

6. 亜急性毒性

(1) トラロメトリンのラットを用いた亜急性経口毒性試験

(資料 No. 原体-21)

試験機関：

報告書作成年：1980年[GLP 対応]

検体の純度：98.5%

供試動物： CD系ラット

1群雌雄各20匹(4週齢)、投与前臨床検査用として雌雄各20匹
体重；雄 77~92g、雌 67~87g

投与期間：13週間投与(1979年12月28日~1980年3月31日)

試験方法：検体0、1、6及び18 mg/kg/日を胃ゾンデにより1日1回強制経口投与した。検体はコーンオイルに溶解し、投与容量がどの群も4mL/kg/日となるように投与した。検体溶液は、毎週1回新しく調製し、投与量は各週の体重に基づいて計算した。対照群にはコーンオイルのみを投与した。

試験項目及び試験結果：

1. 死亡率；毎日2回観察した。投与終了時の死亡率(%)を以下に示す。

投与群 (mg/kg/日)	0	1	6	18
雄	0	0	0	75
雌	5	0	5	85

2. 一般症状；毎日2回観察記録し、詳細な観察は1週毎に記録した。

18mg/kg投与群において第1週目に大部分に頭部又は頸部に透明な黄色又は赤色物質の付着、活動性の低下、運動制御の低下がみられ、数匹に軟便の排泄、腹部又は肛門生殖器部に黄色物質の付着、呼吸困難が認められた。

第1週以後の生存ラットでは検体に起因すると考えられる症状はなかった。

3. 体重変化；個体別体重を1週間毎に記録した。

18mg/kg投与群は、統計学的有意差はなかったが、体重増加に軽度の抑制(雄-11%、雌-7%)がみられた。他の群は対照群と同等であった。

4. 摂餌量；1週間毎に記録した。18mg/kg投与群の第1週の摂餌量は軽度に減少(雄-11%、雌-5%)したが、他の週及び他の群の摂餌量は対照群と同等であった。

5. 血液学的検査；検査は、投与開始後6週目及び13週目に雌雄各群10匹ずつ(但し18mg/kgは全生存ラット)について実施した。さらに投与開始前に基礎データを得るために

雌雄各10匹を用いて検査した。血液は眼窩静脈叢より採血し下記の項目について測定した。

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

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

投与量(mg/kg)	1				6				18			
	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
項目 検査時期	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
赤血球数		↑107										
ヘモグロビン濃度		↑107		↑104					↓92	↑108		
ヘマトクリット値		↑109		↑105								
網状赤血球数					↓76							

↑↓ : P<0.05、 ↓↑ : P<0.01 (Dunnett検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

上記の表のごとく、各検査時期に種々の項目で対照群と投与群の間に統計学的に有意な差が散見されたが、その差はわずかなものであり、投与量との関連性はないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

6. 血液生化学的検査；検査は、投与開始後6週間及び13週間に雌雄各群10匹ずつ(但し18mg/kgは全生存ラット)について実施した。さらに投与開始前に基礎データを得るために雌雄各10匹を用いて検査した。血液は眼窩静脈叢より採血し下記の項目について測定した。投与前及び6週目の検査では検査日の前夜より飼料及び水の供給を止めた。13週目の検査時には飼料は与えなかったが水は与えた。

血糖、尿素窒素、総ビリルビン、クレアチニン、総コレステロール、乳酸脱水素酵素(LDH)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ(ALP)、総たんぱく、アルブミン、グロブリン、無機リン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素。

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

項目	投与量(mg/kg)		1				6				18			
	性別	検査時期	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
			6	13	6	13	6	13	6	13	6	13	6	13
AST			↓81											
LDH			↓63		↓51									
総コレステロール								↓75						↓64
アルブミン								↓94			↓92			↓89
グロブリン							↓86							
尿素窒素									↓85					↓78
クレアチニン					↑120			↓83	↑120					
血糖					↑111			↓87	↑90			↓88		
総ビリルビン			↓ 0.2/0.2								↓ 0.1/0.2			
K											↓85			
Cl											↑104		↑104	
Ca					↑105			↑106						
P											↓91			

↑↓ : P<0.05, ↓↑ : P<0.01 (Dunnett検定)。

総ビリルビンは実測値(投与群/対照群)で示す。

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。

上記のように統計学的に有意差が散見されたが、偶発的なもので検体の投与に起因すると思われる投与量に関連した変化はみられなかった。

なお、1mg/kg群の雌数匹にLDHの低下が認められたが、6及び18mg/kg群には同様の変化が認められないことからこの変化には用量関連性がなく、毒性学的に意味のない変化と考えられる。

7. 尿検査 ; 検査は投与開始後6週目及び13週目に雌雄各群10匹ずつ(但し18mg/kg投与群は全生存ラット)について一晚尿を採集し、以下の項目について測定した。

さらに投与開始前に基礎データを得るために雌雄各10匹を用いて検査した。投与前及び6週目の検査では、検査日の前夜より飼料及び水の供給を止めた。

13週目の検査では飼料は与えなかったが水は与えた。

尿素、pH、比重、色、外観、糖、蛋白、ケトン体、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、沈渣。

各検査時期の各群において、投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

8. 臓器重量 ; 投与期間終了時、全生存動物を屠殺剖検後、下記臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

肝臓、腎臓、心臓、精巣、卵巣、脳(脳幹を含む)。

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

投与量(mg/kg)		雄			雌		
項目	性別	1	6	18	1	6	18
最終体重				91			92
肝臓	実重量		↓88	↓81			
	対体重比		↓93		↓90		↑113

↑ ↓ : P<0.05、 ↓ ↑ : P<0.01 (Dunnett検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

18mg/kg群雌雄および6mg/kg群雄において肝臓に実重量ないし対体重比で有意な増減がみられた。しかしながら、18mg/kg群では実重量と対体重比の両方に統計学的な有意差が認められていないこと、また、6mg/kg群では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。

9. 剖検所見；途中死亡動物及び投与終了時の全生存動物について剖検を行った。

生存動物では、投与に起因する肉眼的変化は認められなかった。

途中死亡動物（主として18mg/kg群）では眼に角膜混濁、胃に泡沫性摂取物含有、脳にうっ血等が比較的高頻度で認められた。

10. 病理組織学的検査；対照群、6および18mg/kg群の全動物及び途中死亡動物について下記臓器及び組織を可能な限り採取し、10%中性緩衝ホルマリン中に固定しパラフィン包埋後、ヘマトキシリン-エオジン染色し、病理組織学的に検査した。

副腎、肺及び気管支、下垂体、胸腺、眼、気管、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、肝臓、脾臓、膀胱、精巣、卵巣、膵臓、脳、心臓、リンパ節、甲状腺と上皮小体、胸骨(骨髄)、脊髄(頸、胸、腰部)、唾液腺(顎下腺)、骨格筋(大腿)、腎臓、前立腺、子宮、末梢神経(坐骨神経)、脛骨と足底神経、及び肉眼的病変部。

さらに1 mg/kg群の全動物の心臓、肝臓及び腎臓と肉眼的病変部を病理組織学的に検査した。

以下に主要な病理組織学的所見を示す。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	1	6	18	0	1	6	18
肺	検査動物数	20	0	4	20(15)	20(1)	1	4(1)	20(17)
	気管支周囲/血管リンパ球浸潤	10	0	3	11(8)	15(1)	1	4(1)	10(8)
肝臓	検査動物数	20	20	20	20(15)	14(1)	20	20(1)	20(17)
	類洞うっ血	9	3	1	6(6)	8	2	2(1)	6(5)
	細胞質空胞化	9	2	0	1(1)	0	0	0	0
	門脈周囲性/類洞のリンパ球浸潤	3	4	1	4(4)	7	4	5(1)	3(3)
腎臓	検査動物数	20	20	20	20(15)	10(1)	20	20(1)	20(17)
	血管周囲/間質リンパ球浸潤	12	7	4	4(3)	8(1)	3	5(1)	5(4)
	腎症	6	0	1	2(1)	0	0	1	2(2)

()内はそのうちの死亡動物数

* : p<0.05 (Fisher 検定)

投与終了時に屠殺したラットでは、肺の気管支周囲/血管周囲のリンパ球浸潤、肝臓の細胞質空胞化、門脈周囲性/類洞のリンパ球浸潤や類洞うっ血、腎臓の血管周囲/間質のリンパ球浸潤、腎症がみられたが、いずれの変化も対照群にも認められており、発現頻度にも投与群と対照群の間に差もなく、自然発生的な変化と考えられる。

途中死亡動物(主として18mg/kg群)では、肺の気管支周囲/血管周囲のリンパ球浸潤およびうっ血、肝臓の門脈周囲性/類洞のリンパ球浸潤および類洞のうっ血等が比較的高頻度で認められたが、これらの変化も自然発生的な変化であり、投与による影響ではないと考えられる。

以上の結果、18mg/kg/日投与群において死亡、第1週目の一般症状、摂餌量の減少及び体重増加量の抑制が認められたことから、無毒性量は6mg/kg/日であると判断した。

(2) トラロメトリンのラットを用いた亜急性毒性試験

(資料 No. 原体-22)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体の純度：96%

試験動物：Sprague-Dawley系 CD-Crj SPFラット(30～37日齢)

体重：雄127～142g、雌104～127g、1群雌雄各17匹

投与期間：90日間(1983年4月19日～1983年7月22日)

試験方法：検体をコーン油に溶解し、0、2、6および16mg/kg/日を90日間胃ゾンデを用い、1日1回強制経口投与した。

検体は毎週1回、各群共に投与容量が10mL/kgとなるように調製し冷蔵保存した。

対照群(0mg/kg/日)にはコーン油のみを投与した。

用量設定の根拠：13週間経口投与(資料No. 原体-21、0、1、6および18mg/kg/日)と30日間経口投与(0、4、8および16mg/kg/日)による2本の予備試験の結果に基づいた。13週間経口投与では18mg/kg群で高い死亡率がみられたが6mg/kg群では検体の影響は認められなかった。また30日間経口投与では16mg/kg群の雄で体重増加抑制が観察されたが8mg/kg群では雌雄共に影響はみられなかった。これらの所見を基に上記のような用量設定を行なった。

試験項目および試験結果：

1. 死亡率；毎日2回観察した。

各群共に検体に起因したと考えられる死亡は認められなかった。投与過失による死亡(誤燕死)が対照、2、6および16mg/kg群の雄に各々1、1、1および4例、雌に1、2、0および1例にみられた。

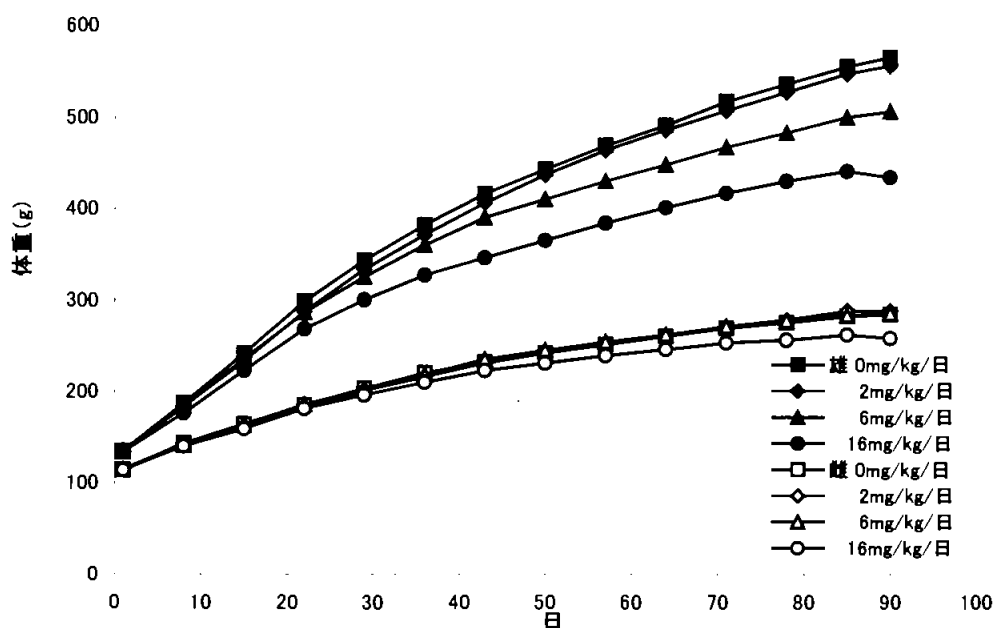
2. 一般症状；毎日2回観察した。

16mg/kg群雄の4～5例に、歩様踴躍、全身被毛の湿潤および口吻部周囲被毛の褐色汚染が認められたが、その出現率が低いこと、および一過性かつ軽度であることから、検体投与に起因するものではないと判断された。その他に認められた症状はいずれも低頻度あるいは用量に依存した頻度の増加がみられず、検体投与との関連性はないと考えられた。

3. 体重変化；毎週1回午前中に測定し記録した。

投与期間中の体重の推移を次図に示した。また、投与4、8および13週の平均体重(対照群に対する百分比)を次表に示した。

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。



時期	投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	2	6	16	2	6	16
4週		↓95	↓87			
8週		↘92	↓82			
13週		↓90	↓77			↓91

↓ : P<0.05、↘ : P<0.01、↓ : P<0.001 (Student t検定)
 表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

16mg/kg 群の雌雄および 6mg/kg 群の雄に有意な体重増加抑制が認められた。また雌に比べ雄で明らかな影響がみられた。[申請者追記]体重増加抑制は 16mg/kg 群雌雄では投与 8 日以降、6mg/kg 群雄では投与 29 日以降に認められた。

4. 摂餌量および食餌効率；毎週1回、24時間摂餌量を測定した。また、体重増加量から食餌効率を算出した。投与4、8および13週の摂餌量および飼料効率を次表に示した。

時期	投与量 (mg/kg/日)							
	雄				雌			
	0	2	6	16	0	2	6	16
摂餌量 (g/匹/日)								
4週	20	20	19	↓18	12	13	12	13
8週	17	17	16	16	11	13	12	12
13週	13	13	12	14	8	↑11	↑10	↑11
食餌効率 (%)								
4週	32.3	33.7	29.7	↓27.1	18.8	20.9	19.2	18.3
8週	21.4	22.0	↓16.4	↓16.5	11.6	12.8	9.9	9.4
13週	15.6	14.0	↓9.7	↓10.0	5.5	1.1	3.4	↓9.1

↓ ↑ : p<0.05、↘ : p<0.01、↓ : p<0.001 (Student t検定)

雄の16mg/kg群に最初の一ヶ月間摂餌量の減少がみられ、また食餌効率の減少傾向が雄6、16および雌16mg/kg群に認められた。雌の投与群で13週に認められた摂餌量の統計学的に有意な増加は対照群の値が少なかったため偶発的なものと考えられた。

5. 飲水量 ; 毎週1回、24時間の飲水量を測定した。
雌雄各投与群で飲水量の増加傾向がみられたが、用量に依存した変動でないことから、検体投与による影響ではないと判断した。
6. 眼検査 ; 投与開始時および終了時に全動物について肉眼および検眼鏡による角膜、水晶体および眼底検査を実施した。
各群共に検体に起因すると考えられる変化は認められなかった。
7. 血液学的検査; 検査は投与終了時16~17時間の絶食後全生存動物について実施した。採血は腹大動脈より行い下記項目について測定あるいは算出を行った。
赤血球数、白血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度(MCHC)。

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

項目	投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	2	6	16	2	6	16
ヘマトクリット値				↑102		
MCV			↓94			
MCHC			∧101			
血小板数			↓90			
網状赤血球数			↓73		∨69	∨69
白血球	分葉核球		↑128			
百分率	リンパ球		↓93			

↑↓: P<0.05、∧∨: P<0.01 (Student t検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

16mg/kg群雌雄および6mg/kg群雌に認められた網状赤血球数の減少は関連する他の項目に変化がみられないことから投与による影響とは考えられなかった。この他16mg/kg群雄に対照群と比較して統計学的に有意な差が散見されたが、これらの所見は片性では認められず、その変動も軽度であることから投与による影響とは考えられなかった。また、2mg/kg群雌に認められたヘマトクリット値の統計学的に有意な増加は用量に関連しておらず、また、軽微であることから

投与によるものとは考えられなかった。

8. 血液生化学的検査；検査は投与終了時16～17時間の絶食後全生存動物について実施した。

採血は腹大動脈より行い、下記項目について測定あるいは算出を行った。

血糖、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、総ビリルビン、クレアチニン、尿素窒素(BUN)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、乳酸脱水素酵素、カルシウム(Ca)、ナトリウム (Na)、カリウム、塩素(Cl)、A/G比。

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

項目	投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	2	6	16	2	6	16
アルブミン	↓97		↓95			↓93
A/G比	↓93		↓91			↓89
総コレステロール						
総ビリルビン			↑147		↓80	↓73
クレアチニン					↓93	
BUN			↓123			
AST			↑127			↑113
ALT			↑121			↑125
ALP				↓77		
Ca	↓97	↓97	↓94			↓98
Na			↓99			
Cl		↑103		↓98		↓97

↑↓：P<0.05、○：P<0.01、◆：P<0.001 (Student t検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

16mg/kg群の雌雄でASTおよびALTの有意な増加、アルブミンおよびA/G比、Caの有意な減少が認められた。病理組織学的検査では関連する異常所見はみられなかったが、同群では体重増加抑制がみられており、これに関連した変動と考えられた。その他の統計学的有意な変動については用量に関連した変動がみられない、変動の程度が軽度である、あるいは、雌雄で一貫した変化がみられないことから、検体投与には関連しないものと考えられた。

9. 尿検査；検査は投与終了時に全生存動物について新鮮尿を採取して実施した。下記に検査項目を示した。

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

対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

項目	投与量 (mg/kg/日)							
	雄				雌			
	0	2	6	16	0	2	6	16
尿量 (mL)	7	7	9	↑10	6	7	↑9	8

↑: P<0.01、↑↑: P<0.001 (Student t検定)

16mg/kg群の雄および6mg/kg群の雌の尿量が統計学的有意に増加したが、用量に関連した明らかな変動ではなく、上述の飲水量の増加傾向を反映したものと考えられ毒性影響とは捉えられなかった。その他の投与に起因する異常所見は認められなかった。

10. 臓器重量；試験終了時に全生存ラットにつき屠殺、剖検後、下記の各臓器の重量測定を実施し、また、体重比を算出した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、副腎、精巣、卵巢。

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

項目	投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	2	6	16	2	6	16
最終体重		↓89	↓76			↓90
脳	対体重比		↑113	↑131		↑111
肝臓	実重量			↓83		
	対体重比	↑106		↑109	↑109	↑111
脾臓	実重量			↓84		
下垂体	対体重比			↑130		
甲状腺	対体重比		↑113	↑123		
腎臓	実重量			↓91		
	対体重比	↑106	↑108	↑121		↑109
副腎	実重量			↑120	↑109	↑111
	対体重比	↑111	↑123	↑159		↑123
精巣	実重量			↓91	/	
	対体重比			↑121		
肺	対体重比			↑124		↑113
心臓	実重量			↓91		
	対体重比	↑108		↑120		

↑↓: P<0.05、↑↓↑↓: P<0.01 (Student t検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

副腎において、16mg/kg群雌雄の実重量および対体重比ともに有意に増加した。副腎の病理組織学的検査で異常がみられなかったことから、体重増加抑制に起

因したストレスによるものかもしれない。6mg/kg群雄で認められた対体重比の増加は、体重増加抑制によるもので毒性学的に意味のある変化とは考えられなかった。また、6mg/kg群雌および2mg/kg群雄に認められた実重量または対体重比の増加は、実重量と対体重比の両方に統計学的な有意差が認められていないことから、検体の影響とはみなさなかった。この考えは病理組織学的変化を示さなかったことから支持できるものと考えられた。

この他、主に16mg/kg群の雄で諸臓器の実重量の減少と対体重比の増加、6mg/kg群の雄および16mg/kg群の雌でいくつかの臓器の対体重比の増加が統計学的に有意に観察された。病理組織学的検査において特記すべき異常所見がみられなかったことから、いずれも各群の体重増加抑制に伴うものと考えられた。

11. 肉眼的病理検査；試験途中で死亡した動物については死体発見後速やかに、また生存動物については投与終了時に検査した。

投与終了時の生存動物では検体投与に関連したと思われる肉眼的異常所見は認められなかった。

投与過失による死亡動物では、全身被毛褐色汚染、口吻部被毛湿潤、四肢チアノーゼ、肝臓、腎、脾および肺にてうっ血や出血、退縮不全等が認められた。

12. 病理組織学的検査；試験途中で死亡した動物については死体発見後速やかに、また生存動物については投与終了時に検査した。下記臓器を採取し、10%ホルマリン中に固定しパラフィン包埋後、ヘマトキシリン-エオジン染色し観察した。

肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、下垂体、甲状腺、胸腺、副腎、精巣、卵巣、気管、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、膵臓、膀胱、腸間膜リンパ節、精巣上部、前立腺、子宮、子宮頸管、精囊、頭部皮膚、脊髄、坐骨神経、右大腿骨および骨髄、骨格筋、胸大動脈、横隔膜、眼球

試験途中で死亡したラットはいずれも投与過失によるもので、結果として主な所見は肺に認められ、出血、間質の水腫および肺胞腔水腫が対照群を含む各群に散見された。また肝臓、腎臓、肺、脳および副腎のうっ血が各個体に散見された。

投与終了時生存ラットにおいてみられた主要所見を次表に示した。

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。

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)	0	2	6	16	0	2	6	16
検査動物数	16	16	16	13	16	15	17	16
所見								
肝臓：								
リンパ球・組織球集簇巣	1	1	4	1	4	4	7	4
心臓：								
リンパ球・組織球集簇巣	6	6	6	1	0	1	1	0
肺：								
動脈中膜/石灰沈着	1	1	4	2	0	0	1	0
泡沫細胞集簇巣	0	2	2	2	0	0	0	1
下垂体：								
のう胞	0	2	2	2	0	1	0	1
甲状腺：								
類表皮のう胞	1	5	5	2	6	7	7	4
前立腺：								
限局性リンパ球集簇巣	4	9	3	2				

(Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

肝臓および心臓のリンパ球・組織球集簇巣、肺の動脈中膜の石灰沈着、甲状腺の類表皮嚢胞や前立腺のリンパ球集簇が対照群を含む各群に散見されたが出現頻度に用量との関連はみられなかった。

以上、病理組織学的検査において検体投与に関連した各組織の異常所見は観察されなかった。

以上の結果、16mg/kg/日で雌雄共に体重増加抑制、ASTおよびALTの増加、アルブミンおよびA/G、Caの減少、副腎実重量および対体重比の増加が認められた。また6mg/kg/日の雄でも体重増加抑制が観察された。しかし、病理検査では各臓器、組織に投与の影響は認められなかった。これらの結果から本試験における無毒性量は雌雄で2mg/kg/日であると判断した。

