

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

5) 90 日間反復経口投与毒性試験

5-1) ピラクロストロビンのラットを用いた飼料混入投与による 90 日間(13 週間) (資料 16)
経口亜急性毒性試験

試験機関: BASF 毒性研究所(ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年: 1999 年

検体純度:

試験動物: Wistar 系 SPF ラット[Chbb:THOM], 1 群雌雄各 10 匹, 開始時 42 日齢, 試験開始時体重範囲
(雄: 163~190g, 雌: 119~145g)

試験期間: 13 週間(1996 年 4 月 29 日~1996 年 8 月 14 日)

投与方法: 検体を 0, 50, 150, 500, 1000 及び 1500ppm の濃度で飼料に混入し, 13 週間にわたって随時摂食させた。

投与用量設定根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連する一般状態の異常及び死亡は認められなかった。

体重変化; 投与期間中全動物の体重を毎週測定した。

統計学的有意差の認められた体重と体重増加量を表 1~2 に示す。

表 1. 体 重

投 与 日	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
投与 7 日				↓ 88	↓ 83					↓ 91
投与 14 日				↓ 87	↓ 78					↓ 92
投与 21 日				↓ 87	↓ 77					
投与 28 日				↓ 88	↓ 78					
投与 35 日				↓ 88	↓ 78					
投与 42 日				↓ 87	↓ 77					
投与 49 日				↓ 87	↓ 76					
投与 56 日				↓ 87	↓ 75					
投与 63 日				↓ 86	↓ 75					
投与 70 日				↓ 86	↓ 75					
投与 77 日				↓ 85	↓ 75					
投与 84 日				↓ 85	↓ 75					
投与 91 日			↓ 93	↓ 84	↓ 74					↓ 91

ANOVA 及び Dunnett's 検定(両側) ↓, $p \leq 0.05$; ↓↓, $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

表 2. 投与 0 日からの体重増加量

投 与 日	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
投与 7 日				↓ 44	↓ 25					↓ 35
投与 14 日				↓ 64	↓ 39					↓ 68
投与 21 日				↓ 70	↓ 48					
投与 28 日				↓ 75	↓ 53					
投与 35 日				↓ 77	↓ 57					
投与 42 日				↓ 76	↓ 58					
投与 49 日				↓ 76	↓ 58					
投与 56 日				↓ 77	↓ 58					
投与 63 日				↓ 76	↓ 59					
投与 70 日				↓ 77	↓ 59					↓ 84
投与 77 日				↓ 76	↓ 60					↓ 84
投与 84 日				↓ 76	↓ 60					
投与 91 日			↓ 89	↓ 75	↓ 58					↓ 83

ANOVA 及び Dunnett's 検定(両側) ↓, $p \leq 0.05$; ↓↓, $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

雄における体重及び体重増加量は、1000 及び 1500ppm 群で投与期間中対照群と比較して有意な低値で推移し、500ppm 群では投与 91 日に対照群と比較して有意に低かった。雌における体重は、1500ppm 群において投与 7, 14 及び 91 日に対照群と比較して有意に減少し、体重増加量は 1500ppm 群において投与 7, 14, 70, 77 及び 91 日に対照群と比較して有意に低かった。これらの変化は投与全期間にわたり用量相関的に見られたため、検体投与による影響と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率も算出した。

統計学的有意差の認められた摂餌量と食餌効率を表 3～4 に示す。

表 3. 摂 餌 量

投 与 日	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
投与 7 日			↓ 83	↓ 60	↓ 54			↓ 87	↓ 68	↓ 57
投与 14 日			↓ 94	↓ 81	↓ 68					↓ 86
投与 21 日				↓ 83	↓ 74					
投与 28 日				↓ 88	↓ 81					
投与 35 日				↓ 89	↓ 82					↓ 89
投与 42 日				↓ 88	↓ 82					
投与 49 日			↓ 93	↓ 88	↓ 80					
投与 56 日			↓ 93	↓ 87	↓ 79					
投与 63 日				↓ 86	↓ 80			↓ 92	↓ 90	↓ 91
投与 70 日			↓ 93	↓ 90	↓ 82					
投与 77 日				↓ 88	↓ 83					
投与 84 日				↓ 90	↓ 82					
投与 91 日			↓ 92	↓ 86	↓ 80					

ANOVA 及び Dunnett's 検定(両側) ↓, $p \leq 0.05$; ↓↓, $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

表 4. 食餌効率

投 与 日	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
投与 7 日				↓ 74	↓ 46					↓ 59
投与 63 日									↓ 28	↓ 34

ANOVA 及び Dunnett's 検定(両側) ↓, $p \leq 0.05$; ↓↓, $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

摂餌量は、1000 及び 1500ppm 群の雄において、投与期間中对照群と比較して有意な低値で推移し、500ppm 群の雄では投与 7、14、49、56、70 及び 91 日に対照群と比較して有意な低下が認められた。また、500 及び 1000ppm 群の雌では投与 7 及び 63 日に対照群と比較して有意な低下が認められた。1500ppm 群の雌では投与 7、14、35 及び 63 日に対照群と比較して有意な低下が認められた。これらの変化は、検体投与の影響と判断した。

食餌効率は、1000 及び 1500ppm 群の雄では投与 7 日に、1500ppm 群の雌では投与 7 及び 63 日に、1000ppm 群の雌では投与 63 日に対照群と比較して有意に減少した。これらの変化は一時的であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

飲水量；給水ビンを毎日観察し、残量の明らかな異常の有無を検査した。

いずれの群においても飲水量に明らかな変化はみられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

表 5. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		50	150	500	1000	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.5	10.7	34.7	68.8	105.8
	雌	4.2	12.6	40.8	79.7	118.9

血液学的検査；投与後 13 週時に各群雌雄 10 匹ずつの動物を対象として、後眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、型別白血球数、網赤血球数、プロトロンビン時間

統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

表 6. 血液学的検査

検査項目	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
白血球数									↑171	↑168
赤血球数									↓93	↓89
血色素量									↓95	↓93
ヘマトクリット値										↓95
MCV				↑103	↑105			↑105	↑104	↑106
MCH								↑103	↑103	↑104
MCHC			↓97	↓97	↓96				↓98	↓98
網赤血球数				↑141	↑194					↑164
プロトロンビン時間				↑111	↑113				↑107	

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney U 検定 (両側) ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↓, $p \leq 0.02$; ↑↓, $p \leq 0.002$

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

血液学的検査では、1000 及び 1500ppm 群の雌で白血球数が有意に増加し、赤血球数、血色素量及び平均赤血球血色素濃度が有意に減少した。1500ppm 群ではヘマトクリット値が有意に減少し、網赤血球数が有意に増加した。さらに、500ppm 以上の投与群で、平均赤血球容積及び平均赤血球血色素量が有意に増加した。一方雄では、1000 及び 1500ppm 群で、平均赤血球容積と網赤血球数が有意に増加した。500ppm 以上の投与群では、平均赤血球血色素濃度が有意に減少した。

これらの変化は雌雄ともに貧血傾向を示し、検体投与の影響と考えられた。網赤血球及び平均赤血球容積の増加は循環赤血球数の減少に対する代償的反応であり、赤血球生産増加を示すと思われた。白血球の増加の原因については明らかでない。

血液凝固分析では、1000 及び 1500ppm 群の雄、ならびに 1000 ppm 群の雌でプロトロンビン時間が有意に延長した。雌の 1500ppm 群では有意ではなかったが、個々には延長している個体が見られ、プロトロンビン時間の延長は検体投与の影響と考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ (ALP)、血清コリンエステラーゼ (SCHE)、赤血球コリンエステラーゼ (ECHE)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセライド、コレステロール、マグネシウム

表 7 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 7. 血液生化学的検査

検査項目	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
ALT			↓ 70	↓ 65	↓ 75	↓ 79		↓ 80	↓ 66	↓ 72
ALP				↓ 77	↓ 78			↓ 86		↓ 80
SCHE									↓ 59	↓ 51
ECHE	↑112				↑123					
塩素			↑101	↑102	↑102				↓ 98	↓ 98
クレアチニン									↓ 90	↓ 90
血糖				↓ 92	↓ 90				↓ 88	
総ビリルビン				↑158	↑195					↑135
総蛋白									↓ 92	
アルブミン			↑105	↑106	↑106					
グロブリン				↓ 92	↓ 87				↓ 87	↓ 88
トリグリセライド				↓ 50	↓ 39					
コレステロール			↓ 81	↓ 74	↓ 71					

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney U 検定 (両側) ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↓, $p \leq 0.02$; ↑↓, $p \leq 0.002$

