

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(9) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性/発がん性試験 (資料14)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 2006年

検体純度: %

供試動物: Rj:WI(IOPS HAN)Wistar系ラット

発がん性評価群; 1群雌雄各50匹

慢性毒性評価群及び回復群; 対照群及び最高用量群に雌雄各25匹、中間用量群に雌雄各10匹。うち各群の雌雄10匹を52週間投与終了後に屠殺、対照群及び最高用量群の15匹を52週間投与終了後休薬し、68週に屠殺。

開始時6週齢、投与開始時体重範囲: 雄(180~252g)、雌(133~186g)

投与期間: 発がん性評価期間; 24ヶ月(2002年10月29日~2004年10月26~29日)間

慢性毒性評価期間; 12ヶ月(2002年10月29日~2003年10月29日~11月3日)間

回復期間: 12ヶ月間投与終了後3ヶ月(2002年10月29日~2004年2月20、21日)間

投与方法: 検体を0、2、50、1500及び5000ppmの濃度で飼料に混入し、24ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は4週間に1回調製した。

用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

慢性毒性評価期間の一般状態(投与1年目について発がん性評価群、慢性毒性評価群及び回復群全動物について評価)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発生頻度が有意に増加した一般状態の所見を次に示す。

所見	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
検査動物数	75	60	60	60	75	75	60	60	60	75
冷たい感触(体温低下)	0	0	0	0	▲7	0	0	0	0	0
歯の異常(破損、欠損等)	5	6	6	2	↑13	3	7	↑8	3	5
全身の蒼白	0	0	0	1	▲9	0	0	0	1	0
自発運動の減少	0	0	0	0	▲9	0	0	0	2	1
肛門生殖器部の汚れ	0	0	0	2	▲10	0	0	2	↑4	▲13
衰弱	0	1	0	1	↑5	0	0	0	1	3
眼の白色部	1	1	▲45	49▲	▲53	2	▲13	▲48	▲55	▲58
脱毛	0	2	▲9	1	4	6	5	11	11	▲23
色素涙	1	2	↑6	3	2	2	1	0	2	7

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、▲▼ P≤0.01

表中の数字は所見発生数

5000 ppm 群では、雌雄で眼の白色部及び肛門生殖器部の汚れの発生頻度が統計学的に有意に増加した。雄では、主に早期死亡例に認められた所見である体温低下、歯の異常（破損、欠損等）、全身の蒼白、自発運動の減少、衰弱の発生頻度が統計学的に有意に増加した。雌では、脱毛の発生頻度が統計学的に有意に増加した。これらの変化は検体投与に関連すると考えられた。

1500 ppm 群では、雌雄における眼の白色部の、雌における肛門生殖器部の汚れの発生頻度が統計学的に有意に増加した。

50 ppm 群では、雌雄において眼の白色部の発生頻度が統計学的に有意に増加した。

2 ppm 群の雌では眼の白色部の発生頻度が統計学的に有意に高かった。しかしながら、2 ppm 群の雌の眼には、5000、1500 及び 50 ppm 群の雌雄に観察されたような眼科学的検査所見、剖検所見及び組織学的変化が観察されなかったため、一般状態の観察におけるわずかな眼の白色部の発生頻度の増加と検体投与との間に関連はないと考えた。その他の統計学的に有意な変化は、用量と関連なく単発で認められたため、検体投与との関連はないと考えられた。

回復群の一般状態（52 週間投与終了後 3 ヶ月間休薬した対照及び最高用量群雌雄各 15 匹について評価）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

5000 ppm 群の雌雄において回復期間に対照群に比較して有意に発生頻度が増加したのは眼の白濁のみであった。

回復期間第 1 及び 13 週の本病変の発生頻度を以下の表に示す。

検査時期及び所見		性別及び投与量(ppm)			
		雄		雌	
		0	5000	0	5000
回復期間第 1 週	検査動物数	15	12	14	15
	眼の白色部	0	↑9	0	↑9
回復期間第 13 週	検査動物数	15	11	14	14
	眼の白色部	0	1	0	0

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

表中の数字は所見発生数

回復期間 13 週には眼の白色部は概ね回復し、雄の 1 匹に観察されたのみであった。

発がん性評価群の一般状態(投与 2 年目について発がん性評価群雌雄各群 50 匹について評価)

発生頻度が有意に増加した所見を次に示す。

所見	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
検査動物数	49	47	48	45	42	50	49	50	49	49
限局性腫脹	3	3	↑10	↑21	↑16	1	1	2	1	1
自発運動の減少	5	6	↑12	9	↑11	4	5	7	7	2
皮膚表面の傷	7	10	6	9	↑13	1	2	0	6	6
眼の白色部	3	3	↑41	↑45	↑41	2	6	↑42	↑45	↑38
色素涙	2	1	1	2	1	1	1	3	4	↑10
肛門生殖器部の汚れ	1	3	1	5	5	0	0	0	3	↑6
全身の蒼白	3	5	2	↑10	4	6	7	4	4	3
衰弱	5	10	↑15	6	↑13	7	10	12	10	7
歯の異常(破損、欠損等)	6	5	4	2	6	2	5	↑8	5	7

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

表中の数字は所見発生数

5000 ppm 群では、雌雄における眼の白色部、雄における限局性の腫脹（主に後肢）、自発運動の減少、皮膚表面の傷、雌における色素涙及び肛門生殖器部の汚れの発生頻度が対照群と比較して統計学的に有意に増加した。これらの変化は検体投与に関連するものと考えられた。

1500 ppm 群では、雌雄における眼の白色部の発生頻度の有意な増加並びに雄における限局性の腫脹（主に後肢）の発生頻度の統計学的に有意な増加及び自発運動の減少の発生頻度の増加傾向が認められ、検体投与に関連する変化であると考えられた。

50 ppm 群の雌雄では眼の白色部の発生頻度が統計学的有意に増加した。雄では限局性の腫脹（主に後肢）、自発運動量の減少の発生頻度が対照群と比較して統計学的に有意に高かった。これらの所見は検体投与に関連するものと考えた。

2 ppm 群では、雌雄に投与に関連する症状は認められなかった。

その他の統計学的に有意な変化は用量と関連なく単発で認められたため、検体投与との関連はないと考えられた。50 及び 5000 ppm 群の雄では衰弱の発生頻度に統計学的に有意な増加が認められたが、用量相関性がなかったことから、投与との関連はない変化であると考えられた。

#### 慢性毒性評価期間の死亡率

慢性毒性終了時（投与 52 週）の死亡数を以下に示す。

項目	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
検査動物数	75	60	60	60	75	75	60	60	60	75
死亡数	1	4	2	5	↑16	0	1	0	2	1

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

表中の数字は所見発生数

5000 ppm 群の雄の 16/75 例が死亡・切迫殺となった。これらの動物には、剖検において出血症候群が認められ、死因であると考えられた。対照群及び他の投与群の雄では死亡数が少なかったことから、5000 ppm 群の雄の早期死亡は検体投与に関連すると考えられた。しかし、以下に示すように 2 年間の投与期間を通じた（発がん性評価期間全体の）死亡率は対照群と同様であり、この影響は一過性であった。

#### 発がん性評価期間の死亡率

発がん性評価期間終了時の補正後の累積死亡率を以下に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

補正後の累積死亡率(%)	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
	58.0	66.0	↑79.6	67.2	65.0	48.0	54.0	28.0	34.0	27.0

Cox 検定: ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

50 ppm 群の雄の死亡率が対照群と比較して統計学的に有意に高かったが傾向検定に統計学的有意差がなかったことから、この死亡率の増加は偶発的であり、投与との関連はないと考えた。

体重変化; 投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間毎にすべての生存動物を測定した。

投与期間中の全動物（慢性毒性評価群、回復群及び発がん性評価群、ただし回復群の休薬期は除く）の測定週ごとの体重の推移を下表に示す。

測定週ごとの平均体重

期間	投与週	性別及び投与量(ppm)							
		雄				雌			
		2	50	1500	5000	2	50	1500	5000
慢性毒性評価期間	2			(98)	↓95			↓97	↓96
	3			↓97	↓94			↓96	↓96
	4			↓96	↓93			↓96	↓96
	5			↓96	↓93			↓95	↓95
	6			↓95	↓93			↓95	↓96
	7			↓94	↓94			↓95	↓96
	8			↓94	↓94			↓94	↓95
	9			↓94	↓94			↓95	↓95
	10			↓94	↓94			↓95	↓96
	11			↓94	↓94			↓96	↓96
	12			↓94	↓94			↓95	↓96
	13			↓94	↓94			↓96	↓97
	14			↓94	↓93			↓96	↓97
18			↓94	↓92			↓96	↓96	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

測定週ごとの平均体重 (つづき)

期間	投与週	性別及び投与量(ppm)							
		雄				雌			
		2	50	1500	5000	2	50	1500	5000
慢性毒性評価期間	22			↓94	↓93			↓96	↓97
	26			↓96	↓93			↓97	↓97
	30			↓94	↓93			(99)	(98)
	34			↓95	↓93			(98)	↓96
	38			↓96	↓95			↓96	↓95
	42			(96)	↓96			97	↓95
	46			(96)	↓95			↓95	↓94
	50			(96)	↓96		(99)	↓95	↓94
発がん性評価期間	54		(100)	(96)	↓95		(98)	↓93	↓95
	58		(99)	(96)	(95)		(97)	↓93	(94)
	62		(99)	↓94	↓94		(97)	↓91	(94)
	66		(97)	↓93	↓92		(98)	(93)	(95)
	70		(96)	↓92	↓93		(97)	↓91	(93)
	74		↓94	↓91	↓92		(97)	↓91	(93)
	78		↓93	↓90	↓91		(95)	↓89	↓91
	82		↓90	↓89	↓89		(95)	↓88	↓89
	86		↓90	↓88	↓89		(95)	↓89	↓89
	90		↓90	↓88	↓90		(94)	↓86	↓88
	94		↓90	↓91	↓92		(93)	↓86	↓87
	98		↓89	↓90	(93)		(92)	↓84	↓85
102		(92)	↓91	(95)		(92)	↓85	↓85	

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定: ↑↓ P≤0.05, ↑↓ P≤0.01  
 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で、かっこ内の数値は参考値

### 慢性毒性評価期間

5000 及び 1500 ppm 群の雌雄の平均体重は 1 年目を通じて対照群よりも低い値で推移し、ほとんどの測定時期で統計学的有意差が見られた。

50 及び 2 ppm 群の雌雄の平均体重は対照群と同等であった。

### 回復期間

3 ヶ月間の回復期間中、5000 ppm 群の雌雄の平均体重増加量は、対照群と同等

あるいはわずかに低かった。

#### 発がん性評価期間

5000、1500 及び 50 ppm 群の雌雄の平均体重は、投与 2 年目を通して対照群よりも低い値で推移し、この影響は経時的に顕著になる傾向があった。5000 及び 1500 ppm 群の雌雄では投与 2 年目のほとんどの測定週に、50 ppm 群の雄では投与 2 年目の後半のいくつかの測定週に統計学的有意差が認められた。2 ppm 群では、雌雄の平均体重は、雌雄の対照群の値と同等であった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始直後の 6 週間は餌のこぼしが多かったために週に 2 回、7 週時には 1 回、その後は 4 週に一回摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

#### 慢性毒性評価期間

5000 ppm 群の雌雄で投与第 1 週に見られたわずかな減少を除き、慢性毒性評価期間を通して雌雄の全用量群で対照群と同等であった。

#### 回復期間

5000 ppm の 1 年間投与後の 3 ヶ月間の回復期間中平均摂餌量に意義のある変化は認められなかった。

#### 発がん性評価期間

投与 2 年目の平均摂餌量は対照群と雌雄の全用量群で同等であった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/day) は以下のとおりであった。

期間	性	投与量(ppm)			
		2	50	1500	5000
慢性毒性評価 期間 (1~52 週)	雄	0.09	2.33	72	245
	雌	0.13	3.21	99.6	337
発がん性評価 期間 (1~104 週)	雄	0.08	2.03	62.4	214
	雌	0.11	2.83	88.6	296

血液学的検査；投与後 13~14 週、22~24 週及び 51~53 週に慢性毒性評価群の生存例全例並びに回復群及び発がん性評価群の各群雌雄 10 例から、69 週に回復群から、78 週及び 105~107 週に発がん性評価群から各群雌雄 10 匹ずつを選択して、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。なお、最終屠殺時（発

がん性評価期間終了時)には血液学的検査用に採血を実施しなかったすべての動物について血液塗抹標本を作製した。

赤血球数 (RBC)、血色素量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCHC)、平均赤血球血色素濃度 (MCH)、網状赤血球数、白血球総数 (WBC)、白血球百分比 (Differential.C)、血小板数 (Platelet)、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間

慢性毒性評価群、回復群及び発がん性評価群

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。

検査項目及び検査時期 (月)		性別及び投与量(ppm)							
		雄				雌			
		2	50	1500	5000	2	50	1500	5000
慢性毒性評価期間									
赤血球数	6				↑103				
血色素量	3			↑103				↑103	
	6							↑103	
ヘマトクリット値	3			↑103				↑103	
	6							↑103	
平均赤血球容積	3		↑102	↑102				↑102	
	12		↑104	↑104					
平均赤血球血色素量	3		↑103	↑102				↑102	
	12		↑104	↑104					
白血球分類 好中球数	3						↑138		↑138
	12								↑140
好中球数 (%)	3						↑121	↑129	↑121
リンパ球数 (%)	3						↓95	↓95	
血小板数	6			↓90					
活性化部分トロンボプラスチン時間	12								↓87
回復期間									
赤血球数					↑106				
血色素量	12+3				↑105				
白血球分類 リンパ球数 (%)									↑150



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(つづき)

検査項目及び検査時期 (月)		性別及び投与量(ppm)							
		雄				雌			
		2	50	1500	5000	2	50	1500	5000
プロトロンビン時間	12+3				↑111				
発がん性評価期間									
平均赤血球血色素濃度	24			↓97	↓97				
活性化部分トロンプラスチン時間	18				↑159				

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定: †‡ P≤0.05、↑↓ P≤0.01  
表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

いくつかの検査項目で統計学的有意差が認められたが、その差がわずかで散発的な発生であること、用量相関性がないこと、さらに当研究所における同系統ラットの背景データの範囲内にあることから、これらの変化は検体投与による影響とは考えなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血清及び血漿を用い、以下の項目の検査を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、グルコース、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、アルカリホスファターゼ、電解質 (ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン)

#### 慢性毒性評価期間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目及び検査時期 (月)		性別及び投与量(ppm)							
		雄				雌			
		2	50	1500	5000	2	50	1500	5000
総蛋白	3		↑107	↑110	↑113				
	6				↑107				
	12		↑104		↑107				
アルブミン	3		↑105	↑112	↑112				
	6				↑105				
グロブリン	3		↑108		↑112				
	6				↑111				
	12		↑110		↑117				↑112

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(つづき)

検査項目及び検査時期 (月)		性別及び投与量(ppm)							
		雄				雌			
		2	50	1500	5000	2	50	1500	5000
A/G 比	12				↑88				
グルコース	3			↓89	↓85			↓89	↓87
	6								↓89
	12							↓92	↓91
総コレステロール	3		↑120	↑121	↑146				↑124
	6			↑124	↑144			↑113	↑126
	12		↑138	↑129	↑157				↑132
トリグリセライド	3		↑144	↑148	↑151		↑140	↑149	↑162
	6				↑134			↑121	
	12		↑142		↑172				
総ビリルビン	3				↑111				
	6							↑138	
AST (GOT)	3					↑128	↑114	↑112	↑114
アルカリホスファターゼ	3			↓73	↓68				
	6	↑89		↓77	↓80				
電解質 塩素	3				↓99				
	6				↓98				
	12				↑99				
カリウム	3							↓94	
	6							↓94	↓94
	12					↓91		↓91	↓94
カルシウム	3				↑105				
	6				↑103				
	12				↑103				
無機リン	3			↓93	↓94				
	6			↓93					
	12			↓92					

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定 : ↑↓ P≤0.05、↑↓ P<0.01  
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

50 ppm 以上の投与群の雌雄で、総コレステロールないしトリグリセライド濃度の平均値が対照群と比較して高く、ほとんどの検査時期で統計学的な有意差が

認められた。この変化は検体投与の影響であると考えられた。5000 及び 1500 ppm 群の雄で投与 3 及び 6 ヶ月にアルカリホスファターゼが有意に低かった。この低値は投与に関連すると考えられたが、変化が一過性であること及び病理組織学的検査で異常は認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

5000、1500 及び 50 ppm 群雄で、主に投与 3 ヶ月に総蛋白及びアルブミン、またその計算パラメーターであるグロブリン濃度及びアルブミン/グロブリン比にわずかな変動が認められた。しかし、対照群に対する変動の大きさは検査時期を通じて小さかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。その他に認められた少数の統計学的有意差は、軽度であることないし偶発的あるいは散発的な発生であったことから、意義はないものと考えられた。

### 回復期間

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

検査項目	性別及び投与量(ppm)	
	雄	雌
	5000	5000
総蛋白	↑104	
グロブリン		↑108
A/G 比		↓90
電解質 カリウム		↓88

T 検定： ↑↓ P≤0.05、↕↔ P≤0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

5000 ppm を 1 年間投与した動物には、3 ヶ月間の回復期間の後、投与に関連する変化は認められず、慢性毒性評価期間に認められた変化は全て回復したことが示された。

### 発がん性評価期間

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検査項目及び検査時期 (月)		性別及び投与量(ppm)							
		雄				雌			
		2	50	1500	5000	2	50	1500	5000
A/G 比	18				↑85				
総コレステロール	18				↑136				↑127
電解質 カリウム 塩素	24							↓88	↓88
	18				↓96				