[申請者追記] 雌の6mg/kg群では投与による影響が認められていないことから、無毒性量は雄で2mg/kg/日、雌で6mg/kg/日であると判断した。

(3) トラロメトリンのマウスを用いた亜急性毒性試験 (用量設定試験)

(資料 No. 原体-23)

試験機関：

報告書作成年：1980年[GLP 対応]

検体の純度：98.5%

供試動物： CD-1 マウス(6週齢)、1群 雌雄各10匹

体重： 雄 26~32g、雌 20~28g

投与期間： 8週間投与 (1980年5月27日~7月22日)

試験方法： 検体をコーンオイルに溶解し、0、5、10、15、20及び30mg/kgを毎日強制経口投与した。対照群にはコーンオイルのみを10mL/kg投与した。検体溶液は毎週新しく調製した。

試験項目及び結果：

1. 一般症状と死亡率；一般症状と生死を毎日観察し、週1回詳細な一般症状を観察した。
 死亡数及び検体投与による症状の発生状況を以下に示す。死亡は、15mg/kg群以上でそのほとんどが投与後1週目に見られた。
 一般症状では、10mg/kg以上に身体の黄色汚染、流涎がみられ、15mg/kg以上で間代性痙攣および不安定な歩行が観察された。[申請者追記]

投与量(mg/kg/日)		0		5		10		15		20		30	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
死亡 及 び 症 状	死亡数	0	0	0	0	0	0	3	1	10	4	10	10
	身体の黄色汚染	2	0	2	0	6	3	10	10	9	7	7	5
	流涎	0	0	0	0	2	1	10	8	9	9	5	4
	間代性痙攣	0	0	0	0	0	0	5	0	9	8	10	9
	不安定な歩行	0	0	0	0	1	0	9	7	7	9	0	0

2. 体重の変化；個体別に毎週1回測定した。
 平均体重では、全例が死亡した30mg/kg群雌雄および20mg/kg群雄を除いて、投与群と対照群との間に有意な差はなかった。
3. 摂餌量；個体別に毎週1回測定した。
 全例が死亡した30mg/kg群雌雄および20mg/kg群雄を除いて、雌では投与群と対照群はほぼ同等であったが、雄では投与群に軽度の減少が認められた。
4. 肉眼的病理検査；死亡例及び試験終了時の全生存動物について検査した。

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

死亡例及び生存屠殺例ともに検体投与による変化は認められなかった。

以上の結果、一般症状として 30、20 及び 15mg/kg/日群では不安定な歩行、痙攣および流涎が認められた。また 15mg/kg/日群以上で死亡がみられた。したがって、慢性毒性試験の投与量は 0、0.75、3.0 及び 10.0mg/kg/日と決定した。

(4) トラロメトリンのイヌを用いた亜急性経口毒性試験

(資料 No. 原体-24)

試験機関：

報告書作成年：1978年

検体の純度：96%

供試動物：純血種ビーグル犬(22～23週齢)

試験開始時体重：雄 6400～10800g、雌 5200～8700g

1群 雌雄各5匹 (うち各群雌雄各2匹を回復群とした)

投与期間：13週間の投与(1977年6月2日～1977年8月31日)+6週間の回復期間(1977年9月1日～1977年10月12日)

試験方法：検体を溶媒ポリエチレングリコール(PEG)に溶解した液をゼラチンカプセルに入れて、0、0.1、1.0、10.0mg/kg/日(投与容量0.2ml/kg/日)を1日1回、週7日、13週間強制経口投与した。その後各群雌雄2匹ずつについては検体を投与せず、6週間観察した。各濃度の溶液は週2回調製した。投与量は週1回の体重測定結果に基づいて算出した。

なお、対照群にはPEGのみを入れたゼラチンカプセルを強制経口投与した。

飼料は標準飼料を400g/日、牛乳を200ml/日与え、水は自由摂取とした。

試験項目及び結果：

1. 死亡率；試験全期間中死亡例はなかった。

2. 一般症状；毎日、定期的に全個体を観察した。

10mg/kg投与群において、投与後10時間にわたって、振戦、異常歩行および運動失調が、主として投与開始から約3週間にみられ、そのうち雌1匹は起立不能となり特に症状が激しかった。いずれの動物も翌日の投与前には正常にもどっていた。

[申請者追記]

対照群も含めて全群に全投与期間にわたって水様便の排泄がみられ、その頻度の増加は用量に関連していた。[申請者追記]

投与前半(2～5週目)に1mg/kg投与群の雄1匹、10mg/kg投与群の雄1匹、雌3匹にミルクの摂取拒否がみられた。

回復期間では検体投与による症状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。

嘔吐の認められた動物数

雄

投与量 (mg/kg/日)	週												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0													
0.1													
1	1					1			1				2
10	4	2		1			3	1	1	1	1	2	

雌

投与量 (mg/kg/日)	週												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0		1											
0.1			1		1								
1	1			1	1								1
10	5	2	2					1	1	1			2

空欄は所見が認められなかった。

水様便の認められた動物数(週当たりの所見の認められた日数が対照群より多かった動物数)

雄

投与量 (mg/kg/日)	週												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0.1		1											
1	1	2								1		1	
10		5	3	1	5	1	2	1	3	3	2	3	4

雌

投与量 (mg/kg/日)	週												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0.1		1	1										
1		1											
10	1	2	2				1	1	1				

空欄は各動物の所見の認められた日数が対照群と同等であったか、または所見が認められなかった。

ミルクの摂食拒否が認められた動物数

雄

投与量 (mg/kg/日)	週												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0													
0.1						1							
1			1	1	1		2				2	1	1
10	1		2	1	1								

雌

投与量 (mg/kg/日)	週												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
0						1	1						1
0.1													
1													1
10		3	3	3	3	1	3	1	1				1

空欄は所見が認められなかった。

3. 体重変化；個体別体重を投与前、投与期間を通じて週1回測定した。

10mg/kg投与群の雌2匹において投与初期に軽度の体重減少がみられ、同群の試験期間全体の体重増加量は対照群の86%であった。[申請者追記]投与1週間後の測定ではそれぞれ0.2kgと0.3kgの軽微な減少であった。

回復期間では対照群とほぼ同等であった。

4. 摂餌量；試験期間を通じて、毎日記録した。

10mg/kg投与群の雌4匹と0.1mg/kg投与群雌1匹に投与1週目に軽度の摂餌量の減少がみられたが、試験期間全体では対照群を上回り投与による変化とは考えられなかった。

回復期間では対照群とほぼ同等であった。

5. 飲水量；投与開始前、投与期間中の1～4週、9～12週及び回復試験期間の1～6週に、毎日測定した。

投与期間および回復期間ともに検体投与の影響は認められなかった。

6. 検眼鏡検査；投与開始前、8週、13週および回復期間中に全動物について検査した。

投与期間および回復期間ともに検体投与による影響はみられなかった。

7. 神経学的検査；投与前、投与後2、4、6、8及び13週目と、回復試験期1週目に以下の検査を行った。

脳神経系：瞳孔、瞬膜及び角膜反射、咽頭反応等

脊髄反射：屈曲反射、交叉伸展反射、伸展反射、膝蓋腱の反射等

姿勢反応：緊張性頸反射、姿勢性伸筋突進反応、正向反射、踏み直り反応、跳び直り反応。

10mg/kg投与群において、2週目の検査で雄3匹、雌5匹に、4週目では雄3匹、雌4匹に膝蓋腱反射の亢進が認められ、投与による影響と考えられた。その後の検査では、対照群を含めた各群で少数例に認められたが、用量関連性もなく投与による影響とは考えられなかった。また、同群2週目の検査で振戦が雄3匹、雌3匹に認められたが、その後の検査では認められなかった。

8. 脳波検査；投与前、13週目に全動物について検査した。

投与による変化は認められなかった。

9. 血液学的検査；検査は投与前、投与7及び13週目及び回復期6週目に各個体について実施した。血液は下記の項目について測定した。血液採取前約16時間は絶食させた。

赤血球沈降速度、ヘマトクリット値、赤血球数（RBC）、血色素量（Hb）、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素濃度、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、血小板数、網状赤血球数。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別	雄											
	0.1				1				10			
投与量(mg/kg/日)												
検査時期(週)	投与前	7	13	回6	投与前	7	13	回6	投与前	7	13	回6
RBC									(93)		↓91	
Hb									(94)		↓91	
リンパ球数			↑156									

性別	雌											
	0.1				1				10			
投与量(mg/kg/日)												
検査時期(週)	投与前	7	13	回6	投与前	7	13	回6	投与前	7	13	回6
RBC									(96)		↓89	
MCV									(106)		↑108	

[申請者追記] 報告書では雌雄一緒に統計を実施していたので雌雄別に申請者が実施した。

↓↑：p<0.05 (Dunnett 多重比較)。回復群は2匹のため統計学的分析を実施しなかった。

()：統計学的有意差はないが参考として記載。

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。

10mg/kg群雌雄の13週目に赤血球数ないし血色素量の統計学的に有意な低下がみられ、その差は軽微であったが、投与による影響と考えた。

回復期間の5週間経過後では、赤血球および血色素量ともに対照群と比較してわずかに低下していたが、統計学的有意差もなく回復傾向がみられた。

この他み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。

10. 血液生化学的検査；検査は投与前、投与7及び13週目に各動物について、下記の項目の測定をした。血液採取前約16時間は絶食させた。

尿素（BUN）、血糖、総蛋白、蛋白分画、アルカリフォスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ビリルビン、ナトリウム（Na）、カリウム。

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。

性別	雄								
投与量(mg/kg/日)	0.1			1			10		
検査時期(週)	投与前	7	13	投与前	7	13	投与前	7	13
Na				↓96					

性別	雌								
投与量(mg/kg/日)	0.1			1			10		
検査時期(週)	投与前	7	13	投与前	7	13	投与前	7	13
BUN									↓83
Na					↑102				

[申請者追記] 報告書では雌雄一緒に統計を実施していたので雌雄別に申請者が実施した。

↓↑: p<0.05 (Dunnett 多重比較)。回復群は2匹のため統計学的分析を実施しなかった。

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の。

1mg/kg群雌で認められたNaの増加は用量関連性が認められないことから、投与による変化とは考えられなかった。10mg/kg群雌で認められたBUNの低下は尿検査において変化が認められず、また、重症な肝障害も認められなかったことから、毒性的に意味のないものと考えられた。

11. 尿検査 ; 検査は投与前、投与7、13週目に全動物より尿を採取し、以下の項目について測定した。尿は16時間分のものを採取し、採取に先立つ5時間前から飲水を与えずにおいた。

尿素、pH、比重、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、総還元性物質、沈渣

検体投与による変化は認められなかった。

12. 臓器重量 ; 検査は投与終了時及び回復試験後、全生存動物について下記臓器の重量を測定し体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、脾臓、心臓、肝臓、腎臓、肺、副腎、卵巣、精巣、子宮、胸腺、前立腺、睪腺

検体投与による変化は認められなかった。

13. 肉眼的病理検査；検査は投与終了時及び回復試験後、全生存動物について剖検を実施した。

検体投与による変化は認められなかった。

14. 病理組織学的検査；検査は投与終了時及び回復試験後、全生存動物について以下の組織について実施した。

大動脈、気管、心臓、肺、胸腺、リンパ節、肝臓、胆嚢、脾臓、膵臓、腎臓、膀胱、子宮、前立腺、精巣、卵巣、甲状腺、副腎、唾液腺、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、皮膚、骨格筋、乳腺、舌、眼及び視神経、脳、下垂体、坐骨神経

さらに筋肉及び神経組織についてはより広範囲にわたって検査した。

右後肢の内側広筋、中腎筋、大腿二頭筋及び骨間筋

赤核、延髄の末端及び隣接頸部脊髄を含む脳の切片、頸部、胸部、腰部の脊髄神経節、節上神経節、星状神経節、坐骨神経基部、脛骨神経、腓骨神経。

投与終了時にみられた主な所見を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	0.1	1	10	0	0.1	1	10
臓器	所見/動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
肺	検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
	間質性肺炎及び/または肺気腫	3	3	3	3	3	3	3	3
	実質部の炎症細胞又は単核細胞	2	1	1	0	1	0	0	0
肝臓	検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
	単核細胞または混合炎症細胞巣	2	2	3	3	3	2	3	2
腎臓	検査動物数	3	3	3	3	3	3	3	3
	栄養欠乏性鉍物質沈着	3	3	3	3	3	3	3	3

*: $p < 0.05$ (Fisher 検定)

肺において、対照群を含む全群に小範囲の間質性肺炎及び/または肺気腫等がみられた。肝臓実質部において、対照群を含む全群の大多数の動物に単核細胞ないし混合炎症細胞の小病巣が認められた。

回復期間終了時にみられた主な所見

肝臓において、対照群を含む全群の動物の胆管上皮に脂肪痕跡がみられた。

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

いずれの所見も、検体の投与に起因する病理組織学的変化とは考えられなかった。

以上の結果から、10mg/kg投与群において、一般症状の変化(振戦、運動失調、異常歩行、不安定、起立不能、水様便)、体重の減少、膝蓋腱反射の亢進、赤血球に関する項目の低下が認められたことにより、検体の無毒性量は1mg/kg/日であると判断した。

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

7. 21日間反復経皮毒性

(資料No. 原体-25)

12生産第3986号「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての4. 試験成績の除外について」（2）⑩のイの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 急性経皮毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い経皮毒性が認められない。

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

8. 90日間反復吸入毒性

(資料No. 原体-26)

12生産第3986号「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成12年11月24日付け12農産第8147号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての4.試験成績の除外について(2)①のイの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ・ 急性吸入毒性試験の結果から他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められない。

9. 反復経口投与神経毒性

トラロメトリンのラットを用いた 90 日間反復経口投与神経毒性試験

(資料 No. 原体-27)

試験機関：

報告書作成年：2007 年 [GLP 対応]

検体の純度 : 95.3%
試験動物 : ウィスター (HAN CRL:WI (HAN)) 系ラット、1 群雌雄各 12 匹
試験開始時 ; 雌雄約 8 週齢 (体重 雄 218.5~284.5g, 雌 143.4~183.8g)
投与期間 : 13 週間 (2006 年 5 月 29 日投与開始~8 月 30 日最終屠殺終了)
投与方法 : 検体を 0 (対照群)、20、100 及び 350ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

用量設定の根拠 ;

Sprague-Dawley 系ラット一群雌雄各 17 匹を用い、2、6 および 16mg/kg/日の投与量で 90 日間強制経口投与した亜急性毒性試験 (資料 No. 原体-22) の結果に基づき選定した。この試験では、16mg/kg/日群において、体重増加抑制および摂餌量の減少、臓器重量の変動が認められ、6mg/kg/日群雄では体重増加抑制が認められた。2mg/kg/日群では影響は認められなかった。また、CD 系ラット一群雌雄各 20 匹を用い、1、6 および 18mg/kg/日の投与量で 13 週間強制経口投与した亜急性経口毒性試験 (資料 No. 原体-21) の結果も参考にした。この試験では 18mg/kg/日群において 40 匹中 32 匹が死亡したが、6 および 1mg/kg/日群では死亡、一般状態および体重に投与に起因する所見は認められなかった。これらの結果をもとに、本試験の投与量を 350、100 および 20ppm と設定した。

観察・検査項目及び結果 :

1. 一般状態および死亡率

一般状態の変化および生死についてのケージサイド観察は 1 日 2 回 (休日及び週末は 1 日 1 回) 行った。詳細な一般状態の観察は週 1 回行った。

投与に関連した死亡は認められなかった。死亡動物は対照群雄 1 匹および 20ppm 群雌 1 匹であった。

雌雄いずれの投与群においても投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

2. 体重変化

投与直前、その後は毎週、個体毎に体重の測定を行った。全動物について屠殺日にも最終体重を測定した。

350ppm 群雄の 14~28 日に対照群と比較して統計学的 (Dunnett 検定、 $p < 0.05$) に有意な低体

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。

重が認められ、その後有意差は認められなかったが試験終了時まで低値が続いた。同群雌では、対照群と比較して統計学的な有意差は認められないものの、試験期間を通じてわずかに低値を示した。100および20ppm群雌雄では体重および体重増加量に対照群との差は認められなかった。

体重変化を図1、図2に示す。

図1. 雄の体重

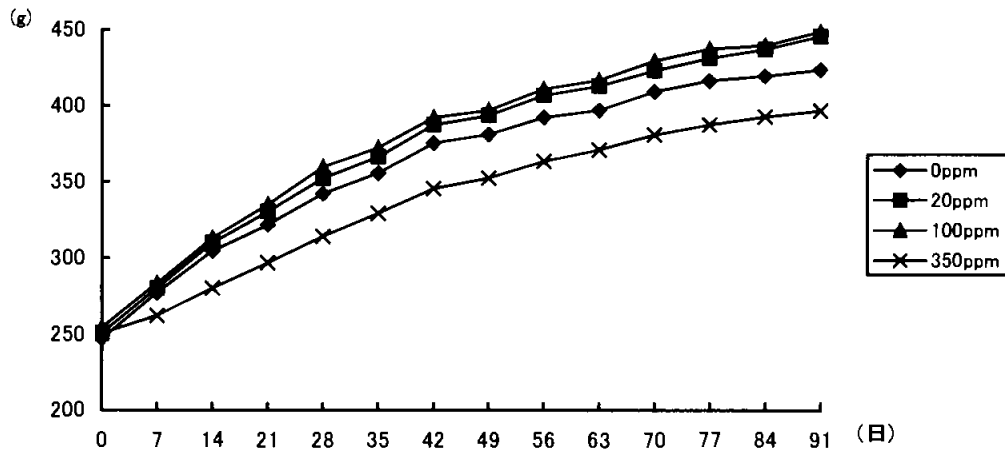
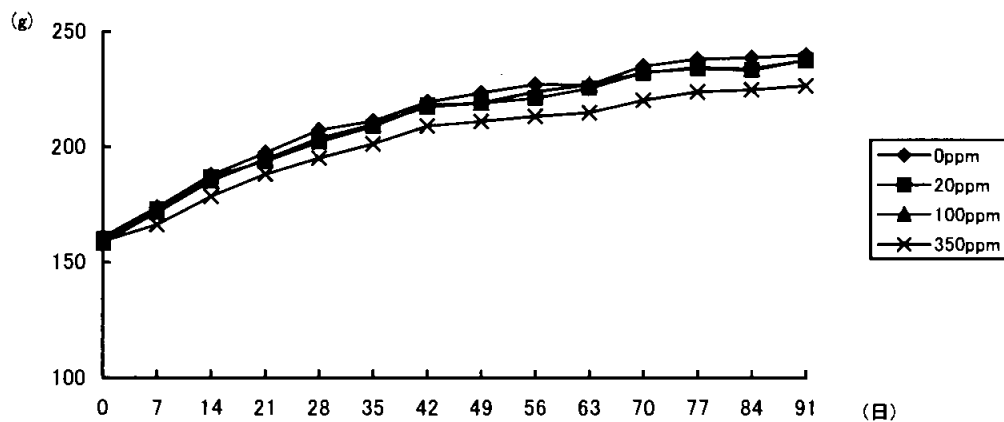


図2. 雌の体重



3. 摂餌量

毎週個体毎に摂餌量を測定した。

350ppm群雌雄共に試験7日目に対照群と比較して統計学的に有意に減少し、試験28日目まで減少が認められた。100および20ppm群では投与による影響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。

摂餌量 (g/動物/日±s. d.)