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

血液生化学的検査では、500ppm 以上の投与群の雌雄で ALT が、1000 及び 1500ppm 群の雄ならびに 500 及び 1500ppm 群の雌で ALP が、1000 及び 1500ppm 群の雌で SCHE が有意に減少した。また、500ppm 以上の投与群の雄で塩素及びアルブミンが有意に増加し、コレステロールが有意に減少した。1000 及び 1500ppm 群の雄で血糖、グロブリン、トリグリセライドが有意に減少し、総ビリルビンが有意に増加した。1000 及び 1500ppm 群の雌では塩素、クレアチニン、グロブリンが、1000ppm 群の雌では総蛋白が有意に減少し、1500ppm 群の雌では総ビリルビンが有意に増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

以上の有意な変化のうち、ALT, ALP, SCHE, アルブミン, グロブリン, トリグリセライド, コレステロール, 総蛋白, クレアチニン, 塩素は、動物の栄養状態にも関連し、検体投与による体重の低下及び摂餌量の減少による二次的な影響と考えられた。

総ビリルビンについては、赤血球の崩壊の増加を示すもので貧血に関連し、検体投与による影響と判断した。

その他に認められた変化は偶発的なものと考えられた。

尿 検 査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

亜硝酸塩, pH, 蛋白質, ブドウ糖, ケトン体, ウロビリノーゲン, ビリルビン, 潜血, 尿量, 尿比重, 尿沈査, 色, 濁度

対照群に比し投与群で増加傾向にある尿検査所見を表 8 に示した。

表 8-1. 尿検査所見のみられた動物数

性 別	雄						雌					
用量群 (ppm)	0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
動 物 数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
尿 結 晶	1	1	2	2	2	5	0	0	0	0	4	1
バクテリア検出	0	2	2	4	4	7**	1	0	0	0	2	4
濁 度 変 化	-	0	0	1	4	8	-	0	0	0	1	5
尿 の 色 調	-	0	0	1	4	4	-	0	0	1	2	0

Fisher の検定 (両側) : * $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$

表 8-2. 尿量及び尿比重値

性 別	雄						雌					
用 量 群 (ppm)	0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
尿 量 (mL)	4.0	4.8	4.8	4.6	4.4	4.8	2.3	2.4	2.7	2.7	3.4	5.3
尿比重値 (g/L)	1052	1047	1045	1048	1054	1044	1064	1064	1060	1060	1053	1039

Fisher の検定 (両側) : * $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$

(注) 統計学的解析は尿量, 尿の色調及び濁度については実施していない。

500ppm 群以上の雄及び 1000ppm 群以上の雌で濁度あるいは色調の変化が認められ, 同時にバクテリアの繁殖を伴い, 変化の程度は用量相関的に増加していた。尿量増加を伴う尿比重の低下が 1000ppm 以上の群の雌でみられ, 被験物質投与の影響と判断した^(申請者注)。尿結晶の増加が 1500ppm 群雄及び 1000ppm 群雌のみにみられたが, この原因は明らかでない。

^(申請者注) しかし, その他の尿検査項目に変化がみられないことから検体の投与に関連はないと申請者は判断する。

眼科的検査；投与開始 2 日前には全動物, 投与 13 週時には対照群及び高用量群の全動物について眼検査を実施した。

検体投与に関連した変化はみられなかった。

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

肝臓，腎臓，精巣，卵巣，脾臓，脳，副腎

表 9 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 9. 臓器重量

検査項目		投 与 量 (ppm)									
		雄					雌				
		50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
最終体重				↓ 92	↓ 84	↓ 73					↓ 91
肝 臓	絶対重量		↓ 88	↓ 87	↓ 82	↓ 80					↑122
	対体重比								↑105	↑114	↑134
腎 臓	絶対重量					↓ 83					
	対体重比				↑110	↑115			↑106	↑109	↑108
精 巣	絶対重量										
	対体重比				↑124	↑141					
卵 巣	絶対重量										
	対体重比										↑129
脾 臓	絶対重量					↑116			↑118	↑133	↑158
	対体重比				↑129	↑161			↑122	↑141	↑174
脳	絶対重量						↑103			↓ 97	↓ 97
	対体重比				↑116	↑132					
副 腎	絶対重量			↓ 83	↓ 84	↓ 83			↓ 88	↓ 85	↓ 77
	対体重比					↑110	↓ 86				↓ 84

Kruskal-Wallis-H-及び Wilcoxon 検定(両側) ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↓, $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

肝臓の絶対重量は，150ppm 以上の投与群の雄で有意に減少し，1500ppm 群の雌で有意に増加した。肝臓の対体重比は 500ppm 以上の投与群の雌で有意に増加した。腎臓の絶対重量は 1500ppm 群の雄で有意に減少し，対体重比の増加は 1000 及び 1500ppm 群の雄，ならびに 500ppm 以上の投与群の雌で認められた。副腎の絶対重量は 500ppm 以上の投与群の雌雄で有意に減少し，対体重比は 1500ppm 群の雄で増加，雌で減少が認められた。1000 あるいは 1500ppm 群における精巣の対体重比，脳の対体重比及び卵巣の対体重比の有意な減少が認められた。これらの変動は雄の顕著な体重抑制，雌の軽度体重抑制を反映しているものと考えられた。

脾臓の絶対重量は 1500ppm 群の雄及び 500ppm 以上の投与群の雌で有意に増加し，対体重比は 1000 及び 1500ppm 群の雄ならびに 500ppm 以上の投与群の雌で有意に増加した。この変化は血液学的検査で認められた貧血傾向と関連があり，検体投与の影響と判断された。

その他の変化については軽微で用量相関もないため，偶発的で検体投与の影響ではないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

肉眼病理検査；全ての動物について剖検を行った。

発生頻度に統計学的有意差の認められた肉眼病理検査所見を表 10 に示す。

表 10. 肉眼病理検査所見

性 別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
十二指腸	壁肥厚	0	0	0	0	0	↑ 10	0	0	0	0	2	↑ 10
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓	変色(黒色化)	0	0	0	0	1	↑ 6	0	0	0	0	1	↑ 5

Fisher の直接確率計算法 ↑, $p \leq 0.05$; ↑↑, $p \leq 0.01$

1500ppm 群の雌雄において十二指腸の壁肥厚及び脾臓の変色(黒色化)の発生頻度が有意に増加し、検体投与の影響であると考えた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した対照群及び最高用量群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、検鏡した。

全ての肉眼的異常部位、脳、下垂体、甲状腺及び上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣/卵巣、子宮/膈/卵管、副生殖器(精巣上体、前立腺、精囊)、皮膚、食道、胃(前胃及び腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(顎下及び腸間膜)、雌の乳腺、骨格筋、坐骨神経、胸骨(骨髄を含む)、骨髄(大腿骨)、眼球、大腿骨(膝関節を含む)、脊髓(頸部、胸部及び腰部)、外涙腺

また、50、150、500 及び 1000ppm 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、検鏡した。

全ての肉眼的異常部位、肺、肝臓、脾臓、腎臓、胃(前胃及び腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、胸骨(骨髄を含む)、骨髄(大腿骨)

[非腫瘍性病変]

発生頻度に統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を表 11 に示す。

十二指腸の粘膜過形成の発生頻度が雄では 500ppm 以上の群で、雌では 1500ppm 群で増加が見られた。肝臓のびまん性脂肪化の発生頻度が 500ppm 以上の投与群の雄及び 1500ppm 群の雌で有意に減少し、これは検体投与による低体重及び摂餌量の減少の影響と考えられた。肝細胞肥大の発生頻度が 1000 及び 1500ppm 群の雄ならびに 1500ppm 群の雌で有意に増加した。1000 及び 1500ppm 群の雌雄で脾臓の洞拡張及び組織球症の発生頻度が有意に増加した。脾臓を鉄染色した結果、ヘモシデリン沈着の発生頻度に対照群と投与群で差がないことから、食血細胞性組織球の増加によるものではなく、他種色素沈着のみられた大食細胞数の増加によるものと考えられた。1000 及び 1500ppm 群の雌では髓外造血の発生頻度が有意に増加した。150ppm 群では統計学的に有意ではないが、脾臓の髓外造血亢進及び組織球症が増加する傾向にあった (申請者注: 次頁参照)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

(申請者注) 150ppm 群における脾臓の髄外造血亢進及び組織球症は貧血あるいは鉄色素の貯留とは関連がなく、統計学的に有意でないことから、毒性学的に意義はないものと判断する。