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定: ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

5000 ppm 投与群の雌雄で 18 ヶ月後に総コレステロールの統計学的に有意な増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。これらの動物の 24 ヶ月後の総コレステロールには有意な変動は認められなかった。

統計学的に有意差が認められたその他の検査項目は、軽度で一時的な発生であることから、毒性学的関連性はないと考えられた。

尿検査；血液学的検査と同時期に採集した尿について以下の項目を検査した。

尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣、結晶、比重

### 慢性毒性評価期間

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

検査項目及び検査 時期(月)		性別及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		2	50	1500	5000	2	50	1500	5000
尿量	3 <sup>a</sup>								↑158.0
比重	3			↑100.4	↑100.4				
	6				↑100.4			↑100.3	
	12			↑100.3	↑100.4		↑100.5	↑100.4	↑100.3
pH	3		↓91.8	↓89.0	↓84.9		↓91.8	↓86.9	↓91.8
	6		↓92.9		↓85.7				↓93.2
	12		↓89.2	↓82.4	↓79.7		↓90.2	↓86.9	↓91.8

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定: ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01  
表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

<sup>a</sup>: 検査時期

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

検査項目及び 検査時期(月)		性別及び投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
ケトン体	3 <sup>a</sup>	1.8			↑2.6	↑2.6	0.3		↑1.7	↑2.3	↑2.8
	6	2.3				↑2.8	0.3		↑1.9	↑1.8	↑2.7
	12	1.5			↑2.7	↑2.6	0.3		↑1.1	↑2.4	↑2.1
蛋白	3	2.2		↑2.8	↑2.8	↑2.8					
	6	2.7			↑3.3	↑3.4					
	12	2.8		↑3.8	↑3.6	↑3.9					
結晶	3	2.5		↓1.4	↓1.2	↓1.0					
	6	2.2				↓1.1					
	12	2.6		↓1.1	↓0.6	↓0.3					

Dunnett の多重比較法： ↑↓、P≤0.05； ↑↓、P≤0.01（申請者実施）

表中の数値はスコアの平均値

<sup>a</sup>：検査時期

50 ppm 以上の投与群の雌雄において、ケトン体の高値及び pH の低下がほぼすべての検査時期に観察された。さらにこれらの群の雄では蛋白の増加傾向及び結晶量の減少傾向が多く、検査時期に認められ、検体投与の影響と考えられた。

2 ppm 群では変化は認められなかった。

### 回復期間

慢性毒性評価期間にみられた変化は、5000 ppm 群の雌における pH の低下を除き全て 3 ヶ月間の回復期間の後に消失した。

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

検査項目及び 検査時期		性別及び投与量 (ppm)	
		雄	雌
		5000	5000
pH	回復 <sup>a</sup>		↑87.7

T 検定： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01（申請者実施）

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

<sup>a</sup>：検査時期

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検査項目及び 検査時期		性別及び投与量 (ppm)			
		雄		雌	
		0	5000	0	5000
蛋白	回復 <sup>a</sup>			0.3	↑1.6

Wilcoxon の順位和検定： ↑↓、 $P \leq 0.05$ ； ↕、 $P \leq 0.01$  (申請者実施)

表中の数値はスコアの平均値

<sup>a</sup>: 検査時期

### 発がん性評価期間

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

検査項目及び検査時期(月)		性別及び投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		2	50	1500	5000	2	50	1500	5000
比重	18 <sup>a</sup>				↑100.5				
	24							↑100.3	
pH	18	↓85.9	↓87.3	↓81.7					
	24		↓89.1						

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定： ↑↓  $P \leq 0.05$ 、↕  $P < 0.01$

表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの

<sup>a</sup>: 検査時期

検査項目及び検査時期(月)		性別及び投与量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
ケトン体	18 <sup>a</sup>	0.8			↑2.7	↑2.6	0			↑2.5	↑2.7
	24	0.4		↑1.8	↑2.4	↑2.5	0			↑2.3	↑0.9
蛋白	18	2.9		↑4.0	↑4.0	↑4.0					
結晶	18	2.5				↓0.3					

Dunnett の多重比較法： ↑↓  $P \leq 0.05$ 、↕  $P \leq 0.01$  (申請者実施)

表中の数値はスコアの平均値

<sup>a</sup>: 検査時期

50 ppm 以上の投与群の全検査時期 (投与 18 及び 24 ヶ月) に雌雄でケトン値の増加傾向が、雄で pH の低値が認められた。さらにこれらの群の雄では投与 18 ヶ月に蛋白の高値及び結晶量の低値が認められた。

50 ppm 以上の投与群で尿量及び比重に少数の統計学的に有意な変動が認められたが、これらは軽度であること、偶発的あるいは散発的な発生である

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

ことないし個体差の範囲内の変動であることから、毒性学的意義はないと考えられた。

2 ppm 群では変化は認められなかった。

眼科学的検査；馴化期間中に全動物、投与後 4、5、12、24 ヶ月時及び回復期間終了時に全生存動物について実施した。検査は最初に直接検眼法によって行い、次にアトロピン剤 (Mydriaticum, Merck Sharp and Dohme) を点眼後、スリットランプ及び間接検眼鏡を用いて再検査した。

### 慢性毒性評価期間

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を次表に示す

検査時期 (月)	所見	性別及び投与量(ppm)									
		雄					雌				
		0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
4	検査動物数	75	60	60	59	63	75	60	60	59	75
	角膜の混濁	0	0	↑12	↑14	↑8	0	0	↑15	↑7	4
	角膜の血管新生	0	0	↑30	↑38	↑34	1	1	↑30	↑47	↑23
	角膜の水腫	0	0	↑12	↑12	↑6	1	2	1	1	2
	角膜の混濁 ("snow flake"様)	0	0	↑2	↑27	↑29	0	0	↑28	41↑	22↑
5	検査動物数	75	60	59	59	63	75	60	60	59	75
	角膜の混濁	0	0	↑23	↑21	↑22	0	0	↑7	↑25	↑9
	角膜の血管新生	0	0	↑33	↑40	↑39	1	0	↑40	↑50	↑37
	角膜の水腫	0	0	↑23	↑22	↑22	1	1	4	↑24	↑9
	角膜の混濁 ("snow flake"様)	0	0	↑13	↑22	↑18	0	0	↑35	↑28	↑32
12	検査動物数	74	56	58	55	60	75	59	60	58	74
	角膜の混濁	0	0	↑36	↑37	↑36	1	1	↑21	↑41	↑28
	角膜の血管新生	0	0	↑44	↑45	↑49	1	1	↑46	↑53	↑50
	角膜の水腫	0	0	↑36	↑39	↑45	1	2	↑26	↑45	↑37
	角膜の混濁 ("snow flake"様)	0	0	↑8	↑8	↑17	0	0	↑27	↑16	↑24

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01  
表中の数字は所見発生数

50 ppm 以上の投与群の雌雄では、角膜の混濁、血管新生及び"snow flake"様混濁の発生頻度がすべての検査時期で対照群に比較して有意に増加した。さらに雄では角膜の水腫が認められた。これらの所見の発生頻度は投与期間を通して増加した。

2 ppm 群では、眼科学的検査所見の発生率頻度は全ての時点で対照群と同様で

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

あり、投与に関連する眼の変化は認められなかった。

### 回復期間

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

所見	性別及び投与量(ppm)			
	雄		雌	
	0	5000	0	5000
慢性毒性評価期間終了時				
検査動物数	15	12	15	15
角膜の混濁	0	8	0	4
角膜の血管新生	0	10	0	10
角膜の水腫	0	7	0	4
角膜の混濁 (“snow flake”様)	0	2	0	6
回復期間 13 週				
検査動物数	15	11	14	14
角膜の血管新生	0	2	0	♣6

Fisher の直接確率検定法 : †† P≤0.05、♣‡ P≤0.01

ただし慢性毒性評価期間終了時については統計解析実施せず

13 週間の回復後、5000 ppm 群の雌雄における角膜の混濁、水腫及び“snow flake”様混濁は完全に回復したが、数例では角膜の血管新生が継続して認められた。

### 発がん性評価期間

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を以下に示す。

所見	性別及び投与量(ppm)									
	雄					雌				
	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
検査例数	21	17	11	17	17	29	25	37	33	39
角膜の混濁	0	0	♣10	♣16	♣11	0	3	♣15	♣26	♣19
角膜の血管新生	0	0	♣10	♣17	♣17	0	3	♣30	♣32	♣30
角膜の水腫	0	0	♣10	♣17	♣17	0	3	♣20	♣31	♣25
角膜の混濁 (“snow flake”様)	0	0	0	1	♣7	0	0	♣16	♣12	♣12

Fisher の直接確率検定法 : †† P≤0.05、♣‡ P≤0.01

表中の数字は所見発生数



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

50 ppm 以上の投与群の雌雄で角膜の混濁、血管新生及び水腫の発生頻度が、5000 ppm 群の雌雄並びに 1500 及び 50 ppm 群の雌で”snow flake”様の角膜の混濁の発生頻度が統計学的に有意に増加した。

2 ppm 群では、眼科学的検査により統計学的に有意な変化は認められなかった。

慢性毒性評価期間及び発がん性評価期間に 50 ppm 以上の投与群の雌雄で観察された角膜病変は、チロシン代謝経路の酵素である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPDase) を抑制するケトン系化合物の投与によって起こることが知られている。検体も同様の作用機構を持つことが推定され、これらは検体投与の影響であると判断した。

臓器重量；投与後 12 ヶ月、回復期 (12+3 ヶ月) の中間屠殺群及び試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、相対重量 (対体重比及び対脳重比) も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、心臓、脾臓、胸腺、甲状腺 (及び上皮小体)、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺、子宮 (及び頸部)、卵巣

#### 慢性毒性評価期間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器		性別及び投与量(ppm)							
		雄				雌			
		2	50	1500	5000	2	50	1500	5000
最終体重					(90)				
脳	絶対重量			↓93	↓94				
	対脳重比								
肝臓	対体重比		↑119	↑122	↑134				
	対脳重比		↑124	↑127					
腎臓	絶対重量		↑117						
	対体重比		↑117	↑118	↑118				
	対脳重比		↑122	↑122					
甲状腺	絶対重量								↓79
子宮	対脳重比						↓69	↓69	

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定: ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01  
 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で、かっこ内の数値は参考値

平均最終体重は、慢性毒性評価期間の 5000 ppm 群の雄で統計学的有意差はみ

られなかったものの、対照群と比較して10%低かった。

肝臓の平均絶対重量及び相対重量は、5000、1500及び50 ppm 群の雄で対照群と比較して高かったが、病理組織学的検査で肝臓には大きな変化が認められていないことから、重量の変化は投与に関連するが毒性学的意義はないと考えられた。

腎臓の平均絶対重量ないし相対重量は、5000、1500及び50 ppm 群の雄で対照群と比較して高く、投与に関連する変化であると考えられた。

脳の平均絶対重量は、対照群と比較して5000及び1500 ppm 群の雄で統計学的に有意に減少したが、変化が絶対重量にのみ認められたこと及び肉眼的あるいは組織学的変化を伴わなかったことから絶対重量のみの減少に毒性学的意義はないと考えた。

その他の少数の臓器重量の変化は、個体差の範囲内の変動であり偶発性のものであると考えられた。

### 回復期間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器		性別及び投与量(ppm)	
		雄	雌
		5000	5000
最終体重		↓90	↓88
心臓	絶対重量		↓92
	対体重比	↑108	
肝臓	対体重比	↑114	↑112
腎臓	対体重比	↑115	
脾臓	対体重比	↑126	
	対脳重比	↑116	
胸腺	絶対重量		↓65
	対体重比		↓74
	対脳重比		↓67
甲状腺	絶対重量		↓79
精巣上体	対体重比	↑123	
精巣	対体重比	↑126	
前立腺	絶対重量	↑140	
	対体重比	↑152	
	対脳重比	↑141	

T検定： ↑↓ P≤0.05、↕ P≤0.01

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

最終平均体重が 5000 ppm 群の雌雄で対照群と比較して統計学的有意に低かった。

慢性毒性評価期間の終了時にみられた臓器重量の変化は概ね回復した。3 ヶ月間の回復期の後にみられた少数の変化は、個体差の範囲内にあることから偶発性であると考えられた。

### 発がん性評価期間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器		性別及び投与量(ppm)							
		雄				雌			
		2	50	1500	5000	2	50	1500	5000
最終体重							↓85	↓87	
脳	絶対重量		↓95	↓94	↓93				
	対体重比						↑116	↑112	
心臓	絶対重量					↑91	↓83	↓88	
	対脳重比						↓85	↓91	
肝臓	絶対重量			↑125	↑125				
	対体重比		↑120	↑136	↑131		↑112	↑117	
	対脳重比			↑132	↑133				
腎臓	絶対重量		(111)	↑127	(116)		↑88		
	対体重比		↑120	↑138	↑122				
	対脳重比		↑117	↑134	↑124		↓90		
胸腺	絶対重量						↓56		
	対脳重比						↓56		
甲状腺	絶対重量							↓77	
	対脳重比							↓77	
前立腺	対体重比			↑99					
卵巣	絶対重量					↑60	↓78	↑152	
	対体重比							↑163	
	対脳重比					↓61	↓79	↑157	

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定: †† P ≤ 0.05, †‡ P ≤ 0.01  
 表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもので、かっこ内の数値は参考値

平均最終体重は、5000 及び 1500 ppm 群の雌で対照群と比較して統計学的に有意に低かった。

肝臓の絶対及び相対重量は、5000 及び 1500 ppm 群の雌雄（1500ppm 群の雌では体重比のみ）で対照群と比較して高く、この変化は検体投与に関連すると考えられた。一方 50 ppm 群の雄では平均肝臓重量体重比のわずかな増加がみられたが、変化は体重比のみに認められ、肉眼的及び病理組織学的変化を伴わなかったことから、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。

腎臓の絶対重量ないし相対重量は 5000、1500 及び 50 ppm 群の雄で対照群と比較して高く、これらの変化は検体投与に関連すると考えられた。一方、1500 ppm 群の雌で腎臓重量の低値（絶対重量及び腎臓重量脳重量比のみ）がみられたが、5000 ppm 群の雌の腎臓重量には異常がなかったことから、この変化は用量相関性のない偶発性のものであり、検体投与との関連はないと考えられた。

卵巣の絶対重量及び相対重量が 5000 ppm 群の雌で増加したが、これは雌の 1 匹にみられた両側性の腫瘍に起因するものであり、検体投与とは関連しない変化であると考えた。1500 及び 50 ppm 群の雌で卵巣の絶対重量及び相対重量が対照群と比較して統計学的有意に減少したが、肉眼的及び病理組織学的検査では関連する変化は認められなかったことから、この変化には毒性学的意義はないと考えられた。

脳の絶対重量は 5000、1500 及び 50 ppm 群の雄で統計学的有意に減少した一方、脳重量体重比は 5000 及び 1500 ppm 群の雌で有意に増加した。これらの変化は絶対重量または体重比にのみ認められ、雌雄で増減が逆であり、肉眼的及び病理組織学的検査ではこれに関連する変化は認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

その他の少数の臓器重量の差は、個体差の範囲内であり、偶発的であると判断された。

肉眼的病理検査；途中死亡・切迫屠殺、慢性毒性評価期間、回復期間及び発がん性評価期間終了時の各群の全生存動物について剖検を行った。

#### 慢性毒性評価期間

慢性毒性評価期間中 9 例が計画殺前に死亡したが、検体投与に関連する変化は 5000 ppm 群の雄 5 例のみに認められた。うち試験開始後早期に死亡した 4 例は出血症候群（皮下組織、脳ないし精巣の出血あるいは血腫）が、1 例には腎臓の表面粗造及び眼球の両側性の混濁が観察された。

その他の死亡及び剖検所見は全て偶発的なものであり、投与との関連はないと考えられた。

慢性毒性評価期間終了時の計画殺動物において発生頻度が対照群と比較して有意に増加した肉眼所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

臓器及び所見		性別及び投与量(ppm)									
		雄					雌				
		0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
検査動物数		10	9	9	10	5	10	10	10	8	10
脾臓	のう胞*						0	1	↑4	0	3
眼	白濁	0	0	↑6	↑4	2	1	0	↑6	4	↑7

Fisherの直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

\*) 申請者による統計処理の結果による

表中の数値は所見発生数

眼の混濁が 5000、1500 及び 50 ppm 群で雌雄に認められ、大部分は病理組織学的検査でみられた角膜炎に関連していた。この変化は投与に関連すると考えられた。

#### 回復期間

回復群中 6 例が計画屠殺前に死亡した。これらの動物のうちの 4 例は投与期間中（休業前）に死亡発見された。

5000 ppm 群の雄の 2 例（ともに投与期間中早期に死亡）では、慢性毒性評価群と同様な出血性の病変が観察され、うち 1 例では片側の眼球に混濁が観察された。また、同群の雌の 1 例が回復期間中に死亡し、腎臓の表面粗造が観察された。これらの変化は検体投与の影響であると考えられた。

その他の死亡及び剖検所見は全て偶発性であり、投与との関連はないと考えられた。

回復期間終了後の計画殺動物において発生頻度が対照群と比較して有意に増加した肉眼所見を次表に示す。

臓器及び所見		性別及び投与量(ppm)			
		雄		雌	
		0	5000	0	5000
検査動物数		15	11	14	14
乳腺	増生	-	-	1	↑6
子宮	壁肥厚	-	-	1	↑7