用量 (ppm)	0	20	100	350
雄				
0-7 日	24.01±2.14	23.98±2.08	24.67±1.59	19.28*±2.84
7-14 日	22.91±2.10	24.06±1.59	24.52±1.46	21.67±2.28
14-21 日	24.05±2.25	24.53±1.31	25.34±1.32	22.31±1.96
21-28 日	23.89±1.93	24.12±1.52	25.09±1.33	21.99*±1.50
28-35 日	23.93±2.00	23.34±1.69	25.71±1.80	23.52±1.79
42-49 日	24.05±2.39	24.69±2.07	25.38±1.36	24.01±2.59
49-56 日	22.90±1.67	23.71±1.54	24.79*±1.62	22.92±1.33
84-91 日	21.49±1.42	22.08±1.40	22.75±1.14	21.16±1.73
雌				
0-7 日	18.98±2.94	17.67±1.69	17.77±1.95	15.36*±2.99
7-14 日	18.29±1.39	17.33±1.95	17.56±1.73	16.89±2.45
14-21 日	19.86±1.49	18.25±2.55	18.90±2.16	17.98±2.77
21-28 日	18.80±1.41	17.16±2.15	18.49±2.69	17.22±2.02
28-35 日	20.37±2.18	18.13±2.41	19.68±2.79	18.29±2.21
42-49 日	20.21±2.08	18.68±3.51	20.01±2.55	19.04±2.66
49-56 日	18.73±1.76	17.47±1.69	19.36±2.83	17.40±1.70
84-91 日	17.98±2.16	17.24±1.97	18.46±2.97	16.68±1.34

* : p≤ 0.05 (Dunnett 検定)

4. 検体摂取量

投与期間中の平均検体摂取量は次表のとおりであった。

検体摂取量 (mg/kg体重/日)

用量	20ppm	100ppm	350ppm
雄	1.29	6.55	23.9
雌	1.65	8.84	30.6

5. 機能総合観察検査

投与前1週、投与2、4、8及び13週の5回、全動物について以下の項目について行った。

ホームケージ：姿勢、立毛、歩行異常、不随意運動、異常発声、活動性低下、反復的な首振り、反応性の亢進。

ハンドリング：取り出し易さ、取り扱い時の反応、筋緊張、眼瞼閉鎖、流涙、流涎、鼻汁、汚れ、脱毛、削瘦、咬み跡、眼球突出、折歯/不正咬合、足指爪の欠損、脱水、触った時の体温。

オープンフィールド：立毛、呼吸異常、姿勢、不随意運動、常同行動、異常行動、歩行異常、異常発声、立ち上がり回数、覚醒レベル、排便、排尿。

反射および生理学的観察/測定：瞳孔反応、接近反応、接触反応、瞳孔サイズ、聴覚反応、尾はさみ反応、正向反射、握力、着地開脚幅、体重、体温。

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。

350ppm 群雄において、投与開始後全測定時点で対照群と比較して低体重が認められ、4週目には統計学的に有意な低値を示した。雄の100および20ppm群、雌の全投与群では、投与による体重の変化は認められなかった。

100ppm 群雄の投与開始前と2週目に、ホームケージ内の姿勢に対照群と比較して有意差が認められた。この群では立位が見られなかったかわりに、座位（正常）を示した動物数が多く見られたが、特に異常な姿勢を示す動物数の増加は見られなかった。この所見は投与前にも認められていることおよび雄にのみ認められていることから、投与に関連するものとは考えられなかった。

その他投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

6. 運動能及び移動運動能試験

投与前1週、投与後2、4、8及び13週の5回、全動物について行った。

運動能及び移動運動能は、8の字型迷路法を用い、60分間のセッション及び各々10分間のインターバルで自動化運動能測定装置によって評価した。

運動能 雄

用量 (ppm)	投与前	%	2週	%	4週	%	8週	%	13週	%
0	701±191	-	647±163	-	637±255	-	616±213	-	435±259	-
20	584±179	83	664±216	103	687±233	108	554±248	90	391±257	90
100	573±227	82	651±225	101	619±173	97	568±193	92	401±197	92
350	681±218	97	816±179	126	793±256	124	683±243	111	479±235	110

運動能 雌

用量 (ppm)	投与前	%	2週	%	4週	%	8週	%	13週	%
0	765±264	-	839±181	-	760±300	-	657±228	-	556±162	-
20	923±252	121	879±347	105	769±306	101	659±208	101	574±180	103
100	922±285	121	937±236	112	868±340	114	885±237	135	850±355	153
350	891±317	116	1024±326	122	1031±311	136	930±245	142	696±246	125

ANOVA検定実施、試験セッションにおける遮光回数：平均値±標準偏差 動物数；11-12表中の%値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたもの(平均値の比較)。

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。

移動運動能 雄

用量 (ppm)	投与前	%	2週	%	4週	%	8週	%	13週	%
0	455±150	-	348±128	-	347±128	-	304±108	-	208±116	-
20	350±117	79	372±128	107	393±143	113	312±162	103	201±152	97
100	326±131	73	340±121	98	334±100	96	284±100	93	189±105	91
350	408±141	92	383±109	110	405±133	117	323±100	106	224±119	108

移動運動能 雌

用量 (ppm)	投与前	%	2週	%	4週	%	8週	%	13週	%
0	377±118	-	403±85	-	366±116	-	313±87	-	269±87	-
20	434±115	115	428±179	106	383±155	105	305±104	97	271±102	101
100	442±125	117	480±110	119	470±166	128	427±141	136	372±160	138
350	441±187	117	487±176	121	512±177	140	463±136	148	325±115	121

ANOVA検定実施，試験セッションにおける遮光回数：平均値±標準偏差 動物数；11-12表中の%値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表わしたもの(平均値の比較)。

以下の測定時点で、対照群と比較して統計学的有意差は認められないものの運動能または移動運動能が増加し、投与による影響と考えられた。

350ppm 群 雄：運動能 2、4週

雌：運動能 4、8週、13週 移動運動能：4、8週

100ppm 群 雌：運動能 8、13週 移動運動能：4、8、13週

順応性については投与による影響はないものと考えられた。

[申請者追記]

7. 眼科学的検査

投与開始前および投与終了時に全動物を対象として検査した。

投与に関連する変化は認められなかった。

8. 脳重量の測定

灌流固定を行った各群雌雄各6匹について、最終体重及び脳重量を測定した。最終体重は灌流固定直前に測定した。脳については、灌流固定後に重量を測定し、対体重比も求めた。また、最終体重は灌流固定をしなかった動物についても剖検時に測定した。

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。

最終体重、脳の実重量および対体重比ともにいずれの投与群の雌雄においても投与による対照群との差は認められなかった。

9. 剖検

全動物について投与終了後に剖検(全臓器、体腔、剖面、開口部及び体表)を行った。組織採取用の動物(各群雌雄各 6 匹)はペントバルビタールを腹腔内投与して麻酔し、左心室より亜硝酸ナトリウムで灌流後、リン酸緩衝液に溶解させた汎用固定液(グルタルアルデヒド 1%および EM 用ホルムアルデヒド 3%)で灌流固定した。脳、ガッセル神経節、脊髄(頸部および腰部後根神経節と脊髄神経根を含む)、両眼球と視神経、末梢神経(坐骨、頸骨および腓腹)、腓腹筋、両前肢、神経組織および骨格筋の肉眼病変部位および個体標識部位を採取し、10%リン酸緩衝ホルムアルデヒドで後固定した。

検体投与に起因すると考えられる剖検所見は認められなかった。

10. 病理組織学的検査

灌流固定した対照群と最高投与群の雌雄から採取した神経系組織について、鏡検検索を実施した。中低用量群については、最高投与群に検体投与に起因した病変が見られなかったことから評価しなかった。

以下の組織を検査した：脳、脊髄(頸部、胸部、腰部及び馬尾)、ガッセル神経節、後根神経節、脊髄神経根、坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経、視神経、眼球および腓腹筋

以下の組織はパラフィン包埋し、H. E. 染色した。

脳の冠状切片

眼球および視神経

脊髄 (頸部、胸部、腰部および馬毛)

腓腹筋

以下の組織はメタクリル酸グリコール (GMA) に包埋し、Lee の変法によって染色した。

脊髄後根神経節 (頸部/腰部、脊髄神経根を含む)

ガッセル神経節

末梢神経 (坐骨神経、脛骨神経、腓腹神経)

病理組織学的検査の結果、検体に関連した所見は350ppm群雌雄共に認められなかった。

以上の結果から、本試験条件下において、350ppm 群雌雄において、体重増加抑制、摂餌量の減少、運動能ないし移動運動能の増加、100ppm 群雌に運動能および移動運動能の増加が認められたことから、無毒性量は雄 100ppm、雌 20ppm (雄：6.55mg/kg 体重/日、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。

1. 65mg/kg 体重/日) であると判断した。

[申請者追記]

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

10. 28日間反復投与遅発性神経毒性

(資料No. 原体-28)

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

- ・ 有効成分がリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬である。

11. 1年間反復経口投与毒性および発がん性

(1) トラロメトリンのラットを用いた24ヵ月間反復経口投与慢性毒性/発がん性試験
(資料 No. 原体-29)

試験機関：

報告書作成年：1984年 [GLP 対応]

検体純度： 98.5%

供試動物： CD® (SD) 系ラット、開始時約6週齢、体重； 雄 80～142g、雌 79～148g、供試状況を下表に示す。

群		検体 投与量 (mg/kg/日)	投与開始時 動物数		中間屠殺動物数			
			雄	雌	6ヵ月		12ヵ月	
					雄	雌	雄	雌
対照群	(第1群)	0	80	80	10	10	10	10
	(第2群)	0	60	60	0	0	0	0
検体投与群		0.75	80	80	10	10	10	10
		3.0	80	80	10	10	10	10
		12.0	80	80	10	10	10	10

但し、投与開始前の臨床検査の基準値を得るために雌雄各20匹を用いた。

投与期間： 24ヵ月間投与 (1980年11月14日～1982年11月18日)

6ヵ月中間屠殺群：(1980年11月14日～1981年5月15日)

12ヵ月中間屠殺群：(1980年11月14日～1981年11月13日)

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解し、0.75、3.0および12.0mg/kg/日の投与量で胃ゾンデを用いて毎日1回強制経口投与した。投与液量は4mL/kgとし、対照群には第1群、第2群ともにコーンオイルのみを投与した。個体別の投与液量は最新の体重に基づいて算出した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

1. 死亡率 ; 全動物について1日2回観察した。
104週時の死亡率は次表の通りであった。

投与終了時（104 週）の死亡率

投与群	雄	雌
第1対照群	39/60 (65%)	34/60 (57%)
第2対照群	30/60 (50%)	35/60 (58%)
0.75 mg/kg/日	33/60 (55%)	32/60 (53%)
3.0 mg/kg/日	29/60 (48%)	27/60 (45%)
12.0 mg/kg/日	28/60 (47%)	28/60 (47%)

分母の数値＝投与開始時動物数－中間屠殺数

死亡率には投与群と対照群との間に差はなかった。

2. 一般状態；全動物について1日2回一般状態を観察し、さらに、週1回触診を含む詳細な検査を行った。

統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

一般状態の変化

所見	性別	検査 時期(週)	投与量 (mg/kg/日)			
			0	0.75	3.0	12.0
非協調性 不随意運動	雄	66-78	0/99			
		79-91	0/84			↑6/45
		92-105	0/69			↑5/39
	雌	66-78	0/106			
		79-91	2/94			↑9/43
		92-105	1/78			↑7/36
四肢を上げ腹臥位	雄	66-78	1/99			
		79-91	0/84			↑5/45
		92-105	0/69			↑4/39
	雌	66-78	0/106			
		79-91	0/94			↑9/43
		92-105	0/78			↑6/36
角膜混濁	雄	53-65	1/102			
		66-78	0/99	↑7/50		
		79-91	1/84	↑5/45		
		92-105	2/69			
	雌	53-65	0/109			
		66-78	0/106			
		79-91	0/94			
		92-105	3/78			

[申請者追記] 数字は(有所見動物数) / (検査動物数)を示す。対照群は第1群と第2群を併せた動物数。検定は申請者が実施した。Fisherの正確検定 ↑↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

一般状態の変化 (続き)

所見	性別	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)			
			0	0.75	3.0	12.0
ラッセル音	雄	66-78	5/99			
		79-91	7/84	↑12/45		↑14/45
		92-105	6/69	↑9/38		↑15/39
	雌	66-78	2/106			↑3/51
		79-91	4/94			
		92-105	7/78			
流涎	雄	1-13	0/140			↑17/80
		14-26	0/139			
		66-78	0/106			
		79-91	0/94			
		92-105	1/78			
	雌	1-13	0/139			↑8/80
		14-26	0/137			
		66-78	0/106			
		79-91	0/94			↑4/43
		92-105	0/78			↑5/36

数字は (有所見動物数) / (検査動物数) を示す。

検定は申請者が実施した。Fisherの正確検定 ↑↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01

12.0mg/kg群雌雄の数匹において、投与後30～60分に流涎が認められた (投与開始後17週目までは、投与後2～3時間に認められた)。また、試験62週より終了時まで、同群の数匹に投与後4～5時間に非協調性の不随意運動が認められ、体重を四肢で支えられず、四肢を上げ腹臥位を示した。これらの症状は検体投与に関連した影響と考えられた。その他に後肢の褥瘡性潰瘍、角膜混濁、ラッセル音等が試験後期に認められたが、片性のみで認められる、雌雄で反応が異なる、用量関連性が認められないあるいは一過性に認められる等の理由で検体投与に関連した影響とは判断できなかった。

[申請者追記

3. 体重変化 ; 個体別に、投与開始14週までは週1回、それ以後は2週間に1回測定した。

対照群と比べて統計学的に有意差の認められた値を次表に示す。

投与量 (mg/kg)	0.75		3.0		12.0	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌
測定時期						
投与4週				↓97	↓95	↓96
投与8週				↓97	↓92	↓95
投与12週				↓97	↓91	↓96
投与26週		↓95	↓96	↓95	↓88	↓93
投与52週	↑105		↓94	↓91	↓83	↓84
投与78週			↓91		↓80	↓87
投与104週					↓78	

表中の数値は比較した対照群の平均値を100とした場合の値を表した。
Dunnett 検定(両対照群との比較の中で有意性の高い方の結果を示した) ↑↓:P<0.05,
↑↓: P<0.01)

12.0mg/kg群の雄は全ての測定時期において、雌はほぼ全ての時期において対照群に比べ体重が統計学的に有意に低く、また、3.0mg/kg群雌雄では多くの時期に低い値が認められ、検体投与の影響と判断された。0.75mg/kg群においては第2対照群と比較した場合のみ稀に有意差が認められたが、一過性で検体投与に関連する影響とは考えられなかった。

[申請者追記]

4. 摂餌量 ; 各ケージ(2匹収容)毎に、投与開始後14週までは週に1回、それ以後は2週間に1回測定し、群平均摂餌量(g/ラット/日)を算出した。1ケージ2匹の収容のため、個体別摂餌量は測定しなかった。また、同様の理由により統計学的解析も実施しなかった。

投与期間(1~104週)を通じた平均摂餌量および各対照群との差を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	雄*	A	B	雌*	A	B
0 (第1対照群)	17.4	—	-1.1	12.6	—	-1.6
0 (第2対照群)	17.6	+1.1	—	12.8	+1.6	—
0.75	17.7	+1.7	+0.6	12.5	-0.8	-2.3
3.0	18.6	+6.9	+5.7	13.6	+7.9	+6.3
12.0	20.5	+17.8	+16.5	15.0	+19.0	+17.2

*: 平均摂餌量 (g/ラット/日) —: 該当せず。

A: 第1対照群との差の百分率 (%), B: 第2対照群との差の百分率 (%)

12.0mg/kg群雌雄ともに摂餌量の顕著な増加、3.0mg/kg群雌雄では軽度な増加し、投与の影響と考えられた。0.75mg/kg群雌雄では、対照群とほぼ同等であった。

5. 食餌効率；各群雌雄別に、投与開始後14週間の飼料効率を計算した。

投与期間（1～14週）を通じた平均飼料効率および各対照群との差を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	雄*	A	B	雌*	A	B
0 (第1対照群)	0.21	—	0.0	0.13	—	-7.1
0 (第2対照群)	0.21	0.0	—	0.14	+7.7	—
0.75	0.21	0.0	0.0	0.14	+7.7	0.0
3.0	0.20	-4.8	-4.8	0.13	0.0	-7.1
12.0	0.18	-14.3	-14.3	0.12	-7.7	-14.3

*：平均飼料効率（体重変化[g]/摂餌量[g]/週） —：該当せず。

A：第1対照群との差の百分率（%）、B：第2対照群との差の百分率（%）

雌雄ともに12.0mg/kg群では対照群に比べ明らかに低下し、3.0mg/kg群では雄で軽度に低下し、投与による変化と考えられた。

6. 飲水量；各群から無作為に雌雄各20匹（各10ケージ）を抽出し、1ヵ月間に1回、5日間渡って測定した。

投与期間（5～103週）を通じた平均飲水量および各対照群との差を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	雄*	A	B	雌*	A	B
0 (第1対照群)	28.8	—	-2.7	27.5	—	-1.4
0 (第2対照群)	29.6	+2.8	—	27.9	+1.5	—
0.75	30.0	+4.2	+1.4	27.2	-1.1	-2.5
3.0	32.6	+13.2	+10.1	29.1	+5.8	+4.3
12.0	39.6	+37.5	+33.8	31.1	+13.1	+11.5

*：平均飲水量（g/ラット/日） —：該当せず。

A：第1対照群との差の百分率（%）、B：第2対照群との差の百分率（%）

5～103週の平均飲水量（g/ラット/日）は12.0mg/kg群雄では対照群に比べ明らかに増加し、同群雌と3.0mg/kg群雄では軽度に増加し、投与の影響と考えられた。その他の群では対照群とほぼ同等であった。

7. 血液学的検査；投与前に各群から無作為に抽出した雌雄各20匹のラットを用いて検査し基準値を設定した。投与開始後6、12、18および24ヵ月目に第2対照群を除く各群から無作為に抽出し、16時間絶食させた雌雄各10匹のラットの眼窩静脈叢から採血し、下記の項目について検査した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、網

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。

状赤血球数、白血球百分率、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度。

対照群と比較し、統計学的に有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

血液学的検査

投与量 (mg/kg)	3.0						12.0					
	雄			雌			雄			雌		
検査時期 (月)	12	18	24	12	18	24	12	18	24	12	18	24
ヘモグロビン量									↑107			
MCV												↓97
MCH		↓95										
白血球数										↑148		
分葉核好中球比										↑159		
リンパ球比										↓82		
網赤血球数					↓63			↓59				

Dunnettの検定 ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (第1対照群と比較)

表中の値は比較した対照群を100とした場合の割合を示す。

統計学的有意差を示した項目が散見されたが、その差は非常に小さく、一過性の変化であることから、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

8. 血液生化学的検査; 投与前に、各群から無作為に抽出した雌雄各10匹のラットについて投与開始後6、12、18および24ヵ月目に第2対照群を除く各群からの雌雄各10匹のラットを用い眼窩静脈叢から採血した血液より血清を分離し、次の項目について検査を実施した。

グルコース、総コレステロール、グロブリン、アルブミン、総タンパク、総ビリルビン、クレアチニン、尿素窒素、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素。

対照群に比べ、統計学的有意差を示した項目を次頁の表に示す。

血液生化学的検査

性別		雄			雌		
検査時期 (月)	投与量 (mg/kg/日)	0.75	3.0	12.0	0.75	3.0	12.0
	検査項目						
6	尿素窒素				↑120	↑129	↑120
	総タンパク						↓90
	アルブミン						↓86
	塩素	↑103	↑104	↑110	↑104	↑105	↑110
	カルシウム						↓93
12	ALP						↑167
	尿素窒素			↑122			↑128
	アルブミン						↓90
	コレステロール		↓72	↓76			
	塩素		↑103	↑108			↑108
18	ALP			↑140		↓63	
	総ビリルビン						
	尿素窒素			↑131			
	総タンパク					↓92	↓90
	アルブミン						↓88
	グロブリン					↓87	
	コレステロール						↓68
	塩素		↑108	↑114	↑105	↑106	↑120
	カルシウム						↓95
24	GPT						↑135
	尿素窒素			↑127			↑137
	グルコース			↓75			
	塩素		↑110	↑128		↑105	↑120

Dunnettの検定 ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01 (第1対照群と比較)

表中の値は比較した対照群を100とした場合の割合を示す。

12.0および3.0mg/kg群雌雄において塩素の増加が認められたが、他の関連する項目で変化は認められず、また、病理組織学的検査で特記すべき異常所見も認められないことから毒性学的に意味のある変化とは考えなかった。

その他変動を示した項目が散見されたが、一過性または一貫性のない変化、用量関連性のない変化が多く、変動幅も小さいことから、検体の投与による変化ではないと考えられた。

9. 尿検査 ; 投与前に各群から無作為に抽出した雌雄各10匹および第2対照群を除く各群雌雄各10匹を対象として投与開始後6、12、18および24ヵ月目に検査を実施した。検査項目は下記の通りであった。

色調、外観、沈渣、比重、尿量、pH、タンパク質、グルコース、潜血、亜

硝酸塩、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン。

その結果、対照群と投与群の間に毒性学的に意義のある差は認められなかった。

10. 眼科学的検査；投与開始前に全ラットについて、また、投与開始後6、12、18および24ヵ月目に第2対照群を除く全ラットについて実施した。

その結果、白内障、脈絡・網膜形成不全、角膜混濁、角膜炎、結膜炎、眼瞼炎、虹彩炎等が加齢に伴って後期検査時に多く認められたが、各群において検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

11. 病理学的検査；

1) 臓器重量；投与開始後6および12ヵ月目に対照第2群を除く各群雌雄10匹を、また、24ヵ月後に全生存動物を屠殺後、下記の各臓器の重量を測定し体重比を算出した。

副腎、脳(脳幹を含む)、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、精巣、下垂体、脾臓、甲状腺

第1対照群および/あるいは第2対照群と比べて統計学的有意差が示された項目を次表に記す。

臓器重量

検査時期		性別		雄			雌		
		投与量 (mg/kg/日)		0.75	3.0	12.0	0.75	3.0	12.0
		検査項目							
6ヵ月	相対体重 (%) *			100	94	94	106	103	101
	脾臓	実重量							Ⓢ ↑ 125
		対体重比							Ⓢ ↑ 124
	腎臓	対体重比			Ⓢ ↑ 110				
	下垂体	実重量		Ⓢ ↑ 123		Ⓢ ↑ 138			
対体重比			Ⓢ ↑ 125	Ⓢ ↑ 127	Ⓢ ↑ 145				
12ヵ月	相対体重 (%) *			104	96	Ⓢ ↓ 82	95	92	90
	脾臓	対体重比				Ⓢ ↑ 118			
	肝臓	対体重比			Ⓢ ↑ 111	Ⓢ ↑ 119			
	腎臓	対体重比			Ⓢ ↑ 116	Ⓢ ↑ 120			
	精巣	対体重比				Ⓢ ↑ 123			
	心臓	対体重比				Ⓢ ↑ 118			Ⓢ ↑ 118
	肺	対体重比				Ⓢ ↑ 122			Ⓢ ↑ 117
	脳	対体重比				Ⓢ ↑ 119			
	副腎	実重量							Ⓢ ↑ 130
		対体重比				Ⓢ ↑ 131		Ⓢ ↑ 125	Ⓢ ↑ 143
甲状腺	実重量			Ⓢ ↓ 78					

性別		雄			雌		
検査時期	投与量 (mg/kg/日)	0.75	3.0	12.0	0.75	3.0	12.0
	検査項目						
24ヵ月	相対体重 (%) *	102	97	①↓81	97	99	96
	相対体重 (%) **	97	②↓92	②↓77	91	93	91
	脾臓	実重量		②↓81		②↓88	
	肝臓	対体重比		②↑118	①↑114 ②↑124		②↑111
	腎臓	対体重比		②↑112	①↑122 ②↑130		
	心臓	対体重比		②↑109	①↑115 ②↑122		②↑110
	精巣/卵巣	対体重比		①↑117	①↑130 ②↑120	②↑128	②↑123
	肺	実重量				②↑107	②↑114
		対体重比		②↑111	①↑137 ②↑142		②↑124
	脳	対体重比		②↑111	①↑123 ②↑132		
	副腎	実重量		②↑129		①↑157	
		対体重比		②↑139	②↑152	①↑147	

表中の数値は第1対照群および/第2対照群の平均値を100とした場合の値を表した。

*, **: それぞれ第1、第2対照群の平均値との比。

Dunnett検定 ①↑↓: P<0.05、①↑↓: P<0.01 (第1対照群と比較) / ②↑↓: P<0.05、②↑↓: P<0.01 (第2対照群と比較)

12.0mg/kg群雌雄および3mg/kg群雄の対体重比に認められた有意差は、これらの群の体重が低いことに基づくと考えられた。その他、各群雌雄各臓器の実重量あるいは体重比にも有意差が認められたが、用量関連性がない、あるいは一方の対照群に対して有意差がないことから、投与による変化とは考えられなかった。

2) 肉眼的病理検査；途中死亡動物、切迫屠殺、中間屠殺動物および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

途中死亡および屠殺ラットには、検体投与に起因する肉眼的変化は認められなかった。投与群に観察された所見は多数あったが、多くは対照群の片性のみで認められるかあるいは用量関連性がなく、後述の病理組織学的検査結果からもこれらは胃ゾンデによる損傷の結果あるいはこの系統の動物によく認められる自然発生性の所見と判断された。

3) 病理組織学的検査；投与後6および12ヵ月後に対照第2群を除く各群雌雄各10匹を、さらに、24ヵ月目に全生存動物を屠殺して検査した。また、途中死亡動物、切迫屠殺動物についても検査を行った。