表 11. 非腫瘍性病変

性 別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
十二指腸	粘膜過形成	2	1	1	4	5	↑10	2	1	2	1	1	↑10
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	びまん性脂肪化	10	8	9	↓6	↓2	↓0	4	7	5	2	1	↓0
	肝細胞肥大	0	0	0	3	↑6	↑10	0	0	0	0	0	↑4
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓	洞拡張	0	0	0	1	↑10	↑8	0	0	0	2	↑8	↑10
	髄外造血	2	0	3	1	2	3	0	0	3	3	↑9	↑9
	組織球症	0	0	1	3	↑6	↑10	0	0	1	2	↑7	↑7
	ヘモデリン沈着(計)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	程度 1			1		3	4					1	
	程度 2	3	5	6	5	6	5	1	3	2	5	5	7
	程度 3	7	5	3	5	1	1	9	7	8	5	4	3

Fisher の直接確率計算法 ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↑, $p \leq 0.01$

[腫瘍性病変]

全動物で腫瘍性病変は認められなかった。

以上の結果より、本剤のラットに対する3カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、500ppm以上の投与群の雌雄に摂餌量の減少を伴う体重増加抑制が認められた。これによる二次的影響として血液生化学的検査項目及び種々の臓器重量の変化、並びに肝臓のびまん性脂肪化の減少が認められた。また、500ppm以上の投与群雌雄で、貧血に関連した変化が血液学的検査でみられ、雌でより強く現れた。

病理組織学的検査でも、500ppm以上の群で十二指腸粘膜の過形成、肝臓のびまん性脂肪化の減少及び肝細胞肥大(雌は1500ppm群のみ)並びに1000ppm以上の群で脾臓の組織球症及び洞拡張の増加あるいは髄外造血亢進が認められた。

150ppm以下の群では雌雄ともに検体に起因する影響がみられなかったことから、無毒性量は雌雄とも150ppm(雄10.7mg/kg/日、雌12.6mg/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 BASF アグロ株式会社にある。

5-2) ピラクロストロビンのマウスを用いた飼料混入投与による 90 日間(13 週間) (資料 17)
経口亜急性毒性試験

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)
[GLP 対応]

報告書作成年：1998 年

検体純度：

試験動物：B6C3F1 CrI BR マウス[Charles River 社]，1 群雌雄各 10 匹，開始時 38～40 日齢，試験開始時体重範囲(雄；20.6～26.5g，雌；17.1～20.9g)。

試験期間：13 週間(1996 年 6 月 14 日～1996 年 9 月 18 日)

投与方法：検体を 0，50，150，500，1000 及び 1500ppm の濃度で飼料に混入し，13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は開始前に 1 回調製した。

投与用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

検体投与に関連する一般状態の異常及び死亡は認められなかった。ただし，投与期間中，雌 1 例(1500ppm)が偶発性事故(給餌器と上部のワイヤー間に挟まれた)により死亡した。

体重変化；投与期間中全動物の体重を毎週測定した。

統計学的有意差の認められた体重変化と体重増加量を表 1 及び 2 に示す。

表 1. 体 重

投 与 日	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
投与 7 日				↓ 94	↓ 88					↓ 91
投与 14 日					↓ 85			↓ 94	↓ 91	↓ 85
投与 21 日				↓ 90	↓ 82			↓ 93	↓ 87	↓ 82
投与 28 日		↓ 91	↓ 91	↓ 85	↓ 75			↓ 93	↓ 86	↓ 77
投与 35 日		↓ 92	↓ 89	↓ 81	↓ 70			↓ 93	↓ 83	↓ 74
投与 42 日			↓ 91	↓ 82	↓ 73			↓ 93	↓ 85	↓ 74
投与 49 日		↓ 91	↓ 87	↓ 79	↓ 68			↓ 91	↓ 83	↓ 73
投与 56 日			↓ 87	↓ 82	↓ 73			↓ 92	↓ 85	↓ 76
投与 63 日		↓ 91	↓ 85	↓ 79	↓ 70			↓ 91	↓ 85	↓ 77
投与 70 日		↓ 91	↓ 86	↓ 81	↓ 73			↓ 88	↓ 83	↓ 76
投与 77 日		↓ 90	↓ 82	↓ 76	↓ 68			↓ 87	↓ 82	↓ 77
投与 84 日		↓ 89	↓ 82	↓ 77	↓ 69			↓ 88	↓ 82	↓ 75
投与 91 日		↓ 88	↓ 80	↓ 73	↓ 66			↓ 88	↓ 83	↓ 75

ANOVA 及び Dunnett 検定 (両側) ↓, $p \leq 0.05$; ↓↓, $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

表 2. 投与 0 日からの体重変化量

投 与 日	投 与 量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
投与 7 日	↓ 16		↓ -24	↓ -132	↓ -272				↓ -77	↓ -217
投与 14 日				↓ -21	↓ -161			↓ 27	↓ -8	↓ -58
投与 21 日			↓ 41	↓ -4	↓ -71			↓ 45	↓ 2	↓ -24
投与 28 日		↓ 40	↓ 29	↓ -17	↓ -84			↓ 49	↓ -3	↓ -53
投与 35 日		↓ 58	↓ 35	↓ -11	↓ -65			↓ 61	↓ 6	↓ -30
投与 42 日		↓ 67	↓ 47	↓ -1	↓ -48			↓ 58	↓ 8	↓ -45
投与 49 日		↓ 64	↓ 42	↓ 11	↓ -32			↓ 54	↓ 16	↓ -27
投与 56 日		↓ 69	↓ 42	↓ 20	↓ -18			↓ 60	↓ 26	↓ -8
投与 63 日		↓ 64	↓ 36	↓ 14	↓ -20			↓ 61	↓ 31	↓ 8
投与 70 日		↓ 67	↓ 46	↓ 24	↓ -4			↓ 52	↓ 30	↓ 10
投与 77 日	↓ 77	↓ 68	↓ 40	↓ 20	↓ -5		↓ 77	↓ 53	↓ 32	↓ 18
投与 84 日		↓ 65	↓ 40	↓ 23	↓ -1			↓ 53	↓ 29	↓ 10
投与 91 日		↓ 67	↓ 41	↓ 20	↓ -1			↓ 57	↓ 38	↓ 15

ANOVA 及び Dunnett 検定 (両側) ↓, $p \leq 0.05$; ↓↓, $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

雄の 150ppm 以上の投与群及び雌の 500ppm 以上の投与群においてほぼ全投与期間を通じて対照群に比べ有意に低い値を示した。また、これらの群では、投与開始時からの体重変化量においても有意に低い値を示した。これらの変化は検体投与による影響と判断した。体重変化量において、雄の 50ppm 群の投与 77 日及び雌の 150ppm 群の投与 77 日に対照群に比べ有意に低い値を示したが、一時的であり検体投与に関連した変化ではないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率を算出した。

統計学的有意差の認められた摂餌量を表 3 に、食餌効率を表 4 に示す。

表 3. 摂 餌 量

投与日数	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
投与 7 日										↑ 158
投与 14 日				↑ 149	↑ 149				↑ 128	↑ 126
投与 21 日					↑ 131				↑ 139	↑ 134
投与 56 日				↑ 136	↑ 133					
投与 70 日					↑ 144				↑ 136	↑ 152
投与 77 日									↑ 131	↑ 138
投与 84 日									↑ 126	↑ 128

ANOVA 及び Dunnett 検定 (両側) ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↓, $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

表 4. 食餌効率

投与日数	投与量 (ppm)											
	雄						雌					
	0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
投与 7 日				↓ -0.5	↓ -2.6	↓ -5.5					↓ -0.7	↓ -2.0
投与 14 日										↓ 1.0	↓ 0.4	↓ 0.1
投与 21 日				↓ 1.2	↓ 0.5	↓ 0.8					↓ 0.4	↓ 0.6
投与 35 日					↓ 0.1	↓ -0.6						
投与 49 日			↓ 3.3	↓ 1.8	↓ 2.2	↓ 0.2						
投与 56 日						↓ 2.3						
投与 77 日		↓ 1.0		↓ 0.4	↓ -0.1	↓ -0.4						
投与 91 日					↓ -0.1	↓ -0.1						

ANOVA 及び Dunnett 検定 (両側) ↓, $p \leq 0.05$; ↓, $p \leq 0.01$

1000 及び 1500ppm 群の雌雄において摂餌量の有意な増加が散在性にみられたが、この変化は検体投与に起因する変化ではなく、飼料のこぼしによるものであると考えられた。

食餌効率については、雌雄の各群において対照群と比較して有意な変化が観察されたが、食餌効率の算出に用いた摂餌量は餌のこぼしを含むため、これらの変化と検体投与との関連性の有無について明確にすることはできなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