T 検定： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

全ての剖検所見は、偶発性であり、投与との関連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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 発がん性評価期間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器及び所見		性別及び投与量(ppm)									
		雄					雌				
		0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
途中死亡動物											
検査動物数		29	33	40	34	33	23	27	14	17	13
胃	赤色斑*						0	2	↑3	0	1
腎臓	表面粗造						0	0	1	1	↑3
皮膚	脱毛						1	1	0	2	↑4
脳	圧迫*	5	2	4	↓0	↓0	4	10	5	↑8	↑7
精巣	顕著な小型/軟化*	15	10	20	12	↓7					
下垂体	結節/腫瘍*	10	↓4	8	↓3	↓1					
眼	白濁	1	3	↑10	↑13	↑11	1	1	1	↑6	3
外観	蒼白	1	0	0	1	↑7					
投与終了後計画殺動物											
検査動物数		21	17	10	16	17	27	23	36	33	37
肝臓	白色斑	1	4	↑5	3	4					
	赤色斑	8	10	↑8	5	11	24	↓15	33	29	27
腎臓	表面粗造	2	2	↑7	6	↑7					
	斑状*	1	3	↑4	0	2					
卵巣	のう胞*						10	8	8	↓3	7
	結節/腫瘍						0	1	0	↑5	1
精巣上体	顕著な小型*	4	1	↑6	6	4					
下垂体	腫大						0	0	↑6	4	↑9
	黒色斑*	0	↑4	1	1	3					
眼	白濁	1	1	↑7	↑9	↑14	1	3	↑22	↑30	↑23

Fisherの直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

\*) 申請者による統計処理の結果による  
表中の数値は所見発生数

試験終了前に死亡した動物のうち、投与期間早期(第29日)に死亡した5000 ppm群の雄1匹では、投与に関連すると考えられる出血症候群が認められた。その他の死因は全て偶発的であり、投与との関連はないと考えられた。

50 ppm以上の投与群の雌雄で眼球の混濁の発生頻度が対照群と比較して統計

学的に有意に増加した（5000 及び 50 ppm 群の途中死亡動物では統計学低有意な増加なし）。この変化は大部分が病理組織学的検査でみられた角膜炎に相当し、投与に関連すると考えられた。

腎臓の表面粗造の発生頻度が途中死亡動物の 5000 ppm 群の雌並びに計画殺動物の 5000、1500 及び 50 ppm 群の雄で対照群と比較して増加した（5000 及び 50 ppm 群では統計学的に有意）。この変化は多くが病理組織学的検査で認められた進行性の慢性腎症に相当するものであり、投与に関連すると考えられた。その他途中死亡動物では、5000 ppm 群の雄で外観の蒼白の発生頻度が統計学的に有意に増加したが、この変化は瀕死状態を示すものであり、検体投与の直接的な影響ではないと考えられた。また、5000 ppm 群の雌で脱毛の発生頻度が統計学的に有意に増加したが、関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。

計画殺動物では、5000 及び 50 ppm 群の雌で下垂体の腫大の発生頻度が対照群と比較して統計学的に有意に増加したが、この変化は用量との関連性がなく、病理組織学的検査で関連する変化がみられなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

他の剖検所見は全て偶発性であり、投与に関連しないと考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

皮膚、乳腺、リンパ節（顎下、腸間膜）、大動脈、顎下腺（唾液腺）、骨及び骨髓（胸骨）、関節面（大腿骨－脛骨）、胸腺、気管、肺、心臓、甲状腺（上皮小体を含む）、食道、胃、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、精囊、前立腺、精巣、精巣上体、卵巣、子宮（頸部含む）、膈、脳、下垂体、坐骨神経、骨格筋、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼及び視神経、眼窩外涙腺、ハーダー腺、鼻腔、舌、喉頭／咽頭、そのほか肉眼的に変化が認められた器官・組織

ただし、回復期間終了時の屠殺動物については、慢性毒性評価期間において標的と考えられた臓器（腎臓、肝臓、膵臓及び眼）のみについて検査した。

#### [非腫瘍性病変]

各評価期間において対照群と比較して発生頻度に有意な増減が認められた非腫瘍性病変を表 1 に示す。

#### 慢性毒性評価期間

慢性毒性評価期間中に途中死亡した 9 匹のうち 5000 ppm 群雄 4 匹に出血症候

群が、1匹に顕著な進行性慢性腎症及び両側性の角膜炎が観察され、検体投与に関連する変化であると考えられた。その他の死亡及び病理組織学的変化は全て偶発性であり、投与との関連はないと考えられた。

慢性毒性評価期間終了後の計画殺動物の検査では、腎臓、膵臓、眼、肝臓、膀胱及び副腎に変化が認められた。

腎臓では、5000、1500及び50 ppm群の雄で進行性慢性腎症（限局性／多発性）の発生頻度及び程度が対照群と比較して高かった。進行性の慢性腎症は、雌雄ラットの腎臓において通常みられる加齢性の自然発生性病変であるが、次表に示すとおり、これらの動物における進行性の慢性腎症は、対照群あるいは雌に比較して発生頻度及び程度が高かったことから、毒性学的意義があると考えられた。

腎臓における進行性慢性腎症（限局性／多発性）（慢性毒性評価期間）										
性	雄					雌				
投与量(ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
検査例数	10	9	9	10	5	10	10	10	8	10
総数	1	2	▲7	5	3	1	0	0	2	1
軽微	1	2	4	3	2	1	0	0	2	1
軽度	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
中等度	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、▲▼ P≤0.01（総数のみ実施）

表中の数値は所見発生数

膵臓では、5000 ppm群の雌で軽微から中等度の間質性炎症（限局性／多発性）の発生頻度が対照群と比較して統計学的に有意に高かったが、この変化には投与用量との関連性がみられなかったため毒性学的意義はないと考えられた。さらに、5000、1500、50及び2 ppm群の雌雄において、軽微から中等度の腺房萎縮／線維化（限局性／多発性）の発生頻度が対照群と比較して高かった（2 ppm群の雌でのみ統計学的に有意）。この変化には用量相関性がみられず、次表に示すように、対照群の発生頻度が背景データと比較して低かったことによるものであると考えられ、投与には関連しない変化であると判断した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

膵臓腺房萎縮／線維化の背景データとの比較（慢性毒性評価期間）						
性	雄			雌		
試験	発生頻度	検査例数	発生率 (%)	発生頻度	検査例数	発生率 (%)
当該試験（用量，ppm）						
0	3	10	30	1	10	10
2	6	9	67	16	10	60
50	5	9	56	5	10	50
1500	6	10	60	3	8	38
5000	3	5	60	5	10	50
背景データ						
試験 A	6	10	60	4	9	44.4
試験 B	7	10	70	1	9	11.1
試験 C	-	-	-	2	10	20
試験 D	5	10	50	-	-	-
試験 E	9	10	90	3	10	30
総数	27	40	67.5	10	38	26.3

Fisher の直接確率検定法： † P ≤ 0.05（当該試験についてののみ実施）

眼球では、5000、1500 及び 50 ppm 群の雌雄で軽微から顕著の角膜炎の発生頻度が高く、検体投与に関連する変化であると考えられた。角膜炎は眼科学的検査で認められた角膜の病変とともに、ラットにおいてチロシン異化の主要な酵素を阻害し、全身性のチロシン血症を誘発する検体の作用機序の結果であると考えられた。

肝臓では、軽微から軽度の小葉中心性の肝細胞肥大が 5000 ppm 群の雄 3/5 例及び 1500 ppm 群の雄 2/10 例に認められた。この変化はきわめて限られた数の動物のみに認められ、適応反応であり毒性変化ではないと考えられた。

5000 ppm 群の雌において膀胱の移行上皮細胞過形成及び副腎の球状帯肥大の発生頻度が統計学的に有意に増加した。これらの変化は、所見の程度が軽いこと及び投与 24 ヶ月後には認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

その他の変化は全て偶発的なものと考えられた。

### 回復期間

計画屠殺前に死亡した6例のうち5000 ppm群の雄3例は出血症候群を示して試験開始後早期（検体投与期間中）に死亡した。この変化は投与に関連しており、死因であると考えられた。また、回復期間中に死亡した5000 ppm群の雌では一方の腎臓に重度の進行性の慢性腎症が認められ、死因であると考えられた。その他の死亡及び組織学的変化は全て偶発的であり、投与との関連はないと考えられた。

回復期間終了時には、5000 ppm群の雄において軽微から重度の進行性の慢性腎症の発生頻度が対照群と比較して依然として高く、これに伴い軽微から軽度の間質性炎症（限局性／多発性）の発生頻度が増加した。肝臓の小葉中心性肝細胞肥大は回復後消失した。

### 発がん性評価期間

腎臓、膵臓、甲状腺、眼、坐骨神経、骨格筋、後肢、後肢足蹠、肝臓、脳、下垂体、卵巣及び膀胱において変化が観察された。

腎臓では、5000、1500及び50 ppm群の雄において軽微から重度の進行性の慢性腎症の発生頻度が統計学的に有意に高かった。しかし、この変化はラットにおいて通常加齢に伴い自然発生する病変であり、対照群の雄での発生率も高かった（30/50例）。

膵臓では、5000及び1500 ppm群の雄及び5000及び50 ppm群の雌で軽微から中等度の間質性炎症（限局性／多発性）の発生頻度が対照群と比較して統計学的有意に高く、また1500 ppm群の雌でもわずかに増加した。次表に示すとおり、投与群におけるこの病変の程度には対照群と比較して差が見られなかったことから、この変化に毒性学的意義はないと考えられた。

膵臓における間質性炎症（限局性／多発性）－発がん性評価期間										
性	雄					雌				
投与量(ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
検査例数	50	48	49	49	48	50	50	50	48	50
総数	11	7	↓4	↑23	↑20	7	13	↑16	14	↑22
軽微	10	7	4	18	17	7	11	15	13	22
軽度	0	0	0	4	3	0	2	1	1	0
中等度	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率検定法： †↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01（総数のみ実施）

表中の数値は所見発生数

さらに膵臓では、5000及び1500 ppm群の雄及び5000、1500及び50 ppm群の

雌で軽微から重度の腺房萎縮／線維化（限局性／多発性）の発生頻度が対照群と比較して統計学的有意に高かった。この変化には毒性学的意義があると考えられた。2 ppm 群の雌における本病変の発生頻度は対照群に比較して統計学的に有意に高かったものの研究所内の背景データの範囲内にとどまっていたことから、毒性学的意義はないと考えられた。次表に本病変の背景データを示す。

腺臓における腺房萎縮／線維化の背景データとの比較（発がん性評価期間）						
性	雄			雌		
	発生頻度	検査例数	発生率 (%)	発生頻度	検査例数	発生率 (%)
当該試験 <sup>a</sup>	24	48	50	22	50	44
背景データ						
試験 A	56	78	71.8	38	79	48.1
試験 B	21	58	36.2	12	59	20.3
試験 C	18	59	30.5	15	60	25
試験 D	17	59	28.8	19	60	31.7
試験 E	-	-	-	15	60	25
試験 F	21	60	35	-	-	-
試験 G	34	55	61.8	18	55	32.7
総数	167	369	45.3	117	373	31.4

<sup>a</sup>: 2 ppm 群のみ記載

甲状腺において、5000、1500 及び 50 ppm 群の雌雄で濾胞上皮細胞肥大、コロイド変性（染色性の違いと小滴形成を伴うコロイドの異常形態を示す）及び甲状腺濾胞上皮細胞の細胞質中の褐色色素の発生頻度が統計学的有意に高かった。下表にこれら甲状腺における病変の発生頻度及び程度を示す。コロイド変性及び色素沈着の発生頻度及び程度の増加はこれらの変化はコロイド特有の急激なターンオーバーを伴う正常な生理学的過程を反映する変化であると考えられ、対照群のラットでも同様の変化がみられることから毒性学的意義はないと考えられた。一方、濾胞上皮細胞肥大の発生頻度及び程度の増加には、毒性学的意義があると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

甲状腺における病理組織学的変化（発がん性評価期間）										
性	雄					雌				
投与量(ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
検査例数	50	47	48	50	48	50	50	50	49	50
濾胞上皮細胞肥大（びまん性）										
総数	3	6	↑16	↑19	↑27	1	3	↑22	↑20	↑19
軽微	3	6	13	10	13	1	3	14	18	12
軽度	0	0	3	8	14	0	0	8	2	7
中等度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
コロイド変性										
総数	11	16	↑37	↑33	↑31	1	2	↑19	↑18	↑16
軽微	11	14	25	14	16	1	1	13	14	8
軽度	0	2	9	16	14	0	1	6	4	8
中等度	0	0	3	3	1	0	0	0	0	0
褐色色素：濾胞上皮細胞										
総数	4	5	↑26	↑24	↑32	0	0	↑25	↑21	↑22
軽微	4	5	25	23	32	0	0	25	21	22
軽度	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

Fisherの直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01（総数のみ実施）  
 表中の数値は所見発生数

眼球では、5000、1500及び50 ppm群の雌雄で軽微から顕著の角膜炎の発生頻度が統計学的に有意に高く、検体投与の影響であると判断した。

坐骨神経では、5000、1500及び50 ppm群の雄及び1500 ppm群の雌で萎縮／変性（多発性／びまん性）の発生頻度が統計学的に有意に高く、この病変の発生頻度の増加は統計学的有意差はないものの5000 ppm群の雌でも認められた。

これらの変化は概ね最終屠殺まで生存した動物に認められ、これらの病変が加齢に伴って進行するものであることが示唆された。これらの変化は対照群でも高頻度で認められていること、また次表に示すように用量間で病変の程度に重篤化がみられないことから、検体投与の直接的な影響ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

坐骨神経における萎縮／変性（多発性／びまん性）（発がん性評価期間）										
性	雄					雌				
投与量(ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
検査例数	48	50	50	50	49	50	50	50	50	50
総数	39	38	↑45	↑45	↑45	36	34	37	↑43	42
軽微	19	22	14	7	17	29	26	18	20	22
軽度	15	9	20	30	22	6	8	18	22	20
中等度	5	7	11	7	4	1	0	1	1	0
顕著	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01（総数のみ実施）

表中の数値は所見発生数

骨格筋では、5000 及び 1500 ppm 群の雌雄及び 50 ppm 群の雄で軽微から顕著な萎縮／変性の発生頻度が統計学的有意に高かった。この変化は前述の坐骨神経の萎縮の副次的影響であり、検体投与の直接的な影響ではないと考えられた。剖検時に肉眼的異常を示したため採材した後肢及び後肢足趾では、5000 及び 1500 ppm 群の雄で潰瘍性壊死性炎症が多く見られ、その発生頻度は統計学的に有意な増加となったが、この変化の毒性学的意義は低く、投与の直接的影響とは考えられなかった。

肝臓では、5000 及び 1500 ppm 群の雄で血管拡張（限局性／多発性）及び髓外造血（多発性）の発生頻度が統計学的に有意に増加した。さらに、5000、1500 及び 50 ppm 群の雌で胆管の過形成（限局性／多発性）の発生頻度が統計学的に有意に高かった。しかし、これらの変化は加齢ラットに通常みられる所見であり、次表に示すとおり投与用量に関連した病変の程度の重篤化はみられなかったことから、これらの変化に毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

肝臓における顕微鏡的变化（発がん性評価期間）										
性	雄					雌				
投与量(ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
血管拡張（限局性／多発性）										
総数	0	1	4	↑5	↑6	4	3	7	9	6
軽微	0	1	2	0	4	2	1	2	4	3
軽度	0	0	2	5	2	2	2	4	5	1
中等度	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
髄外造血（多発性）										
総数	3	6	3	↑10	↑12	12	13	17	11	11
軽微	3	6	3	9	10	9	12	16	11	8
軽度	0	0	0	0	2	3	1	1	0	3
顕著	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胆管過形成（限局性／多発性）										
総数	28	33	28	26	21	16	19	↑30	↑25	↑32
軽微	15	14	12	13	13	11	6	17	10	11
軽度	11	16	13	12	6	5	12	11	13	18
中等度	2	3	3	1	2	0	1	2	2	3

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01（総数のみ実施）  
 表中の数値は所見発生数

さらに肝臓では、5000 及び 1500 ppm 群の少数の雄で軽微から軽度の小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。この変化はきわめて限られた数の動物に認められた適応性の反応と考えられ、毒性学的意義はないと判断した。

脳では 5000 ppm 群の雄で軽微から軽度の鉍質沈着（限局性／多発性）の発生頻度が統計学的に有意に増加した。次表に示すとおり程度が対照群と同様であること及びその発生頻度が研究所内の背景データの範囲内であったことから、この変化は投与に関連しないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエレクトロップサイエンス株式会社にある。

脳における鉍質沈着（限局性／多発性）（発がん性評価期間）										
性	雄					雌				
投与量(ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
総数	2	2	7	7	↑8	0	0	1	1	0
軽微	1	2	6	5	7	0	0	1	1	0
軽度	1	0	1	2	1	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01（総数のみ実施）

脳鉍質沈着の背景データとの比較（発がん性評価期間）			
性	雄		
試験	発生頻度	検査例数	発生率(%)
当該試験 <sup>a</sup>	8	50	6.3
背景データ			
試験 A	4	80	5.0
試験 B	10	60	16.7
試験 C	14	60	23.3
試験 D	1	60	1.7
試験 E	1	60	1.7
試験 F	3	54	5.6
総数	33	374	8.8

<sup>a</sup> : 5000 ppm 群のみ記載

下垂体では、5000 ppm 群の雄で前葉の囊胞／偽囊胞の発生頻度が統計学的に有意に高かった。この変化はラットにおける自然発生的所見（下垂体腔遺残と考えられる）の発生頻度のわずかな増加と一致していることから、毒性学的意義はないと考えられた。

卵巣では、5000 ppm 群の雌で軽微から顕著のびまん性萎縮の発生頻度が統計学的に有意に高かった。次表に示すとおりその発生頻度は研究所内の背景データの範囲内であったことから、この変化には投与との関連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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