下記の各臓器および組織をホルマリンで固定し、ヘマトキシリン-エオジンで染色して病理標本を作成し検査を行った。

副腎、脳（前脳、中脳、後脳）、眼およびハーダー腺、卵巣または精巣および精巣上体、心臓（冠状血管を含む）、唾液腺（顎下腺）、食道、胃、小腸（空腸）、大腸（結腸）、肝臓（2葉）、膵臓、腎臓、膀胱、気管、肺および気管支、脾臓、胸骨（骨髄）、乳腺、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、リンパ節（縦隔洞部、腸間膜部、局部）、前立腺又は子宮体、子宮頸部、皮膚、左右腓腹筋、大腿部筋肉を含む坐骨神経、脊髄（頸部、胸部、腰部、可能な場合神経節根を含む）、脛骨神経、足底神経、その他肉眼的異常組織、組織塊

24ヵ月目屠殺動物の各群雌雄各10匹について頭部冠状切片3ヶ所（中耳、鼻組織、舌および口腔細胞を含む）を作製し検査した。

死亡および切迫屠殺動物315匹（雄159匹、雌156匹）のうち確認された死因の主なものは、下垂体腺腫（雄31匹、雌65匹）、胃ゾンデの挿入による損傷（雄29匹、雌17匹）であり、72匹（雄50匹、雌22匹）については死因が確認できなかった。

[非腫瘍性変化]

各群における非腫瘍性病変の発生数を表1に示す。

投与群に観察された統計学的に有意な所見は認められたが、多くは片性のみで認められるか、いずれかの対照群のみに有意差が認められたか、あるいは用量関連性がないことから、検体投与に起因すると考えられる変化ではなかった。

自然発生性変化としては、慢性心筋炎、肺血管周囲および細気管支周囲のリンパ球浸潤などが多く認められた。

[腫瘍性変化]

各群における腫瘍性病変の発生数を表2に示す。また、各群における腫瘍発生数および腫瘍保有動物数を次表に要約した。

検体投与による腫瘍発生数の増加はいずれの投与群にも認められなかった。また、用量群別、雌雄別における良性および悪性腫瘍を担う動物数の増加はいずれの投与群にも認められなかった。

各群の腫瘍発生数および腫瘍保有動物数

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
合計	検査動物数		80	60	80	80	80	80	60	80	80	80
	腫瘍数	良性	71	69	84	79	56	90	96	102	78	76
		悪性	14	12	14	23	8	34	28	28	30	23
	腫瘍総数		85	81	98	102	64	124	124	130	108	99
	担腫瘍動物数	良性	39	41	49	↓39	↓32	54	52	↓54	↓49	↓45
		悪性	12	11	12	19	8	28	23	21	27	↓18
担腫瘍動物総数		41	43	50	47	↓34	55	57	↓55	↓55	↓47	

*: 第1対照群 ** : 第2対照群

腫瘍の発生率は、第1対照群および第2対照群に対してFisherの正確検定又は χ^2 法を用いて検定した結果、対照群2に対してのみ有意差が認められた。↑↓: P<0.05、 ↑↓: P<0.01。

以上の結果12.0mg/kg群雌雄では、一般症状の変化(数匹に短時間の流涎、非協調性不随意運動)、体重増加の抑制、摂餌量および飲水量の増加、食餌効率の低下が認められた。3.0mg/kg群雌雄では摂餌量および飲水量(雄)の軽度の増加、体重増加の軽度の抑制、食餌効率の低下(雄)が認められた。

したがって、検体のラットにおける24ヵ月間投与による無毒性量は0.75mg/kg/日と考えられた。また、検体に発がん性はないと考えられた。

表 1. 非腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
6ヶ月中間屠殺	臓器	剖検対象動物数	10	0	10	10	10	10	0	10	10	10
	肺および気管支	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)
		出血	2	—	1	2	3	0	—	3	3	3
		気管支周囲リンパ球浸潤	10	—	10	10	10	10	—	10	10	10
		血管周囲リンパ球浸潤	2	—	1	2	2	1	—	5	1	0
	腎臓	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)
		鉍質化	0	—	0	0	1	2	—	3	5	5
		腎炎	5	—	4	6	7	2	—	1	1	5
	脾臓	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)
		ヘモジデリン沈着	5	—	9	7	5	9	—	10	10	10
12ヶ月中間屠殺	臓器	剖検対象動物数	10	0	10	10	10	10	0	10	10	10
	肝臓	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)
		変異細胞巣, 透明	0	—	0	0	1	0	—	0	0	0
		空胞化	4	—	4	2	0	1	—	0	1	1
		胆管増生	0	—	5	1	0	0	—	1	4	2
		髄外造血亢進	0	—	0	0	2	1	—	1	1	0
	心臓	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)
		慢性心筋炎	9	—	8	8	8	5	—	1	1	2
	肺	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)
		気管支周囲リンパ球浸潤	10	—	9	10	9	10	—	10	9	10
血管周囲リンパ球浸潤		9	—	9	10	9	10	—	10	9	10	
腎臓	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)	
	慢性腎炎	4	—	7	4	5	4	—	5	4	0	

*: 第1対照群、**: 第2対照群、(): 組織検査動物数、—: 該当せず。 (統計検定なし)

表1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数/群	39	30	33	29	28	34	35	32	27	28
	胃 腺胃	所見/検査動物数	(31)	(30)	(32)	(26)	(22)	(30)	(33)	(28)	(23)	(23)
		胃炎	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		嚢胞状過形成	5	9	8	8	9	14	16	16	12	10
	胃 前胃	所見/検査動物数	(37)	(30)	(33)	(29)	(27)	(33)	(35)	(32)	(27)	(27)
		胃炎	1	2	3	2	0	0	0	4	0	0
		角化亢進	4	4	9	7	3	10	5	8	2	2
	結腸	所見/検査動物数	(38)	(30)	(32)	(28)	(27)	(33)	(35)	(32)	(26)	(26)
		リンパ組織過形成	7	2	3	1	2	6	4	5	4	1
	肝臓	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		変異細胞巣, 明細胞性	2	0	1	2	1	0	1	0	0	1
		変異細胞巣, 好塩基性	3	1	2	2	2	2	5	2	3	0
		空胞化	14	15	20	11	3	10	13	16	6	3
		胆管増生	10	9	10	7	3	14	8	11	3	3
		髄外造血亢進	21	19	27	14	13	19	20	14	17	11
	膵臓	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		脂肪浸潤	3	4	8	3	1	1	0	0	1	0
		慢性膵炎	11	17	25	21	20	9	19	23	21	11
	精巣	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	—	—	—	—	—
		鉍質化	9	8	7	7	14	—	—	—	—	—
	精巣 上体	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(28)	(28)	—	—	—	—	—
		管腔内細胞屑	1	1	1	1	4	—	—	—	—	—
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(34)	(35)	(31)	(26)	(28)
		嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	4	5	14	8	4
	子宮 頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(33)	(32)	(31)	(25)	(27)
		嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0
	脳	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		拡張	7	4	9	3	2	13	13	12	5	4
脊髄 胸部	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(25)	(33)	(33)	(32)	(27)	(28)	
	鉍質化	4	4	7	9	1	3	2	5	2	4	

*: 第1対照群、 **: 第2対照群、 (): 組織検査動物数、 — : 該当せず。 (統計検定なし)

表1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数/群	39	30	33	29	28	34	35	32	27	28
	脊髄	所見/検査動物数	(38)	(25)	(32)	(29)	(25)	(31)	(28)	(26)	(24)	(26)
	腰部	鉍質化	5	2	3	4	2	0	1	0	1	1
	心臓	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		慢性心筋炎	25	23	28	23	19	26	28	23	22	18
		鉍質化	0	2	0	2	0	1	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		肉芽腫性炎	4	4	2	2	5	4	6	1	2	3
		慢性炎症	3	0	2	0	0	2	3	3	0	0
		気管支周囲リンパ球浸潤	30	25	30	25	24	31	30	31	23	24
		血管周囲リンパ球浸潤	20	21	25	21	15	24	15	22	20	13
		血管鉍質化	24	23	28	21	16	24	23	25	20	15
	腎臓	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		慢性増殖性腎症	18	17	28	20	15	13	20	16	17	11
	膀胱	所見/検査動物数	(38)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(31)	(27)	(28)
		鉍質化	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	(28)	(27)	(25)	(21)	(16)	(27)	(26)	(24)	(17)	(21)
		萎縮	15	22	21	15	8	20	21	16	14	11
		嚢胞	0	2	2	0	1	4	9	7	5	9
	脾臓	所見/検査動物数	(39)	(30)	(32)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(26)	(28)
		ヘモジデリン沈着	12	3	5	2	4	16	17	19	12	17
		髓外造血亢進	1	7	5	4	5	7	9	10	9	6
	下垂体	所見/検査動物数	(39)	(30)	(32)	(29)	(25)	(34)	(35)	(31)	(27)	(28)
		嚢胞	0	3	5	0	2	0	3	1	4	4
		過形成	0	0	4	1	1	0	0	1	0	2
	副腎皮質	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		髓外造血	3	1	4	3	2	6	8	9	8	1
		皮質脂肪変性	15	5	6	10	12	14	16	12	12	8
毛細管拡張		0	1	0	2	1	22	19	22	16	15	
褐色色素沈着		1	0	0	1	0	14	10	13	9	7	

*: 第1対照群、 **: 第2対照群、 (): 組織検査動物数、 - : 該当せず。 (統計検定なし)

表1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数/群	39	30	33	29	28	34	35	32	27	28
	乳腺	所見/検査動物数	(36)	(25)	(29)	(26)	(25)	(34)	(33)	(32)	(25)	(28)
		乳腺嚢胞	0	0	2	0	0	2	6	7	0	8
	唾液腺	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(34)	(31)	(27)	(27)
唾液腺炎		4	3	8	3	1	1	2	9	1	0	
最終屠殺	臓器	剖検動物数/群	21	30	27	31	32	26	25	28	33	32
	胃腺胃	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(32)	(32)
		胃炎	5	0	2	5	2	0	2	1	0	0
		嚢胞状過形成	13	20	19	20	19	16	17	20	28	28
	胃前胃	所見/検査動物数	(21)	(29)	(26)	(31)	(32)	(25)	(23)	(26)	(33)	(32)
		胃炎	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
		角化亢進	0	0	2	10	0	0	1	1	1	0
	結腸	所見/検査動物数	(17)	(30)	(25)	(30)	(27)	(26)	(24)	(28)	(33)	(28)
		リンパ組織過形成	1	7	4	10	4	4	4	4	10	5
	肝臓	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		変異細胞巣, 明細胞性	15	19	17	17	21	5	7	12	7	6
		変異細胞巣, 好塩基性	2	1	6	3	2	9	4	3	10	12
		変異細胞巣, 好酸性	0	1	1	1	0	1	3	6	1	2
		空胞化	8	15	15	14	4	9	13	9	7	6
		胆管増生	13	22	13	16	12	14	12	16	16	8
		髓外造血亢進	16	16	23	28	29	11	18	24	28	30
	膵臓	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		慢性膵炎	15	23	26	24	24	14	21	18	30	30
	精巣	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	—	—	—	—	—
		鉍質化	8	18	12	15	16	—	—	—	—	—
	精巣上体	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(30)	(32)	—	—	—	—	—
		管腔内細胞屑	0	2	0	0	2	—	—	—	—	—
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
嚢胞状過形成		—	—	—	—	—	10	9	9	17	16	

*: 第1対照群、 **: 第2対照群、 (): 組織検査動物数、 — : 該当せず。 (統計検定なし)

表1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
最終屠殺	臓器	剖検動物数/群	21	30	27	31	32	26	25	28	33	32
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(20)	(24)	(26)	(32)	(32)
	頸部	嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	0	0	1	0	5
	脳	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(27)	(33)	(32)
		拡張	1	1	3	4	0	4	4	4	5	10
	脊髄	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		胸部	鉍質化	0	8	8	12	10	0	7	4	4
	脊髄	所見/検査動物数	(19)	(28)	(27)	(31)	(30)	(26)	(23)	(28)	(30)	(31)
		腰部	鉍質化	0	5	3	10	8	0	3	2	2
	心臓	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		慢性心筋炎	21	29	26	31	32	24	24	26	31	32
		鉍質化	1	1	1	0	1	0	1	0	2	1
	鼻組織	所見/検査動物数	(9)	(10)	(10)	(11)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
		慢性鼻炎	1	3	2	4	4	1	1	2	1	5
	肺	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		気管支肺炎	0	1	0	0	7	0	1	0	0	0
		出血	1	2	3	1	4	1	0	0	2	0
		肉芽腫性炎	6	8	7	9	14	3	4	9	3	14
		慢性炎症	4	0	1	6	3	4	3	8	7	4
		気管支周囲リンパ球浸潤	21	30	27	30	30	26	24	28	33	32
		血管周囲リンパ球浸潤	17	28	27	28	30	21	21	20	33	31
	腎臓	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		慢性増殖性腎症	21	30	27	31	32	20	20	18	29	26
	膀胱	所見/検査動物数	(21)	(29)	(27)	(30)	(32)	(25)	(23)	(27)	(33)	(31)
		鉍質化	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	(13)	(20)	(19)	(20)	(23)	(19)	(21)	(16)	(21)	(20)
		萎縮	12	20	19	20	23	18	20	16	19	19
		嚢胞	0	0	0	2	1	6	5	2	3	15

*: 第1対照群、 **: 第2対照群、 (): 組織検査動物数、 — : 該当せず。 (統計検定なし)

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

表1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
最終屠殺	臓器	剖検動物数/群	21	30	27	31	32	26	25	28	33	32
	脾臓	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		ヘモジデリン沈着	2	2	4	4	1	6	17	24	23	23
		髄外造血亢進	3	3	8	7	2	3	7	11	8	16
	下垂体	所見/検査動物数	(21)	(29)	(27)	(30)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(31)
		嚢胞	0	0	6	6	3	0	1	2	2	5
		過形成	0	1	3	5	2	1	0	0	3	1
	副腎皮質	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		髄外造血	1	0	1	2	2	2	0	1	6	2
		皮質脂肪変性	13	17	19	21	19	17	14	16	21	13
		毛細管拡張	4	3	5	1	1	22	23	28	29	31
		褐色色素沈着	0	0	1	0	0	13	9	14	23	17
	乳腺	所見/検査動物数	(20)	(23)	(26)	(28)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		乳腺嚢胞	0	0	0	0	0	1	0	2	7	4
	唾液腺	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		唾液腺炎	1	6	1	0	0	1	1	0	0	0

*: 第1対照群、 **: 第2対照群、 (): 組織検査動物数、 - : 該当せず。 (統計検定なし)

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
全動物	臓器	対象動物数#/群	80	60	80	80	80	80	60	80	80	80
	胃 腺胃	所見/検査動物数	(78)	(60)	(80)	(79)	(79)	(79)	(58)	(79)	(78)	(79)
		胃炎	8	0	5	7↑	4	1	2	1	0	2
		嚢胞状過形成	18	29	27	29	28	30	33	36	40	38
	胃 前胃	所見/検査動物数	(62)	(59)	(68)	(67)	(64)	(65)	(58)	(64)	(65)	(65)
		胃炎	1	3	4	2	0	0	0	5	0	0
		角化亢進	4	4	11	17↑	3	10	6	9	3	2↓
	結腸	所見/検査動物数	(75)	(60)	(77)	(77)	(74)	(79)	(59)	(80)	(79)	(74)
		リンパ組織過形成	11	9	8	13	7	12	8	11	15	7
	肝臓	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		変異細胞巣, 明細胞性	17	19	18	19	23	5	8	12	7	7
		変異細胞巣, 好塩基性	5	2	8	5	4	11	9	5	13	12
		変異細胞巣, 好酸性	0	1	1	1	0	1	3	6	1	2
		空胞化	26	30	40↑	27	7↓	20	26	25	14↓	10↓
		胆管増生	25	31	29	25↓	15↓	28	20	29	23	14↓
		髓外造血亢進	37	35	51↑	42	44	32	38	40	46	44
	膵臓	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		慢性膵炎	26	40	51↑	45↑	44↑	23	40	41↑	51↑	41↑
	精巣	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	—	—	—	—	—
		鉍質化	18	26	19↓	22	31↑	—	—	—	—	—
	精巣 上体	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(78)	(80)	—	—	—	—	—
		管腔内細胞層	1	3	1	1	6	—	—	—	—	—
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(80)	(60)	(79)	(79)	(80)
		嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	14	14	23	25↑	20
	子宮 頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(71)	(56)	(73)	(76)	(76)
		嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	0	0	1	0	5
	脳	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(58)	(79)	(80)	(80)
		拡張	8	12	12	7	2	17	9	16	10	14
	脊髄 胸部	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(79)	(79)	(58)	(80)	(80)	(79)
		鉍質化	4	12	15↑	21↑	11	3	9	9	6	5

*: 第1対照群, **: 第2対照群。(): 組織検査動物数、—: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定し、いずれかと有意であった場合 ↑↓: P<0.05

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
全動物	臓器	対象動物数#/群	80	60	80	80	80	80	60	80	80	80
	脊椎	所見/検査動物数	(76)	(53)	(77)	(77)	(73)	(72)	(51)	(72)	(71)	(72)
	腰部	鉍質化	5	7	6	14 ↑	10	0	4	2	3	1
	心臓	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		慢性心筋炎	55	52	62	62	59	55	52	50	54	52
		鉍質化	1	3	1	2	1	1	1	0	2	1
	鼻組織	所見/検査動物数	(9)	(10)	(10)	(11)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
		慢性鼻炎	1	3	2	4	4	1	1	2	1	5
	肺	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		気管支肺炎	0	5	1	1	8 ↑	0	2	1	0	2
		出血	3	2	6	4	8	1	0	3	6 ↑	6 ↑
		肉芽腫性炎	10	12	9	11	19	7	10	10	5	17
		慢性炎症	7	0	3	6	3	6	6	11	7	4
		気管支周囲リンパ球浸潤	71	55	76	75	73	77	54	79	75	76
		血管周囲リンパ球浸潤	48	49	62	61	56	56	36	57	63	54
		血管鉍質化	44	47	54	51	48	42	45	45	50	41
	腎臓	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		慢性増殖性腎症	39	47	55	51	47	33	40	34	46	37
	膀胱	所見/検査動物数	(79)	(59)	(80)	(79)	(79)	(78)	(58)	(77)	(80)	(79)
		鉍質化	0	1	1	1	1	0	1	1	0	0
	胸腺	所見/検査動物数	(59)	(47)	(64)	(61)	(56)	(66)	(47)	(59)	(55)	(60)
		萎縮	27	42	40	35	31	38	41	32	33	30
		嚢胞	0	2	2	2	2	10	14	11	9	26 ↑
	脾臓	所見/検査動物数	(80)	(60)	(79)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(79)	(80)
		ヘモジデリン沈着	19	5	18 ↑	13	10	31	34	53 ↑	45 ↑	51 ↑
		髄外造血亢進	4	10	13	11	7	10	16	21	19	22

*: 第1対照群、**: 第2対照群。

(): 組織検査動物数、- : 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定を用いて第1対照群および第2対照群と有意差を検定し、いずれかと有意であった場合 ↑ ↓ : P<0.05.

表 1. 非腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
全動物	臓器	対象動物数#/群	80	60	80	80	80	80	60	80	80	80
	下垂体	所見/検査動物数	(80)	(60)	(79)	(79)	(80)	(80)	(60)	(79)	(80)	(79)
		嚢胞	2	3	13 ↑	8	7	0	4	3	6 ↑	9 ↑
		過形成	0	1	7 ↑	6 ↑	3	2	0	1	3	3
	副腎皮質	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		髓外造血	4	1	5	5	4	8	8	10	14	3
		皮質脂肪変性	28	22	25	31	31	31	30	28	33	21
		毛細管拡張	4	4	5	3	3	48	42	55	50	50
		褐色色素沈着	1	0	1	1	0	27	19	27	32	24
	乳腺	所見/検査動物数	(75)	(48)	(73)	(74)	(74)	(79)	(58)	(78)	(80)	(76)
		乳腺嚢胞	0	0	2	0	0	4	6	11	8	13
	唾液腺	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(59)	(78)	(80)	(79)
		唾液腺炎	5	9	9	3	1	2	3	9 ↑	1	0

*: 第1対照群、**: 第2対照群。

(): 組織検査動物数、- : 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定を用いて第1対照群および第2対照群と有意差を検定し、いずれかと有意であった場合 ↑↓: P<0.05

表 2. 腫瘍性病変

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
6ヶ月 中間屠殺	臓器	剖検動物数/群	10	—	10	10	10	10	—	10	10	10
	乳腺	所見/検査動物数	(9)	—	(8)	(10)	(7)	(9)	—	(9)	(8)	(7)
		腺癌 [M]	0	—	0	0	0	0	—	0	1	0
	全身性	所見/検査動物数	—	—	—	(1)	—	—	—	—	—	—
リンパ球性リンパ腫 [M]		—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	
12ヶ月 中間屠殺	臓器	剖検動物数/群	10	—	10	10	10	10	—	10	10	10
	肺	所見/検査動物数	(10)	—	(10)	(10)	(10)	(10)	—	(10)	(10)	(10)
		肺胞気管支腺腫 [B]	0	—	0	0	0	0	—	1	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	(10)	—	(10)	(10)	(10)	(10)	—	(10)	(10)	(9)
		線維腺腫 [B]	0	—	0	0	0	0	—	0	1	0
	下垂体	所見/検査動物数	(10)	—	(10)	(10)	(10)	(10)	—	(10)	(10)	(10)
		腺腫 [B]	0	—	1	0	0	0	—	0	0	0
	副腎	所見/検査動物数	(10)	—	(10)	(10)	(10)	(10)	—	(10)	(10)	(10)
褐色細胞腫 [B]		0	—	1	0	0	0	—	0	0	0	
死亡・ 切迫屠殺	臓器	剖検動物数/群	39	30	33	29	28	34	35	32	27	28
	胃 前胃	所見/検査動物数	(31)	(30)	(32)	(26)	(22)	(30)	(33)	(28)	(23)	(23)
		扁平細胞癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0
		カルチノイド [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 [B]	1	1	1	1	0	0	2	2	1	0
	結腸	所見/検査動物数	(38)	(30)	(32)	(28)	(27)	(33)	(35)	(32)	(26)	(26)
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		肝細胞癌 [M]	0	0	0	1	0	1	0	0	2	1
		腫瘍 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		島細胞癌 [M]	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
島細胞腺腫 [B]		1	0	2	0	1	2	0	0	0	0	
腺腫 [B]		2	1	0	1	0	0	0	2	0	0	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、* : 第1対照群、** : 第2対照群、