飼料のこぼしにより正確な摂餌量が得られなかったため、正確な概算値ではない。

表 5. 平均検体摂取量

投与量 (ppm)		50	150	500	1000	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	9.2	30.4	119.4	274.4	475.5
	雌	12.9	40.4	162.0	374.1	634.8

飲水量；給水ピンを毎日観察し、量的に明らかな異常の有無を検査した。

いずれの群においても飲水量に明らかな変化はみられなかった。

血液学的検査；投与後 13 週時に各群雌雄全生存動物から血液を採取し、以下の項目を測定した。

白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、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)、血小板数、型別白血球数

統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

表 6. 血液学的検査

検査項目	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
白血球数				↓ 46	↓ 45					
血色素量					↓ 90				↓ 96	↓ 91
ヘマトクリット		↓ 96	↓ 95	↓ 95	↓ 91					
MCV			↓ 97	↓ 97	↓ 88					
MCH				↓ 99	↓ 88			↓ 98	↓ 96	↓ 88
MCHC		↑ 102						↓ 97	↓ 97	↓ 96
血小板数			↑ 113		↑ 111					↑ 118

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney U 検定(両側) ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↑, $p \leq 0.02$; ↑↑↑, $p \leq 0.002$

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

表 7. 血液学的検査 (雄マウスの型別白血球数)

投与量 (ppm)	50	150	500	1000	1500
好酸球	57	43	14	0	0
リンパ球	104	96	97	38	23
単球	59	56	18	3	3

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

13 週間の投与終了後、1000 及び 1500ppm 群の雄において白血球数の減少が観察された。型別白血球数において、この所見はリンパ球、好酸球及び単球の減少によるものであった。これらの群において明らかな体重の増加抑制が観察されたことから、白血球数の減少は栄養状態の悪化に関連する検体投与の二次的変化であると判断した。血色素量は 1500ppm 群の雄、及び 1000ppm 以上

の投与群の雌において有意に減少し、MCH は、1000ppm 以上投与群の雄、及び 500ppm 以上の投与群の雌において有意に減少した。さらに雄においては、150ppm 以上の用量群でヘマトクリットの有意な減少、及び 500ppm 以上の用量群で MCV の有意な減少が認められた。雌では 500ppm 以上の投与群で MCHC が有意に減少した。雄において 150ppm 群にのみ MCHC の有意な増加が認められたが、高用量群では対照群と同等の値であり、用量相関性がみられないことから偶発的なものと考えられた。これらの所見は貧血傾向を現しており高用量で顕著であることから検体投与による影響と判断した。

血小板は、雄では 500 及び 1500ppm 群で、また雌では 1500ppm 群において有意な増加が認められた。雄で用量相関性が見られないが、雌でも高用量群に認められることからこの増加は検体投与の影響によると判断された。

血液生化学的検査；血液学的検査で使した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ(GGT)、ナトリウム、カリウム、塩素、無機リン、カルシウム、尿素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、グロブリン、トリグリセライド、コレステロール、マグネシウム

表 8 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 8. 血液生化学的検査

検査項目	投与量 (ppm)									
	雄					雌				
	50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
アルカリホスファターゼ	↓ 82	↓ 87	↓ 86	↑112	↑120					
カリウム					↓ 91					
塩素			101	↑102	102			↑102	↑103	↑102
カルシウム				↓ 97	↓ 94				↓ 94	95
尿素	↑109	↑121	↑146	↑166	↑165		↑149	↑182	↑179	↑162
クレアチニン		↑112							↓ 90	↓ 87
総ビリルビン			↓ 84		↓ 82					
総蛋白	↑106	↑104		↓ 96	↓ 89				↓ 93	↓92
アルブミン	↑105	↑104			↓ 95					
グロブリン	↑106			↓ 90	↓ 81			↓ 93	↓ 85	↓84
トリグリセライド		↓ 68	↓ 46	↓ 35	↓ 28		↓ 63	↓ 38	↓ 39	↓38
コレステロール	↑114	↑113				↑116	110	↑119	↑128	↑152

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney U 検定(両側) ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↓, $p \leq 0.02$; ↑↓, $p \leq 0.002$

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

雄において 50, 150 及び 500ppm 群のアルカリホスファターゼ活性が対照群に比べ統計学的に有意に減少し、1000 及び 1500ppm 群のアルカリホスファターゼ活性は有意に増加した。これらの変化は用量相関性はなく、雄のみの変化であることから偶発的な変化で検体投与との関連性はないと考えられた。

さらに、雄の全群及び雌の 150ppm 以上の投与群において尿素の明らかな増加がみられた。150ppm 以上の投与群における変化は検体投与に関連した変化であると判断した。(表 9. 10-1 及び表 10-2) 雄の 50ppm 群における尿素の増加については、本群の尿素平均値(7.93 mmol/l)が、この週齢の雄マウスでの背景データと比較して平均±標準偏差の範囲内(6.99~8.43)であることから、この用量群での変化は毒性学的な意義は少ないと考えられた。

雌雄とも 150ppm 以上の投与群においてトリグリセライドが統計学的に有意に減少し、雌雄の 1000 及び 1500ppm 群においてカルシウム、総蛋白及びグロブリン量の有意な減少あるいは減少傾向が認められた。さらに雄の 1500ppm 群のアルブミン、雌の 1000 及び 1500ppm 群のクレアチニン及び雌の 500ppm 群のグロブリンが統計学的に有意に減少した。これらの変化は検体投与による低体重が影響した変化であると判断した。雌の 500ppm 以上の投与群におけるコレステロール及び雌雄の 500, 1000 及び 1500ppm 群において塩素の有意な増加あるいは増加傾向が認められた。これらの変化についても高用量で認められることより、機序は不明ながら低体重に関連した変化であると推察された。

雄において、150ppm 群で見られたクレアチニン及びグロブリンの軽微な増加、50 及び 150ppm 群に見られた高用量群とは逆の、総蛋白及びアルブミンの増加、及びコレステロールの増加は用量相関が認められないため検体投与の影響ではないと判断した。

表 9. 本試験における各群の雄マウスの尿素 (mmol/l) の群平均値ならびに標準偏差値

投与量 (ppm)		0	50	150	500	1000	1500
検査数		10	10	10	10	10	10
尿 素	群平均値	7.25	7.93	8.75	10.55	12.01	11.97
	標準偏差	0.71	0.55	0.64	1.65	1.92	2.42
	有意差	-	*	***	***	***	***

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney U 検定(両側)*, $p \leq 0.05$; **, $p \leq 0.02$; ***, $p \leq 0.002$

表 10-1. C57 BL/B6c3F1 雄マウスにおける尿素値 (mmol/l) の背景データ

試験番号	91001	91002	91049	92010	93022	93053	94034	96005	96055	97031
投与開始日	Feb. 1991	March 1991	Dec. 1991	March 1992	Sep. 1993	July 1994	Nov. 1994	March 1996	Oct. 1996	July 1997
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
尿素値	7.89	8.24	7.59	8.93	6.85	7.75	6.34	8.21	8.15	7.14

表 10-2. 表 10-1 での背景データの平均及び標準偏差

	尿素値 (mmol/L)
平均値	7.71
標準偏差	0.72
平均値±標準偏差	6.99 ~ 8.43

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

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

肝臓、腎臓、精巣、卵巣、脾臓、脳、副腎

表 11 に統計学的有意差の認められた項目を示す。

表 11. 臓器重量

検査項目		投 与 量 (ppm)									
		雄					雌				
		50	150	500	1000	1500	50	150	500	1000	1500
最終体重			↓ 85	↓ 75	↓ 68	↓ 61			↓ 83	↓ 77	↓ 72
肝 臓	絶対重量			↓ 88	↓ 83	↓ 76			↓ 75	↓ 76	↓ 75
	対体重比		↑108	↑116	↑122	↑125					
腎 臓	絶対重量		↓ 92	↓ 83	↓ 71	↓ 63		↓ 94	↓ 87	↓ 79	↓ 74
	対体重比										
精 巣	絶対重量		↓ 94			↓ 88					
	対体重比			↑129	↑137	↑143					
卵 巣	絶対重量									↓ 58	↓ 52
	対体重比									↓ 75	↓ 72
脾 臓	絶対重量				↓ 80	↓ 69			↓ 82	↓ 72	↓ 68
	対体重比		↑109	↑118	↑117						
脳	絶対重量					↓ 95				↓ 94	↓ 91
	対体重比		↑115	↑131	↑144	↑155			↑116	↑122	↑126
副 腎	絶対重量							↓ 87	↓ 70	↓ 56	↓ 57
	対体重比			↑144	↑150	↑189		↓ 84	↓ 73	↓ 80	

