1	2(2)
			右側大動脈棘突起	0	0	1	0
			右奇静脈	0	0	1	0
			心房中隔欠損	1	1	0	0
		異常	軽度の側脳室拡張	4(4)	4(3)	1	1
			甲状腺矮小化	1	3(3)	4(4)	2(2)
			胸腺頭方に肥大	22(13)	26(15)	21(13)	19(12)
			軽度の腎盂拡張(両/片側)	16(9)	18(10)	17(14)	10(6)
			軽度の尿管拡張(両/片側)	5(5)	4(4)	3(3)	3(3)
	精巣位置異常(膀胱の上)		4(4)	2(2)	7(7)	1	
		精巣のわずかな位置異常(頭方)	5(4)	2(2)	4(3)	4(4)	
	骨格検査	検査胎児数	140	136	144	118	
		奇形	第4胸椎体骨化中心欠損及び軟骨分割、第3及び第5胸椎体の骨及び軟骨が非対称。	1	0	0	0
			第4及び第5胸椎体癒合	1	0	0	0
			前肢骨形成不全	2(2)	1	1	0
		変異	波状肋骨	13(8)	12(5)	19(6)	11(4)
第14肋骨			20(12)	18(9)	21(8)	31(9)	

( ) 数字 : 母動物数 \* : p<0.05 (Fisher's test)

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

表 3 骨化遅延の発生率% (胎児毎)

発生部位					投与量 (mg/kg/日)			背景データ
					10	35	140	
前肢	末節骨	不完全骨化	右	第2指			69.5 *	
				第4指			59.3 *	
				第5指	94.1 *	93.1 *	95.8 *	
			左	第2指			75.4 *	
				第3指			42.4 **	
				第4指			63.6 *	
	基節骨	不完全骨化	右	第4指			12.7 *	
			左	第3指		11.8 *		
		未骨化	右	第4指			87.3 *	
			左	第3指		87.5 *		
後肢	末節骨	不完全骨化	右	第3指	40.7 *		44.1 *	
			左	第2指			61.9 *	
		未骨化	左	第5指			18.6 *	
第5胸骨分節		不完全骨化			27.2 *			
第4仙椎弓		不完全骨化	左			26.4 *	25.4 *	
蝶骨		不完全骨化					7.6 *	
上後頭骨		不完全骨化 <sup>※</sup>					0.8 **	

\* : p<0.05 \*\* : p<0.01 (Fisher's test)

※ : 対照群より減少した。

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。

ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 No. 原体-25)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2004 年 2 月 17 日

検体純度:

試験動物: ヒマラヤ (CHBB:HM) ウサギ

1 群交尾雌各 22 匹 (40mg/kg 群: 24 匹、160mg/kg 群: 30 匹)、17~29 週齢

40mg/kg/日群では偶発的に受胎率が低いことが疑われたため 2 匹を追加し、

160mg/kg/日群では後述するように 6 匹の死亡または瀕死状態で屠殺動物が生じたために 8 匹を追加した。

体重 妊娠 0 日: 1929~2805g

投与期間: 妊娠 6~28 日 (実験期間 2003 年 3 月 25 日~2003 年 7 月 10 日)

投与方法: 検体を 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液に懸濁し、動物に 5ml/kg の容量で、0 (対照群)、10、40 および 160mg/kg/日の投与量を、妊娠 6 日目から 28 日目までの 23 日間毎日 1 回経口投与した。

交配および妊娠 0 日:

無処理の雌 1 匹を雄 1 匹と同居させ交配し、肉眼的に交尾を確認した。交尾が確認された日を妊娠 0 日とした。

投与用量設定の根拠:

観察・検査項目:

[親動物]

一般症状及び死亡率; 妊娠 0 日から 29 日まで一般状態を少なくとも 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回) 観察した。

体重; 妊娠 0 日と 6 日から 29 日まで毎日測定した。交尾後 0 日から 29 日までの増体重か

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

ら妊娠 29 日の子宮重量を差し引いて、補正体重を計算した。

摂 餌 量；妊娠 0～3、3～6、6～9、9～12、12～15、15～18、18～20、20～21、21～24、24～27 および 27～29 日に測定した。

剖検および子宮内検査；妊娠 29 日の帝王切開時に肉眼的病理検査を実施した。流産した動物は、流産が判明した後に屠殺した。その後、黄体数、着床数、子宮重量、胎盤の外観と重量、早期吸収胚（着床痕のみが認められる）、後期吸収胚（胎児または胎盤の遺残組織が認められる）、死亡胎児（生命徴候はないが、浸軟もない）数および生存胎児数について調べた。