() : 組織検査動物数、— : 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
死亡・ 切迫屠殺	臓器	剖検動物数/群	39	30	33	29	28	34	35	32	27	28
	精巣	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	—	—	—	—	—
		間細胞腫 [B]	1	2	0	1	0	—	—	—	—	—
	前立腺	所見/検査動物数	(38)	(30)	(32)	(29)	(28)	—	—	—	—	—
		腺癌 [M]	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(34)	(35)	(32)	(26)	(28)
		黄体腫 [B]	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		顆粒膜細胞腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	0	2	0
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(34)	(35)	(31)	(26)	(28)
		腺癌 [M]	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 [M]	—	—	—	—	—	0	0	1	1	0
		平滑筋腫 [B]	—	—	—	—	—	1	2	2	0	0
		ポリープ [B]	—	—	—	—	—	0	1	1	0	0
		血管腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	子宮 頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(34)	(34)	(31)	(25)	(27)
		平滑筋腫 [B]	—	—	—	—	—	0	1	2	1	0
	脳	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		髄膜腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		星細胞腫 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		神経膠腫 [M]	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		星細胞腫 [B]	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0
		神経膠腫 [B]	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0
		血管腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	耳道 皮脂腺	所見/検査動物数	(1)	—	—	—	—	—	—	—	(1)	—
		扁平上皮癌 [M]	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—
	ハーダ 一腺	所見/検査動物数	(37)	(30)	(33)	(29)	(27)	(30)	(35)	(31)	(26)	(27)
		腺癌 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
神経線維鞘細胞腫 [B]		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍、*: 第1対照群、**: 第2対照群、

(): 組織検査動物数、—: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数/群	39	30	33	29	28	34	35	32	27	28
	肺	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		肺胞気管支癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	腎臓	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		腎細胞癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	膀胱	所見/検査動物数	(38)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(31)	(27)	(28)
		ポリープ [B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	(39)	(30)	(32)	(29)	(25)	(34)	(34)	(31)	(27)	(28)
		腺腫 [B]	17	9	14	8	6	26	25	24	19	11
	甲状腺	所見/検査動物数	(37)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(26)	(27)
		ろ胞癌 [M]	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0
		旁ろ胞細胞癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0
		ろ胞腺腫 [B]	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0
		旁ろ胞細胞腺腫 [B]	0	1	1	2	1	2	0	3	1	0
		囊腺腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見/検査動物数	(29)	(28)	(26)	(24)	(23)	(27)	(26)	(21)	(17)	(23)
		腺腫 [B]	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1
	副腎皮質	所見/検査動物数	(39)	(30)	(33)	(29)	(28)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		皮質癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		癌 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮質腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	副腎髄質	所見/検査動物数	(26)	(25)	(30)	(23)	(17)	(26)	(26)	(22)	(17)	(18)
		褐色細胞腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 [B]	6	0	4	1	3	2	2	4	1	1
	皮膚	所見/検査動物数	(37)	(30)	(33)	(28)	(27)	(34)	(35)	(32)	(27)	(28)
		基底細胞癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	2	1	1	0	2	0	0
線維腫 [B]		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍、*: 第1対照群、**: 第2対照群、

(): 組織検査動物数、-: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
死亡・ 切迫屠殺	臓器	剖検動物数/群	39	30	33	29	28	34	35	32	27	28
	乳腺	所見/検査動物数	(36)	(25)	(29)	(26)	(25)	(34)	(33)	(32)	(25)	(28)
		腺癌 [M]	1	0	0	0	0	6	6	6	7	1
		未分化肉腫 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺腫 [B]	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		線維腺腫 [B]	3	1	1	1	0	11	16	11	7	7
	軟組織	所見/検査動物数	(2)	—	—	(1)	(2)	—	—	—	—	—
	頭部	骨肉腫 [M]	0	—	—	1	0	—	—	—	—	—
		未分化肉腫 [M]	1	—	—	0	0	—	—	—	—	—
		線維性組織球腫 [M]	1	—	—	0	0	—	—	—	—	—
	軟組織	所見/検査動物数	(6)	(6)	(9)	(8)	(14)	(4)	(4)	(2)	(2)	(7)
	胸部	血管外皮細胞腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		神経線維肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	2	0	1
		骨肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 [M]	0	0	1	1	2	3	1	0	0	2
		組織球腫 [M]	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		線維性組織球腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		神経節神経腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 [B]	0	1	0	1	3	0	1	0	0	0
		脂肪腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		粘液腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍、*: 第1対照群、**: 第2対照群、

(): 組織検査動物数、—: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisher の正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
死亡・ 切迫屠殺	臓器	剖検動物数/群	39	30	33	29	28	34	35	32	27	28
	軟組織 腹部	所見/検査動物数	(3)	(3)	(6)	(4)	(3)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)
		神経線維肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 [M]	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
		線維腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		粘液腫 [B]	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	軟組織 肢	所見/検査動物数	(4)	(0)	(2)	(1)	(0)	—	—	—	—	—
		横紋筋肉腫 [M]	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	軟組織 不明	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(1)	—	—	(1)	—
		癌 [M]	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—
	骨	所見/検査動物数	(25)	(25)	(30)	(23)	(20)	(28)	(30)	(27)	(23)	(21)
		骨肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血液・リ ンパ網 内系	所見/検査動物数	(3)	(1)	(1)	(3)	—	(1)	—	—	—	—
		骨髄性白血病 [M]	1	0	0	1	—	0	—	—	—	—
		リンパ球性リンパ腫 [M]	0	0	0	1	—	1	—	—	—	—
		組織球性リンパ腫 [M]	1	0	0	1	—	0	—	—	—	—
単球性白血病 [M]		1	1	1	1	—	0	—	—	—	—	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、* : 第 1 対照群、** : 第 2 対照群、

() : 組織検査動物数、— : 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisher の正確検定または χ^2 法を用いて第 1 対照群および第 2 対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
最終屠殺	臓器	剖検動物数/群	21	30	27	31	32	26	25	28	33	32
	胃 非腺胃	所見/検査動物数	(21)	(29)	(26)	(31)	(32)	(25)	(23)	(26)	(33)	(32)
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 [B]	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		肝細胞癌 [M]	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		腫瘤 [B]	1	1	0	4	1	0	3	1	0	3
	膵臓	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		島細胞癌 [M]	2	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		癌 [M]	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 [B]	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
		腺腫 [B]	1	6	3	9	3	0	1	1	1	0
	精巣	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	—	—	—	—	—
		間細胞腫 [B]	2	5	3	7	6	—	—	—	—	—
	前立腺	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(30)	(32)	—	—	—	—	—
		癌 [M]	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
	包皮腺	所見/検査動物数	(1)	(2)	(2)	(1)	(2)	—	—	—	—	—
		扁平上皮癌 [M]	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		腺癌 [M]	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		顆粒膜細胞腫 [M]	—	—	—	—	—	1	0	0	0	1
		顆粒膜細胞腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		腺癌 [M]	—	—	—	—	—	0	0	0	2	0
		平滑筋肉腫 [M]	—	—	—	—	—	0	0	0	0	0
		腺腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		平滑筋腫 [B]	—	—	—	—	—	0	1	0	0	3
		ポリープ [B]	—	—	—	—	—	1	0	2	0	1
子宮 頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(20)	(24)	(26)	(32)	(32)	
	平滑筋肉腫 [M]	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍、*: 第1対照群、**: 第2対照群

(): 組織検査動物数、—: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
最終屠殺	臓器	剖検動物数/群	21	30	27	31	32	26	25	28	33	32
	脳	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(27)	(33)	(32)
		髄膜腫 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		星細胞腫 [B]	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		膠腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		神経線維鞘細胞腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	鼻組織	所見/検査動物数	(9)	(10)	(10)	(11)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
		骨肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		腺腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		移行細胞癌 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎細胞腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見/検査動物数	(21)	(29)	(27)	(30)	(32)	(25)	(23)	(27)	(33)	(31)
		移行細胞癌 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	(21)	(29)	(27)	(30)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(31)
		腺腫 [B]	12	19	15	17	13	23	22	24	24	23
	甲状腺	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		ろ胞癌 [M]	0	1	1	0	0	0	1	1	2	1
		ろ胞細胞癌 [M]	1	0	1	0	0	0	0	2	0	0
		ろ胞腺腫 [B]	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
		ろ胞細胞腺腫 [B]	3	3	5	4	3	5	2	1	6	1
	上皮小体	所見/検査動物数	(19)	(26)	(19)	(26)	(25)	(24)	(21)	(20)	(18)	(24)
		腺腫 [B]	1	1	2	1	1	0	0	0	1	0
	副腎皮質	所見/検査動物数	(21)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		皮質癌 [M]	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
皮質腺腫 [B]		0	1	0	0	0	0	0	0	2	0	

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍、*: 第1対照群、**: 第2対照群

(): 組織検査動物数、-: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
最終屠殺	臓器	剖検動物数/群	21	30	27	31	32	26	25	28	33	32
	副腎	所見/検査動物数	(20)	(28)	(27)	(31)	(32)	(23)	(24)	(25)	(30)	(29)
	髓質	褐色細胞腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 [B]	5	4	7	9	7	0	3	4	3	3
		神経節神経腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	(20)	(30)	(27)	(31)	(32)	(26)	(25)	(28)	(32)	(32)
		基底細胞癌 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫 [B]	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 [B]	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 [B]	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		黒色腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	(20)	(23)	(26)	(28)	(32)	(26)	(25)	(28)	(33)	(32)
		腺癌 [M]	1	0	0	1	0	11	9	10	9	5
		線維肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		混合腫瘍 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	2
		線維腺腫 [B]	2	1	3	2	0	12	8	10	6	14
	軟組織	所見/検査動物数	—	(2)	—	(1)	(3)	—	—	—	(1)	—
	頭部	骨肉腫 [M]	—	0	—	1	0	—	—	—	0	—
	軟組織	所見/検査動物数	(2)	(3)	(3)	(2)	(3)	(3)	(3)	(2)	(4)	(2)
	胸部	血管外皮細胞腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維腫 [B]	0	2	1	1	0	2	0	1	0	0
		脂肪腫 [B]	0	1	1	0	1	0	2	0	0	0
		粘液腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍、*: 第1対照群、**: 第2対照群、

(): 組織検査動物数、—: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0	
最終屠殺	臓器	剖検動物数/群	21	30	27	31	32	26	25	28	33	32	
	軟組織	所見/検査動物数	(3)	(6)	(2)	(2)	—	(3)	—	—	(1)	(2)	
	腹部	線維肉腫 [M]	0	2	0	0	—	0	—	—	0	0	
		未分化肉腫 [M]	0	0	0	1	—	0	—	—	0	0	
		中皮腫 [M]	0	0	0	0	—	1	—	—	0	0	
		線維性組織球腫 [M]	0	0	0	0	—	0	—	—	1	0	
		線維腫 [B]	0	1	1	0	—	1	—	—	0	2	
		脂肪腫 [B]	1	2	0	0	—	0	—	—	0	0	
		粘液腫 [B]	0	0	1	0	—	0	—	—	0	0	
		神経線維腫 [B]	0	0	0	1	—	0	—	—	0	0	
	軟組織	所見/検査動物数	—	(1)	(2)	—	(2)	—	—	—	(1)	—	
		肢	線維肉腫 [M]	—	0	1	—	0	—	—	—	0	—
			線維腫 [B]	—	0	0	—	1	—	—	—	0	—
	骨	所見/検査動物数	(21)	(29)	(27)	(31)	(32)	(24)	(25)	(28)	(33)	(32)	
		骨肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
	不明	所見/検査動物数	—	(1)	—	—	—	—	—	—	—	—	
		癌 [M]	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	
	血液・リンパ網内系	所見/検査動物数	(2)	—	—	(1)	—	—	—	—	—	—	
		骨髓性白血病 [M]	1	—	—	0	—	—	—	—	—	—	
		リンパ球性リンパ腫 [M]	1	—	—	0	—	—	—	—	—	—	
組織球性リンパ腫 [M]		0	—	—	1	—	—	—	—	—	—		

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍、*: 第1対照群、**: 第2対照群、

(): 組織検査動物数、—: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
全動物	臓器	対象動物数/群	80	60	80	80	80	80	60	80	80	80
	胃 非腺胃	所見/検査動物数	(62)	(59)	(68)	(67)	(64)	(65)	(56)	(64)	(65)	(65)
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0
		カルチノイド [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 [B]	2	1	1	1	1	0	2	2	1	0
	結腸	所見/検査動物数	(75)	(60)	(77)	(77)	(74)	(79)	(59)	(80)	(79)	(74)
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		肝細胞癌 [M]	0	0	0	3	0	1	0	0	2	1
		腫瘤 [B]	1	1	0	4	2	0	3	1	0	3
	膵臓	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		島細胞癌 [M]	2	0	2	2	0	1	0	0	0	0
		癌 [M]	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞腺腫 [B]	1	0	3	1	1	2	1	1	0	0
		腺腫 [B]	3	7	3	10	3	0	1	3	1	0
	精巣	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	—	—	—	—	—
		間細胞腫 [B]	3	7	3	8	6	—	—	—	—	—
	前立腺	所見/検査動物数	(79)	(60)	(79)	(79)	(80)	—	—	—	—	—
		癌 [M]	0	0	0	1	0	—	—	—	—	—
		腺癌 [M]	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	包皮腺	所見/検査動物数	(2)	(2)	(3)	(1)	(6)	—	—	—	—	—
		扁平上皮癌 [M]	0	0	1	0	0	—	—	—	—	—
	卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(80)	(60)	(80)	(79)	(80)
		腺癌 [M]	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		顆粒膜細胞腫 [M]	—	—	—	—	—	1	0	0	0	1
		黄体腫 [B]	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		顆粒膜細胞腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	0	3	0

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍、*: 第1対照群、**: 第2対照群、

(): 組織検査動物数、—: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisher の正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
全動物	臓器	対象動物数/群	80	60	80	80	80	80	60	80	80	80
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(80)	(60)	(79)	(79)	(80)
		腺癌 [M]	—	—	—	—	—	0	1	0	2	0
		平滑筋肉腫 [M]	—	—	—	—	—	0	0	1	1	0
		腺腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		平滑筋腫 [B]	—	—	—	—	—	1	3	2	0	3
		ポリープ [B]	—	—	—	—	—	1	1	3	0	1
		血管腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	子宮頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(72)	(58)	(80)	(76)	(76)
		平滑筋肉腫 [M]	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		平滑筋腫 [B]	—	—	—	—	—	0	1	2	1	0
	脳	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(79)	(80)	(80)
		髄膜腫 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		星細胞腫 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		神経膠腫 [M]	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		髄膜腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		星細胞腫 [B]	0	0	4	0	0	0	0	1	0	0
		神経膠腫 [B]	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0
	血管腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	耳道 皮脂腺	所見/検査動物数	(1)	—	—	—	—	—	—	—	(1)	—
		扁平上皮癌 [M]	1	—	—	—	—	—	—	—	1	—
	ハート 一腺	所見/検査動物数	(78)	(60)	(80)	(80)	(78)	(76)	(60)	(79)	(79)	(79)
		腺癌 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		神経線維鞘細胞腫 [B]	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	鼻組織	所見/検査動物数	(9)	(10)	(10)	(11)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)	(10)
		骨肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍、*: 第1対照群、**: 第2対照群、

(): 組織検査動物数、—: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
全動物	臓器	対象動物数/群	80	60	80	80	80	80	60	80	80	80
	肺	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		肺胞気管支癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		肺胞気管支腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		腎細胞癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		移行細胞癌 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎細胞腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見/検査動物数	(79)	(59)	(80)	(79)	(79)	(78)	(58)	(77)	(80)	(79)
		移行細胞癌 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		ポリープ [B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	(80)	(59)	(79)	(79)	(77)	(80)	(59)	(79)	(80)	(79)
		腺腫 [B]	29	28	30	25	19↓	49	47	48↓	43↓	34↓
	甲状腺	所見/検査動物数	(78)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(79)	(79)
		ろ胞癌 [M]	0	2	1	0	1	1	2	1	2	1
		旁ろ胞細胞癌 [M]	1	0	1	0	0	0	1	2	2	0
		ろ胞腺腫 [B]	1	1	0	2	1	0	0	1	0	1
		旁ろ胞細胞腺腫 [B]	3	4	6	6	4	7	2	4	7	1
		嚢腺腫 [B]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	上皮小体	所見/検査動物数	(63)	(54)	(62)	(63)	(64)	(66)	(47)	(58)	(51)	(65)
		腺腫 [B]	1	1	4	2	1	0	0	0	1	1
	副腎皮質	所見/検査動物数	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)	(80)	(60)	(80)	(80)	(80)
		癌 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		皮質癌 [M]	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
		皮質腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	3	0

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍、*: 第1対照群、**: 第2対照群、

(): 組織検査動物数、-: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定し、いずれかと有意差があった場合 ↑↓: P<0.05、↑↓↓: P<0.01

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
全動物	臓器	対象動物数/群	80	60	80	80	80	80	60	80	80	80
	副腎髓質	所見/検査動物数	(56)	(53)	(67)	(64)	(59)	(59)	(50)	(57)	(57)	(57)
		褐色細胞腫 [M]	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 [B]	11	4	12	10	10	2	5	8	4	4
		神経節神経腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	(77)	(60)	(79)	(79)	(78)	(80)	(60)	(78)	(79)	(80)
		基底細胞腫 [M]	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	2	1	1	0	2	0	0
		線維腫 [B]	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 [B]	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		黒色腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		乳頭腫 [B]	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	(75)	(48)	(73)	(74)	(74)	(79)	(58)	(79)	(76)	(76)
		腺癌 [M]	2	0	0	1	0	17	15	16	17	6↓
		線維肉腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		未分化肉腫 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		混合腫瘍 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
		腺腫 [B]	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3
		線維腺腫 [B]	5	2	4	3	0	23	24	21	14↓	21
	軟組織頭部	所見/検査動物数	(2)	(2)	—	(2)	(5)	(1)	—	—	(1)	—
		線維性組織球腫 [M]	1	0	—	0	0	0	—	—	0	—
		骨肉腫 [M]	0	0	—	1	0	0	—	—	0	—
		未分化肉腫 [M]	1	0	—	0	0	0	—	—	0	—

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍、*: 第1対照群、**: 第2対照群、

(): 組織検査動物数、—: 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの正確検定または χ^2 法を用いて第1対照群および第2対照群との有意差を検定し、いずれかと有意であった場合 ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌					
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0	
全動物	臓器	対象動物数/群	80	60	80	80	80	80	60	80	80	80	
	軟組織	所見/検査動物数	(8)	(9)	(12)	(10)	(17)	(8)	(7)	(4)	(6)	(9)	
	胸部	血管外皮細胞腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		神経線維肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	1
		骨肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 [M]	0	0	1	1	2	3	1	0	0	0	2
		組織球腫 [M]	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		神経節神経腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		線維性組織球腫 [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管外皮細胞腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 [B]	0	3	1	2	3	2	1	1	0	0	0
	脂肪腫 [B]	1	1	1	0	1	0	2	0	0	0	0	
	粘液腫 [B]	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	
	線維腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	軟組織	所見/検査動物数	(6)	(9)	(9)	(6)	(3)	(5)	(1)	(1)	(2)	(3)	
	腹部	神経線維肉腫 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 [M]	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1
		線維性組織球腫 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維肉腫 [M]	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		中皮腫 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		神経線維腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
線維腫 [B]		0	1	2	0	0	1	0	0	0	0	2	
脂肪腫 [B]		1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
粘液腫 [B]		0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、* : 第 1 対照群、** : 第 2 対照群、

() : 組織検査動物数、- : 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisher の正確検定または χ^2 法を用いて第 1 対照群および第 2 対照群との有意差を検定した。

表 2. 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	12.0	0*	0**	0.75	3.0	12.0
全動物	臓器	対象動物数/群	80	60	80	80	80	80	60	80	80	80
	軟組織 肢	所見/検査動物数	(4)	(1)	(4)	(1)	(2)	—	—	—	(1)	—
		横紋筋肉腫 [M]	0	0	0	1	0	—	—	—	0	—
		線維肉腫 [M]	0	0	1	0	0	—	—	—	0	—
		線維腫 [B]	0	0	0	0	1	—	—	—	0	—
	軟組織 不明	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(1)	—	—	(1)	—
		癌 [M]	—	—	—	—	—	1	—	—	1	—
	骨 不明	所見/検査動物数	(46)	(54)	(57)	(54)	(52)	(52)	(55)	(55)	(56)	(53)
		骨肉腫 [M]	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
	血液・リンパ網 内系	所見/検査動物数	(5)	(1)	(1)	(5)	—	(1)	—	—	—	—
		骨髄性白血病 [M]	2	0	0	1	—	0	—	—	—	—
	血液・リンパ網 内系	リンパ球性リンパ腫 [M]	1	0	0	1	—	1	—	—	—	—
		組織球性リンパ腫 [M]	1	0	0	2	—	0	—	—	—	—
		単球性白血病 [M]	1	1	1	1	—	0	—	—	—	—

[B] : 良性腫瘍、[M] : 悪性腫瘍、* : 第 1 対照群、** : 第 2 対照群、

() : 組織検査動物数、— : 該当せず。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisher の正確検定または χ^2 法を用いて第 1 対照群および第 2 対照群との有意差を検定した。

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。

(2) トラロメトリンのマウスを用いた24ヶ月間反復経口投与慢性毒性および発がん性試験
(資料No. 原体-30)

試験機関：

報告書作成年：1984年 [GLP 対応]

検体純度： 98.5%

供試動物： CD^{*}-1 (ICR) 系マウス、開始時約6週齢、体重； 雄 22~36g、
雌 18~27g、供試状況を下表に示す。

群	検体 投与量 (mg/kg/ 日)	投与開始時 動物数		中間屠殺動物数					
				6ヵ月		12ヵ月		64週 ^b	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
対照群 (第1群) (第2群)	0	80	80	10	10	10	10	1	0
	0	60	60	0	0	0	0	0	1
検体投与群	0.75	80	80	10	10	10	10	0	0
	3.0	80	80	10	10	10	10	0	0
	10.0	80	80	10	10	0 ^a	10	1	1

注) a：生存率が低いため中間屠殺をしなかった。

b：皮膚障害検索のため特別屠殺した。

投与期間： 24ヵ月間 (1980年11月5日~1982年11月5日)

6ヵ月中間屠殺群 (1980年11月5日~1981年5月6日)

12ヵ月中間屠殺群 (1980年11月5日~1981年11月4日)

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解し、0.75、3.0および10.0mg/kg/日の投与量を胃ゾンデを用いて1日1回強制経口投与した。投与容量は10mL/kgとし、対照群には第1群、第2群ともにコーンオイルのみを投与した。個体別の投与液量は最新の体重に基づいて算出した。

用量設定根拠；0、5、10、15、20および30mg/kg/日を8週間強制経口投与したマウス亜急性毒性試験 (資料No. 原体-23) に基づいて設定した。この試験では30、20及び15mg/kg/日群では不安定な歩行、痙攣および流涎が認められ、15mg/kg/日群以上で死亡がみられたことから、慢性毒性試験の投与量は0、0.75、3.0および10.0mg/kg/日と決定した。