Kruskal-Wallis-H-及び Wilcoxon 検定(両側) ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↑, $p \leq 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

絶対重量において、150ppm 以上の各投与群において肝臓、腎臓、精巣、卵巣、脾臓、脳及び副腎の重量が対照群に比べ有意に減少したが、これらはいずれも投与群にみられた最終体重の有意な減少あるいは減少傾向に伴う変化と思われ、二次的な影響と判断した。

対体重比では、雄において 150ppm 以上の用量群の肝臓、精巣、脾臓、脳及び副腎ならびに雌において 500ppm 以上の用量群の脳重量が増加した。これらの変化は低体重に伴う二次的影響と考えられた。一方、雌において 1000 及び 1500ppm 群の卵巣及び 500ppm 以上の用量群の副腎が減少したが、低体重の臓器への影響が強いことによると思われ、この変化も二次的影響と考えられた。

肉眼病理検査；全ての動物について剖検を行った。

発生頻度に統計学的有意差の認められた肉眼病理検査所見を表 12 に示す。

表 12. 肉眼病理検査所見

性 別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
腺胃	びらん/潰瘍	1	0	1	2	2	4	2	2	4	↑ 7	4	1
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
十二指腸	壁肥厚	0	0	0	↑ 8	↑ 10	↑ 10	0	0	0	↑ 6	↑ 10	↑ 9
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
肝臓	斑点	0	1	↑ 4	1	1	0	0	1	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 ↑, $p \leq 0.05$; ↑↑, $p \leq 0.01$

500ppm 以上の投与群の雌雄において十二指腸の壁肥厚の発生頻度が有意に増加し、検体投与の影響であると考えた。雌雄の対照群を含む各試験群において腺胃のびらん/潰瘍が観察されたが、肉眼的には明確な用量相関性は見られなかった。肝臓の斑点については偶発的で用量相関性がなく検体投与に関連したものでないと判断した。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した 0 及び 1500 ppm 群の雌雄動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、検鏡した。

全ての肉眼的異常部位、脳、下垂体、甲状腺及び上皮小体、胸腺、気管、肺、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、精巣/卵巣、子宮/膣/卵管、副生殖器(精巣上体、前立腺、精嚢)、皮膚、食道、胃(前胃及び腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(顎下及び腸間膜)、雌の乳腺、骨格筋、坐骨神経、胸骨(骨髄を含む)、骨髄(大腿骨)、眼球、大腿骨(膝関節を含む)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、外涙腺

また、50, 150, 500 及び 1000ppm 群の雌雄動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、検鏡した。

全ての肉眼的異常部位、胸腺、肺、肝臓、腎臓、胃(前胃及び腺胃)、十二指腸、空腸、回腸、腸間膜リンパ節

さらに 50, 150, 500 及び 1000ppm 群の雌動物を対象として、副腎についても検査した。

[非腫瘍性病変]

発生頻度に統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を表 13 に示す。

表 13. 非腫瘍性病変

性 別		雄						雌					
投与量 (ppm)		0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
腺胃	びらん/潰瘍	1	1	2	4	5	↑ 8	1	3	5	↑ 7	↑ 6	↑ 6
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
十二指腸	粘膜過形成	0	0	0	↑ 10	↑ 10	↑ 10	0	0	0	↑ 6	↑ 10	↑ 9
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
肝臓	びまん性肝細胞脂肪化	10	10	10	10	10	↓ 4	10	10	8	↓ 6	9	7
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
腎臓	尿細管脂肪化	10	10	10	↓ 2	↓ 1	↓ 0	10	10	9	7	7	7
臓器	所見/検査例数	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	9
胸腺	萎 縮	0	0	0	3	↑ 6	↑ 8	0	0	↑ 6	↑ 7	↑ 8	↑ 4
臓器	所見/検査例数	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10	10	9
腸間膜リンパ節	アポトーシス小体増加	0	0	0	1	1	↑ 9	0	0	2	↑ 4	↑ 6	↑ 7
臓器	所見/検査例数	0	0	0	0	0	0	10	10	10	10	10	9
副腎	皮質×帯脂肪化減少	-	-	-	-	-	-	1	3	5	↑ 10	↑ 10	↑ 9

Fisher の直接確率計算法 ↑↓, $p \leq 0.05$; ↑↑, $p \leq 0.01$

表 14. 本試験における雌雄マウスの十二指腸粘膜の厚さの群平均値 (mm) ならびに変動率

性	雄						雌					
投与量 (ppm)	0	50	150	500	1000	1500	0	50	150	500	1000	1500
検査数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
群平均値	0.33	0.32	0.36	0.49	0.48	0.46	0.27	0.29	0.32	0.43	0.46	0.44
変動率#	100	97	109	↑ 148	↑ 145	↑ 139	100	107	↑ 119	↑ 159	↑ 170	↑ 163

ANOVA 及び Dunnett 検定 (両側): ↑, $p \leq 0.05$; ↑, $p \leq 0.0$

#: 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

雄の 1500ppm 群及び雌の 500ppm 以上の用量群で腺胃のびらん/潰瘍の発生頻度の有意な増加が見られた。この変化は体重増加抑制に関連があると思われた。

500ppm 以上の投与群の雌雄で十二指腸の粘膜過形成の発生頻度が有意に増加した。さらにこの変化を確認するため十二指腸の粘膜の厚さを計測した結果、表 14 に示したように 500ppm 以上の投与群の雌雄及び 150ppm 群の雌で十二指腸の粘膜の厚さが対照群に比べ有意に増加し、この変化が検体投与によるものと判断した。

雌雄の肝臓のびまん性脂肪化あるいは腎臓の尿細管脂肪化ならびに雌において副腎の×領域脂肪化の発生頻度が統計学的に有意な減少あるいは減少傾向を示したが、これらの変化は体重の増加抑制に伴う変化であると判断した。

さらに胸腺の萎縮の発生頻度の有意な増加が雄の 1000 及び 1500ppm 群、雌の 150ppm 以上の

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

投与群において観察されたが、本変化は有意な体重増加抑制あるいは体重減少傾向に起因する変化であろうと判断した。

腸間膜リンパ節のアポトーシス小体の増加が雄の 1500ppm 群、雌の 500ppm 以上の投与群において観察されたが、本変化も有意な体重増加抑制に関連した変化であると判断した。

〔腫瘍性病変〕

全動物で腫瘍性病変は認められなかった。

以上の結果から、本剤のマウスに対する 3 カ月間飼料混入投与による亜急性毒性試験における、検体投与に関連する変化として 150ppm 以上の投与群の雄及び雌に体重減少、低色素性小球性貧血ならびに体重増加抑制に伴う二次的影響と考えられる血液生化学的検査項目の異常(尿素、塩素、カルシウム、総蛋白、グロブリンあるいはトリグリセライドの減少)及び臓器重量の変化(肝臓、腎臓、精巣、卵巣、脾臓、脳、副腎)がみられ、500ppm 以上の投与群に病理学的検査において十二指腸粘膜の過形成及び体重増加抑制に伴う二次的影響と考えられる腺胃の糜爛/潰瘍ならびに腸間膜リンパ節のアポトーシス小体の増加が観察された。

50ppm では検体投与の影響はないと考えられるので、本試験における無毒性量 (NOAEL) は 50ppm (雄では 9.2mg/kg、雌では 12.9mg/kg) 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 BASF アグロ株式会社にある。

5-3) ピラクロストロピンのイヌを用いた飼料混入投与による 90 日間亜急性経口毒性試験

(資料 18)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体純度：

試験動物：純血種ビーグル犬，1 群雌雄各 5 匹，開始時 7～8 ヶ月齢，投与開始時体重範囲
(雄；9.5～14.3 kg，雌；8.0～14.0 kg)

試験期間：3 ヶ月間(1997 年 3 月 18 日～1997 年 6 月 24 日)

投与方法：検体を 0，100，200 及び 450ppm の濃度で飼料に混入し，3 ヶ月にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は約 2 週に 1 回の頻度で調製した。毎日給与直前に，調製飼料 350g に飲用水 350 ml を加えてペースト状飼料(700 g)を調整し，給餌した。

投与用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態，眼科学的検査及び死亡率；一般状態及び死亡について毎日少なくとも 1 回観察した。また，投与期間開始前と終了時に眼科学的検査を実施した。