#### [生存胎児]

性別、個体別体重を測定し、外表所見、腹腔内、骨盤内および胸腔内臓器の所見、脳の所見（50%の胎児について脳の横断切片を作製し、観察した）の発生率を調べた。また、軟骨を含む骨格系の所見の発現率についても調べた。

試験結果：概要を表 1 および表 2 に示した。

#### [親動物に対する影響]

死 亡：160mg/kg 群において、1 例が死亡し（妊娠 28 日）、5 例を瀕死状態のために屠殺（妊娠 15、16、21、23 および 25 日）した。

一般症状：160mg/kg 群の 2 例が流産し（妊娠 22 日、26 日）、40mg/kg 群の 1 例が流産（妊娠 24 日）した。

160mg/kg 群の死亡動物、瀕死状態のために屠殺した動物および流産した動物、40mg/kg 群の流産した動物において、糞量の減少、下痢または軟便、飲水量の減少、尿量の減少、赤色排泄物、耳介の冷感および脱毛が認められた。160mg/kg 群の残りの動物では、耳介の冷感、脱毛、薄色便ないし粘液便が認められた。

10mg/kg 群では投与による影響は認められなかった。

#### [申請者追記]

体 重：160mg/kg 群の死亡動物、瀕死状態のために屠殺した動物および流産した動物、40mg/kg 群の流産した動物に、著しい体重の減少が認められた。両群の残りの動物では、投与に関連した毒性学的に意味のある変化は認められなかった。

10mg/kg 群の投与期間中および全妊娠期間中（投与前期間および投与期間）に対照群と比較して統計学的に有意な体重増加量の減少が認められたが、用量との関連性が認められないことから、偶発的なものであり、投与による変化とは考えられなかった。

#### [申請者追記]

摂 餌 量：160mg/kg 群の死亡動物、瀕死状態のために屠殺した動物および流産した動物において、著しい摂餌量の減少が認められたが、残りの動物については対照群と同等であつ



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

た。40mg/kg 群の流産した動物の流産前に摂餌量の減少が認められた。10mg/kg 群の妊娠 27～29 日に対照群と比較し統計学的に有意な摂餌量の減少が認められたが、用量との関連性がないため偶発的なもので投与に関連しないと考えられた。

剖 検：160mg/kg 群の瀕死状態のために屠殺した動物では、盲腸にガス状または液体状の内容物、胆嚢に斑点および肝臓に軽度の色調の変化（淡明化）が認められた。

160mg/kg 群の残りの動物、40 および 10mg/kg 群の動物では投与に関連した変化は認められなかった。

#### [子宮内発育に対する影響]

着床痕を伴う動物数、黄体数、着床前死胚数および着床数において、対照群と比較していずれの投与群においても統計学的な有意差が認められなかったことから、各群に振り分けた妊娠動物は均等であった。

160mg/kg 群および 40mg/kg 群において、それぞれ 2 例、1 例が流産したために、生存胎児を有する動物数が減少した。これらの流産は母動物にみられた一般症状、体重および摂餌量の減少から、母動物の全身的毒性に起因するものと考えられた。着床後死胚数、胎児数、胎児体重、性比、胎盤重量および胎盤の外観に投与による影響は認められなかった。

10mg/kg 群では、いずれの項目にも投与による変化は認められなかった。

#### [奇形]

胎児及び母動物毎の奇形の全般的発生率は 10mg/kg 群で最大であったが、用量関連性を示さず、背景データの範囲内であったことから、投与に関連した変化とは考えられなかった。

胎児単位 10mg/kg 群：5.3% 背景データ：

母動物単位 10mg/kg 群：31.8% 背景データ：

160mg/kg 群に前肢の位置異常が認められたが背景データの範囲内であったため投与による変化とは考えられなかった。

胎児単位 160mg/kg 群：3.8% 背景データ：

母動物単位 160mg/kg 群：10.5% 背景データ：

また、同群に 1 例ずつ認められた単一の所見（小眼症、口蓋裂およびドーム頭/脳髄膜瘤）はそれぞれ奇形のタイプが異なり背景データでも認められていることから、投与による影響とはみなさなかつた。

10mg/kg 群の肋骨軟骨部および心臓の奇形については用量関連性がみられず、対照群にもみられていることから、投与による影響とはみなさなかつた。

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

したがって、160mg/kg までは奇形の発生率に対して投与に起因する影響は認められなかった。

[外表および内臓に関する所見]