卵巣びまん性萎縮の背景データとの比較（発がん性評価期間）			
性	雌		
試験	発生頻度	検査例数	発生率(%)
当該試験 <sup>a</sup>	7	50	14
背景データ			
試験 A	3	78	3.8
試験 B	1	60	1.7
試験 C	0	60	0
試験 D	2	60	3.3
試験 E	0	59	0
試験 F	14	54	25.9
総数	20	371	5.4

<sup>a</sup> : 5000 ppm 群のみ記載

膀胱では、タンパク様物質の発生頻度が 5000 ppm 群の雄（途中死亡動物）で統計学的に有意に高かったが、この変化は通常観察されるものであり、途中死亡動物でのみ頻度の増加がみられていることから偶発性の毒性学的意義のない変化であると考えた。

他の変化はこの系及び週齢のラットに通常みられるものに一致しており全て偶発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 2 に示す。

慢性期に認められた腫瘍性の所見は全て発生率が極めて低く、検体投与との関連を示すものはなかった。また、回復期後での検査では腫瘍性病変は認められなかった。

発がん性期の動物に認められた腫瘍性所見の発生率は予想される範囲内にあり、検体投与との関連性を示すものはなかった。

以上の結果から、検体のラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験における影響として、50 ppm 以上の投与群の雌雄で眼球に対する影響（一般状態の観察における眼球の白色部、眼科学的検査における角膜混濁、血管新生、snow-flake 様混濁及び角膜水腫、剖検における眼球白濁、病理組織学的検査における角膜炎）、一般状態の変化（主に後肢の限局性腫脹及び自発運動の減少、2 年目の雄）、投与 2 年目における体重増加抑制、投与 1 年目（慢性毒性評価期間）におけるコレステロ



ール及びトリグリセライドの上昇、尿性状の変化（ケトン体陽性、pH の低下、雄における蛋白の増加及び結晶量の低下）、腎臓重量の増加（雄）、腎臓の表面粗造（発がん性評価期間終了時の雄）、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大（発がん性評価期間終了時）、腎臓の進行性慢性腎症（雄）、脾臓の腺房萎縮/線維化（発がん性評価期間終了時の雌）が観察された。1500 ppm 以上の投与群の雌雄では、一般状態の観察における肛門生殖器部の汚れ、投与1年目（慢性毒性評価期間）における体重増加抑制及び2年間投与終了時（発がん性評価期間終了時）の最終体重の減少（雌）が見られた。さらに5000 ppm 群では、雄で投与初期の出血性症候群による死亡とそれに伴う一般状態の観察項目（体温低下、衰弱など）及び投与1年目（慢性毒性評価期間）の死亡数の増加が見られた。また、脱毛（1年目の雌）、皮膚の病変（2年目の雄）、色素涙（2年目の雌）、コレステロールの上昇、投与1年目（慢性毒性評価期間終了時）の最終体重の減少傾向（雄）、腎臓の表面粗造（発がん性評価群の途中例の雌）が観察された。したがって無毒性量は、発がん性評価期間及び慢性毒性評価期間ともに、雌雄とも2 ppm（慢性毒性評価期間、雄 0.09 mg/kg/day、雌 0.13 mg/kg/day；発がん性評価期間、雄 0.08 mg/kg/day、雌 0.11 mg/kg/day）であると判断した。回復期間終了後には、慢性毒性期間終了時に観察された検体による毒性変化はすべて消失ないし軽減した。また、催腫瘍性はないものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変

慢性毒性評価期間（52 週間投与終了）後計画殺動物

臓器	性別 用量 (ppm)	雄					雌				
		0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
肝臓	所見\検査動物数	10	9	9	10	5	10	10	10	8	10
	小葉中心性肝細胞肥大*	0	0	0	2	†3	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	10	9	9	10	5	10	10	10	8	10
	限局性/多発性移行上皮細胞過形成*	3	3	0	2	1	4	†9	7	3	†9
	限局性/多発性進行性慢性腎症*	1	2	♣7	5	3	1	0	0	2	1
	限局性/多発性間質性炎症*	3	3	†8	7	3	2	0	1	1	0
膀胱	所見\検査動物数	10	0	0	0	5	10	0	0	0	10
	びまん性移行上皮細胞過形成	0	-	-	-	0	0	-	-	-	†5
副腎	所見\検査動物数	10	3	2	3	5	10	7	6	3	10
	限局性/多発性球状帯肥大	3	2	0	0	0	1	0	2	2	♣7
胸腺	所見\検査動物数	10	5	2	0	5	9	3	3	3	9
	びまん性退縮*	4	5	2	-	†5	4	2	3	2	4
脾臓	所見\検査動物数	10	9	9	10	5	10	10	10	8	10
	限局性/多発性腺房萎縮/線維化	3	6	5	6	3	1	†6	5	3	5
	限局性/多発性間質性炎症	3	3	5	6	1	1	5	5	3	♣7
眼球	所見\検査動物数	10	9	9	10	5	10	10	10	8	10
	片側性びまん性角膜炎	0	0	3	3	2	0	0	1	1	†5
	両側性びまん性角膜炎	0	0	♣6	2	1	0	0	♣8	♣6	†5

Fisher の直接確率検定法： †‡ P ≤ 0.05、♣♣ P ≤ 0.01、\*) 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

回復群全動物

臓器	性別 用量 (ppm)	雄		雌	
		0	5000	0	5000
腎臓	所見\検査動物数	15	11	14	14
	限局性/多発性進行性慢性腎症*	5	↑9	0	2
	限局性/多発性間質炎*	2	↑7	1	3
	多発性腎盂鉍質沈着*	1	0	5	↓0
脾臓	所見\検査動物数	15	11	14	14
	好塩基性細胞巣*	3	2	0	↑4
眼球	所見\検査動物数	15	11	14	14
	片側性びまん性角膜炎*	1	3	0	↑5

Fisher の直接確率検定法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01、\*) 申請者実施

発がん性評価群全動物

臓器	性別 用量 (ppm)	雄					雌				
		0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞小増殖巣 (明細胞) *	6	1	4	↓0	3	1	1	1	1	2
	限局性/多発性変異肝細胞巣 (虎斑性)*	5	↑11	14	8	6	19	17	23	18	14
	限局性/多発性胆管過形成	28	33	28	26	21	16	19	↑30	↑25	↑32
	小葉周辺性肝細胞空胞化*	16	16	↓3	↓5	8	30	24	35	23	31
	限局性/多発性小葉周辺性単核細胞浸潤*	17	18	↓7	13	9	2	4	7	3	5
	限局性/多発性血管拡張*	0	1	4	↑5	↑6	4	3	7	9	6
	限局性/多発性被膜下類洞拡張	7	5	14	3	6	22	↑13	27	22	24
	多発性髓外造血亢進	3	6	3	↑10	↑12	12	13	17	11	11
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腎臓	限局性/多発性移行上皮細胞過形成*	44	↓33	↓35	↓35	↓30	47	48	41	↓37	43
	限局性/多発性進行性慢性腎症	30	35	↑43	↑42	↑38	16	17	25	20	24
	限局性/多発性管腔内金/褐色色素*	9	5	16	7	10	17	20	25	↑27	26

Fisher の直接確率検定法 : ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01、\*) 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群全動物（続き）

臓器	性別	雄					雌				
	用量 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
腎臓	糸球体好酸性物沈着*	2	1	5	↑8	2	0	0	0	1	2
	限局性/多発性好塩基性尿細管*	8	7	↓2	↓2	4	11	6	6	10	7
	限局性/多発性間質炎*	29	30	↑38	↑43	28	15	12	13	18	21
	限局性/多発性糸球体鉍質沈着*	7	6	6	11	2	5	8	↑13	12	7
	限局性/多発性尿路上皮鉍質沈着*	15	10	↓1	↓3	↓3	40	32	↓27	↓22	↓22
	片側性腎盂拡張*	2	↑10	6	↑11	6	9	7	5	4	↓2
肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	限局性/多発性血管周囲炎*	14	9	↓4	↓3	15	11	12	10	7	12
	限局性/多発性泡沫マクロファージ集簇*	12	8	10	13	7	15	12	↓5	8	10
甲状腺	所見\検査動物数	50	47	48	50	48	50	50	50	49	50
	びまん性C細胞過形成*	14	11	↓0	↓1	↓2	19	13	↓10	↑8	11
	びまん性濾胞上皮細胞肥大	3	6	↑16	↑19	↑27	1	3	↑22	↑20	↑19
	コロイド変性	11	16	↑37	↑33	↑31	1	2	↑19	↑18	↑16
	濾胞上皮細胞褐色色素	4	5	↑26	↑24	↑32	0	0	↑25	↑21	↑22
	嚔のうのう胞*	4	5	10	↑11	4	3	3	6	8	4
副腎	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	50	49	50
	限局性/多発性球状帯過形成*	30	26	↓18	↓20	↓18	40	34	43	35	39
	限局性/多発性皮質血管拡張*	1	2	1	4	2	45	↓34	↑35	↓30	38
心臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	慢性心筋症*	30	27	24	↓20	23	16	↓5	↓5	↓3	11
脾臓	所見\検査動物数	50	48	50	50	50	50	50	50	50	50
	マクロファージ内ヘミジデリン色素*	48	42	49	↓41	↓37	47	45	45	47	46
	被膜のう胞*	11	9	5	9	↓4	11	9	11	7	9
胸腺	所見\検査動物数	48	47	47	45	47	49	46	49	46	48
	びまん性退縮*	44	42	39	37	40	42	38	↑48	43	45
顎下腺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	49	50
	限局性萎縮*	1	3	2	↑7	2	3	4	3	4	4
膵臓	所見\検査動物数	50	48	49	49	48	50	50	50	48	50
	限局性/多発性腺房萎縮/線維化	18	24	23	↑33	↑36	13	↑22	↑28	↑32	↑31
	限局性/多発性間質炎	11	7	↓4	↑23	↑20	7	13	↑16	14	↑22

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01、\*) 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びババイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群全動物（続き）

臓器	性別	雄					雌				
	用量 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
乳腺	所見\検査動物数	39	43	38	38	37	50	50	49	47	50
	限局性/多発性腺上皮過形成*	5	4	4	4	1	44	↑36	41	42	45
骨格筋	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50	50	50
	限局性/多発性筋線維萎縮/変性	40	38	↑45	↑47	↑44	33	32	37	↑44	↑42
坐骨神経	所見\検査動物数	48	50	50	50	49	50	50	50	50	50
	血管周囲鈣質沈着*	17	↑7	↑8	11	↓6	3	2	4	3	2
	単核細胞浸潤*	1	1	6	↑9	3	0	0	2	3	3
	萎縮/変性	39	38	↑45	↑45	↑45	36	34	37	↑43	42
眼球	所見\検査動物数	49	50	49	49	50	50	50	50	49	50
	片側性びまん性角膜炎	1	1	↑16	↑10	↑8	1	2	↑16	↑9	↑22
	両側性びまん性角膜炎	0	0	↑25	↑37	↑34	0	0	↑20	↑35	↑16
ハダゲ腺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	限局性/多発性腺房過形成*	11	8	↓1	↓4	↓2	3	1	0	0	4
脳	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	中脳圧痕*	7	4	5	↓1	↓0	16	17	19	20	17
	限局性/多発性鈣質沈着*	2	2	7	7	↑8	0	0	1	1	0
胸骨	所見\検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50	49	50
	軟骨粘液変性*	31	28	35	29	27	14	12	↑25	20	16
脊髄	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	49	50	50	49	50
	限局性神経根神経線維変性*	32	29	39	↑41	33	30	35	↑43	32	↑40
精巣	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	0	0	0	0	0
	片側性びまん性精細管変性*	14	↓4	9	11	↑6	-	-	-	-	-
	限局性/多発性鈣質沈着*	2	3	↑9	5	1	-	-	-	-	-
精巣上体	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	0	0	0	0	0
	片側性乏精子症*	21	↓6	16	13	↑10	-	-	-	-	-
	両側性乏精子症*	5	11	↑13	4	8	-	-	-	-	-
	上皮変性*	14	↑6	17	14	12	-	-	-	-	-
	限局性/多発性動脈炎/動脈周囲炎*	6	↑0	1	5	1	-	-	-	-	-

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01、\*) 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群全動物（続き）

臓器	性別	雄					雌				
	用量 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
精囊	所見\検査動物数	49	49	50	50	50	0	0	0	0	0
	両側性びまん性萎縮*	6	9	↑16	11	5					
卵巣	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	50	49	50	50	50
	限局性/多発性セルリ様過形成*	-	-	-	-	-	18	15	15	↑9	13
	限局性/多発性のう胞*	-	-	-	-	-	15	12	9	↑6	10
	びまん性萎縮	-	-	-	-	-	0	1	1	0	↑7
子宮	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	50	50	50	50	50
	びまん性内膜のう胞状過形成*	-	-	-	-	-	8	13	9	↑22	15

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P ≤ 0.05、▲◆ P ≤ 0.01、\*) 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変

慢性毒性評価期間（52 週間投与）終了後計画殺動物

臓器	性別	雄					雌				
		0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
肺	所見\検査動物数	10	9	9	10	5	10	10	10	8	10
	組織球性肉腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	10	0	0	0	5	10	0	3	0	10
	前葉腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣	所見\検査動物数	10	5	1	3	5	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫 [M]	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
精巣 上体	所見\検査動物数	10	4	0	2	5	-	-	-	-	-
	悪性中皮腫 [M]	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
子宮	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	10	10	10	8	10
	子宮内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	-	-	0	1	0	0	2
	子宮内膜間質肉腫 [M]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
陰嚢	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫 [M]	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
腹腔	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫[B]	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定： 有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）： 有意差なし

回復期間終了後計画殺動物

臓器	性別	雄		雌	
		0	5000	0	5000
下垂体	所見\検査動物数	0	4	1	1
	前葉腺腫 [B]	-	0	1	0

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群死亡・切迫殺動物

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
肝	所見\検査動物数	29	33	40	34	33	23	27	14	17	13
	胆管癌 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎	所見\検査動物数	29	33	40	34	33	23	27	14	17	13
	脂肪腫 [B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	29	33	40	34	33	23	27	14	17	13
	細気管支・肺胞腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	29	30	38	34	31	23	27	14	16	13
	C細胞腺腫 [B]	0	0	1	0	1	4	3	0	0	1
	濾胞細胞腺腫 [B]	1	0	0	1	2	0	0	1	0	0
上皮小体	所見\検査動物数	29	31	38	31	31	21	26	13	15	13
	腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	29	33	40	33	32	23	27	14	16	13
	褐色細胞腫 [B]	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	神経節細胞腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	束状帯細胞腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	29	33	40	34	31	22	27	14	16	13
	前葉腺腫[B]	11	10	10	6	2	11	14	9	11	9
	中間部腺腫 [B]	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓	所見\検査動物数	29	33	40	34	33	23	27	14	17	13
	悪性神経鞘腫[M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	神経鞘腫 [B]	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
胸腺	所見\検査動物数	28	30	38	31	32	23	25	14	16	12
	胸腺腫 [B]	0	1	2	1	1	2	0	0	0	0
顎下腺	所見\検査動物数	29	33	40	34	33	23	27	13	16	13
	未分化癌 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胃	所見\検査動物数	29	33	39	34	32	23	27	14	17	13
	乳頭腫[B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定： 有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）： 有意差なし



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群死亡・切迫殺動物（続き）

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
脾	所見\検査動物数	29	31	39	33	31	23	27	14	15	13
	島細胞腺腫 [B]	0	0	0	0	2	0	0	1	0	1
	腺房細胞腺腫 [B]	2	1	2	1	0	0	0	0	1	0
	腺房-島細胞混合腺腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
空腸	所見\検査動物数	23	23	32	23	27	19	24	13	16	12
	平滑筋肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	28	32	40	34	33	23	27	14	17	13
	基底細胞腫瘍 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 [B]	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫 [B]	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛嚢腫瘍 [B]	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	悪性黒色腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	24	27	32	24	24	23	27	13	15	13
	線維腺腫（異型性を示す） [B]	0	0	0	1	1	1	1	0	0	0
	線維腺腫 [B]	0	0	0	0	0	9	9	2	5	3
	腺癌 [M]	0	0	0	0	0	2	3	2	0	3
骨格筋	所見\検査動物数	29	33	40	34	32	23	27	14	17	13
	悪性神経鞘腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経	所見\検査動物数	27	33	40	34	32	23	27	14	17	13
	悪性神経鞘腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
眼	所見\検査動物数	28	33	39	33	33	23	27	14	16	13
	角膜扁平上皮癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脳	所見\検査動物数	29	33	40	34	33	23	27	14	16	13
	星状膠細胞腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	稀突起膠細胞腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性異型性膠細胞腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定：有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）：有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群死亡・切迫殺動物（続き）

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
卵巣	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	23	26	14	17	13
	管状間質腺腫 [B]	-	-	-	-	-	0	0	1	0	2
	生殖索・間質混合腺腫 [B]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
子宮	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	23	27	14	17	13
	子宮内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	-	-	5	1	2	2	2
	内膜腺癌 [M]	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	扁平上皮癌 [M]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 [M]	-	-	-	-	-	0	2	0	1	0
肺	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	22	25	13	16	12
	悪性神経鞘腫 [M]	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0
皮下組織	所見\検査動物数	3	2	5	4	8	2	5	4	5	2
	脂肪腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	線維腫 [B]	1	1	1	2	1	0	4	0	1	0
	顆粒細胞腫 [B]	-	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	神経鞘腫 [B]	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	骨肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	悪性神経鞘腫 [M]	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維肉腫 [M]	1	1	1	1	3	2	1	2	1	0
	肉腫 NOS [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	悪性顆粒細胞腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
脳神経	所見\検査動物数	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 [M]	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
後肢	所見\検査動物数	5	4	8	4	9	0	0	0	2	1
	線維腫 [B]	1	0	0	0	1	-	-	-	0	0
	線維肉腫 [M]	0	2	0	0	0	-	-	-	0	0
	骨肉腫 [M]	0	0	0	0	0	-	-	-	1	0
	肉腫 NOS [M]	0	0	1	0	0	-	-	-	0	0