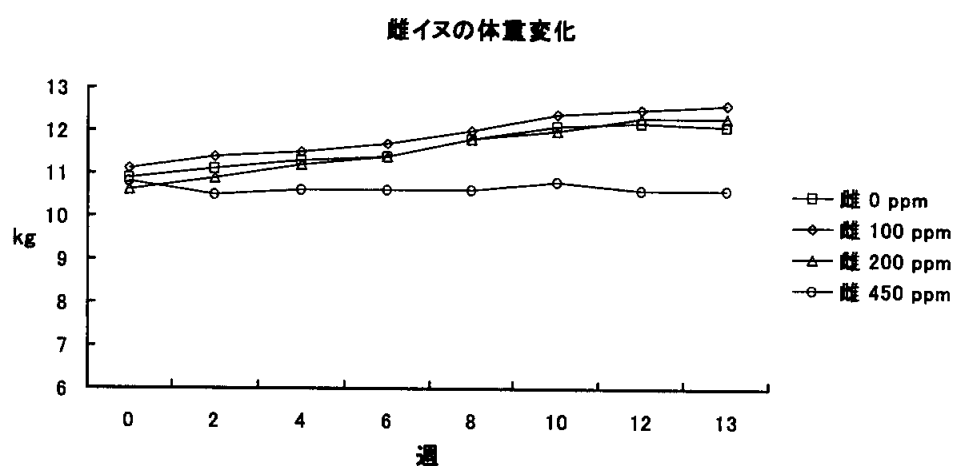
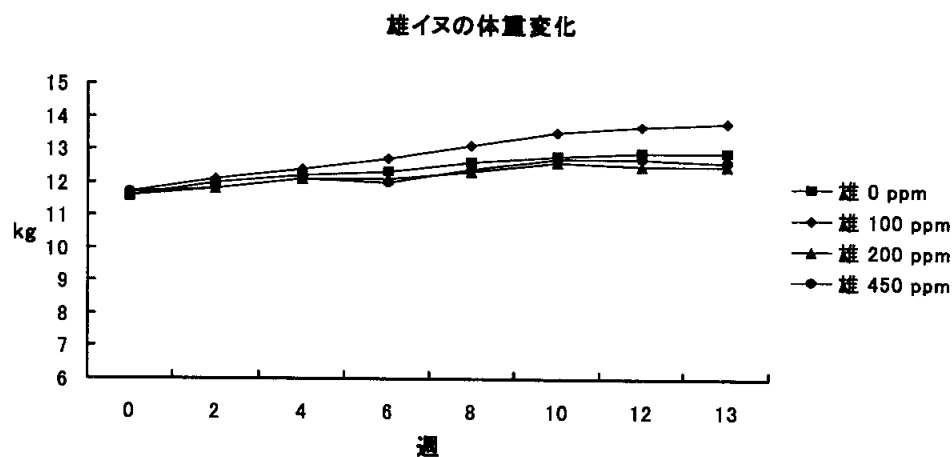
試験期間中に死亡はなかった。450ppm 投与群で，雌雄全動物に投与期間を通して下痢が認められ，検体投与によるものと考えられた。また最初の 3 週間に嘔吐も観察された。嘔吐は，検体を含む飼料に対する一過性の忌避を反映したものと解釈された。200ppm 投与群の雄 2 匹と雌 4 匹に下痢が時々観察されたが，単回又は散発的な発生であり，臨床化学的指標にも関連する変化がみられていないことから，毒性学的な関連はないものと判断された。この所見を含めて，200 及び 100ppm 投与群では検体投与に関連する臨床症状は認められなかった。

眼科学的検査では，いずれの動物にも異常所見は認められなかった。

体重及び体重増加量；投与期間開始日(0 日)とそれ以降 1 週間隔で体重を測定した。各測定日の体重と 0 日における体重の差を体重増加量とした。

体重には雌雄いずれの用量群においても対照群と比較して統計学的に有意な差はなかったが，雌の 450ppm 用量群で軽度な体重低下がみられた。

投与期間中の体重変化を以下の図に示す。



体重増加率では 100 及び 200ppm 投与群の雌雄と 450ppm 投与群の雄では投与期間中対照群との間で有意な差はみられなかったが、450ppm 投与群の雌の体重増加量は投与期間を通して有意に低かった。

投与期間終了時での平均体重増加量 (kg) は以下の表のとおりである。

試験群 (ppm)		増減 (kg)
0	雄	1.3
	雌	1.2
100	雄	2.0
	雌	1.5
200	雄	0.9
	雌	1.7
450	雄	0.9
	雌	-0.2↓

統計学的有意差 : ↓ $P \leq 0.01$ (F 検定及び Dunnett 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率：各動物について給与飼料の残量を投与期間中毎日測定した。毎週の体重増加量と総飼料消費量から食餌効率を計算した。

100 及び 200ppm 投与群の雌雄全てが全給与飼料を摂取した。450ppm 投与群で雄 2 匹が一過性の軽度な摂餌量減少を示したが、対照群の 2 匹の雌においても同様の変化がみられていることから、検体投与に関連した減少ではないと判断された。一方、450ppm 投与群の全ての雌にみられた摂餌量の軽度な減少は、1 匹においては投与期間を通して続いていることから、明らかに検体投与に起因するものと解釈された。

食餌効率は低体重、摂餌量に連動しており検体投与の影響が雌の 450ppm 群で顕著に認められた。以下に投与期間中の平均食餌効率を示す。

投与期間中の平均摂餌量(%) 及び食餌効率は以下の表のとおりである。

試験群 (ppm)		平均摂餌量 (%)	平均食餌効率
0	雄	100	4.4
	雌	99	4.4
100	雄	100	6.1
	雌	100	4.5
200	雄	100	3.5
	雌	100	5.5
450	雄	100*	4.0
	雌	91	-0.9

* = 100%の計算値は丸めによって得られた

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量を摂餌量、投与用量及び体重から算出した。

投与期間中の 1 日当りのおよその平均検体摂取量は次の表のとおりである。

試験群 (ppm)		検体摂取量 (mg/kg 体重)
100	雄	2.8
	雌	3.0
	雄+雌	2.9
200	雄	5.8
	雌	6.2
	雄+雌	6.0
450	雄	12.9
	雌	13.6
	雄+雌	13.3

血液学的検査；投与開始前及び投与開始後は第 41 日(雄)，43 日(雌)ならびに 90 日に全動物について少なくとも 16 時間絶食後採血し，以下の項目を測定した。

白血球数，赤血球数，血色素量，ヘマトクリット値，平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度，血小板数，型別白血球数，血液凝固時間

統計学的有意差の認められた項目を以下の表に示す。

血液学的検査成績

試験群 (ppm)	血小板数 (平均値)					
	雄			雌		
検査日	-4 日	41 日目	90 日目	-1 日	43 日目	90 日目
0	363	290	272	326	264	258
100	350	265	265	357	313	290
200	369	294	296	326	293	300
450	338	310	303	402	389	412↑

統計学的有意差： ↑ $p \leq 0.02$ (Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney の U 検定)

試験終了時の検査で雌の 450ppm 群に有意な血小板数の増加がみられ，検体投与に関連した変化と判断した。

しかし，申請者は投与前値と比較したとき，投与後の値に差がみられないことから，検体投与の影響ではないと判断する。

血液生化学的検査；血液学的検査用の血液を用いて以下の項目を測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，アルカリホスファターゼ，血清γ-グルタミルトランスフェラーゼ，血清コリンエステラーゼ，ナトリウム，カリウム，塩素，無機リン，カルシウム，尿素，クレアチニン，血糖，総ビリルビン，総蛋白，アルブミン，グロブリン，トリグリセライド，コレステロール，マグネシウム

統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

血液生化学的検査成績

試験群 (ppm)		血糖 (mmol/L) ^a		総蛋白 (g/L) ^a		カリウム (mmol/L) ^a	
		41 (43) 日	90 日	41 (43) 日	90 日	41 (43) 日	90 日
0	雄	6.25±0.26	6.00±0.29	57.86±2.64	59.25±1.86	4.64±0.32	4.77±0.31
	雌	6.41±0.13	6.15±0.21	56.35±2.94	58.21±2.13	4.40±0.27	4.69±0.23
100	雄	6.27±0.25	5.96±0.19	56.29±1.09	57.99±0.86	4.72±0.31	4.66±0.18
	雌	6.32±0.29	6.04±0.36	56.00±2.11	57.84±2.50	4.60±0.14	4.78±0.29
200	雄	6.38±0.15	5.96±0.17	56.15±2.34	57.55±3.25	4.75±0.21	4.93±0.11
	雌	6.12±0.08↓	5.80±0.16↓	55.52±2.46	58.06±2.84	4.88±0.37	4.85±0.23
450	雄	5.88±0.49	5.79±0.34	53.15±3.58	53.53±4.33	4.98±0.24	5.13±0.38
	雌	5.81±0.33↓	5.34±0.63↓	51.96±4.20	53.17±2.55↓	4.96±0.21↑	4.99±0.13