いずれの投与群においても外表の異常は認められなかった。

内臓の異常では、160mg/kg 群において肝小葉の明瞭化が統計学的に有意に増加した。

全投与群の肝臓に白色変化が認められたが、以下に示すように最大値を示した 40mg/kg 群でも背景データの範囲内にあり、また、用量関連性が認められなかったことから、いずれの投与群においても投与に関連した変化とは考えられなかった。

胎児単位	40mg/kg 群	: 1.7%	背景データ:
母動物単位	40mg/kg 群	: 9.5%	背景データ:

[骨格に関する所見]

40mg/kg 群において第 8 尾椎弓の骨化遅延、10mg/kg 群において第 5 胸骨分節および第 8 尾椎弓の骨化遅延に胎児毎の評価では統計学的な有意差が認められたが、以下に示すように背景データの範囲内にあり、用量関連性もみられず、また、母動物毎の評価では統計学的な有意差が認められなかったことから、投与による変化とは考えられなかった。

したがって、160mg/kg まで骨格形成において投与による影響は認められないものと考えられた。

第 8 尾椎弓

胎児単位	10mg/kg 群	: 33.6%	40mg/kg 群	: 25.6%	背景データ:
母動物単位	10mg/kg 群	: 72.7%	40mg/kg 群	: 81.0%	背景データ:

第 5 胸骨分節

胎児単位	10mg/kg 群	: 30.3%	背景データ:
母動物単位	10mg/kg 群	: 72.7%	背景データ:

以上の結果から、母動物に対する影響として 160mg/kg 群において、一般状態の悪化、摂餌量および体重の著しい減少が認められ、死亡、瀕死状態による屠殺および流産が認められた。40mg/kg 群でも母動物の全身毒性による流産が認められた。子宮内発育では 160mg/kg 群において胎児の肝臓に肝小葉の明瞭化が認められた。

したがって、母動物に対する無毒性量は 10mg/kg/日、子宮内発育に関する無毒性量は 40mg/kg/日と判断した。なお、本検体による直接的な催奇形性作用は認められなかった。

[申請者追記]

表 1 結果の概要 (親動物)

投与用量 (mg/kg/日)		0	10	40	160
親動物	交配動物数	22	22	24	30
	死亡動物数 <sup>1)</sup>	0	0	0	1
	屠殺動物数 <sup>1)</sup>	0	0	0	5
	評価対象動物数	22	22	24	24
	着床痕を伴う動物数	22	22	22	21
	流産した動物数	0	0	1	2
	全吸収胚動物数	0	0	0	0
	生存胎児を有する動物数	22	22	21	19
	一般症状		—	流産動物に糞および尿の減少	耳介冷感、脱毛、糞減少、軟便、尿減少
	体重増加量		0~29日、6~29日有意に減少↓80	流産動物では減少	死亡・屠殺動物に著しい減少
動物	摂餌量		27~29日有意に減少↓87	流産動物では減少	死亡・屠殺動物に著しい減少
	剖検所見		—	—	—
着床所見	黄体数	8.5	8.0	8.9	7.9
	着床数	8.2	7.5	8.6	7.3
	着床前死胚数	0.3	0.5	0.3	0.7
	着床後死胚数	0.5	0.6	0.4	0.3
	早期吸収胚	0.0	0.0	0.0	0.0
	後期吸収胚	0.5	0.6	0.4	0.3
	生存胎児数	7.7	6.9	8.2	6.9
	雄の割合 (%)	49.5	47.2	46.0	51.4
	生存胎児体重 (g)	37.78	38.11	36.25	38.48
胎盤重量 (g)	4.46	4.57	4.27	4.48	

↓↑ : p<0.05 (Dunnett's test)

1) : 評価の対象からはずした。

着床所見は着床痕を伴う母動物当たりの数値 (流産した動物は除く)。

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

表 2 結果の概要 (児動物)

投与用量 (mg/kg/日)		0	10	40	160		
児動物	検査胎児数		170	152	172	132	
	外表検査	奇形	小眼球症	0	0	0	1
			ドーム頭、脳髄膜瘤	0	0	0	1
			口蓋裂	0	0	0	1
			前肢位置異常	1	3(2)	1	5(2)
	内臓検査	異常	心室中隔欠損	1	3(3)	0	0
			軽度の側脳室拡張	5(2)	2(2)	3(2)	0
			肝臓の白色変化	0	1	3(2)	2(1)
			肝小葉の明瞭化	0	0	2(1)	8**(2)
	骨格検査	奇形	軟骨部の分岐、癒合または第1胸骨分節の背側もしくは第8肋骨に過剰骨化中心を伴うまたは伴わない、肋骨のわずかな肥厚	1	3(3)	1	1
			頸肋、頸肋と癒合した第1胸骨分節の背側の過剰骨化中心(軟骨を伴う)	0	0	1	0
			仙骨前椎骨の欠損	2(2)	0	0	0
			過剰仙骨前椎骨	0	0	1	0
		骨化遅延	第5胸骨分節未骨化	31(14)	46*(16)	46(16)	24(9)
			第8尾椎弓の存在	91(21)	51*(16)	44*(17)	59(17)