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

NOS : not otherwise specified

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定： 有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）： 有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びババイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群死亡・切迫殺動物（続き）

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
前肢	所見\検査動物数	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	線維肉腫 [M]	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-
口	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	扁平上皮癌 [M]	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
腹膜	所見\検査動物数	0	0	1	0	3	0	0	0	1	0
	悪性中皮腫 [M]	-	-	0	-	0	-	-	-	1	-
造血組織	所見\検査動物数	1	0	1	2	0	1	1	1	0	1
	悪性リンパ腫 [M]	0	-	0	2	-	0	1	0	-	1
	組織球性肉腫 [M]	1	-	1	0	-	1	0	1	-	0
骨	所見\検査動物数	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
	骨腫 [B]	-	0	-	-	0	-	-	1	-	-
	骨肉腫 [M]	-	1	-	-	0	-	-	0	-	-
後肢	所見\検査動物数	1	2	3	4	3	0	0	0	1	1
庶部	肉腫 NOS [M]	0	0	0	0	1				0	0
腹腔	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 [B]	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
包皮腺	所見\検査動物数	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	腺腫 [B]	-	-	-	0	1	-	-	-	-	-

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

NOS：not otherwise specified

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定：有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）：有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価期間（104週間投与）終了後最終計画殺動物

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
リンパ 腺	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 [M]	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
肝 臓	所見\検査動物数	21	17	10	16	17	27	23	36	33	37
	肝細胞腺腫 [B]	0	1	2	1	3	0	0	2	1	2
	肝細胞癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎 臓	所見\検査動物数	21	17	10	16	17	27	23	36	33	37
	脂肪腫 [B]	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
	移行上皮癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	所見\検査動物数	21	17	10	16	17	27	23	36	33	37
	細気管支・肺胞腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	神経内分泌細胞腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肉腫、NOS [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
甲 状 腺	所見\検査動物数	21	17	10	16	17	27	23	36	33	37
	C細胞腺腫 [B]	3	3	0	3	0	5	4	4	3	1
	濾胞細胞腺腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	1	2	1
	濾胞細胞癌 [M]	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	C細胞癌 [M]	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
上 皮 小 体	所見\検査動物数	21	17	10	16	17	27	23	36	33	37
	褐色細胞腫 [B]	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	腺腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0
下 垂 体	所見\検査動物数	21	17	10	16	17	27	23	36	33	37
	前葉腺腫 [B]	6	4	3	5	3	16	12	29	17	25
	中間部腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
心 臓	所見\検査動物数	21	17	10	16	17	27	23	36	33	37
	神経鞘腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
脳	所見\検査動物数	21	17	10	16	17	27	23	36	33	37
	顆粒細胞腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	上衣細胞腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	星状膠細胞腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

NOS : not otherwise specified

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定 : 有意差なし

Fisher の直接確率検定法（一部中請者実施） : 有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価期間（104週間投与）終了後最終計画殺動物（続き）

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
精巣	所見\検査動物数	21	17	10	16	17	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫 [M]	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
精巣 上体	所見\検査動物数	21	17	10	16	17	-	-	-	-	-
	悪性中皮腫 [M]	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
卵巣	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	27	23	36	33	37
	管状間質腺腫 [B]	-	-	-	-	-	0	2	1	3	1
	生殖索-間質混合腺腫 [B]	-	-	-	-	-	0	1	0	2	0
	セルトリ細胞腫 [B]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	管状間質腺癌 [M]	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
子宮	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	27	23	36	33	37
	子宮内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	-	-	4	4	7	1	4
	内膜腺癌 [M]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 [M]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
膣	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	27	23	35	32	37
	顆粒細胞腫 [B]	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
皮下 組織	所見\検査動物数	1	2	3	2	3	3	2	0	1	3
	脂肪腫 [B]	0	0	0	0	1	1	1	-	0	1
	線維腫 [B]	1	2	2	1	2	1	1	-	1	2
	顆粒細胞腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	-	0	0
	肉腫 NOS [M]	0	0	0	0	0	1	0	-	0	0
尾	所見\検査動物数	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0
	神経鞘腫 [B]	-	0	-	0	-	-	-	1	-	-
後肢	所見\検査動物数	1	1	1	1	2	0	0	0	0	0
	脂肪腫 [B]	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
	線維腫 [B]	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
後肢 庶部	所見\検査動物数	0	0	1	4	7	1	0	3	2	2
	線維腫 [B]	-	-	1	0	0	0	-	0	0	0
腹腔	所見\検査動物数	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫 [B]	-	0	-	-	1	-	-	-	-	-
	悪性傍神経節細胞腫 [M]	-	1	-	-	0	-	-	-	-	-

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

NOS：not otherwise specified

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定：有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）：有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全岡農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群全動物

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝細胞腺腫 [B]	0	1	2	1	3	0	0	2	1	2
	肝細胞癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	胆管癌 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	脂肪腫 [B]	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0
	移行上皮癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	細気管支・肺胞腺腫 [B]	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	神経内分泌細胞腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	50	47	48	50	48	50	50	50	49	50
	C細胞腺腫 [B]	3	3	1	3	1	9	7	4	3	2
	濾胞細胞腺腫 [B]	1	0	0	1	3	0	0	2	2	1
	濾胞細胞癌 [M]	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	C細胞癌 [M]	0	0	0	0	1	1	1	1	0	0
上皮小体	所見\検査動物数	46	46	48	45	47	46	45	44	47	49
	腺腫 [B]	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	50	50	50	49	49	50	50	50	49	50
	神経節細胞腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	束状帯腺腫 [B]	2	0	0	0	2	1	0	0	0	1
	褐色細胞腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	1	2	0
下垂体	所見\検査動物数	50	50	50	50	48	49	50	50	48	50
	前葉腺腫 [B]	17	14	13	11	5	27	26	38	28	34
	中間部腺腫 [B]	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0
心臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	神経鞘腫 [B]	0	1	0	0	0	1	0	2	0	0
	悪性神経鞘腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
食道	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	組織球系肉腫 [M] 転移	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定： 有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）： 有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群全動物（続き）

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
脾臓	所見\検査動物数	50	48	50	50	50	50	50	50	50	50
	血管腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	組織球性肉腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
胸腺	所見\検査動物数	48	47	47	45	47	49	46	49	46	48
	良性胸腺腫 [B]	1	2	2	3	2	3	2	0	0	3
顎下腺	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	49	49	50
	未分化癌 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胃	所見\検査動物数	50	50	49	50	49	50	50	50	50	50
	乳頭腫 [B]	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
膵臓	所見\検査動物数	50	48	49	49	48	50	50	50	48	50
	膵島細胞腺腫 [B]	1	1	1	0	2	1	0	3	1	1
	腺房細胞腺腫 [B]	2	1	2	1	0	0	0	1	1	0
	腺房-島細胞混合腺腫 [B]	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	島細胞癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺房細胞腺癌 [M]	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
空腸	所見\検査動物数	44	40	42	39	44	46	47	49	49	49
	平滑筋肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
結腸	所見\検査動物数	47	47	48	49	49	49	49	49	49	49
	平滑筋腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	49	49	50	50	50	49	49	50	50	50
	基底細胞腫瘍 [B]	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 [B]	1	0	2	0	1	0	0	0	0	0
	乳頭腫 [B]	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	毛嚢腫 [B]	2	0	1	0	1	1	0	1	0	0
	悪性黒色腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 [M]	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	39	43	38	38	37	50	50	49	47	50
	線維腺腫(異型性を示す) [B]	0	0	0	0	0	3	2	1	2	0
	線維腺腫 [B]	1	1	0	0	0	19	17	8	12	8
	腺腫 [B]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺癌 [M]	0	0	0	0	0	8	7	4	7	9

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定： 有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）： 有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群全動物（続き）

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
骨格	所見\検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50	50	50
	悪性神経鞘腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	扁平上皮癌 [M] 転移	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
坐骨神経	所見\検査動物数	48	50	50	50	49	50	50	50	50	50
	悪性神経鞘腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
眼	所見\検査動物数	49	50	49	49	50	50	50	50	49	50
	角膜扁平上皮癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脳	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	49	50
	顆粒細胞腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	上皮細胞腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	早状膠細胞腫 [M]	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	稀突起膠細胞腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性異型性膠細胞腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫 [M]	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
精巣上体	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫 [M]	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
卵巣	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	50	49	50	50	50
	管状間質腺腫 [B]	-	-	-	-	-	0	2	2	3	3
	生殖索-間質混合腺腫 [B]	-	-	-	-	-	1	1	0	2	0
	セルトリ細胞腫 [B]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	管状間質腺癌 [M]	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0
	悪性顆粒膜細胞腫 [M]	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
子宮	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	50	50	50	50	50
	子宮内膜間質ポリープ [B]	-	-	-	-	-	9	5	9	3	6
	内膜腺癌 [M]	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0
	扁平上皮癌 [M]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	悪性神経鞘腫 [M]	-	-	-	-	-	1	2	0	1	0

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定： 有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）： 有意差なし



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエルクroppサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群全動物（続き）

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	49	48	48	48	49
	顆粒細胞腫 [B]	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	悪性神経鞘腫 [M]	-	-	-	-	-	1	0	1	0	0
皮下組織	所見\検査動物数	4	4	8	6	11	5	7	4	6	5
	脂肪腫 [B]	0	0	0	0	2	1	1	1	0	1
	線維腫 [B]	2	3	3	3	3	1	5	0	2	2
	顆粒細胞腫 [B]	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1
	神経鞘腫 [B]	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	骨肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
	悪性神経鞘腫 [M]	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維肉腫 [M]	1	1	1	1	3	2	1	2	1	0
	肉腫 NOS [M]	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
尾	悪性顆粒細胞腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
後肢	所見\検査動物数	2	3	0	4	2	0	0	1	0	0
	神経鞘腫 [B]	0	0	-	0	0	-	-	1	-	-
	所見\検査動物数	6	5	9	5	11	0	0	0	2	1
	線維腫 [B]	2	0	0	0	1	-	-	-	0	0
	脂肪腫 [B]	0	1	0	0	0	-	-	-	0	0
	線維肉腫 [M]	0	2	0	0	0	-	-	-	0	0
前肢	骨肉腫 [M]	0	0	0	0	0	-	-	-	1	0
	肉腫 NOS [M]	0	0	1	0	0	-	-	-	0	0
	所見\検査動物数	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腹膜	線維肉腫 [M]	2	0	-	-	-	-	-	-	-	-
	所見\検査動物数	0	0	1	0	3	1	0	0	1	1
口	悪性中皮腫 [M]			0			0			1	0
	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	扁平上皮癌 [M]	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

NOS：not otherwise specified

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定：有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）：有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバクイエルクロップサイエンス株式会社にある。

発がん性評価群全動物（続き）

臓器	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
造血組織	所見\検査動物数	1	0	1	2	0	1	1	1	0	1
	悪性リンパ腫 [M]	0	-	0	2	-	0	1	0	-	1
	組織球性肉腫 [M]	1	-	1	0	-	1	0	1	-	0
骨	所見\検査動物数	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
	骨腫 [B]	-	0	-	-	0	-	-	1	-	-
	骨肉腫 [M]	-	1	-	-	0	-	-	0	-	-
後肢庶部	所見\検査動物数	1	2	4	8	10	1	0	3	3	3
	線維腫 [B]	0	0	1	0	0	0		0	0	0
	肉腫 NOS [M]	0	0	0	0	1	0		0	0	0
腹腔	所見\検査動物数	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫 [B]	-	1	-	-	1	-	-	-	-	-
	悪性傍神経節細胞腫 [M]	-	1	-	-	0	-	-	-	-	-
包皮腺	所見\検査動物数	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	腺腫 [B]	-	-	-	0	1	-	-	-	-	-
ジンプル腺	所見\検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 [M]	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

NOS：not otherwise specified

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定：有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）：有意差なし

〔腫瘍性病変の総括表〕

性別	雄					雌				
投与群 (ppm)	0	2	50	1500	5000	0	2	50	1500	5000
腫瘍総数	54	46	40	34	43	121	88	94	82	87
担腫瘍動物数	34	31	26	26	29	48	46	47	44	42
担腫瘍動物発生率(%)	68	62	52	52	58	96	92	94	88	84
良性腫瘍数	42	34	31	27	33	95	74	82	66	70
担良性腫瘍動物数	28	26	20	21	22	46	42	43	40	38
担良性腫瘍動物発生率(%)	56	52	40	42	44	92	84	86	80	76
悪性腫瘍数	29	15	28	26	14	37	25	17	31	28
担悪性腫瘍動物数	11	10	9	7	9	18	13	11	16	13
担悪性腫瘍動物発生率(%)	22	20	18	14	18	36	26	22	32	26
転移腫瘍数	17	3	19	19	4	11	11	5	15	11
担転移腫瘍動物数	7	2	3	3	3	4	2	3	3	2
担転移腫瘍動物発生率(%)	14	4	6	6	6	8	4	6	6	4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエレクト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 15)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度： %

供試動物：C57BL/6J 系マウス、最終屠殺群：1 群雌雄各 50 匹、中間屠殺群：1 群雌雄各 10 匹開始時 6 週齢

投与後 53 週間時に中間屠殺群の各群雌雄 10 匹を屠殺した。

投与期間：最終屠殺群：78 週間（2003 年 3 月 25 日 ～ 2004 年 10 月 11～22 日）

中間屠殺群：53 週間（2003 年 4 月 22 日 ～ 2004 年 4 月 13、14、15 日）

投与方法：検体を飼料中に 150、800 及び 4000ppm の規定濃度となるように混合し、18 ヶ月にわたって随時摂食させた。検体調製は 8 週毎に調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

統計学的有意差の認められた症状を次の表に示す。

所見	性別及び用量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	150	800	4000	0	150	800	4000
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60
濃黄色尿	0	0	0	↑60	0	0	0	↑58
直腸脱出	0	0	0	0	0	↑5	3	↑8
被毛の汚れ	0	0	1	(3)	1	1	2	0
眼漏	1	4	3	↑8	2	0	1	0
円背姿勢	0	↑5	↑5	↑5	1	2	2	0
衰弱	0	↑6	↑5	↑7	0	3	↑5	1
歯の異常(破損、欠損等)	1	5	3	↑7	5	2	3	1

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01 (申請者実施)  
 かつこ内の数値は有意差はないが検体投与の影響と考えられるもの

4000ppm 群では、濃黄色尿が雄全例及び雌 58/60 例に観察された。雄では 3/60 例で被毛の汚れが認められた。さらに、この用量では雄で眼漏、雌では直腸脱出の発生頻度が統計学的に有意に増加した。

雌雄で認められた円背姿勢及び衰弱した外観については、用量と症状の発生との間に関連性がなかったことから、投与とは関連しないと考えられた。4000ppm 群の雄で歯の異常の発生頻度が統計学的に有意に増加したが、この所見はこの動物種に一般に観察されるものであることから検体投与には関連しないと考えた。その他の全ての所見は、対照群を含む全群で同様の頻度で発生し、用量関連性の反応が認められないか単発で発生したことから、偶発的であると考えられた。

最終屠殺群の死亡率を以下に示す。

投与量(ppm)		0	150	800	4000
死亡率(%)	雄	18(9/50)	↑50(25/50)	28(14/50)	38(19/50)
	雌	8(4/50)	20(8/50)	18(9/50)	16(8/50)

生存分析を用いた対比較： ↑↓ P≤0.01

150ppm 群の雄で統計学的に有意な死亡率の増加が認められた。しかし、投与に関連する肉眼あるいは病理組織学的所見及び用量との関連性が認められなかったことから、この所見は投与には関連しないと考えられた。

体重変化；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間毎にすべての生存動物を測定した。

投与群の体重に対照群と比較して統計学的に有意な変動のあった投与週を次表に示す。

投与週	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	150	800	4000	150	800	4000
2			↓93			↓92
3			↓97	↑103		↓96
4			↓97	↑102		↓97
5			↓97	↑103		↓97
6			↓97	↑104		
7			↓96			
8						↓98
9		↓98	↓97			
10		↓98	↓95			↓98
11			↓97			↓98

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(つづき)

投与週	性別及び投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	150	800	4000	150	800	4000
12			↓96		↑103	
13			↓96			
14		↑98	↓96	↑102	↑103	
18		↑98	↓96		↑102	
22			↓94			
26			↓96		↑103	
30		↑97	↓94	↑103		
34			↓95		↑103	
38	↓98	↓97	↓94		↑104	
42			↓95		↑104	
46		↑97	↓94		↑104	↓97
50	↑97	↓97	↓94	↑103	↑107	↓97
54			↓95		↑105	
58		↓96	↓94		↑104	
62		↑97	↓94		↑105	↓97
66		↑97	↓95			↓96
70		↑98	↓95			↓93
74		↑97	↓96			↓95
78		↓94	↓94			↓91

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定：↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01  
表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

4000ppm 群では、雄で統計学的に有意に低い値がほぼ全期間、雌では数回認められ、最終的には雄で対照群に比べ 6%、雌では 9%の体重が減少した。800ppm 群では、雄で統計学的に有意に低い値が数回みられ、最終的には対照群に比べ体重が 6%減少した。800ppm 群の雌及び 150ppm 群の雌雄では、平均体重は対照群と同等であった。