観察・検査項目および結果：

1. 死亡率； 月~金曜日は1日3回、土・日曜および休日には1日2回観察した。

投与104週目の死亡率は次表の通りであった。

群	雄	雌
第1対照群	25/59 (42.1%)	24/60 (40.0%)
第2対照群	28/60 (46.7%)	29/59 (49.2%)
0.75 mg/kg/日	31/60 (51.7%)	19/60 (31.7%)
3.0 mg/kg/日	31/60 (51.7%)	29/60 (48.3%)
10.0 mg/kg/日	50/69 (72.5%)	43/59 (72.9%)

注：分母の数値＝投与開始時動物数－（中間屠殺数＋特別屠殺数）

10.0mg/kg群の生存率は他の群に比べて顕著に低く、これは検体投与に起因すると考えられた。

2. 一般状態；月～金曜日は1日3回、土・日曜および休日には1日2回観察し、全ての所見をそれが認められた日に記録した。腫瘤の触診を含む詳細な観察を週1回実施した。

10.0mg/kg群雌雄数例において、投与後約45～60分（投与後20週目までは投与後2～3時間）に流涎が認められ、また数例（主として雄）に投与18ヵ月間にわたって非協調性の不随意運動が、投与18～24ヵ月には雌2例に同様の症状がみられた。また、対照群を含む他の群に比べ痂皮、擦過傷および脱毛の発生率が高かった。[申請者追記]これらの症状はすべて投与5週より前には観察されなかったため、単回投与による急性毒性影響とは考えなかった。

10.0および3.0mg/kg群では、対照および0.75mg/kg群より耳介の落屑例が多かったが、3.0mg/kg群では統計学的有意差は認められなかった[申請者追記]。0.75mg/kg群で認められた雄の脱毛は用量関連性がなく、第2対照群と比較して有意差が認められなかったことから、投与による変化と考えられなかった。

症状の認められた動物数

所見	性別	検査 時期（週）	投与量（mg/kg/日）				
			第1対照群	第2対照群	0.75	3.0	10.0
非協調性 不随意運動	雄	1-13	0	0	0	0	6(8)*
		27-39	0	0	0	0	1(2)
		66-78	0	0	0	0	2(5)
	雌	66-78	1(2)	0	0	0	1(2)
		79-91	0	0	0	0	1(3)
		92-105	0	0	0	0	2(8)
流涎	雄	1-13	0	0	0	0	36(45)**
	雌	1-13	0	0	0	0	12(15)**

() 内数字は各期間の初めの生存数に対する%

[申請者追記]Fisher直接確率計算法（両対照群との比較の中で有意性の高い方の結果を示した；*：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。

所見	性別	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)				
			第1対照群	第2対照群	0.75	3.0	10.0
痂皮	雄	1-13	3(4)	1(2)	4(5)	5(6)	16(20)**
		14-26	3(4)	1(2)	3(4)	6(8)	16(22)**
		27-39	4(6)	5(9)	1(1)	3(4)	13(25)**
		40-52	4(6)	6(11)	1(1)	3(4)	12(25)**
		79-91	3(6)	2(4)	2(4)	3(7)	10(29)**
	雌	27-39	1(1)	0	1(1)	2(3)	12(18)**
		53-65	0	2(4)	1(2)	4(7)	15(29)**
		66-78	3(5)	3(6)	1(2)	5(9)	16(36)**
79-81		5(10)	5(11)	3(6)	4(9)	11(30)*	
脱毛	雄	14-26	4(5)	4(7)	9(11)	2(3)	13(18)*
		66-78	5(9)	10(19)	13(25)*	8(16)	13(34)**
	雌	27-39	9(13)	4(7)	8(12)	5(7)	18(27)**
		53-65	4(7)	10(18)	8(14)	7(12)	19(37)**
		66-78	8(14)	10(19)	9(16)	10(18)	19(42)**
		92-105	12(30)	9(24)	11(23)	7(17)	9(38)
擦過	雄	14-26	0	0	0	0	4(6)*
		40-52	0	0	0	1(1)	5(10)*
		92-105	0	1(2)	1(3)	3(8)	4(15)*
	雌	14-26	0	0	0	1(1)	4(5)
		53-65	0	1(2)	0	3(5)	10(19)**
		79-91	3(6)	1(2)	1(2)	2(4)	7(19)*
耳介の落屑	雄	40-52	1(1)	0	0	3(4)	5(10)**
		53-65	1(2)	0	0	4(7)	6(14)**
		66-78	0	0	0	4(8)	7(18)**
		79-91	1(2)	1(2)	0	4(9)	8(24)**
	雌	40-52	0	0	2(3)	1(1)	8(12)**
		53-65	0	0	2(3)	3(5)	7(13)**
		66-78	0	0	2(4)	4(7)	9(20)**
		79-91	0	1(2)	2(4)	3(6)	6(16)**

() 内数字は各期間の初めの生存数に対する%

[申請者追記]Fisher直接確率計算法 (両対照群との比較の中で有意性の高い方の結果を示した ; * : P<0.05、** : P<0.01)

3. 体重変化 ; 個体別体重を投与開始後14週目までは週1回、それ以後は2週間に1回測定した。
 なお、投与15週目以降は3ヶ月毎に統計学的検定を行った。

対照群と比べて統計学的有意差を示した値を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	0.75		3.0		10.0	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
投与1週			↑107	↑104		↑104
投与2週		↑100	↑103			↑104
投与3週			↑106	↑108	↑106	↑108
投与4週			↑106		↑106	↑108
投与5週	↑103	↑100	↑106	↑104	↑103	↑104
投与6週			↑106	↑104		↑104
投与7週						
投与8週			↑106	↑104	↑106	↑104
投与9週	↑106		↑106	↑104	↑106	↑104
投与10週	↑106		↑106	↑104	↑106	↑104
投与11週	↑103		↑103	↑104	↑103	↑104
投与12週			↑103	↑104	↑106	↑107
投与13週			↑103	↑107		↑107
投与14週			↑105	↑103		↑103
投与26週						
投与38週						
投与52週			↑107			
投与64週						
投与78週			↑108	↑109		
投与90週						
投与104週						

Dunnett検定（両対照群との比較の中で有意性の高い方の結果を示した

↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01）

表中の値は比較した対照群を100とした場合の割合を示す。

10.0及び3.0mg/kg群の体重は対照群に比較し雌雄共に投与後3ヵ月間有意に増加したが、それ以後は同等になる傾向を示した。0.75mg/kg群雌雄においても有意な増加が少数散見された。これらの変化は、対照群と比較して統計学的な有意差はあるものの、わずかな増加であり、また、一時的な変化であったことから、毒性学的な意味はないと考えられた。

4. 摂餌量および食餌効率；開始後14週間は週1回、それ以後は2週間に1回、ケージ毎に測定し群平均摂餌量（g/マウス/日）を計算した。1ケージ2匹の収容のため、個別摂餌量は測定しなかった。また、同様の理由により統計学的解析も実施しなかった。

投与期間（1～104週）を通じた平均摂餌量および各対照群との差を次表に示す。

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

投与量 (mg/kg)	雄*	A	B	雌*	A	B
0 (第1対照群)	3.6	—	+2.9	3.5	—	+2.9
0 (第2対照群)	3.5	-2.8	—	3.4	-2.9	—
0.75	3.5	-2.8	0.0	3.4	-2.9	0.0
3.0	3.6	0.0	+2.9	3.6	+2.9	+5.9
10.0	4.3	+19.4	+22.9	3.9	+11.4	+14.7

*：平均摂餌量 (g/マウス/日) —：該当せず。

A：第1対照群との差の百分率 (%)、B：第2対照群との差の百分率 (%)

10.0mg/kg群においては対照群に比べ、雄は19%以上、雌は11%以上多かったが、3.0mg/kg群ではその差は軽度であった。

また、投与開始後14週間までの食餌効率を算出したが、検体投与群と各対照群との差はみられなかった。

[申請者追記]

3.0mg/kg群で認められた摂餌量の増加は、認められた変化がわずかで、食餌効率でも各対照群との差はみられなかったことから、毒性学的な意味はないと考えられた。

5. 飲水量 ; 各群雌雄各20匹 (無作為抽出) について月1回の頻度で連続5日間の平均飲水量を測定した。1ケージに複数匹の収容のため、個体別飲水量は測定しなかった。また、同様の理由により統計学的解析も実施しなかった。

投与期間(3~103週)を通じた平均飲水量および各対照群との差を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	雄*	A	B	雌*	A	B
0 (第1対照群)	6.9	—	-5.5	8.5	—	0.0
0 (第2対照群)	7.3	+5.8	—	8.5	0.0	—
0.75	7.2	+4.3	-1.4	7.8	-8.2	-8.2
3.0	7.1	+2.9	-2.7	8.0	-5.9	-5.9
10.0	10.2	+47.8	+39.7	10.8	+27.1	+27.1

*：平均飲水量 (g/マウス/日) —：該当せず。

A：第1対照群との差の百分率 (%)、B：第2対照群との差の百分率 (%)

10.0mg/kg群では3~103週の平均飲水量が対照群に比べ、雄は39%以上、雌は27%以上増加した。3.0および0.75mg/kg群では対照群とほぼ同等であった。

6. 血液学的検査 ; 投与開始12および24ヵ月目に、第1対照群および検体投与群雌雄各10匹 (24ヵ月目の10.0mg/kg群雄の網状赤血球数は9匹) を用いて検査した。血液は眼窩洞静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、網

状赤血球数、白血球百分率、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)。

対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg)	0.75				3.0				10.0			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
検査時期 (月)	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24
MCV									↑107			
MCH									↑108			
分葉核好中球比			↑200						↑239			
リンパ球比			↓89						↓68			

Dunnett検定 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01 (第1対照群と比較)

表中の値は比較した対照群を100とした場合の割合を示す。

10.0mg/kg群雄において、MCVとMCHにおける統計学的に有意な増加は他に関連した変化がないことから、生物学的意味はないと考えられた。分葉核好中球比の増加およびリンパ球比の減少が認められたが、白血球数にはこれに対応する変化がなかったため、この変化は毒性学的な意味がないと考えられた。0.75mg/kg群雌にみられた分葉核好中球比の増加およびリンパ球比の減少は、用量に関連していないことから、投与の影響とは考えられなかった。

7. 血液生化学的検査; 投与開始12および24ヵ月目に第1対照群および検体投与群雌雄各8~10匹を用いて検査した。

血液は眼窩洞静脈叢より採血し、血清について下記項目の検査を実施した。

グルコース、コレステロール、グロブリン、アルブミン、総タンパク、総ビリルビン、クレアチニン、尿素窒素、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、リン、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素。

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

投与量 (mg/kg)	0.75				3.0				10.0			
性別	雄		雌		雄		雌		雄		雌	
検査時期 (月)	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24	12	24
ALT											↑151	
尿素窒素									↑134			
クレアチニン									↑200			
グルコース									↑130			
カリウム	↓90				↓92							
ナトリウム			↓97									
リン									↓76			
塩素			↓97						↓97			

Dunnett検定 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01 (第1対照群と比較)

表中の値は比較した対照群を100とした場合の割合を示す。

散見された統計学的に有意な差は変動幅が小さく、また他の検査項目におけ

る変化との関連性もないか、あるいは用量との関連が認められない変化であるため、これらの変化は生物学的意味を持たないと考えられる。

8. 尿検査 ; 投与開始68週目および24ヵ月目に第1対照群と検体投与群の雌雄各10匹を個別に代謝ケージに入れ、絶食下で17時間後に採取した尿について以下の項目を検査した。

色調、外観、沈渣、比重、尿量、pH、タンパク質、グルコース、潜血、亜硝酸塩、ビリルビン、ケトン体、ウロビリノーゲン。

両検査時期の10.0mg/kg群雌雄において、第1対照群と比較して尿量が増加し、雄の24ヶ月では統計学的に有意に増加（[申請者追記]：P<0.05；対照群0.7±1.66mLに対し、3.6±3.85mL、Dunnett検定）した。この増加は非常に多い尿量を示した個体が数例いた（[申請者追記]：雌雄共3～4例；雄 3.2～12.7mL、雌 4.1～14.8mL）ため、おそらく生物学的意義はないと思われた。

9. 臓器重量；検体投与6および12ヵ月目に第1対照群および検体投与群雌雄各10匹の計画屠殺、64週目に特別屠殺（臓器重量は測定せず）、および24ヵ月目に全生存動物の計画屠殺を実施し、以下の臓器について重量測定および対体重比の算出を行った。

副腎、脳（脳幹を含む）、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、精巣、下垂体、脾臓、甲状腺

対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

投与量(mg/kg)	0.75						3.0						10.0					
	雄			雌			雄			雌			雄 ^{注)}			雌		
検査時期(月)	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24	6	12	24
体重																		
肝臓	重量												↑119					
	対体重比												↑113					↑113
下垂体	重量	↓50											↑100					↑125
	対体重比	↓67																↑129
甲状腺	重量	↓57										↑160						
	対体重比	↓56				↑118						↑144						↑123
腎臓	重量				↑115								↑122					↑121
	対体重比												↑116			↑112		↑121
副腎	重量	↓44		↑117	↓46			↓67				↓90	↑167			↑133		
	対体重比	↓49	↓77	↑121	↓42			↓73				↓84				↑134		
卵巣	重量	-	-	-			-	-	-	↓64			-			-	↓48	
	対体重比	-	-	-	↓70		-	-	-	↓61			-			-	↓47	

Dunnett検定 ↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01（第1対照群と比較） - : 該当せず。

表中の値は比較した対照群を100とした場合の割合を示す。

注) 10.0mg/kg/日群の雄では生存率が低かったため、12ヵ月の中間屠殺を行わなかった。そのため、臓器重量のデータも得られなかった。

各検査時期において、検体投与群の平均臓器重量と対照群の平均臓器重量との間に多くの統計学的に有意な増減がみられた。しかしながら、これらの変化は、用量に関連した変化ではない、組織学的に関連する所見がみられていない、経時的に関連した変化ではないことから、検体投与による変化とは考えられなかった[申請者追記]。

10. 肉眼的病理検査；途中死亡動物、切迫屠殺動物、中間屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

0～6ヵ月間

途中死亡した10.0mg/kg群の雄17例中8例、同群雌2例中2例の皮膚に痂皮もしくは潰瘍がみられ、病理組織学的検査では皮膚の潰瘍並びに皮膚炎が認められた。第1対照群の雄1例にも同じ病変がみられた。途中死亡した第2対照群の雄3例中1例と10.0mg/kg群雄17例中1例、並びに計画屠殺した対照群雌2例および10.0mg/kg群雌2例に軽度な脱毛が認められた。

6～12ヵ月間

10.0mg/kg群において、途中死亡した雄10例中4例および雌6例中2例、並びに計画屠殺した雌10例中2例の皮膚に痂皮または潰瘍が認められた（10.0mg/kg群雄は12ヵ月目の中間屠殺をしていない）。

12～24ヵ月間

途中死亡例、特別屠殺例および計画屠殺例において検体投与に直接関係のある所見はみられなかったが、間接的影響と思われる皮膚傷害すなわち脱毛、痂皮形成、擦過傷および耳介の落屑等の発生率が10.0mg/kg投与群の雌雄で高く、脱毛は0.75mg/kg雄でも多く認められた。しかし、これらの所見には用量関連性は認められなかった。

[申請者追記]：全動物を対象としてFisherの直接確率検定を実施した結果、10.0mg/kg群雌雄において皮膚の痂皮、脱毛並びに脱落等の所見に有意な増加が認められ、検体投与による影響と考えられた。なお、これらの皮膚における刺激症状は、対照群にも認められている。投与による内因性の影響というよりはむしろ長期にわたる強制経口投与による手技に関連した影響に、検体のもつ軽度の皮膚刺激性が加わったことが推察された。このため「非腫瘍性病変の項」で後述するように体をケージなどにこすりつけ、その後同居動物との争いにより悪化したと考えられた。

その他多くの肉眼的病変が途中死亡例および計画屠殺例の両方で認められたが、その発生頻度に投与量との関連性はなく、いずれも偶発的なものであり、検体投与とは無関係であると考えられる。

なお、皮膚障害はダニ症による疑いもあったため、各群雌雄各5例について皮膚ダ

二の検査を実施したが陰性であった。

肉眼的病理所見

	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
死亡・切迫屠殺	臓器	所見/検査動物数	25	28	31	31	50	25	29	19	29	43
	皮膚	痂皮/搔創/肥厚	1	0	3	4	20	2	1	1	6	21
		脱毛/短毛	3	4	4	4	11	2	4	2	6	12
		耳介の落屑	0	0	0	1	7	0	1	1	2	8
最終屠殺	臓器	所見/検査動物数	54	32	49	49	29	55	30	61	51	36
	皮膚	痂皮/搔創/肥厚	0	4	0	3	6	3	4	1	4	4 ⁺
		脱毛/短毛	1	1	6	6	2	6 ⁺	4	4	5	7 ⁺
		耳介の落屑	1	1	0	3	3	1	1	1	2	3
全動物	臓器	所見/検査動物数	79	60	80	80	79	80	59	80	80	79
	皮膚	痂皮/搔創/肥厚	1	4	3	↑7 [#]	↑26	5	5	2	10	↑25
		脱毛/短毛	4	5	10	10	↑13	8	8	6	11	↑19
		耳介の落屑	1	1	0	4	↑10	1	2	2	4	↑11

*: 6ヶ月および12ヶ月の計画屠殺で認められた各2例を含む

*: 第1対照群, **: 第2対照群

全動物の病変発生率について、申請者が Fisher の直接確率検定を用いて第1対照群あるいは第2対照群との有意差を検定した (↑↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01)。

#: 第1対照群と比較してのみ有意差が認められた。

11. 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病理標本を作製し、顕微鏡観察した。

副腎、大動脈、前脳、中脳、後脳、上腕神経叢、食道、眼およびハーダー腺、胆嚢、膵臓、下垂体、前立腺、子宮、子宮頸部、唾液腺、大腿部筋肉を含む坐骨神経、皮膚、小腸（空腸）、卵巣、精巣、精巣上体、心臓、腎臓、大腸（結腸）、左右腓腹筋、肝臓、肺、気管支幹、乳腺、リンパ節（縦隔洞部、腸間膜部、局部）、脾臓、胸骨（骨髄）、胃、胸腺、甲状腺、上皮小体、脛骨神経、足底神経、気管、膀胱、脊髓（頸部、胸部、腰部、可能な場合は根神経節、背側と腹側の脊髓根を含む）、肉眼的異常部位

また、投与0～6ヵ月目の途中死亡および投与6ヵ月目の中間屠殺動物を除いた全ての動物の脳（大脳、小脳、脳幹）、頸部および胸部脊髓（根神経節を含む）、上腕神経叢、脛骨神経および足底神経の各切片を Gleys-Marsland および Luxol Fast 青-クリスタルバイオレットで染色し鏡検した。

さらに、投与終了（24ヵ月）時剖検動物のうち、各群雌雄各10例を対象として、頭部の冠状切片（鼻腔、副鼻腔、舌、口腔、鼻咽頭および中耳を含む）を3カ所で作製し、観察した。

(非腫瘍性病変)

認められた主要な非腫瘍性病変を下表および表2に示す。

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
死亡・切迫屠殺	臓器	剖検動物数/群	25	28	31	31	50	25	29	19	29	43
	皮膚	所見/検査動物数	(24)	(28)	(30)	(30)	(48)	(23)	(27)	(19)	(28)	(41)
		皮膚炎 ⁺	3	3	3	5	22	1	2	1	6	22
	骨格筋	所見/検査動物数	(25)	(28)	(31)	(31)	(50)	(25)	(29)	(19)	(29)	(43)
筋炎/変性		4	1	1	0	↑21	0	1	2	2	↑7	
計画屠殺	臓器	剖検動物数/群	54	32	49	49	29	55	30	61	51	36
	皮膚	所見/検査動物数	(51)	(32)	(47)	(48)	(27)	(53)	(27)	(59)	(49)	(34)
		皮膚炎 ⁺	0	4	5	5	7	4	4	5	2	6
	骨格筋	所見/検査動物数	(54)	(32)	(49)	(49)	(29)	(55)	(30)	(61)	(51)	(36)
筋炎/変性		0	0	0	0	0	1	0	4	0	2	
全動物	臓器	剖検動物数/群	79	60	80	80	79	80	59	80	80	79
	皮膚	所見/検査動物数	(75)	(60)	(77)	(78)	(75)	(76)	(54)	(78)	(77)	(75)
		皮膚炎 ⁺	3	7	8	↑10	↑29	5	6	6	8	↑28
	骨格筋	所見/検査動物数	(79)	(60)	(80)	(80)	(79)	(80)	(59)	(80)	(80)	(79)
筋炎/変性		4	1	1	0	↑21	1	1	6	2	↑9	

*: 第1対照群、**: 第2対照群、(): 組織検査動物数。

[申請者追記]全動物の病変発生率について、Fisherの直接確率検定を用いて第1対照群との有意差を検定した(↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01)。

⁺: 以下に述べる組織学的変化を皮膚炎と称した。

毛嚢数の減少や表皮萎縮がみられたほか、真皮への種々の炎症性細胞浸潤が痕跡程度から軽度認められたが、表皮には及んでいなかった、しかし、より重度の場合は、部分的な表皮脱色化を伴い、主に好中球浸潤を伴う表皮・真皮浸潤が見られた。

10.0mg/kg投与群雌雄において、検体投与の間接的影響と推定される皮膚炎の発生率が有意に増加した。しかしながら、皮膚炎の程度の増強については、用量に関連した反応は認められなかった。なお、3.0mg/kg群雄は第1対照群との比較では有意に増加したが、第2対照群とほぼ同等の発生数であったことから、投与による変化とは考えられなかった。

この皮膚傷害は、対照群の動物の偶発的所見とよく似ていた。なんらかの知覚異常によって体を給餌器やケージ側面にこすりつけ、その後同居動物との争いにより悪化したと考えられた。しかしながら、末梢神経の病理組織学的検査では異常がみられなかった。

上記皮膚傷害に付随した二次的変化として、骨格筋の炎症/変性が10.0mg/kg群雌雄で有意に増加した。この変化は死亡・切迫屠殺例で有意に多く認められた。[申請者追記]また、同群雄において肺のうっ血の発生率が有意に増加した。この所見は死亡動物の雄にのみ認められたことから、肺への直接的な影響とは考えら

れなかった。

上記以外の所見として検体投与に関連すると思われる病理組織学的変化は認められなかった。

(腫瘍性病変)

認められた全ての腫瘍性病変を表3に示す。

各群における腫瘍発生数および担腫瘍動物数を下表に示す。

検査時期	性別	雄					雌					
	投与量 (mg/kg/日)	0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0	
合計	検査動物数	79	60	80	80	79	80	59	80	80	79	
	腫瘍数	良性	27	37	17	25	20	11	14	17	15	14
		悪性	18	14	11	15	6	19	25	16	22	13
	腫瘍総数		45	51	28	40	26	30	39	33	37	27
	担腫瘍動物数	良性	22	31	↓16	↓22	↓18	10	13	16	14	12
		悪性	17	14	11	15	↓5	18	23	↓16	20	↓13
担腫瘍動物総数		33	41	↓25	↓34	↓22	24	31	28	31	↓22	