^a 平均±標準偏差

統計学的有意差： ↓ $P \leq 0.05$ ， ↑↓ $P \leq 0.02$ (Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney の U 検定)

雌の 200ppm 投与群にみられた有意な血糖値の減少は背景対照データの範囲内(5.71~6.63)にあった(申請者注)。450ppm 群にみられた有意な減少は、43 日目では同じく背景データの範囲内であったが、90 日目はその範囲を外れていた。雌の 450ppm 群で軽度な低体重、摂餌量及び食餌効率の低下がみられていることから、雌の 450ppm の血糖の減少は検体投与によると考えられた。450ppm 投与群における雌のカリウムの有意な高値(第 43 日)については、第 90 日で有意差がみられていないことから、偶発的なものと考えられた。

450ppm 群の雌にみられた総蛋白の有意な減少(90 日)は、検体投与による下痢が影響していることによると考えられた。

その他に検体に関連した変化は認められなかった。

(申請者注) 200 ppm 群雌のグルコース値は対照群に比し 5~6%と軽微な低値であり、又 1 年間反復経口投与毒性試験においても投与 3 カ月時の検査及びその後の検査でも統計学的有意差は認められない。従って、生物学的及び毒性学的に意義のない変化と判断する。

尿 検 査：投与開始前及び投与開始後は第 37 日(雄)又は 38 日(雌)ならびに第 86 日(雄)又は 87 日(雌)に各動物を代謝ケージに移して一晚尿を集め、以下の項目を調べた。

容量、色、混濁度、窒素、pH、蛋白、ブドウ糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、沈渣

検体投与に関連する変化はなかった。

臓器重量：投与期間終了後、全動物について以下の臓器重量を測定し、最終体重に対する対体重比を計算した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、甲状腺(上皮小体を含む)

検体投与に関連する絶対重量及び対体重比の変化はなかった。

剖 検：投与期間終了後、全ての動物を屠殺して肉眼による病理学的検査を行った。

検体の投与に関連があると考えられる所見を次表に記載する

雌 雄		雄				雌			
投 与 群		0	100	200	450	0	100	200	450
供試動物数		5	5	5	5	5	5	5	5
十二指腸	壁肥厚	0	0	0	2	0	0	0	2
	退 色	0	0	0	0	1	0	0	0

450ppm 投与群の雌雄各 2 匹に、十二指腸壁の軽度な肥厚が観察された。この変化は、病理組織学的変化も認められており、検体投与によるものであった。

その他にみられた所見は、いずれも散発的で自然発生的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

病理組織学的検査；全動物について以下の組織標本を作製して検鏡した。

脳，下垂体，甲状腺，上皮小体，胸腺，気管，肺，心臓，大動脈，顎下腺，耳下腺，肝臓，胆嚢，脾臓，腎臓，膵臓，副腎，精巣，精巣上体，卵巣，卵管，子宮/腔，食道，胃，十二指腸，空腸，回腸，盲腸，結腸，直腸，膀胱，リンパ節（腸間膜及び腋窩），骨格筋，坐骨神経，脊髓（頸部，胸部及び腰部），胸骨（骨髓を含む），大腿骨（骨髓と関節窩表面を含む），眼，前立腺，乳腺（雌），皮膚，尿管，全ての肉眼的病変部

得られた所見を次の表に示す。

非腫瘍性及び腫瘍性病変

雌 雄		雄				雌			
投 与 群 (ppm)		0	100	200	450	0	100	200	450
供 試 動 物 数		5	5	5	5	5	5	5	5
十二指腸	粘 膜 肥 大	0	0	0	2	0	0	0	1
甲 状 腺	C 細胞過形成	1	2	2	1	2	2	2	1
	C 細胞線腫	0	0	0	0	0	1	0	0

高用量群の雄 2 匹及び雌 1 匹に十二指腸粘膜の肥大がみられた。この変化は、絨毛細胞における核に対する細胞質の比の増大及び上皮細胞の過形成が特徴的であった。絨毛はやや伸長していた。

また、腫瘍性病変として 100ppm 群の雌の 1 例に甲状腺 C 細胞線腫が認められたが、用量関連性もなく、C 細胞過形成にも対照群との差がないことから検体の影響でないと判断した。

その他にみられた所見は、いずれも散発的で自然発生的なものと考えられた。

以上、本剤のビーグル犬に対する 3 ヶ月間飼料混入投与による亜急性経口毒性試験における影響として、450ppm 群において雌雄に投与期間を通して下痢が認められ、投与開始後最初の 3 週間には嘔吐も観察された。同群の雌には体重減少、摂餌量の軽度減少及び食餌効率の軽度低下、下痢に関連した変化（血糖及び総蛋白量の減少）が認められた。また、病理組織学的検査で、十二指腸粘膜の肥大が雌雄にみられた。

100 及び 200ppm 群では雌雄とも、検体投与に関連する変化は何ら認められなかった。

従って、無毒性量 (NOAEL) は 200ppm (雄：5.8mg/kg 体重/日，雌：6.2mg/kg 体重/日) と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

6) 反復経口投与神経毒性試験

ピラクロストロビンの Wistar ラットにおける亜急性経口神経毒性試験

(資料 19)

試験機関：BASF 毒性研究所(ドイツ)

[GLP 対応]

報告書作成年：1999 年

検体純度：

試験動物：Wistar 系 SPF ラット[Chbb:THOM]，1 群雌雄各 10 匹，被験物質投与時 49 日齢，
被験物質投与時の体重範囲(雄；195～265g，雌；130～178g)

試験期間：3 ヶ月(1998 年 8 月 17 日～1998 年 11 月 20 日に実施)

投与方法：検体を 0，50，250，及び 750(雄)または 1500(雌)ppm の用量で飼料に混合し，3 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は検体の飼料中での安定性が保証されている間隔で調製した。

投与量設定根拠：

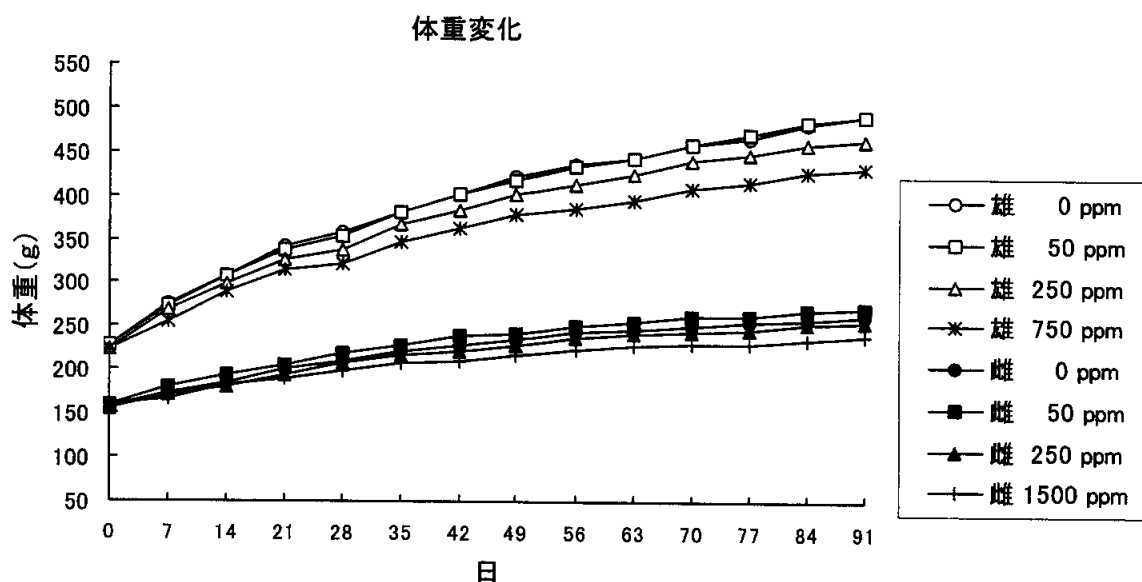
陽性対照：当研究所の陽性データは，アクリルアミド，塩化トリメチル錫，3,3'-イミノジプロプリオニトリル，カルバリル，ノミフェンシン，ジアゼパムに関して得られている。