摂餌量；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回記録した。

投与群の雌雄の平均摂餌量は、対応する対照群の値と比較して同等あるいはわずかに高値であったことから、摂餌量に投与による影響はなかったと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量(ppm)		150	800	4000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	21.0	112	583
	雌	27.1	142	743

血液学的検査；53 あるいは 54 週時には中間屠殺群の全生存例及び最終屠殺群の生存例の最初の 10 匹について、79、80 あるいは 81 週の剖検前には最終屠殺群の生存例の最初の 20 匹について後眼窩静脈叢穿刺により血液を採取し、以下の項目を測定した。なお、その他の全屠殺例について血液塗抹標本を作製した。

赤血球数(RBC)、血色素量 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球血色素量 (MCH)、白血球数 (WBC)、白血球百分比 (Differential.C)、血小板数 (Platelet)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期	性別及び投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		150	800	4000	150	800	4000
赤血球数	78 <sup>a</sup>	↓92		↓87	↓92		↓83
血色素量	78	↓92		↓87	↓94		↓86
ヘマトクリット値	78	↓93		↓88	↓94		↓88
平均赤血球容積	53			↑102			↑102
	78						↑110
平均赤血球血色素量	53			↑101		↑102	↑102
	78					↑103	↑105
平均赤血球血色素濃度	53		↓98				
白血球数	53						↓54
白血球分類							
好中球数	53						↓50
リンパ球数	53			↓63			↓53
好中球数(%)	53			↑139			
	78	↑133			↓76	↓78	
リンパ球数(%)	53			↓82			
	78	↓79			↑118	↑116	

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定：↑↑P≤0.05、↑↓P≤0.01  
表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの

a：週

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

4000ppm 群の 53 週間投与で雌の白血球数、好中球数及びリンパ球数に低値が認められた。78 週間投与で赤血球数、血色素量及びヘマトクリット値の低値が 4000ppm 群の雌雄で認められた。更に、4000ppm 群の雌では平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の高値が認められた。

150ppm 群の雌雄で赤血球パラメータに認められた統計学的有意差は、800ppm 群ではこれらの変化が認められなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。

その他に試験を通して認められた少数の統計学的有意差は、程度が低いことから、偶発的であると考えられ、また用量と影響とに関連性はないと考えられた。

眼科学的検査；投与後 3、6、9 及び 12 ヶ月時に、各群雌雄各 24 例（中間屠殺群の全例及び最終屠殺群の 14 例）について、試験終了時には全生存例について実施した。主な眼検査所見を以下の表に示す。

検査項目	性別及び投与量 (ppm)								
		雄				雌			
		0	150	800	4000	0	150	800	4000
検査例数		24	24	24	24	24	24	24	24
眼漏	9 <sup>a</sup>	0	0	0	↑5	1	0	1	0
	12	0	0	1	4	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01（申請者実施）

表中の数値は所見発生数

a：検査時期(月)

4000ppm 群の雄で 9 及び 12 ヶ月に眼漏が認められ、検体投与の影響であると判断した。

臓器重量；計画屠殺時（投与後 53 及び 78 週時）のにそれぞれ中間屠殺群及び最終屠殺群の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、子宮（及び頸部）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

臓器	検査時期	性別及び投与量 (ppm)						
		雄			雌			
		150	800	4000	150	800	4000	
最終体重	53 <sup>a</sup>			↓90				
	78		↓97	↓96			↓92	
肝臓	絶対重量	78	↑108	↑112	↑116		↑110	↑108
	対体重比	53	↑108	↑110	↑116		↑111	↑119
		78	↑110	↑116	↑122	↑108	↑109	↑117
	対脳重比	53					↑121	
		78	↑108	↑113	↑119		↑110	↑110
腎臓	絶対重量	78					↑105	
	対体重比	78				↑104		
	対脳重比	78					↑106	
脾臓	絶対重量	78	↑119				↑131	
	対体重比	78	↑121				↑131	↑122
	対脳重比	78	↑119				↑132	
心臓	対体重比	78						↑110
脳	絶対重量	78						↓98
	対体重比	78						↑105
副腎	絶対重量	78	↑126		↑123			
	対体重比	78	↑130		↑130			
	対脳重比	78	↑127		↑126			
子宮	絶対重量	53						↓59
	対体重比	78						↑134
卵巣	絶対重量	53				↓61		↓44
	対体重比	53						↓46
	対脳重比	53				↓62		↓46

ANOVA 及び Dunnett 検定あるいは Kruskal-Wallis 及び Dunn 検定: †‡ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01  
 表中の数値は変動の日安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの  
 a: 週 (53 週: 中間屠殺, 78 週: 最終屠殺)

4000ppm 群では、雄の中間及び最終屠殺時並びに雌の最終屠殺時の最終体重が統計学的に有意に減少した。

中間屠殺では、全投与群の雄及び 4000 と 800ppm 群の雌で平均肝臓重量体重比が対照群と比較して統計学的に有意に高かった。800ppm 群の雌では平均肝臓重量脳重比が対照群と比較して統計学的に有意に高かった。これらの変化は、対応する病理組織学的所見を伴うため投与に関連すると考えられた。卵巣及び子宮等、他にもいくつか統計学的に有意な臓器重量差が認められたが、これらの変化に用量関連性はなかったことから偶発的であり投与との関連はないと考



えられた。

最終屠殺では、4000 及び 800ppm 群の雌雄及び 150ppm 群の雄で肝臓の平均絶対重量及び平均相対重量（対体重比及び対脳重比）が対照群と比較して統計学的に有意に高かった。150ppm 群の雌では、平均肝臓重量体重比が統計学的に有意に高かった。これらの変化は投与に関連すると考えられた。その他の臓器重量の統計学的に有意な変動は、個体差の範囲内であることから偶発的であると判断した。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、中間屠殺及び最終屠殺時の全生存動物について剖検を行った。

中間屠殺群の途中死亡・切迫殺動物のうち、800ppm 群の雄の 1 匹に胆石が認められ、検体投与の影響を示すと考えられた。最終屠殺群の途中死亡・切迫殺動物では投与群の動物の数例に肝臓の腫大及び暗調化が観察され、対応する病理組織所見が見られたことから検体投与の影響と判断した。

各計画殺において、発生頻度が対照群と比較して統計学的に有意に増減した所見を次表に示す。

臓器及び所見		性及び用量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	150	800	4000	0	150	800	4000
中間屠殺									
検査動物数		10	7	5	9	9	10	10	8
肝臓	腫大*	0	0	0	0	0	(1)	0	(1)
胆のう	胆石*	1	(3)	(2)	(2)	0	(3)	(4)	(3)
子宮	壁肥厚*	-	-	-	-	7	6	5	↓2
最終屠殺									
検査動物数		41	25	36	31	46	40	41	42
肝臓	腫大*	0	0	↑4	↑4	3	(8)	↑12	↑17
	暗調化*	0	(1)	(2)	↑4	0	0	(2)	(2)
	腫瘍/結節*	0	↑4	0	0	0	2	2	0
	小葉像明瞭*	1	1	2	↑5	0	0	0	2
胆のう	胆石	3	↑13	↑21	↑14	2	↑19	↑31	↑25
腎臓	形態異常*	0	3	1	↑4	0	0	0	0
	退色*	0	2	3	5	0	0	0	0
	白色点*	8	8	↓0	4	0	0	0	0
卵巣	のう胞*	-	-	-	-	9	8	9	↓2
子宮	腔拡張*	-	-	-	-	6	1	7	↑19

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(つづき)

臓器及び所見		性及び用量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	150	800	4000	0	150	800	4000
子宮	壁肥厚*	-	-	-	-	27	↑32	24	↓13
脾臓	腫大*	0	2	↑5	3	15	16	↑24	↑23
下垂体	赤色点*	1	0	0	0	7	↑16	9	9
	腫瘤/結節*	0	0	0	0	8	4	2	↓1

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

\*) 申請者による統計処理の結果による

表中の数値は所見発生数、かつこの数値に有意差はないが検体投与の影響と考えられるもの

中間屠殺では、4000ppm 及び 150ppm 群の雌で肝臓の腫大が、全投与群の雌雄で胆石が観察され、検体投与の影響と考えられた。

最終屠殺では、胆石の発生頻度が全投与群で対照群と比較して統計学的に有意に増加した。この変化は投与に関連すると考えられた。また、肝臓の腫大の発生頻度が 4000 及び 800 ppm 群の雄及び全投与群の雌で対照群と比較して増加し、この変化には用量関連性が認められた。さらに肝臓の暗調化が全投与群の雄並びに 4000 及び 800 ppm 群の雌で認められた。これらの変化は病理組織学的検査における小葉中心性肝細胞肥大と対応することが多く、検体投与に関連すると考えられた。

4000ppm 群の雄における肝臓の小葉像明瞭並びに腎臓の形態異常及び退色、4000ppm 群の雌及び 800ppm 群の雌雄における脾臓の腫大、4000ppm 群の雌における子宮角の拡張の発生頻度が対照群と比較して統計学的に有意に増加したが、これらの剖検所見は、対応すると考えられる病理組織学的所見が観察されなかったことから、投与には関連しないものであると考えられた。

その他の剖検所見は全て偶発性であり、投与との関連はないと考えられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、卵巣、大動脈、脾臓、関節面（大腿脛骨の関節）、下垂体、骨（胸骨）、前立腺、骨髓（胸骨）、坐骨神経、脳、精囊（凝固腺含む）、精巣上体、骨格筋、食道、皮膚、眼窩外涙腺（涙腺）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、眼及び視神経、脾臓、胆嚢、胃、ハーダー腺、顎下腺（唾液腺）、心臓、精巣、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、胸腺、腎臓、甲状腺（上皮小体を含む）、喉頭/咽頭、舌、肝臓、気管、肺（気管支含む）、膀胱、リンパ腺（顎下、腸間膜）、子宮（頸部含む）、乳腺、膣、鼻（鼻腔）

〔非腫瘍性病変〕

対照群に比較して発生頻度に統計学的に有意な増減がみとめられた非腫瘍性病

変を表1に示す。

53週時に中間屠殺した動物では肝臓及び胆嚢に検体投与に関連する影響が認められた。

肝臓では4000及び800ppm群の雌雄並びに150ppm群の雄で小葉中心性の肝細胞肥大が認められた。この所見は、剖検時の肝臓重量の高値及び肝臓腫大を伴った。4000ppm群の雌では、びまん性肝細胞空胞化の発生頻度の増加が、主に門脈周囲の肝細胞空胞化の発生頻度の減少とともに認められた。この所見は、小葉中心性の肝細胞肥大の発生と関連する変化と判断された。

胆嚢では全投与群の雌雄で胆石の発生頻度の増加が認められた。

その他の病理組織所見は偶発性であり投与に関連しないと考えられた。

最終屠殺群における計画殺動物及び途中死亡・切迫殺動物では、肝臓、胆嚢及び腎臓に変化が認められた。

全動物では、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が全投与群の雌雄で統計学的に有意に増加し、用量との関連性が認められた。肝細胞の単細胞壊死の発生頻度の有意な増加が4000ppm群の雌雄及び800ppm群の雌で、びまん性の肝細胞空胞化の統計学的に有意な減少が、4000及び800ppm群の雄で認められた。4000ppm群の雌では、びまん性の肝細胞空胞化の発生頻度の増加が、主に門脈周囲における肝細胞空胞化の発生頻度の減少とともに認められた。これらの変化は全て、用量に関連して発生頻度が増加した肝細胞肥大に関連するものであると判断された。

胆嚢については、全投与群の雌雄で胆石の発生頻度が対照群と比較して統計学的に有意に増加した。また、全投与群の雌で細胞質の好酸性変性が認められ、次表に示すように対照群と比較して発生頻度の統計学的に有意な増加及び程度の増強が認められた。

胆嚢における細胞質の好酸性変性(限局性/多発性)(最終屠殺群全動物)								
性	雄				雌			
投与量(ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
検査例数	49	48	47	49	46	49	48	50
総数	24	28	27	27	13	↑30	↑31	↑34
軽微	16	13	11	11	11	11	13	20
軽度	7	14	14	13	2	18	15	11
中等度	1	1	2	3	0	1	3	3

Fisherの直接確率検定法及びLogistic regression法: ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

腎臓では、片側性あるいは両側性の腎集合管過形成、腎盂上皮細胞過形成及び乳頭部壊死の発生頻度に全投与群の雄で統計学的に有意な増加ないし増加傾向が見られた。下表に示すように片側及び両側の発生頻度を合算するとすべての投与群で統計学的に有意な増加が見られた。これらの所見は投与に関連すると

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

考えられた。

腎臓における投与に関連すると考えられる所見の両側及び片側を合算した発生頻度 (最終屠殺群全動物)								
性	雄				雌			
投与量(ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
検査例数	50	50	49	50	50	49	50	50
腎集合管過形成	0	↑9	↑11	↑19	0	1	0	0
腎盂上皮細胞過形成	0	↑5	↑10	↑9	0	0	0	0
乳頭部壊死	0	↑6	↑11	↑14	0	0	0	0

Fisherの直接確率検定法及びLogistic regression法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01 (総数のみ実施)

4000 ppm 群の雄では、上皮小体のアミロイド沈着の発生頻度が統計学的に有意に増加したが、他の臓器(肝臓、腎臓、肺、甲状腺、副腎、心臓、脾臓、胃、盲腸、腸間膜リンパ節、空腸、回腸、結腸)におけるアミロイド沈着の発生頻度は対照群と投与群で同等であったことから、上皮小体のみでのアミロイド沈着の発生頻度の統計学的に有意な増加は偶発性であり投与との関連はないと考えた。4000 ppm 群の雌では、腎臓の限局性/多発性の間質単核細胞浸潤の発生頻度が統計学的に有意に増加したが、この所見は、腎臓に他の関連する病理組織学的変化を伴わなかったことから毒性学的意義はないと考えた。さらにこれらの雌では乳腺の乳汁分泌/導管拡張の発生頻度が統計学的に有意に増加した。この所見は、乳腺過形成あるいは腫瘍の発生頻度の増加を伴わなかったこと、関連する所見が下垂体に観察されなかったこと、さらに発生頻度が背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義はないと考えられた。全投与群の雄で脊髄の、4000ppm 群の雄で関節面の限局性/多発性骨線維化病変の発生頻度が統計学的に有意に増加した。これらの発生頻度は背景データの範囲からわずかに外れていたが、発生頻度及び程度は低く、病変の分布がびまん性というよりむしろ限局性/多発性であったこと、また胸骨に骨線維化病変の発生頻度の増加が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化であると考えた。

#### 〔腫瘍性病変〕

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

腫瘍の早期発現及び腫瘍の発現率増加に関して、投与に関連した影響は認められなかった。

投与動物にみられた腫瘍は、環境管理条件下にあるこの系及び週齢のマウスに通常みられるものであり、その発生率は予想された範囲内にあり検体投与との関連性を示すものではなかった。

以上の結果から、検体のマウスに対する発がん性試験における影響として、すべての投与群の雌雄で肝臓重量の増加並びに胆石、肝臓の暗調化ないし腫大及び小葉中心性肝細胞

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

肥大、腎臓の集合管過形成、腎盂上皮過形成及び乳頭部壊死の発生頻度の増加が認められたため、無毒性量（NOAEL）を確定することはできなかった。800 ppm 以上の投与群では肝臓の肝細胞単細胞壊死の発生頻度が増加（800 ppm 群は雌のみ）し、びまん性肝細胞空胞化の発生頻度が減少した（雄のみ）。4000 ppm 群では、雌雄で一般状態の変化（雌雄の黄色尿、雄の眼漏、雌の直腸脱出）、体重増加抑制（最終体重も減少）、赤血球関連項目の減少、赤血球恒数の一部の増加（雌のみ）、白血球百分比の変化（雌のみ）が観察された。さらに雌では肝臓のびまん性肝細胞空胞化の発生頻度の増加が門脈周囲肝細胞空胞化の発生頻度の低下を伴って認められた。

なお、催腫瘍性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオクロップサイエンス株式会社にある。

表 1. 非腫瘍性病変

中間屠殺群計画殺動物

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
肝臓	所見\検査動物数	10	7	5	9	9	10	10	8
	小葉中心性肝細胞肥大	0	3	↑3	↑9	0	0	↑5	↑7
	びまん性肝細胞空胞化	10	7	5	8	2	1	2	5
	肝細胞空胞化 (主に門脈周囲)	0	0	0	0	7	8	8	1
胆のう	所見\検査動物数	8	6	5	7	8	9	9	7
	胆石	1	2	1	2	0	1	2	1
	胆石(組織所見+剖検所見)	1	4	3	2	0	3	↑5	3

Fisher の直接確率検定法 : ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

最終屠殺群途中死亡・切迫殺動物

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
肝臓	所見\検査動物数	8	25	13	19	4	9	9	8
	小葉中心性肝細胞肥大	0	3	↑8	↑17	0	1	3	↑8
胆のう	所見\検査動物数	8	23	11	18	2	9	8	8
	胆石	0	↑11	5	↑8	0	2	3	5
副腎	所見\検査動物数	9	24	13	19	4	10	9	8
	限局性/多発性被膜下細胞過形成	1	↑17	5	8	4	10	9	8
下垂体	所見\検査動物数	8	22	13	15	4	9	9	8
	限局性/多発性前葉過形成	0	0	0	1	4	↓3	5	↓1
膵臓	所見\検査動物数	8	22	13	19	4	9	9	8
	限局性/多発性外分泌細胞空胞化	3	↓1	2	↓0	0	0	0	0
関節面	所見\検査動物数	9	24	14	19	4	10	8	8
	骨髓脂肪浸潤	1	4	0	1	4	5	↓2	3