*: 第1対照群、**: 第2対照群

第1対照群および第2対照群に対して Fisher の正確検定又は χ^2 法を用いて検定した結果、10mg/kg/日群雄の悪性担腫瘍動物は両方で、それ以外では第2対照群に対してのみ有意差が認められた。

↑ ↓ : P<0.05、↑↓ : P<0.01

検体投与による腫瘍発生数の増加はいずれの投与群にも認められなかった。また、用量群別、雌雄別における良性および悪性腫瘍を担う動物数の増加はいずれの投与群にも認められなかった。

以上の結果、10.0mg/kg群雌雄では一般状態の変化（流涎、非協調性不随意運動、皮膚炎の発生頻度の増加）、摂餌量、死亡率および飲水量の増加、病理所見として皮膚炎および骨格筋の炎症/変性の増加が見られたことより、無毒性量は雌雄共に3.0mg/kg/日であると判断した。また、検体を10.0mg/kg/日の用量で経口投与しても雌雄共に発がん性はないと考えられる。

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1 [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
6 カ 月 時 中 間 屠 殺	臓器	剖検対象動物数	10	0	10	10	10	10	0	10	10	10
	骨格筋	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)
		筋炎/変性	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1
	空腸	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)
アミロイドーシス		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
12 カ 月 時 中 間 屠 殺	臓器	剖検対象動物数	10	0	10	10	0	10	0	10	10	10
	皮膚	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(0)	(9)	(0)	(8)	(9)	(9)
		皮膚炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺	臓器	剖検動物数/群	25	28	31	31	50	25	29	19	29	43
	皮膚	所見/検査動物数	(24)	(28)	(30)	(30)	(48)	(23)	(27)	(19)	(28)	(41)
		皮膚炎	3	3	3	5	22	1	2	1	6	22
	骨格筋	所見/検査動物数	(25)	(28)	(31)	(31)	(50)	(25)	(29)	(19)	(29)	(43)
		筋炎/変性	4	1	1	0	21	0	1	2	2	7
	副腎	所見/検査動物数	(25)	(28)	(31)	(30)	(49)	(24)	(29)	(19)	(29)	(43)
		アミロイドーシス	1	6	4	5	3	1	3	0	1	7
	心臓	所見/検査動物数	(25)	(28)	(31)	(31)	(50)	(25)	(28)	(19)	(29)	(43)
		アミロイドーシス	1	5	4	4	3	0	4	0	1	5
	空腸	所見/検査動物数	(24)	(28)	(30)	(31)	(49)	(24)	(28)	(18)	(29)	(40)
		アミロイドーシス	0	3	0	3	3	0	3	0	1	5
肺	所見/検査動物数	(25)	(28)	(31)	(31)	(50)	(25)	(29)	(18)	(29)	(41)	
	うっ血	0	0	3	0	8	1	0	0	1	0	

*: 第1対照群、**: 第2対照群、(): 組織検査動物数、- : 該当せず。

表 1 [非腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
最終屠殺	臓器	剖検動物数/群	34	32	29	29	19	35	30	41	31	16
	皮膚	所見/検査動物数	(31)	(32)	(27)	(29)	(18)	(35)	(30)	(41)	(31)	(16)
		皮膚炎	0	4	5	4	7	4	4	5	2	5
	骨格筋	所見/検査動物数	(34)	(32)	(29)	(29)	(19)	(35)	(30)	(41)	(31)	(16)
		筋炎/変性	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	副腎	所見/検査動物数	(34)	(32)	(29)	(29)	(19)	(35)	(30)	(41)	(31)	(16)
		アミロイドーシス	0	2	2	3	2	0	3	0	1	0
	心臓	所見/検査動物数	(34)	(32)	(29)	(29)	(19)	(35)	(30)	(41)	(31)	(16)
		アミロイドーシス	0	4	5	2	1	0	4	0	1	0
	空腸	所見/検査動物数	(34)	(32)	(29)	(29)	(19)	(35)	(30)	(41)	(31)	(16)
		アミロイドーシス	1	2	3	2	1	0	4	2	1	0
	肺	所見/検査動物数	(34)	(32)	(29)	(29)	(19)	(35)	(30)	(41)	(31)	(16)
うっ血		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
全動物	臓器	剖検動物数/群	79	60	80	80	79	80	59	80	80	79
	皮膚	所見/検査動物数	(75)	(60)	(77)	(78)	(75)	(76)	(54)	(78)	(77)	(75)
		皮膚炎	3	7	8	↑10	↑29	5	6	6	8	↑28
	骨格筋	所見/検査動物数	(79)	(60)	(80)	(80)	(79)	(80)	(59)	(80)	(80)	(79)
		筋炎/変性	4	1	1	0	↑21	1	1	6	2	↑9
	副腎	所見/検査動物数	(79)	(60)	(80)	(79)	(78)	(79)	(59)	(80)	(80)	(79)
		アミロイドーシス	1	8	6	↑8	5	1	6	0	2	↑7
	心臓	所見/検査動物数	(79)	(60)	(80)	(80)	(79)	(80)	(58)	(80)	(80)	(79)
		アミロイドーシス	1	9	↑9	6	4	0	8	0	2	↑5
	空腸	所見/検査動物数	(78)	(60)	(49)	(80)	(78)	(79)	(58)	(79)	(80)	(76)
		アミロイドーシス	1	5	3	5	4	0	7	3	2	↑5
	肺	所見/検査動物数	(79)	(60)	(80)	(80)	(79)	(80)	(60)	(79)	(80)	(67)
うっ血		0	0	3	0	↑8	0	0	0	1	0	

*: 第1対照群、**: 第2対照群、(): 組織検査動物数。

[申請者追記] 全動物の病変発生率について、Fisherの直接確率検定を用いて対照群1および対照群2との有意差を検定し、いずれかと有意であった場合(↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01)。

表 2 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
6 カ月時 中間屠殺	臓器	剖検対象動物数	10	0	10	10	10	10	0	10	10	10
	肺	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)
		肺胞細気管支腺腫 [B]	0	-	0	2	0	0	-	0	0	0
12 カ月時 中間屠殺	臓器	剖検対象動物数	10	0	10	10	0	10	0	10	10	10
	肝臓	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(0)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)
		肝細胞腺腫 [B]	1	-	0	0	-	0	-	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	(10)	(0)	(10)	(10)	(0)	(10)	(0)	(10)	(10)	(10)
		肺胞細気管支腺腫 [B]	0	-	1	0	-	0	-	0	1	0
		腺腫 [B]	1	-	0	0	-	0	-	0	0	0

*: 第1対照群、**: 第2対照群、(): 組織検査動物、-: 該当せず。

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
死亡・切迫屠殺	臓器	全解剖動物数/群	25	28	31	31	50	25	29	19	29	43
	副腎	所見/検査動物数	(25)	(28)	(31)	(30)	(49)	(24)	(29)	(19)	(29)	(43)
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	(25)	(27)	(30)	(30)	(46)	(25)	(29)	(19)	(29)	(43)
		腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
	心臓	所見/検査動物数	(25)	(28)	(31)	(31)	(50)	(25)	(28)	(19)	(29)	(43)
		血管肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	(25)	(28)	(31)	(31)	(50)	(25)	(29)	(19)	(29)	(42)
		肝細胞腺腫 [B]	4	7	3	4	4	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 [M]	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 [M]	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	(25)	(28)	(31)	(31)	(50)	(25)	(29)	(18)	(29)	(41)
		肺胞細気管支腺腫 [B]	3	2	3	3	5	0	1	2	2	4
		肺胞細気管支癌 [M]	1	1	0	1	1	0	1	0	0	2
	リンパ系	所見/検査動物数	(6)	(8)	(7)	(6)	(4)	(8)	(9)	(6)	(12)	(8)
		悪性リンパ腫, リンパ球性 [M]	1	7	5	5	3	3	4	4	9	3
		悪性リンパ腫, 組織球性 [M]	1	0	0	0	1	2	3	1	0	4
		悪性リンパ腫, 混合型 [M]	0	1	1	1	0	3	2	0	2	1
		悪性リンパ腫, 未分化型 [M]	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0
	乳腺	所見/検査動物数	(24)	(26)	(30)	(30)	(36)	(25)	(29)	(19)	(29)	(42)
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	5	0	2	0
	卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(25)	(29)	(19)	(29)	(43)
		嚢胞腺腫 [B]	—	—	—	—	—	1	0	0	0	1
		顆粒膜細胞腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	下垂体	所見/検査動物数	(25)	(26)	(29)	(30)	(46)	(21)	(29)	(19)	(28)	(40)
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
軟部組織, 胸部	所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)	(2)	(0)	(2)	(2)	
	線維肉腫 [M]	—	—	0	1	0	—	1	—	0	0	

*: 第1対照群、**: 第2対照群、(): 組織検査動物、—: 該当せず。

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

表 2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
死亡・切迫屠殺	臓器	全解剖動物数/群	25	28	31	31	50	25	29	19	29	43
	軟部組織, 腹部	所見/検査動物数	(1)	(1)	(0)	(3)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)	(2)
		線維肉腫 [M]	0	0	—	1	0	0	—	0	—	0
	皮膚	所見/検査動物数	(24)	(28)	(30)	(30)	(48)	(23)	(27)	(19)	(28)	(41)
		基底細胞腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 [M]	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚 (眼脸部)	所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		基底細胞腫 [B]	—	—	1	—	—	—	—	—	—	0
	脾臓	所見/検査動物数	(25)	(28)	(31)	(31)	(50)	(25)	(29)	(19)	(29)	(42)
		血管腫 [B]	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺胃	所見/検査動物数	(23)	(25)	(30)	(30)	(31)	(25)	(27)	(17)	(29)	(41)
		乳頭腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	十二指腸	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)
		腺癌 [M]	—	—	—	—	—	1	—	0	—	—
	精巣	所見/検査動物数	(25)	(28)	(31)	(31)	(50)	—	—	—	—	—
		良性間細胞腫 [B]	0	2	0	0	0	—	—	—	—	—
	甲状腺	所見/検査動物数	(23)	(25)	(30)	(31)	(48)	(22)	(28)	(17)	(27)	(41)
		濾胞細胞腺腫 [B]	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1
		濾胞細胞癌 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(25)	(29)	(19)	(29)	(43)
		血管腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	0	2	0
		ポリープ [B]	—	—	—	—	—	1	0	0	1	1
		組織球腫 [B]	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
		平滑筋腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	0	1	0
		平滑筋肉腫 [M]	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	子宮頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(23)	(23)	(18)	(27)	(41)
ポリープ [B]		—	—	—	—	—	0	0	0	1	1	
膣	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(0)	(1)	(0)	(0)	(1)	
	乳頭腫 [B]	—	—	—	—	—	—	0	—	—	0	
	線維肉腫 [M]	—	—	—	—	—	—	0	—	—	0	

*: 第 1 対照群、**: 第 2 対照群、(): 組織検査動物、—: 該当せず。
[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
最終屠殺	臓器	全解剖動物数/群	54	32	49	49	29	55	30	61	51	36
	胆嚢	所見/検査動物数	(50)	(30)	(44)	(43)	(27)	(46)	(26)	(56)	(47)	(32)
		ポリープ [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	(54)	(32)	(49)	(48)	(29)	(54)	(30)	(60)	(51)	(32)
		腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	(54)	(32)	(49)	(49)	(29)	(55)	(30)	(61)	(51)	(36)
		肝細胞腺腫 [B] +	10①	7	4	5	2	2	1	2	1	0
		肝細胞癌 [M]	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	(54)	(32)	(49)	(49)	(29)	(55)	(30)	(61)	(51)	(26)
		肺胞細気管支腺腫 [B] +	5	10	6①	8②	5	4	5	5	6①	1
		腺腫 [B] +	1①	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肺胞細気管支癌 [M]	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	リンパ系	所見/検査動物数	(0)	(2)	(2)	(3)	(1)	(6)	(5)	(8)	(6)	(3)
		悪性リンパ腫, リンパ球性 [M]	0	1	1	2	0	2	2	6	3	1
		悪性リンパ腫, 組織球性 [M]	0	1	0	1	1	2	1	1	3	0
		悪性リンパ腫, 混合型 [M]	0	0	1	0	0	2	1	1	0	2
		悪性リンパ腫, 未分化型 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳腺	所見/検査動物数	(43)	(32)	(41)	(42)	(21)	(53)	(30)	(60)	(51)	(34)
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	卵巣	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(55)	(30)	(61)	(51)	(36)
		嚢胞腺腫 [B]	—	—	—	—	—	1	1	1	0	0
		黄体腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 [M]	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	下垂体	所見/検査動物数	(52)	(32)	(48)	(49)	(28)	(53)	(30)	(59)	(49)	(36)
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

*: 第1対照群, **: 第2対照群, (): 組織検査動物, —: 該当せず。

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍

+ : 6ヶ月および12ヶ月の計画屠殺(各群の○印の数字)で認められた動物を含む。

表 2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
最終屠殺	臓器	全解剖動物数/群	54	32	49	49	29	55	30	61	51	36
	皮膚	所見/検査動物数	(51)	(32)	(47)	(48)	(27)	(53)	(27)	(59)	(49)	(34)
		乳頭腫 [B]	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
		血管腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	軟部組織, 胸部	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(1)	(0)	(1)
		血管肉腫 [M]	—	—	—	—	—	—	0	1	—	0
	軟部組織, 後肢	所見/検査動物数	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		組織球腫 [B]	0	—	—	—	1	—	—	—	—	—
		線維肉腫 [M]	1	—	—	—	0	—	—	—	—	—
	腺胃	所見/検査動物数	(44)	(32)	(38)	(39)	(19)	(45)	(30)	(51)	(40)	(26)
		腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	前胃	所見/検査動物数	(43)	(31)	(36)	(39)	(19)	(35)	(29)	(41)	(31)	(16)
		乳頭腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣	所見/検査動物数	(54)	(32)	(49)	(49)	(29)	—	—	—	—	—
		良性精上皮腫 [B]	0	0	0	0	1	—	—	—	—	—
		良性間細胞腫 [B]	1	2	0	1	0	—	—	—	—	—
		悪性間細胞腫 [M]	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	甲状腺	所見/検査動物数	(53)	(31)	(49)	(49)	(29)	(54)	(30)	(61)	(49)	(33)
		濾胞細胞腺腫 [B]	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	子宮	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(55)	(30)	(61)	(51)	(36)
		ポリープ [B]	—	—	—	—	—	0	1	1	0	1
		平滑筋腫 [B]	—	—	—	—	—	1	1	1	0	0
	子宮頸部	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(52)	(28)	(57)	(48)	(32)
		扁平上皮癌 [M]	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	腔	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(1)	(0)	(0)	(1)	(0)
乳頭腫 [B]		—	—	—	—	—	0	—	—	1	—	
線維肉腫 [M]		—	—	—	—	—	1	—	—	0	—	

*: 第1対照群、**: 第2対照群、(): 組織検査動物、—: 該当せず。

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
全動物	臓器	全解剖動物数/群	79	60	80	80	79	80	59	80	80	79
	副腎	所見/検査動物数	(79)	(60)	(80)	(79)	(78)	(79)	(59)	(80)	(80)	(79)
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	胆嚢	所見/検査動物数	(72)	(55)	(74)	(68)	(66)	(68)	(53)	(71)	(72)	(69)
		ポリープ [B]	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見/検査動物数	(79)	(59)	(79)	(78)	(75)	(79)	(59)	(79)	(80)	(75)
		腺腫 [B]	0	2	0	0	0	0	1	0	0	1
	心臓	所見/検査動物数	(79)	(60)	(80)	(80)	(79)	(80)	(58)	(80)	(80)	(79)
		血管肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見/検査動物数	(79)	(60)	(80)	(80)	(79)	(80)	(59)	(80)	(80)	(78)
		肝細胞腺腫 [B]	14	14	↓7	9	↓6	2	1	2	1	0
		肝細胞癌 [M]	4	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 [M]	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	肺	所見/検査動物数	(79)	(60)	(80)	(80)	(79)	(80)	(59)	(79)	(80)	(67)
		肺胞細気管支腺腫 [B]	9	12	9	11	10	4	6	7	8	5
		腺腫 [B]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肺胞細気管支癌 [M]	3	1	0	1	1	0	2	0	0	2
	リンパ細網系	所見/検査動物数	(6)	(10)	(9)	(9)	(5)	(14)	(14)	(14)	(18)	(11)
		悪性リンパ腫, リンパ球性 [M]	1	8	6	7	3	5	6	10	12	4
		悪性リンパ腫, 組織球性 [M]	1	1	0	1	2	4	4	2	3	4
		悪性リンパ腫, 混合型 [M]	0	1	2	1	0	5	3	1	2	3
		悪性リンパ腫, 未分化型 [M]	0	0	1	0	0	0	1	1	1	0
	乳腺	所見/検査動物数	(67)	(58)	(71)	(72)	(57)	(78)	(59)	(79)	(80)	(76)
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	0	6	0	3	0
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0

*: 第1対照群, **: 第2対照群, (): 組織検査動物, - : 該当せず。

[B]: 良性腫瘍, [M]: 悪性腫瘍

[申請者追記] Fisher の正確検定および χ^2 検定で第1対照群あるいは第2対照群と比較し、いずれかと有意であった場合。↑↓: $P < 0.05$, ↑↓: $P < 0.01$

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
全動物	臓器	全解剖動物数/群	79	60	80	80	79	80	59	80	80	79
	卵巢	所見/検査動物数	—	—	—	—	—	(80)	(59)	(80)	(80)	(79)
		嚢胞腺腫 [B]	—	—	—	—	—	1	1	1	0	1
		黄体腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 [M]	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		顆粒膜細胞腫 [B]	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	下垂体	所見/検査動物数	(77)	(58)	(77)	(79)	(74)	(74)	(59)	(78)	(77)	(76)
		腺腫 [B]	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	皮膚	所見/検査動物数	(75)	(60)	(77)	(78)	(75)	(76)	(54)	(78)	(77)	(75)
		乳頭腫 [B]	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
		血管腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		基底細胞腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 [M]	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 [M]	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮膚 (眼瞼部)	所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
		基底細胞腫 [B]	—	—	1	—	—	—	—	—	—	0
	軟部組織, 胸部	所見/検査動物数	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(0)	(3)	(1)	(2)	(3)
		線維肉腫 [M]	—	—	0	1	0	—	1	0	0	0
		血管肉腫 [M]	—	—	0	0	0	—	0	1	0	0
	軟部組織, 腹部	所見/検査動物数	(1)	(1)	(0)	(3)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)	(2)
		線維肉腫 [M]	0	0	—	1	0	0	—	0	—	0
	軟部組織, 後肢	所見/検査動物数	(1)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
		組織球腫 [B]	0	—	—	—	1	—	—	—	—	—
		線維肉腫 [M]	1	—	—	—	0	—	—	—	—	—
	脾臓	所見/検査動物数	(78)	(60)	(80)	(80)	(79)	(80)	(59)	(80)	(80)	(78)
		血管腫 [B]	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 [M]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腺胃	所見/検査動物数	(67)	(57)	(68)	(69)	(50)	(70)	(57)	(68)	(69)	(67)
		乳頭腫 [B]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		癌 [M]	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 [M]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

*: 第1対照群、**: 第2対照群、(): 組織検査動物、—: 該当せず。

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

[申請者追記] Fisher の正確検定あるいは χ^2 検定で第1対照群および第2対照群と比較し、いずれかと有意であった場合 ↑↓: $P<0.05$ 、↑↑: $P<0.01$

表2 [腫瘍性病変] (続き)

検査時期	性別		雄					雌				
	投与量 (mg/kg/日)		0*	0**	0.75	3.0	10.0	0*	0**	0.75	3.0	10.0
全動物	臓器	全解剖動物数/群	79	60	80	80	79	80	59	80	80	79
	前胃	所見/検査動物数	(65)	(56)	(65)	(69)	(58)	(78)	(54)	(58)	(54)	(50)
		乳頭腫 [B]	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		扁平上皮癌 [M]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	十二指腸	所見/検査動物数	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(1)	(0)	(0)
		腺癌 [M]	-	-	-	-	-	1	-	0	-	-
	精巣	所見/検査動物数	(79)	(60)	(80)	(80)	(79)	-	-	-	-	-
		良性精上皮腫 [B]	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
		良性間細胞腫 [B]	1	4	0	1	0	-	-	-	-	-
		悪性間細胞腫 [M]	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	甲状腺	所見/検査動物数	(76)	(56)	(79)	(80)	(77)	(76)	(58)	(78)	(76)	(74)
		濾胞細胞腺腫 [B]	2	1	0	2	0	0	0	1	0	1
		濾胞細胞癌 [M]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	子宮	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	(80)	(59)	(79)	(79)	(77)
		血管腫 [B]	-	-	-	-	-	0	0	0	2	0
		ポリープ [B]	-	-	-	-	-	1	1	1	1	2
		組織球腫 [B]	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
		平滑筋腫 [B]	-	-	-	-	-	1	1	1	1	0
		平滑筋肉腫 [M]	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	子宮頸部	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	(75)	(51)	(75)	(75)	(73)
		ポリープ [B]	-	-	-	-	-	0	0	0	1	1
		扁平上皮癌 [M]	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
	膣	所見/検査動物数	-	-	-	-	-	(1)	(1)	(0)	(1)	(1)
		乳頭腫 [B]	-	-	-	-	-	0	0	-	1	0
線維肉腫 [M]		-	-	-	-	-	1	0	-	0	0	

*: 第1対照群、**: 第2対照群、(): 組織検査動物、-: 該当せず。

[B]: 良性腫瘍、[M]: 悪性腫瘍

[申請者追記] Fisher の正確検定あるいは χ^2 検定で第1対照群および第2対照群と比較し、いずれかと有意であった場合 ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

(3) トラロメトリンのイヌを用いた慢性毒性試験

(資料 No. 原体-31)

試験機関：

報告書作成年：1982年 [GLP 対応]

検体の純度：98.5%

試験動物：純系ビーグル犬(約6ヶ月齢)

体重：雄7.2～12.8kg、雌6.1～11.5kg

1群雌雄各8匹。但し、1群雌雄各2匹を6ヶ月目に中間屠殺

投与期間：12ヶ月間(1980年10月23日～1981年10月26日)