試験項目及び結果：

臨床症状観察；一般状態を1日2回(土曜、日曜、祝日は1日1回)観察した。更に触診を含む詳細な観察を週1回行った。

検体投与に関連する一般状態の異常及び死亡は認められなかった。

体重変化；投与11日前、投与開始日、投与後は週1回体重を測定し、更に投与22、50、85及び91日後にも測定した。平均体重変化を次図に示す。



750ppm 群の雄において統計学的に有意な体重の減少が認められ、投与91日後には対照群より11.9%低下した。1500ppm 群の雌においては統計学的有意差はみられなかったものの、投与91日後には対照群より8.9%低下した。これらの変化はラット90日間の亜急性毒性試験で得られた結果と同様であり、検体投与の影響と判断した。

また、体重増加量では、750ppm 群の雄及び1500ppm 群の雌において統計学的に有意な体重増加抑制が認められ、投与91日後には対照群より雄が17.4%、雌が18.1%低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；全動物の摂餌量を週 1 回測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定日を次表に示す。

摂餌量

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	50	250	750	50	250	1500
投与 7 日		↓ 92	↓ 77			↓ 60
14			↓ 90			↓ 90
21		↓ 92	↓ 88			↓ 86
28						↓ 82
35			↓ 81			
42			↓ 89			↓ 85
49			↓ 91			↓ 87
56		↓ 93	↓ 87			↓ 90
63			↓ 91			↓ 88
70			↓ 88			↓ 89
77			↓ 90			↓ 88
84			↓ 88			↓ 86
91			↓ 87			↓ 90

Anova 及び Dunnett 検定(両側) ↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

750ppm 群の雄及び 1500ppm 群の雌において、ほとんどの投与期間で摂餌量が有意に減少した。本変化は検体投与の影響と考えられた。

投与 14 日目に 1500ppm 群の雌において食餌効率が統計学的に有意に増加した (Anova 及び Dunnett 検定(両側))。散発的な発生であることから偶発的なものと判断された。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	250	750	1500
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	3.5	16.9	49.9	—
	雌	4.0	20.4	—	111.9

飲 水 量；全動物の飲水量を週 1 回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた測定日を次表に示す。

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	50	250	750	50	250	1500
投与 21 日			↓ 84			
28			↓ 81			
35			↓ 82			
42			↓ 84			
49		↓ 86	↓ 78			
56			↓ 76			
63			↓ 73			
70			↓ 79			
77	↑ 116		↓ 83			↓ 84
84			↓ 72			↓ 83
91			↓ 78	↑ 116		↓ 85

Anova 及び Dunnett' s 検定 (両側) ↑ ↓ : p<0.05, ↑ ↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

雄では 750ppm 群においてほとんどの投与期間で飲水量が有意に減少し、250 ppm 群においても投与 49 日目に有意に減少した。雌では投与 77~91 日に飲水量の有意な減少が認められた。本変化は検体投与の影響と考えられた。一方、50 ppm の雄において投与 77 日目に、50 ppm 群の雌において投与 91 日目に飲水量の有意な増加が認められたが、偶発的なものと考えられた。

神経行動学的検査：全動物を対象に、検体投与 7 日前、投与 22、50 及び 85 日後に FOB、握力、感覚運動並びに反射を測定した。

FOB における観察項目

1) ホームケージ内観察

- ・姿 勢
- ・振 戦
- ・痙 攣
- ・異常運動
- ・歩行異常
- ・その他の異常

2) オープンフィールド観察 (50cm × 50cm, 高さ 25cm)

- ・ケージから取り出した時の行動
- ・被 毛
- ・皮膚
- ・姿 勢
- ・唾液分泌
- ・呼 吸
- ・活動/覚醒レベル
- ・振 戦
- ・痙 攣
- ・異常行動
- ・歩行異常
- ・流 涙
- ・眼瞼閉鎖
- ・眼球突出
- ・糞 (回数, 外観, 硬さ)
- ・尿 (量, 色)
- ・立ち上がり回数

3) 感覚運動検査/反射

- ・接近反応
- ・触覚反応
- ・視 覚
- ・瞳孔反射
- ・眼瞼反射
- ・耳介反射
- ・聴覚 (驚愕反応)
- ・嗅 覚
- ・カタレプシー検査
- ・運動協調性 (立ち直り反応)
- ・ハンドリング中の行動
- ・発 声
- ・痛覚反応 (テイルピンチ)
- ・前肢握力
- ・後肢握力
- ・接地開脚幅

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	50	250	750	50	250	1500
前肢握力 投与 85 日目						↓ 83
後肢握力 投与 85 日目				↑ 108		

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney U 検定 (両側), ↑ ↓: $p < 0.05$, ↑ ↓: $p < 0.02$

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

ホームケージ内観察, オープンフィールド観察では検体投与に関連した所見は観察されなかった。観察された所見はいずれも対照群と投与群間で同程度に発生したか、または 1 例のみに発生したものであり、自然発生した偶発的なものと考えられた。

1500ppm 群の雌において投与 85 日目に前肢握力が有意に減少した。本用量では体重も低下していることから検体投与に関連したものと考えられた。また、50ppm 群の雌において投与 85 日目に後肢握力が有意に増加したが、低用量群のみに発生していることから偶発的なものと判断した。

運動量測定: 全動物を対象に、被験物質投与 7 日前、投与 22、50 及び 85 日後に運動量を測定した。自発運動量の総量の平均値を以下の表に示す。

	雄				雌			
試験日	7 日前	22 日目	50 日目	85 日目	7 日前	22 日目	50 日目	85 日目
動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
用量群								
0ppm	113	144	176	180	128	232	186	202
50ppm	109	119	159	169	152	218	221	181
250ppm	111	134	187	172	136	178	178	209
750ppm	92	116	182	178				
1500ppm					155	186	190	244

Kruskal-Wallis 及び Mann-Whitney の U 検定 (両側)

* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.02$; *** $p \leq 0.002$

自発運動量の総量では統計学的及び生物学的にも検体投与に関連した変化は認められなかった。1 回当たりの自発運動量において統計学的に有意な変化がいくつか認められた (雌: 22 日目; 250 及び 1500ppm 群で減少が、50 日目; 50ppm 群で増加、85 日目; 1500ppm 群で増加、それぞれ 1 回のみ)。これらの変化は散発的であること、用量相関性に欠けることから偶発的なものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF アグロ株式会社にある。

病理学的検査：被験物質投与 92 日後に各群各性 5 匹の動物を灌流固定し、肉眼的病理検査を行い、脳重量を測定した。更に最高用量群(雄:750 ppm 群, 雌:1500 ppm 群)について下記の臓器/組織の神経病理学的検査を行った。

末梢神経系；	背側根神経節 (C3-C6) 腹側根神経 (C3-C6) 背側根神経 (L1-L4) 近位坐骨神経 腓腹神経 (膝部)	背側根神経 (C3-C6) 背側根神経節 (L1-L4) 腹側根神経 (L1-L4) 脛骨神経 (膝部)
脳 (横断面)；	前頭葉 中脳 (後頭葉, 頭頂葉を含む) 小脳	側頭葉 (間脳を含む) 橋 延髄
脊髓 (横断面)；	頸部膨大部 (C3-C6)	腰部膨大部 (L1-L4)
末梢神経系；	ガッサー神経節	腓腹筋

検体投与に関連する肉眼的変化及び脳重量の変化は見られなかった。

組織学的検査でみられた所見を以下に示す。

雌 雄	雄				雌			
用量群 (ppm)	0	50	250	750	0	50	250	1500
動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
側頭葉：脳室拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
脛骨神経：軸索変性	0	0	0	1	0	0	0	0
近位坐骨神経：軸索変性	1	0	0	0	0	0	0	1

雄の 750ppm 群に側頭葉の脳室拡張が 1 例及び脛骨神経の軸索変性が 1 例、また、雄の対照群及び雌の 1500ppm 群に近位坐骨神経の軸索変性が 1 例ずつ認められたが、いずれも程度が軽く偶発的であった。また、神経行動学的検査においても神経症状が観察されなかったことより、これらの所見は検体投与に関連する変化ではないと判断した。

以上のとおり、本試験では、毒性症状として摂餌量の減少 (1500ppm 群雌及び 250ppm 群以上の投与群の雄)、飲水量の減少 (1500ppm 群雌及び 250ppm 群以上の投与群の雄)、体重及び体重増加量の低下 (1500ppm 群の雌、750ppm 群の雄) が認められた。1500ppm 群の雌では体重低下に関連があると考えられる前肢握力の低下が認められた。中枢ならびに末梢神経系に神経病理学的変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験条件下における無影響量は雌が 250ppm (20.4mg/kg 体重/日)、雄が 50ppm (3.5mg/kg 体重/日) と判断された。

また、神経毒性の無影響量 (NOEL) は、本試験条件下で雄が 750ppm (49.9mg/kg 体重/日)、雌が 1500ppm (111.9mg/kg 体重/日) であると判断される。