Fisher の直接確率検定法 (申請者実施) : ↑↓ 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全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

最終屠殺群計画殺動物

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
肝臓	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	40	41	42
	小葉中心性肝細胞肥大*	0	▲9	▲32	▲31	0	▲20	▲37	▲41
	限局性/多発性肝細胞単細胞壊死*	0	0	0	3	0	0	▲6	▲25
	びまん性肝細胞空胞化*	25	11	▼10	▼10	12	15	15	▲35
	主に小葉周辺性の肝細胞空胞化*	1	1	0	1	33	24	22	▼3
	限局性/多発性間質単核細胞浸潤*	29	15	28	↑28	37	30	31	38
	限局性/多発性間質混合細胞浸潤*	11	3	↓3	6	13	10	8	13
	限局性/多発性肝細胞壊死巣*	1	▲6	▲10	4	9	8	5	10
胆のう	所見\検査動物数	41	25	36	31	44	40	40	42
	胆石*	3	▲10	▲19	▲10	0	▲24	▲30	▲30
	限局性/多発性細胞質の好酸性変性*	21	↑20	24	20	12	▲26	▲27	▲30
	限局性/多発性粘膜下混合細胞浸潤*	15	15	↑22	↑19	27	27	31	25
腎臓	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	40	41	42
	片側性集合管過形成*	0	↑4	3	↑4	0	1	0	0
	両側性集合管過形成*	0	3	↑4	↑6	0	0	0	0
	限局性/多発性片側性腎盂上皮細胞過形成*	0	3	↑5	↑5	0	0	0	0
	限局性/多発性片側性乳頭部壊死*	0	2	↑5	↑4	0	0	0	0
	両側性皮質好塩基性尿細管*	37	22	33	30	34	↑37	33	24
	片側性皮質好塩基性尿細管*	4	2	2	1	11	↓3	6	12
	限局性/多発性好酸性尿円柱*	27	20	27	↑27	44	38	39	41
のう胞*	1	4	2	1	12	10	16	↑20	
膀胱	所見\検査動物数	41	24	36	31	44	39	41	42
	限局性/多発性粘膜下单核細胞浸潤	13	7	12	↑17	36	35	38	37
肺	所見\検査動物数	41	25	36	31	45	40	41	42
	限局性/多発性アミロイド沈着*	0	↑4	0	1	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	41	25	35	31	45	39	41	42
	限局性/多発性間質単核細胞浸潤*	3	3	1	1	11	17	↑19	8
	限局性/多発性間質混合細胞浸潤*	0	0	0	0	0	1	2	↑5

Fisher の直接確率検定法 : ↑↓ P ≤ 0.05、▲▼ P ≤ 0.01、\*) 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

最終屠殺群計画殺動物 (続き)

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
上皮	所見\検査動物数	31	20	30	24	40	35	35	39
小体	限局性/多発性アミロイド沈着	15	14	15	▲22	1	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	40	41	42
	限局性/多発性セロイド変性*	40	▼18	▼28	▼23	46	40	40	41
下垂体	所見\検査動物数	40	25	34	30	45	38	40	41
	限局性/多発性前葉過形成*	2	0	1	0	30	30	↑34	27
	限局性/多発性中間部過形成*	0	0	0	0	0	↑4	↑5	0
心臓	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	40	41	42
	限局性/多発性乳頭筋鈣質沈着*	6	5	6	1	7	4	7	↓1
脾臓	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	40	41	42
	びまん性骨髄球過形成*	1	2	3	0	0	2	↑4	1
	びまん性赤芽球系髓外造血亢進*	11	9	↑18	14	44	36	36	36
	限局性/多発性ヘミテリノ色素増加*	29	16	24	20	45	39	37	▼36
胸腺	所見\検査動物数	39	25	35	31	45	38	40	41
	異所性上皮小体*	0	2	▲6	0	4	2	4	0
顎下腺	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	39	41	42
	限局性/多発性小葉萎縮*	1	0	1	0	1	2	↑7	1
胃	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	40	41	42
	限局性/多発性アミロイド沈着*	31	↓12	▼15	24	3	3	3	1
膵臓	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	40	41	42
	限局性/多発性間質単核細胞浸潤*	18	↓4	12	↓5	28	22	28	25
空腸	所見\検査動物数	41	24	36	31	46	40	41	42
	限局性/多発性アミロイド沈着*	28	13	↓16	18	0	0	0	0
乳腺	所見\検査動物数	1	0	0	2	40	38	38	38
	限局性/多発性乳汁分泌/導管拡張*	0	-	-	0	0	1	0	↑6
舌	所見\検査動物数	41	25	36	31	45	40	41	42
	限局性/多発性動脈炎/動脈周囲炎*	1	0	0	3	0	↑4	0	0
眼球	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	40	41	42
	限局性/多発性角膜炎*	2	3	1	1	5	6	3	↓0
	片側性眼窩周囲炎*	14	↑16	15	14	12	14	10	10

Fisher の直接確率検定法 : †‡ P ≤ 0.05、▲▼ P ≤ 0.01、\*) 申請者実施



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

最終屠殺群計画殺動物（続き）

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
脳	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	40	41	42
	限局性/多発性髄膜単核細胞浸潤*	1	0	1	0	2	6	▲11	3
	限局性/多発性髄膜鉍質沈着*	2	2	↑9	1	3	2	4	4
	限局性/多発性視床鉍質沈着*	10	8	▲21	9	23	15	↓11	↓10
脊髓	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	40	41	41
	限局性/多発性椎骨骨線維化病変	2	5	5	↑7	30	↓18	25	↓14
	限局性/多発性椎骨軟骨粘液変性*	6	2	↓0	↓0	5	6	1	2
胸骨	所見\検査動物数	41	25	36	31	46	40	41	42
	限局性/多発性骨線維化病変*	3	3	2	3	32	32	27	↑19
精巢 上体	所見\検査動物数	41	25	36	31	0	0	0	0
	限局性/多発性間質単核細胞浸潤*	29	↓10	↓13	27	-	-	-	-
前立 腺	所見\検査動物数	41	24	34	31	0	0	0	0
	限局性/多発性動脈炎/動脈周囲炎*	1	0	1	↑6	-	-	-	-
精囊	所見\検査動物数	41	25	36	31	0	0	0	0
	限局性/多発性動脈炎/動脈周囲炎*	1	2	↑7	3	-	-	-	-
卵巢	所見\検査動物数	0	0	0	0	46	39	41	42
	限局性/多発性腺管過形成*	-	-	-	-	9	4	5	↓2

Fisher の直接確率検定法： †‡ P≤0.05、▲◆ P≤0.01、\*) 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエクロップサイエンス株式会社にある。

最終屠殺群全動物

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
肝臓	所見\検査動物数	49	50	49	50	50	49	50	50
	小葉中心性肝細胞肥大	0	↑12	↑40	↑48	0	↑21	↑40	↑49
	限局性/多発性肝細胞単細胞壊死	0	0	0	↑6	0	0	↑6	↑25
	びまん性肝細胞空胞化	25	12	↓12	↓12	13	15	15	↑36
	主に小葉周辺性の肝細胞空胞化	1	2	1	1	34	25	↓22	↓3
	限局性/多発性肝細胞壊死巣	2	7	↑10	6	10	8	9	10
胆のう	所見\検査動物数	49	48	47	49	46	49	48	50
	胆石	3	↑21	↑24	↑18	0	↑26	↑33	↑35
	限局性/多発性細胞質の好酸性変性	24	28	27	27	13	↑30	↑31	↑34
	限局性/多発性粘膜下混合細胞浸潤*	17	21	↑26	22	28	31	32	27
腎臓	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
	片側性集合管過形成	0	↑4	3	↑7	0	1	0	0
	両側性集合管過形成	0	↑5	↑8	↑12	0	0	0	0
	片側/両側性集合管過形成	0	↑9	↑11	↑19	0	1	0	0
	限局性/多発性片側性腎盂上皮細胞過形成	0	4	↑7	↑6	0	0	0	0
	限局性/多発性片側性/両側性腎盂上皮細胞過形成	0	↑5	↑10	↑9	0	0	0	0
	限局性/多発性片側性乳頭部壊死	0	↑4	↑8	↑10	0	0	0	0
	限局性/多発性片側性/両側性乳頭部壊死	0	↑6	↑11	↑14	0	0	0	0
	限局性/多発性間質単核細胞浸潤	44	40	48	46	43	41	43	↑49
	限局性/多発性皮質上皮空胞化*	48	↓37	↓40	↓41	0	0	0	0
限局性/多発性粘膜下単核細胞浸潤*	49	45	↓42	↓43	44	46	42	45	
甲状腺	所見\検査動物数	50	49	49	50	49	49	50	50
	限局性/多発性濾胞上皮細胞過形成*	1	1	1	3	22	19	20	↓12
	限局性/多発性間質単核細胞浸潤*	3	3	1	1	11	17	↑20	8
上皮小体	所見\検査動物数	36	39	41	40	43	42	40	44
	限局性/多発性アミロイド沈着	16	20	22	↑29	1	0	0	0
副腎	所見\検査動物数	50	49	49	50	50	50	50	50
	限局性/多発性被膜下細胞過形成*	25	↑34	25	29	50	50	50	48
	限局性/多発性セロイド変性*	44	37	↓34	37	50	47	47	48
下垂体	所見\検査動物数	48	47	47	45	49	47	49	49
	限局性/多発性中間部過形成*	0	0	0	0	0	4	↑5	0

Fisher の直接確率検定法及び Logistic regression 法 : †‡ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

Fisher の直接確率検定法 : †‡ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01、\*) 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

最終屠殺群全動物（続き）

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
胸腺	所見\検査動物数	47	42	47	45	49	47	48	49
	異所性上皮小体*	0	2	↑7	0	4	2	4	0
顎下腺	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	49	50
	限局性/多発性小葉萎縮*	1	0	1	1	1	2	↑7	1
胃	所見\検査動物数	50	49	50	49	50	49	49	49
	限局性/多発性前胃びらん*	2	4	↑9	4	8	4	5	4
	限局性/多発性アミロイド沈着*	33	↓20	↓21	33	4	3	3	1
	限局性/多発性粘膜下混合細胞浸潤*	16	16	22	10	25	↓15	29	23
腸間膜リンパ節	所見\検査動物数	49	46	46	46	47	48	49	49
	褐色色素貪食マクロファージ*	6	↑13	12	9	20	24	17	16
脾臓	所見\検査動物数	49	47	49	50	50	49	50	50
	限局性/多発性間質単核細胞浸潤*	20	↓8	13	↓7	30	25	31	25
乳腺	所見\検査動物数	1	1	0	3	44	47	47	46
	限局性/多発性乳汁分泌/導管拡張	0	0	-	0	0	1	0	↑6
舌	所見\検査動物数	50	49	0	50	49	50	50	50
	限局性/多発性動脈炎/動脈周囲炎*	2	0	0	4	0	↑5	1	0
脳	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	限局性/多発性髄膜単核細胞浸潤*	2	0	1	0	2	6	↑12	4
	限局性/多発性髄膜鉍質沈着*	2	3	↑10	2	3	2	4	4
	限局性/多発性視床鉍質沈着*	11	11	↑24	14	23	16	↓11	↓11
脊髄	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	49
	限局性/多発性椎骨骨線維化病変	2	↑9	↑8	↑9	30	↓19	26	↓14
胸骨	所見\検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50
	限局性/多発性骨線維化病変*	3	6	3	5	33	32	27	↓19
胸骨骨髓	所見\検査動物数	50	49	50	50	50	50	50	50
	ヘモジデリン色素増加*	14	14	14	12	47	44	↓38	43
関節面	所見\検査動物数	50	48	50	49	50	50	49	50
	骨髓脂肪浸潤*	17	11	14	↑8	48	45	↓40	↓42
	限局性/多発性骨線維化病変	1	1	6	↑7	29	26	28	25
精巣上体	所見\検査動物数	50	50	50	50	0	0	0	0
	限局性/多発性間質単核細胞浸潤*	31	↓20	↓16	30	-	-	-	-

Fisher の直接確率検定法及び Logistic regression 法 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↓ P ≤ 0.01

Fisher の直接確率検定法 : ↑↓ P ≤ 0.05, ↑↓ P ≤ 0.01、\*) 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

最終屠殺群全動物（続き）

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
精のう	所見\検査動物数	50	50	49	50	0	0	0	0
	びまん性分泌物うっ滞*	46	↓38	41	44	-	-	-	-
	限局性/多発性動脈炎/動脈周囲炎*	1	2	↑7	3	-	-	-	-
卵巢	所見\検査動物数	0	0	0	0	50	48	50	50
	限局性/多発性腺管過形成*	-	-	-	-	9	5	5	↓2
	限局性/多発性間質単核細胞浸潤*	-	-	-	-	5	2	↓0	1

Fisher の直接確率検定法及び Logistic regression 法： ↑↓ P≤0.05、▲▼ P≤0.01

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P≤0.05、▲▼ P≤0.01、\*) 申請者実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変  
最終屠殺群全動物

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
肝臓	所見\検査動物数	49	50	49	50	50	49	50	50
	肝細胞腺腫 [B]	0	2	0	0	0	1	1	1
	血管腫 [B]	0	1	0	1	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	49	50	50
	血管腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0
肺	所見\検査動物数	50	49	49	50	49	50	50	50
	細気管支肺胞腺癌 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0
	細気管支肺胞腺腫 [B]	1	4	0	0	1	1	2	1
甲状腺	所見\検査動物数	50	49	49	50	49	49	50	50
	濾胞腺腫 [B]	1	0	1	0	1	2	1	1
	C細胞腺腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	48	47	47	45	49	47	49	49
	前葉腺腫 [B]	0	0	0	0	11	12	5	6
	中間部腺腫 [B]	0	0	0	0	0	1	0	0
脾臓	所見\検査動物数	49	47	49	50	50	49	50	50
	血管腫 [B]	0	0	0	0	0	1	0	0
胃	所見\検査動物数	50	49	50	49	50	49	49	49
	腺腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳頭腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1
十二指腸	所見\検査動物数	49	46	47	44	48	49	49	50
	腺腫 [B]	0	0	0	1	0	2	0	0
乳腺	所見\検査動物数	1	1	0	3	44	47	47	46
	線維腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1
ハート腺	所見\検査動物数	50	50	49	50	50	50	50	50
	腺腫 [M]	0	1	2	1	2	1	1	1
卵巣	所見\検査動物数					50	48	50	50
	のう胞状腺腫 [B]					0	1	1	0
子宮	所見\検査動物数					50	49	50	50
	腺腫様ポリープ [B]					0	1	0	0
	内膜ポリープ [B]					1	0	0	1

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定：有意差なし

Fisher の直接確率検定法（申請者実施）：有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

表 2. 腫瘍性病変  
最終屠殺群全動物 (続き)

臓器	性 別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
皮下組織	所見\検査動物数	2	3	1	4	2	2	2	5
	線維肉腫 [M]	1	2	0	3	2	2	2	4
	紡錘形細胞肉腫 (起源不明) [M]	0	0	1	0	0	0	0	0
造血器	所見\検査動物数	0	1	0	0	3	4	6	1
	組織球性肉腫 [M]	0	1	0	0	1	0	2	0
	悪性リンパ腫 [M]	0	0	0	0	2	3	4	1
	悪性肥満細胞腫 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0

[B]、悪性腫瘍；[M]、良性腫瘍

Logistic regression 法及び Cox & Tarone 検定： 有意差なし

Fisher の直接確率検定法 (申請者実施)： 有意差なし

〔腫瘍性病変の総括表〕

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	0	150	800	4000	0	150	800	4000
腫瘍総数	3	15	5	7	22	29	21	19
担腫瘍動物数	3	12	5	7	19	24	19	16
担腫瘍動物発生率(%)	6	24	10	14	38	48	38	32
良性腫瘍数	2	12	3	4	17	23	13	14
担良性腫瘍動物数	2	9	3	4	16	20	11	12
担良性腫瘍動物発生率(%)	4	18	6	8	32	40	22	24
悪性腫瘍数	1	5	2	3	17	48	87	11
担悪性腫瘍動物数	1	3	2	3	5	6	8	5
担悪性腫瘍動物発生率(%)	2	6	4	6	10	12	16	10
転移腫瘍数	0	2	0	0	12	42	79	6
担転移腫瘍動物数	0	1	0	0	3	4	6	1
担転移腫瘍動物発生率(%)	0	2	0	0	6	8	12	2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

イヌにおける1年間反復経口投与毒性試験

(資料 16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2007年

検体純度： %

供試動物：ビーグル犬

投与開始時週齢 雌雄とも7カ月齢

投与開始時体重 雄；8.3～10.4 kg、雌；8.5～10.5 kg

1群雌雄各4頭

投与期間：52週間（2005年6月20日～2006年6月27日）

投与方法：検体を0、1、4、20及び2000ppmの濃度で基礎飼料に混入し、52週間にわたって投与した。

投与量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；全動物について投与期間中、瀕死状態や死亡の有無の確認を1日2回、一般状態の観察を1日1回ケージサイドから行なった。また、詳細な状態の観察を投与開始前1回及び投与期間中毎週1回午後のほぼ一定の時間に実施した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオエレクトロップサイエンス株式会社にある。

所見	性及び用量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	1	4	20	2000	0	1	4	20	2000
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
眼球：白濁	0	0	1	1	2	0	0	0	1	0
軟便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
粘液便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
粘血便	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
指間腫脹	0	0	0	1	↑4	0	0	0	2	1