( ) 数字 : 母動物数 \* : p<0.05 \*\* : p<0.01 Fisher' s test

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

#### (14)変異原性

##### 1)細菌を用いる復帰突然変異試験①

(毒性資料 No. 原体-26)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 2002年10月24日

検体の純度:

試験系: 細菌 (サルモネラ菌 (TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA102))

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 (*Salmonella typhimurium*) の5株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下、非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。検体はDMSOに溶解し、16~5000 $\mu$ g/プレートの範囲の6濃度で実施した。試験は各菌株あたり3プレートとし、2回行った(初回; プレートインコーポレーション法、2回目; プレインキュベーション法)。陽性対照としてアジ化ナトリウム( $\text{NaN}_3$ )、ニトロフラントイン(NF)、4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン(4-NPDA)、マイトマイシンC(MMC)、クメンヒドロペルオキシド(Cumene)、2-アミノアントラセン(2-AA)を用いた。

なお、用量設定試験は行わなかった。

#### 結果及び考察

表1、2に示したように、2回の試験共に検体を用いた全用量において代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数に溶媒対照の2倍以上で、かつ用量相関性を伴った増加は認められなかった。すべての菌株で158 $\mu$ g/プレートまでの濃度では、生育阻害は認められなかった。なお、生育阻害の程度から、1581 $\mu$ g/プレートまでを評価の対象とした。

一方、陽性対照として用いた非代謝活性化条件下での $\text{NaN}_3$ 、NF、4-NPDA、MMCおよびCumeneでは、溶媒対照と比較して明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。また、代謝活性化条件下での2-AAは、試験に用いたすべての菌株に明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。以上の結果より、検体は本試験条件下において、復帰変異誘発作用は有さないものと判断された。

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

表 1. 1 回目試験(プレート インコーポレーション法) (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 µg/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	
			TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537
対照(DMSO)		—	122	10	213	30	5
検体	16	—	143	9	225	29	5
	50	—	136	9	245	27	5
	158	—	146	6	237	30	6
	500	—	120	8	189	36	7
	1581	—	123	6	151	24	4
	5000	—	100	4B	111	19	3B
対照(DMSO)		+	171	10	276	39	7
検体	16	+	157	10	287	43	7
	50	+	165	11	290	44	8
	158	+	159	14	282	32	6
	500	+	166	7	280	33	7
	1581	+	147	7	234	28	4
	5000	+	125	3	193	20	4B
陽 性 対 照	NaN <sub>3</sub>	10	—		721		
	NF	0.2	—	330			
	4-NPDA*	10/0.5	—			161	105
	MMC	0.2	—		570		
	2-AA	3	+	1236	207	540	1004

B : 背景細菌叢の減少

\* : TA1537;10µg/プレート, TA98:0.5µg/プレート

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

NF : ニトロフラントイン

4-NPDA : 4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン

MMC : マイトマイシンC

2-AA : 2-アミノアントラセン

表 2. 2 回目試験(プレインキュベーション法)

(表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 µg/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	
			TA100	TA1535	TA102	TA98	TA1537
対照 (DMSO)		—	141	11	259	42	7
検体	16	—	133	9	272	36	6
	50	—	118	8	261	50	7
	158	—	116	9	242	38	6
	500	—	110	9	214	22	5B
	1581	—	96	6B	141	20	-B
	5000	—	91	3B	104B	12	-B
対照 (DMSO)		+	151	10	272	55	7
検体	16	+	149	11	186	49	8
	50	+	150	12	222	54	7
	158	+	163	11	205	45	8
	500	+	158	8	267	46	7B
	1581	+	104	9B	252	28	5B
	5000	+	85	3B	185	22	2B
陽 性 対 照	NaN <sub>3</sub>	10	—		800		
	NF	0.2	—	457			
	4-NPDA*	10/0.5	—			191	139
	Cumene	50	—		455		
	2-AA	3	+	1252	181	543	999

B : 背景細菌叢の減少

\* : TA1537; 10µg/プレート, TA98; 0.5µg/プレート

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

NF : ニトロフラントイン

4-NPDA : 4-ニトロ-1,2-フェニレンジアミン

Cumene : クメンヒドロペルオキシド

2-AA : 2-アミノアントラセン