試験方法：検体をコーン油により均一な懸濁液に調製し、これの適当量をカプセルに入れ強制経口投与した。

投与量は0、0.75、3.0および10.0mg/kg/日としたが、一部投与量を次のように増量または減量した。

・0.75mg/kg/日を試験第14週より1.0mg/kg/日にした。

・10.0mg/kg/日を試験第4週より8.0mg/kg/日に、さらに試験第14週より6.0mg/kg/日とした。

対照群にはコーン油のみを含むゼラチンカプセルを投与した。

投与容量は、0.25mL/kgとし、前週末に測定した体重に基づいて算出した。投与液は毎週調製し室温で保存した。

用量設定の根拠：

試験項目及び試験結果：

1. 死亡率；10.0mg/kg群の雌1匹が試験3週で死亡し、投与に起因したものと考えられた。他に死亡例は投与期間を通じて観察されなかった。

2. 一般症状；投与期間を通じて、毎日、全動物を観察した。

10.0mg/kg群の多数例に振戦、運動失調、衰弱、痙攣がみられた。試験4週目に10.0mg/kgより8.0mg/kgに投与量を減量しても症状は殆んど同様であり、数例に嗜眠、傾眠および活動性の低下が認められた。試験14週目にさらに8.0mg/kgから6.0mg/kgに減量したところ、これらの症状は軽快した。しかし同群では試験45週目に1匹に痙攣がみられた他、多数の動物に試験期間を通じて振せんおよび運動失調がみられた。[申請者追記]

3.0および0.75mg/kg(1.0mg/kg)群には、投与に起因する症状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。

症状の認められた動物数

所見	性別	検査 時期(週)	投与量 (mg/kg/日)			
			0	0.75	3.0	10.0
振せん	雄	1-13	0	0	2(25)	8(100)
		14-26	0	0	0	8(100)
		27-39	0	0	0	5(83)
		40-52	0	0	0	6(100)
	雌	1-13	0	1(13)	1(13)	8(100)
		14-26	0	0	0	6(86)
		27-39	0	0	1(17)	2(40)
		40-52	0	0	0	2(40)
運動失調	雄	1-13	0	0	0	8(100)
		14-26	0	0	0	8(100)
		27-39	0	0	0	6(100)
		40-52	0	0	0	6(100)
	雌	1-13	0	0	0	8(100)
		14-26	0	0	0	7(100)
		27-39	0	0	1(17)	5(100)
		40-52	0	0	0	4(80)
衰弱	雄	1-13	0	0	0	6(75)
		14-26	0	0	0	4(50)
		27-39	0	0	0	2(33)
		40-52	0	0	0	2(33)
	雌	1-13	0	0	0	6(75)
		14-26	0	0	0	1(14)
痙攣	雄	1-13	0	0	0	6(75)
		40-52	0	0	0	1(17)
	雌	1-13	0	1(13)	0	4(50)
		40-52	0	0	0	2(29)
活動性の低下	雄	1-13	0	0	0	3(38)
		14-26	0	0	0	2(25)
	雌	1-13	0	0	0	1(13)
		14-26	0	0	0	1(14)
嗜眠	雄	1-13	0	0	0	1(13)
	雌	1-13	0	0	0	2(25)

() 内数字は各期間の初めの生存数に対する%

3. 身体検査；全動物について投与前、投与後1、2、3、6、9および12ヶ月目に視診、触診および聴打診により詳細に検査した。

10.0mg/kg(8.0、6.0mg/kg)群の雌雄に不整脈、消瘦、流涎、運動失調、鼻の乾燥、開放性潰瘍もしくは擦過傷、創傷および痂皮、足指爪の裂損ないし摩耗などがみられた。不整脈、運動失調及び鼻の乾燥以外の所見は主に試験開始後、3ヶ月間に認められた。

3.0と0.75mg/kg(1.0mg/kg)群の雌雄数例に流涎を認めたが、軽度で対照群にも認められている変化であることから、毒性影響とは考えなかった。

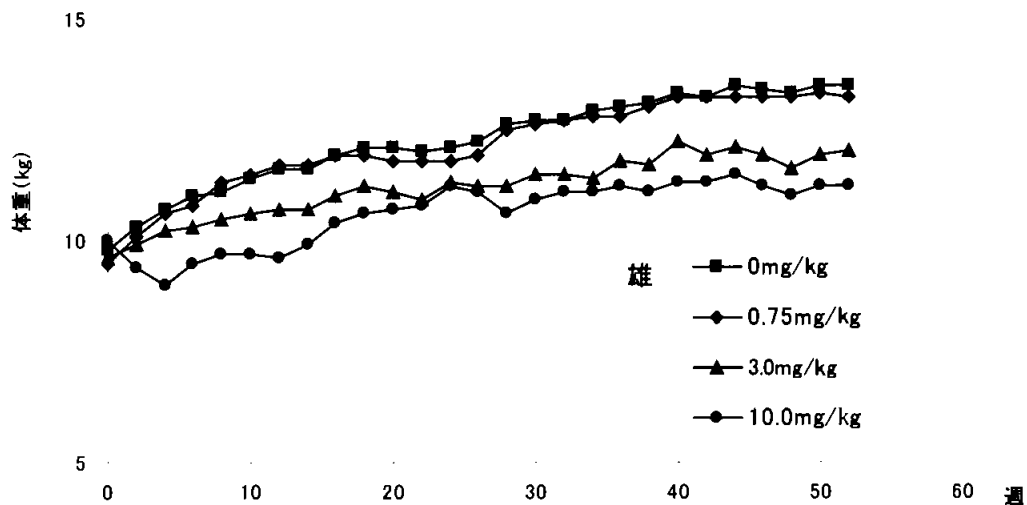
4. 検眼鏡検査；全動物につき、試験開始前、開始後3、6および12ヶ月目に実施した。

各群共、検体投与による眼に対する影響は認められなかった。

5. 体重；試験開始1週間前から投与期間を通じて、毎週1回記録した。

投与期間中の体重の推移を示した。また投与期間中の体重増加量を表示した。

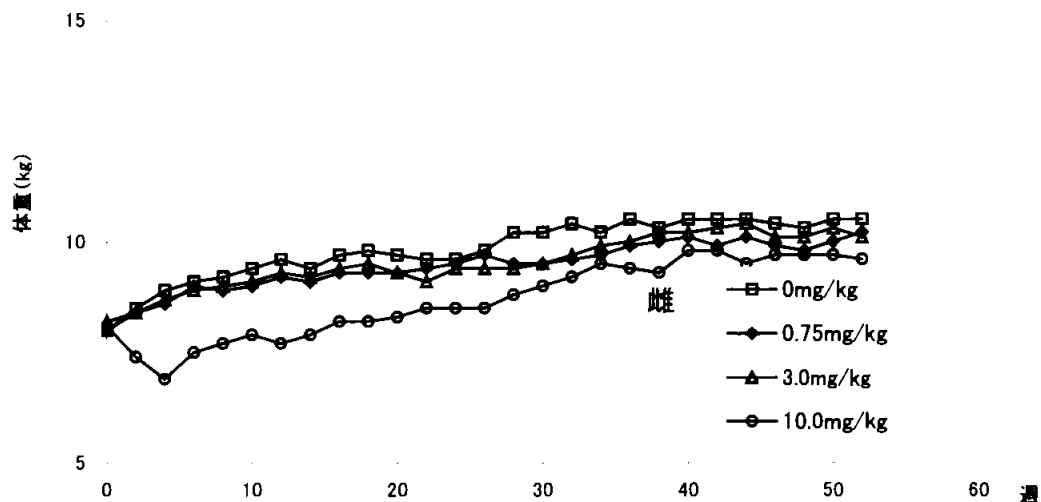
雄の体重推移



0.75mg/kg 群・・・14週より1.0mg/kg/日に増量

10.0mg/kg 群・・・4週より8.0mg/kg/日、さらに14週より6.0mg/kg/日に減量

雌の体重推移



0.75mg/kg 群・・・14 週より 1.0mg/kg/日に増量

10.0mg/kg 群・・・4 週より 8.0mg/kg/日、さらに 14 週より 6.0mg/kg/日に減量

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg)	0	0.75	3.0	10.0	0	0.75	3.0	10.0
平均体重 (kg)								
投与開始	9.43	9.92	9.57	9.73	8.15	7.85	8.23	8.20
52 週	13.52	13.20	11.98	11.18	10.47	10.17	10.13	9.62
体重増加量 (kg)								
0-52 週	4.08	3.28	2.42	↓1.45	2.32	2.32	1.90	1.42

中間殺動物を除く

↓ : p<0.05 (Dunnett 検定、申請者実施)

0.75mg/kg 群・・・14 週より 1.0mg/kg/日に増量

10.0mg/kg 群・・・4 週より 8.0mg/kg/日、さらに 14 週より 6.0mg/kg/日に減量

10.0mg/kg 群では雌雄共に、試験開始2~3週間目に顕著な体重減少が認められた。4週目に投与量を8mg/kgに減量して体重はやや回復傾向を示し、14週目にさらに6mg/kgに減量したところ体重増加がみられた。しかし雌雄共に試験終了時まで対照群に比し低体重であり、雄では統計学的有意に投与期間中の体重増加量の減少が認められた。

3.0および0.75mg/kg 群では雌雄共に統計学的有意な変動はみられず、検体による影響はみられなかった。

[申請者追記]

6. 摂餌量 ; 試験開始1週間前から、毎週1回記録した。

次表に投与期間中の摂餌量を示した。

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg)	0	0.75	3.0	10.0	0	0.75	3.0	10.0
摂餌量 (g/日)								
3 週	385	393	372	↓231	369	353	447	∨130
8 週	420	463	389	318	251	422	394	259
13 週	434	462	346	↓298	337	344	389	261
26 週	410	421	421	357	340	368	420	324
52 週	351	353	343	309	313	327	361	361
平均	384.7	398.2	364.9	303.4	327.2	331.2	↑388.3	301.7

↑ ↓ : p<0.05、∨ : P<0.01 (Dunnett 検定、一部申請者実施)

0.75mg/kg 群・・・14 週より 1.0mg/kg/日に減量

10.0mg/kg 群・・・4 週より 8.0mg/kg/日、さらに 14 週より 6.0mg/kg/日に減量

10.0mg/kg群では雌雄共に、試験3週で著しく減少した。14週での投与量の減量(6mg/kg)以降、雌雄共に増加の傾向がみられ、雌では対照群とほぼ同程度となった。

3.0mg/kg群は雌雄共に、投与期間中、統計学的有意な摂餌量の減少はみられず、雌では投与期間中の平均摂餌量は対照群に比べてむしろ増加を示した。

0.75mg/kg(1.0mg/kg)群では差はみられなかった。

7. 血液学的検査 ; 全動物について試験開始前に2回、試験開始後全生存動物について1、2、3、4、5、6および12ヶ月目に頸静脈穿刺により血液を採取し、下記項目について検査を実施した。

ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球数(RBC)、白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、網状赤血球数、赤血球沈降速度。

次表に対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を示した。

0.75mg/kg群雌を除いて、雌雄共に赤血球系の各検査項目において統計学的有意な変動を散見した。しかし明らかに用量に依存し、かつ継続した変動はみられず、また網状赤血球数の増加もみられなかったことから、いずれの所見についても毒性影響とは考えられなかった。白血球数、白血球百分比や血小板数においては検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から血液学的検査において毒性学的に意味のある影響は認められなかった。

性別	雄						雌							
項目 時期(月)	1	2	3	4	5	6	12	1	2	3	4	5	6	12
投与量(mg/kg)	0.75 (1.0) 注1)													
RBC		91		94										
ヘモグロビン濃度		↓ 92		↓ 94										
ヘマトクリット値		↓ 91												
MCHC				↑ 101										
投与量(mg/kg)	3.0													
赤血球数		↓ 93									91			
ヘモグロビン濃度		↓ 92		↓ 93							90	↓ 90		
ヘマトクリット値		↓ 92									90	↓ 91		
MCV							↓ 97							
MCH			96											
MCHC			↓ 97											
網状赤血球数 /100RBC*				↓ 0.4/ 1.0	↓ 0.2/ 0.5							↓ 0.0/ 0.2		
投与量(mg/kg)	10.0 (8.0) (6.0) 注2)													
赤血球数		↓ 85		↓ 90							85			
ヘモグロビン濃度	↓ 87	84	↓ 82	↓ 90						↓ 89	84		↓ 92	↓ 90
ヘマトクリット値	↓ 87	84	↓ 83	88						↓ 90	85			
MCV	↓ 97			↓ 97		97								
網状赤血球数 /100RBC*				↓ 0.4/ 1.0	↓ 0.1/ 0.5									

↑ ↓ : P<0.05, ◁ ▷ : P<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの。

注1) 0.75mg/kg/日を試験14週より1.0mg/kg/日とした。

注2) 10.0mg/kg/日を試験4週より8.0mg/kg/日に、さらに第14週より6.0mg/kg/日とした。

*:表中の数字は投与群/対照群

8. 血液生化学的検査;全動物について試験開始前に2回、試験開始後全生存動物について1、2、3、4、5、6および12ヶ月目に頸静脈穿刺により血液を採取し、下記項目について検査を実施した。

尿酸、血糖、総コレステロール、グロブリン、アルブミン、総蛋白、総ビリルビン、クレアチニン、尿素窒素(BUN)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ(γ-GTP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、

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。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素 (LDH)、リン (P)、カルシウム (Ca)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、塩素 (Cl)。

次に対照群に比べ、統計学的有意差を示した項目を表記した。

性別	雄							雌						
項目 時期(月)	1	2	3	4	5	6	12	1	2	3	4	5	6	12
投与量(mg/kg)	0.75 (1.0) ^{注1)}													
ASAT														↑ 124
総コレステロール												↓ 78		↓ 60
総蛋白			▽ 89			↓ 93								
アルブミン			↓ 97										▽ 94	
BUN				↓ 80										
クレアチニン	▽ 78	▽ 70						↓ 88	↓ 89					
Cl											↑ 101		↑ 102	
Ca						↓ 94							↓ 97	
Na	▽ 99													
グロブリン			↓ 85					▽ 93						
投与量(mg/kg)	3.0													
ASAT			▽ 75								↓ 81			
LDH								↓ 63						
γ-GTP						▽ 67						▽ 60	▽ 80	
総蛋白			▽ 88	↓ 93		▽ 89			▽ 95		↓ 91		↓ 91	
アルブミン		▽ 93	▽ 94						↓ 94				↓ 94	
血糖								↑ 110			↑ 115			
ビリルビン				↓ 100	↓ 50				↑ 200					
Cl				^ 103	^ 104	^ 103			↑ 102		^ 104	^ 104	^ 104	↑ 103
Ca						↓ 94								
グロブリン			↓ 83	↓ 89		▽ 85							↓ 87	

↑ ↓ : P<0.05, ^ ^ ^ : P<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

注1) 0.75mg/kg/日を試験14週より1.0mg/kg/日とした。

注2) 10.0mg/kg/日を試験4週より8.0mg/kg/日に、さらに第14週より6.0mg/kg/日とした。

性別	雄						雌							
	項目	時期(月)						時期(月)						
	1	2	3	4	5	6	12	1	2	3	4	5	6	12
投与量(mg/kg)	10.0 (8.0) (6.0) ^{注2)}													
ASAT	↓ 79													
LDH														↑ 221
γ-GTP					↘ 60	↘ 67						↘ 60		
総コレステロール												↓ 75		↓ 66
総蛋白	↘ 90	↘ 89	↘ 87	↘ 91		↘ 88		↘ 92	↘ 90		↓ 91	↘ 90	↓ 89	
アルブミン	↓ 91	↘ 87	↘ 85	↘ 91		↓ 94			↘ 87			↓ 94	↘ 92	
BUN	↓ 75	↓ 79	↓ 81	↓ 79		↓ 87								
クレアチニン		↓ 80		↓ 89						↓ 56				
血糖							↓ 89	↑ 113						
K								↓ 90						
Cl	↑ 104	↘ 104		↘ 105	↘ 106	↘ 104		↘ 105	↘ 106		↘ 108			
Ca			↘ 88	↘ 98		↓ 94	↓ 95	↓ 96						
Na		↓ 99	↓ 98	↓ 99										
P	↓ 84			↓ 91				↓ 86					↓ 88	
グロブリン	↓ 90					↘ 85		↓ 89	↓ 89			↓ 85	↓ 87	

↑ ↓ : P<0.05、↘ ↙ : P<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

注1) 0.75mg/kg/日を試験14週より1.0mg/kg/日とした。

注2) 10.0mg/kg/日を試験4週より8.0mg/kg/日に、さらに第14週より6.0mg/kg/日とした。

統計学的な有意な変動が多くの項目でみられた。そのうち総蛋白、アルブミン、グロブリンについては雌雄の10mg/kg群で投与期間の多くの検査時点で10%以上の統計学的に有意な減少が観察された。この減少所見は病理組織学的検査等で関連する所見がみられなかったことから同群における体重増加抑制（低栄養状態）に関連した非特異的な変化と考えられた。

その他の検査項目でみられた統計学的有意な変動については、用量に依存した明らかな変動がみられない、あるいは一過性の変化である、毒性学的意義がないとの理由により、いずれも検体の毒性影響とは捉えられなかった。

9. 尿検査 ; 全動物について試験開始前に2回、試験開始後2、4、6および12ヶ月目に下記項目について検査した。

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

検査12ヶ月時において雌の0.75mg/kg群で統計学的有意な尿量の減少(対照群を100としたとき38)がみられたが、用量に関連した変動ではなく偶発的な所見であった。その他の項目では統計学的な変動は全く認められず、検体投与に関連した所見は認められなかった。

10. 臓器重量 ; 検体投与後、6ヶ月目の中間屠殺、12ヶ月目の全生存動物の屠殺例の下記臓器について重量を測定し体重比を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、膵臓、下垂体、甲状腺、上皮小体、精巣、卵巣

以下に対照群と比べて統計学的有意差を示した項目を表記した。

投与量(mg/kg)		0.75 (1.0) ^{注1)}		3.0		10.0(8.0)(6.0) ^{注2)}	
性別		雄 雌		雄 雌		雄 雌	
項目	時期(月)	6	12	6	12	6	12
体重					(111)	(80)	(92)
脳	対体重比					↑ 124	
肝臓	対体重比					↑ 127	
下垂体	実重量					^ 123	
	対体重比					↑ 149	
腎臓	対体重比					↑ 124	
副腎	対体重比				↑ 121		↑ 129

↑ : P<0.05、 ^ : P<0.01 (Dunnett 検定、6ヶ月は少数例のためBonferroni法)

()内の値は統計学的有意ではなかったが、参考までに記載。

注1) 0.75mg/kg/日を試験第14週より1.0mg/kg/日とした。

注2) 10.0mg/kg/日を試験第4週より8.0mg/kg/日に、さらに第14週より6.0mg/kg/日とした。

10mg/kg雄において下垂体の実重量および比重量ともに統計学的に有意に増加した。しかしながら、検体投与に起因する組織形態学的変化を伴っておらず、この臓器重量の統計学的有意な変動に毒性学的意義はないと考えられた。その他10mg/kg群で認められた比重量の有意な増加は最終体重の低下に伴うものと考えられた。3mg/kg群雌の副腎比重量増加は中間屠殺のみで用量関連性もないことから偶発的なものと考えられた。

11. 肉眼的病理検査；投与3週で死亡した1例、検体投与後6ヶ月目の中間屠殺例（各群雌雄各2例）、12ヶ月目の生存動物全例つき剖検した。

その結果、検体投与に関連したと思われる肉眼的異常所見は認められなかった。

12. 病理組織学的検査；投与3週で死亡した1例、検体投与後6ヶ月目の中間屠殺例（雌雄各2例）、12ヶ月目の生存動物全例を対象に、下記臓器について病理組織学的検査を実施した。

副腎、大動脈、脳（前脳、中脳、後脳）、眼、胆嚢、心臓、気管、食道、胃、骨格筋（後大腿筋、腓腹筋）、皮膚、乳腺、末梢神経（坐骨神経、後脛骨神経、足底神経）、脾臓、膵臓、下垂体、前立腺、子宮体及び頸管、肋骨連結部（骨髄）、十二指腸、回腸、空腸、盲腸、結腸、直腸、腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、唾液腺（顎下腺）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、精巣または卵巣、胸腺、甲状腺、上皮小体、膀胱、肉眼的異常を呈する組織

その結果、いずれにおいても検体投与によると考えられる異常所見は認められなかった。対照群を含む雌雄各試験群で種々の所見が散見されたが、統計学的有意な増加を示す所見はみられず、またいずれもこの年齢層においてしばしば観察される所見であった。

主な病理所見

性別		雄				雌				
投与群 (ppm)		0	0.75 ^{注1)}	3	10 ^{注2)}	0	0.75 ^{注1)}	3	10 ^{注2)}	
中間屠殺	臓器	所見/動物数	2	2	2	2	2	2	2	2
	肺/気管支	検査動物数	2	2	2	2	2	2	2	2
		炎症	0	0	0	0	0	0	0	0
		間質性肺炎	1	0	1	1	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	2	2	2	2	2	2	2	2
		単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	2	2	2	2	2	2	2	2
		嚢胞	0	1	1	0	0	0	1	0

主な病理所見（続き）

性別		雄				雌					
投与群 (ppm)		0	0.75 ^{注1)}	3	10 ^{注2)}	0	0.75 ^{注1)}	3	10 ^{注2)}		
最終屠殺	臓器	所見/動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	肺/ 気管支	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	5	
		炎症	4	0	0	1	1	0	0	0	
		間質性肺炎	0	2	2	0	1	1	2	1	
	肝臓	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	5	
		単核細胞浸潤	0	1	1	2	0	2	1	1	
	下垂体	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	5	
		嚢胞	0	2	0	1	1	1	3	3	
	全動物	臓器	所見/動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
		肺/ 気管支	検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8
炎症			4	0	0	1	1	0	0	0	
間質性肺炎			1	2	3	1	1	1	2	1	
肝臓		検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	
		単核細胞浸潤	0	1	1	2	0	2	1	1	
下垂体		検査動物数	8	8	8	8	8	8	8	8	
		嚢胞	0	3	1	1	1	1	4	3	

(Fisher 検定)

注1) 0.75mg/kg/日を試験第14週より1.0mg/kg/日とした。

注2) 10.0mg/kg/日を試験第4週より8.0mg/kg/日に、さらに第14週より6.0mg/kg/日とした。

死亡動物 (10mg/kg群雌1匹) には上記のいずれの所見も認められなかった。

以上、12ヶ月間の検体10.0(8.0、6.0)mg/kg/日の反復経口投与により、中毒症状(全身の振せん、運動失調、不整脈及び鼻の乾燥)、体重および摂餌量の減少などがみられたことから、無毒性量は雌雄共に3.0mg/kg/日と考えられた。

[申請者追記]以上の結果、10mg/kg/日群において、中毒症状(全身の振せん、運動失調、不整脈及び鼻の乾燥)、増体重抑制、摂餌量の減少、増体重抑制にともなった総蛋白、アルブミンおよびグロブリンの減少が認められた。3mg/kg/日群では、増体重抑制(雄)が認められたことから、無毒性量は雄で0.75mg/kg/日、雌で3mg/kg/日と考えられた。