Fisher の直接確率検定法： ↑↓  $P \leq 0.05$ 、↑↓  $P \leq 0.01$

2000ppm 群雄 2 頭及び 20 ppm 群雌雄 1 頭ずつに眼球の白濁が観察され、検体投与の影響と考えられた。4 ppm 群の雄の 1 頭にも眼球の白濁が見られたが、病理組織学的検査の結果この動物の角膜には検体投与による特徴的な病変は観察されず、偶発性と考えられる軽度の角膜剥離が観察されたに過ぎなかったため、検体投与とは関連しない所見であったと考えられた。

2000 ppm 群の雌では、便の異常（軟便、粘液便及び粘血便）を示す動物が見られた。これらの動物の馴化期間中や対照群の動物では便の異常が見られなかったことから、この変化は検体投与に関連すると考えた。

2000 ppm 群の雄の全動物で前肢ないし後肢の指間腫脹が観察され、対照群におけるこの病変の発生がなかったことから、その発生頻度に統計学的有意差が見られた。指間腫脹は金網床の圧迫によるものであり、当該試験と同じ条件下で飼育したイヌでは処置の有無に関わらず無関係に認められる病変であること、及び試験実施施設における背景データでは、対照群 4 頭すべてに指間腫脹が認められた例もあることから、当該試験の 2000 ppm 群の雄における指間腫脹の発生頻度の増加は検体投与に関連しない偶発性の変化であると判断した。

いずれの用量群においても死亡は認められなかった。

体重変化；全動物について、投与開始 7 日前、投与開始時及び投与 1～13 週に毎週 1 回、16～52 週には 4 週間隔で給餌前の体重を測定し、さらに剖検前に最終体重を測定した。

以下に投与開始前及び 52 週の群平均体重から算出した投与期間を通じた各群の体重増加量の表を示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

用量群 (ppm)	雄		雌	
	平均体重	体重増加量	平均体重	体重増加量
0	10.0	0.6	10.4	0.9
1	10.3 (103)	0.9	10.0 (96)	0.7
4	9.9 (99)	0.4	10.1 (97)	0.8
20	9.9 (99)	0.5	10.2 (98)	0.9
2000	9.5 (95)	0.1	9.5 (91)	0.2

単位：kg

かっこ内の数値は対照群を 100 としたときの相対値

2000 ppm 群の 52 週時の平均体重は雄では対照群の 95%、雌では同じく 91%であった。また、投与期間を通じた体重増加量は雄では 0.1 kg、雌では 0.2 kg であり、それぞれの対照群の値（雄 0.6 kg、雌 0.9 kg）に比較して低い傾向にあったことから検体投与の影響により体重増加抑制がもたらされたと判断した。20 ppm 以下の投与群の雌雄の体重は、対照群とほぼ同程度であった。

摂餌量；馴化期間及び投与期間を通じて毎日、各動物の飼料残量を測定して各個体各日の摂餌量を算出した。投与期間中の最初 16 週間は毎週、その後は 4 週に 1 回の頻度で各動物の残餌量を毎日記録し、そのデータから摂餌量を算出した。

投与に関連すると考えられる摂餌量の変化はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量 (mg/kg/day) は以下のとおりであった。

用量(ppm)	雄	雌
1	0.0247	0.0255
4	0.102	0.102
20	0.515	0.514
2000	53.5	53.6

眼科学的検査；投与開始前並びに投与 13、26 及び 52 週時に検眼鏡を用い、全動物について以下の部位を観察した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底  
対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

所見		性及び用量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	1	4	20	2000	0	1	4	20	2000
検査例数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
角膜：白濁	13 <sup>a</sup>	0	0	0	1	2	0	0	0	1	1
	26	0	0	1	0	2	0	0	0	1	1
	52	0	0	1	1	2	0	0	0	1	0

Fisher の直接確率検定法： †‡ P≤0.05、◆‡ P≤0.01

<sup>a</sup>：検査時期 (週)

検体投与によると考えられる角膜白濁が 2000 ppm 群の雄の 2 頭で投与 13、26 及び 52 週に、雌の 1 頭で投与 13 及び 26 週に、20 ppm 群の雄の 1 頭で投与 13 及び 52 週に、雌の 2 頭にそれぞれ投与 13 及び 26 週並びに投与 52 週に観察された。

4 ppm 群の雄の 1 頭でも投与 26 週及び 52 週に角膜白濁が観察されたが、病理組織学的検査の結果、この動物の角膜には検体投与による特徴的な病変は観察されず、偶発性と考えられる軽度の角膜剥離が観察されたに過ぎなかったため、検体投与とは関連しない変化であったと考えた。

血液学的検査：投与開始前並びに投与 13、26 及び 52 週時に、一晚絶食させた全動物の橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、白血球数 (WBC)、血小板数 (PLT)、白血球百分比、網赤血球数 (Retics)、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) また、52 週間投与終了後の剖検時には胸骨骨髓を採取し骨髓有核細胞数を測定した。

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検査項目及び 検査時期		性及び用量 (ppm)							
		雄				雌			
		1	4	20	2000	1	4	20	2000
ヘマトクリット値	13*				↓92				↓89
	26				↓90				(90)
	52				(88)				(90)
血色素量	13				↓91				↓87
	26				↓88				↓87
	52				↓88				↓88
赤血球数	13				(110)				(114)
	26				(110)				↑118
	52				(109)				↑116
平均赤血球容積	13				↓84				↓78
	26				↓82				↓76
	52				↓81				↓78
平均赤血球血色素量	13				↓83				↓76
	26				↓81				(74)
	52				(81)				↓76
血小板数	13				↑162				↑143
	26				↑164				↑142
	52				↑158				(134)
活性化部分トロンボプラスチン時間	52				↑111				
白血球数 (WBC)	52				↑194				
白血球の分類									
好中球数	52				↑217				
単球数	52				↑242				
好酸球数	13								↑285
	52								↑293
好塩基球数	26								↓44

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値、かつこの数値は参考値

Dunnett の多重比較法： ↑↓ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

\*：検査時期（週）

2000 ppm 群の雌雄では、投与期間を通じて、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量の減少傾向と赤血球数及び血小板数の増加傾向がみとめられ、統計学的有意差の見られた検査時期が多かったこれらの変化は検体投与の影響と考えた。

2000 ppm 群の雄の 52 週に活性化部分トロンボプラスチン時間が有意に延長し

た。当研究所の背景データでは、雄の 52 週の活性化部分トロンボプラスチン時間は  $10.3 \pm 0.3$  秒 ( $N=16$ ) であり、当該試験における 2000 ppm 群の雄では  $10.7 \pm 0.3$  秒、対照群の雄では  $9.6 \pm 0.3$  秒であったことから、この活性化トロンボプラスチン時間の有意な延長は、同時期の対照群の値が短かったことによるものであり、意味のない変化であると判断した。2000 ppm 群の雄において 52 週に白血球数が有意に増加し、同時期の好中球数も有意に増加した。個体別に見ると、雄の 1 頭の白血球数及び好中球数が極端に高かった。この動物以外の 2000 ppm 群の雄では、投与開始前の値が対照群に比較して高く、投与期間を通じた変化量には対照群との間に大きな差はみとめられなかった。したがって、この白血球数及び好中球数の増加は、1 頭の値が極端に高かったことによるものであり、他の 3 頭の値に異常はなかったものと判断した。この 1 頭には、病理組織学的検査において骨髄に顆粒球系を主とする造血亢進が観察されており、その原因は臨床的にみとめられた指間腫脹と考えられることから、この白血球数及び好中球数の増加は検体投与とは無関係な変化と判断した。白血球百分比では、2000 ppm 群の雄の 52 週で単球数が、雌の 13 及び 52 週で好酸球数が有意に増加したが、白血球百分比におけるこれらの細胞の数は非常に少なく、実測値では対照群との間の差は非常にわずかであるため、この変化に毒性学的意義はないものと判断した。20 ppm 以下の投与群の雌雄では同時期の対照群の値や各群の投与開始前の値と比較して明らかに増減した血液学的検査項目はなかった。

血液生化学的検査；投与開始前並びに投与 13、26 及び 52 週に、血液学的検査用に採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、塩素、総コレステロール、トリグリセライド、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、グルコース、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目及び 検査時期		性及び用量 (ppm)							
		雄				雌			
		1	4	20	2000	1	4	20	2000
アルカリホスファターゼ	26 <sup>a</sup>				↑182				
	52				↑174				
クレアチニン	13			↓78	↓72			↓78	↓77
	26			↓76	↓67			↓80	↓80
	52				↓65				
尿素窒素	52			↓75	↓68				
総蛋白	52				↑122				
アルブミン	26		↑107						
グロブリン	52				↑144				
アルブミン/グロブリン比	52				↓66				
総ビリルビン	13								↓57
	52				↓55				↓53
カルシウム	52						↑105		↑106
塩素	52				↓98				

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値

Dunnett の多重比較法： ↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

<sup>a</sup>：検査時期（週）

2000 ppm 群の雄においてアルカリホスファターゼが増加した。当該試験では臓器重量に異常はみられなかったが、先に実施された 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 11）において 2000 ppm 群の雌雄で検体投与の影響と考えられる肝臓重量の増加がみとめられていることから、このアルカリホスファターゼの増加は肝臓に対する検体投与の影響を示唆する変化であると考えた。

2000 ppm 群の雄の 52 週で総蛋白が有意に増加した。同時にグロブリンの有意な増加及びアルブミン/グロブリン比の有意な減少がみられていることから、総蛋白の増加はグロブリンの増加によると考えられた。グロブリン値は総蛋白からアルブミンの測定値を引いた計算値であり、多くの蛋白を含んでいるが、主要な構成蛋白は免疫グロブリンであるとされている。2000 ppm 群の雄では、臨床的にすべての動物で指間腫脹が観察されていることから、この炎症性病変により免疫グロブリンの増加がもたらされた可能性が高いと考えられ、これらの蛋白関連項目の変動は検体投与とは関連しない偶発性のものであると判断した。血中電解質では、2000 ppm 群の雄の 52 週に塩素が減少し、雌の 52 週にカルシウムが増加した。カルシウムの増加は 20 ppm 群の雌の 52 週にもみとめられた。これらの電解質の対照群及び 2000 ppm 群の 52 週の平均値及び当研究所の同時

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

期の背景データを下表に示す。

	電解質	
	塩素 (雄52週)	カルシウム (雌52週)
背景データ	115.5±1.7 mg/dL	9.8±0.4 mEq/dL
検体		
0 ppm	117.0±1.3 mg/dL	9.4±0.2 mEq/dL
20 ppm	-	9.9±0.2 mEq/dL
2000 ppm	114.7±1.9 mg/dL	10.0±0.2 mEq/dL

背景データの個体数は16、表中の数字は平均値±SD。

-: 有意な増減なし。

背景データと比較して、当該試験の対照群の雄の塩素はやや高く、雌のカルシウムはやや低い値であった一方、各投与群の値はより背景データの平均値に近いものであった。したがって、投与群におけるこれらの電解質の有意な増減には意義はないと考えた。

20及び2000 ppm群の雌雄でクレアチニン、尿素窒素ないし総ビリルビンが有意に減少したが、これらの検査項目の減少に毒性学的意義はないものと判断した。その他の変動は、2000 ppm群ではみとめられない、用量との関連性のない偶発性のものであった。

尿検査：投与開始前並びに投与13、26及び52週に、新鮮尿または一晚（約24時間）の尿を採取し、以下の項目を検査した。

尿量、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣、比重、外観

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

所見		性及び用量 (ppm)									
		雄					雌				
		0	1	4	20	2000	0	1	4	20	2000
検査例数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
尿量	26 <sup>a</sup>	120			↑355						
ケトン体	13	0.0				(0.5)	0.0				(0.5)
	26	0.0				(0.3)	0.0				(1.0)
pH	13						8.4				↑7.5
潜血	52						0.0	↑0.8			

表中の数値はスコアの平均値（ただし、尿量は実測値 ml/day）

Dunnettの多重比較法：↑↓ P≤0.05、↑↓ P≤0.01

<sup>a</sup>: 検査時期（週）

かつこ内の数値は参考値

2000 ppm 群の雄 3 頭及び雌 2 頭並びに 20 ppm 群の雌雄各 2 頭がケトン体陽性を示す検査時期があった。対照群にはいずれの検査時期にもケトン体陽性を示す動物はみとめられなかったことから、これは検体投与による影響と判断した。対照群の各検査時期及び全群の投与開始前の尿 pH の値の幅は雄では 6.5 から 8.5、雌では 7.5 から 8.5 であった。雄ではいずれの投与群においてもこの範囲を逸脱する pH を示す動物はいなかったのに対し、雌では、2000 ppm 群の 3 頭及び 20 ppm 群の 2 頭でこの範囲を下回る pH を示す検査時期が見られ、2000 ppm 群の投与 13 週時には尿 pH の低下が対照群と比較して統計学的に有意なものとなった。

20 ppm 群の雄では投与 26 週に尿量が有意に増加したが、この変化は 52 週には観察されず、また、2000 ppm 群の雌雄ではいずれの検査時期にもみとめられなかったことから検体投与とは関連しない変化であると考えた。

4 及び 1 ppm 群の雌雄にはいずれの検査時期にも投与用量に関連した異常はみとめられなかった。

肉眼的病理検査；全動物について、ペントバルビタールの静脈内過剰投与下で放血により安楽死させ、剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

所見	性及び用量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	1	4	20	2000	0	1	4	20	2000
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
眼球：白濁	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率検定法： ↑↓ P<0.05、▲▼ P≤0.01

発生頻度が対照群に比較して有意に増減した所見はいずれの投与群にも観察されなかったが、検体投与に関連する変化として、2000 ppm 群の雄の 2 頭に眼球の白濁が観察された。

臓器重量；52 週間投与終了後に全動物について以下の臓器重量を測定した。

脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む、両側）、心臓、肝臓（胆汁を抜いた後の胆のうをともに秤量）、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、前立腺、卵巣（両側）、子宮

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は全国農業協同組合連合会、北興化学工業株式会社及びバイオクロップサイエンス株式会社にある。

臓器	性及び用量 (ppm)							
	雄				雌			
	1	4	20	2000	1	4	20	2000
腎臓	絶対重量			↑128				
	相対重量			↑136				
脾臓	相対重量						↑142	
精巣上体	相対重量			↓69	-	-	-	-
卵巣	絶対重量	-	-	-	-	↑193		
	相対重量	-	-	-	-	↑203		

表中の数値は対照群を 100 としたときの相対値、「-」は該当なし。

Dunnett の多重比較法： †‡ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01

2000 ppm 群の雄で腎臓の相対及び絶対重量が増加した。病理組織学的検査では腎臓に異常は観察されなかったものの、絶対相対ともに重量が増加したことからこの変化は検体投与の影響であると判断した。その他の臓器重量の有意な変動は用量と関連しない偶発性のものであった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、検鏡した。

脳 (大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髄 (頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経 (片側、筋肉に近い部分)、下垂体、胸腺、甲状腺 (両側)、上皮小体 (両側)、副腎 (両側)、脾臓 (中央部及び尾部)、骨及び骨髄 (胸骨及び片側大腿骨)、リンパ節 (頸部及び腸間膜)、心臓 (左室壁、右室壁及び弁膜部を含む心室中隔)、大動脈、咽頭、唾液腺 (下顎腺及び耳下腺)、食道、胃 (噴門部、胃底部及び幽門部)、肝臓 (外側左葉、外側右葉及び肝門部)、胆のう、膵臓、十二指腸、空腸、回腸 (パイエル氏板を含む)、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺 (主要気管支を含む右葉起始部、左後葉及び右後葉)、腎臓 (両側)、膀胱、精巣 (両側)、精巣上体 (両側)、前立腺、卵巣 (両側)、子宮 (角部、体部及び頸管部)、膾、眼球 (網膜及び視神経を含む、両側)、涙腺 (両側)、下腿三頭筋 (片側)、皮膚 (腰背部)、乳腺 (腹部)、肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

所見	性及び用量 (ppm)									
	雄					雌				
	0	1	4	20	2000	0	1	4	20	2000
検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
眼球：角膜上皮変性	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1

Fisher の直接確率検定法： †‡ P ≤ 0.05、↑↓ P ≤ 0.01



発生頻度が対照群に比較して有意に増減した所見はいずれの投与群にも観察されなかったが、検体投与に関連すると考えられる変化が眼球にみとめられた。2000 ppm 群の雄の 2 頭及び雌の 1 頭並びに 20 ppm 群の雄の 1 頭に眼球の角膜上皮細胞変性が観察された。この病変は、角膜上皮細胞の消失と基底部への大型で細胞質が淡明な細胞の出現を特徴とした。また、変性した角膜上皮細胞のごく一部の細胞質内に微細な空胞が観察された。検体が属するトリケトン系化合物は、哺乳類では肝臓のチロシン代謝経路の重要な酵素である 4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ (4-HPPDase) を阻害し血中チロシン濃度を上昇させることが報告されており、さらに、血中のチロシン濃度が上昇すると、それに伴い前眼房水のチロシン濃度の上昇がもたらされ、角膜のライソゾームにチロシン結晶が取り込まれることにより角膜病変が起こることが知られていることから、これらの眼球病変は検体投与の影響であると考えた。

4 ppm 群の雄の 1 頭では眼科学的検査及び肉眼所見で角膜白濁がみとめられたが、病理組織学的には角膜のごく表層に軽度のびらん/潰瘍が観察されたのみであり、20 ppm 群以上の投与群で観察された特徴的な組織像はみられなかった。したがって、この動物に見られた眼球病変は偶発性のものであり、検体投与とは関連しないと判断した。

以上の結果、検体をビーグル犬に対し 1 年間反復経口投与したところ、20 ppm 以上の投与群で眼球及び尿性状に対する影響が、2000 ppm 群で体重増加抑制と血液、肝臓及び腎臓に対する影響が示された。したがって、当該試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 4 ppm (雌雄とも 0.102 mg/kg/day) であると判断した。