

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。

Ⅷ. 毒性

< 毒性試験一覧表 >

1. 原体を用いた試験成績

資 料 No.	試験の種類 ・ 期 間	供試生物	1 群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無 毒 性 量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報 告 年)	頁
1-1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	雌雄 各5	経 口	雄雌: 2000	雄雌: >2000	CIT[仏] (2000年)	毒-9
1-2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	経 口	雄: 700, 850, 1000及び 5000 雌: 700, 850, 1000, 2000及び5000	雄: >5000 雌: 2028	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒-10
1-3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	経 皮	雄雌: 2000	雄雌: >2000	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒-12
1-4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各5	吸 入	雄雌: 2.1 mg/ ℓ	雄雌: >2.1mg/ ℓ	Huntingdon Life Science [英] (1998年)	毒-13
2-1 (GLP)	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雄 6	皮 膚	雌: 500mg	刺激性なし	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒-15
2-2 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	雄 6	結膜囊 処 理	雄: 100mg	刺激性なし	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒-16
3 (GLP)	皮膚感作性 (Maximization法) 48時間観察	モルモット	対照群: 雌雄 各5 検体投与群: 雌雄 各10	経 皮 感 作 及 び 惹 起	感作: 1%パラフィン オイル溶液 惹起: 500mg	感作性なし	CIT[仏] (1997年)	毒-17
4 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	雌雄 各10	経 口	125, 500及び2000 mg/kg	雄: 500 雌: 125	Huntingdon Life Science [英] (1999年)	毒-19

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

資 料 No.	試験の種類 ・ 期 間	供 試 生 物	1群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg/day)			LD ₅₀ 値又は 無 毒 性 量 (mg/kg/day)	試 験 機 関 (報 告 年)	頁
5-1 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 (90日間投与)	ラット	雌雄 各10	混 餌	ppm 0 50 150 500 5000	雄 0 2.94 8.95 29.68 305.48	雌 0 3.4 10.55 35.39 337.19	雌雄：500ppm (雄 29.68) (雌 35.39)	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1995年)	毒- 24
5-2 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 (90日間投与)	ラット	雌雄 各10	混 餌	ppm 0 60 150 1000 5000	雄 0 4.05 10.41 68.27 343.93	雌 0 4.81 12.00 83.33 380.68	雄：150ppm (10.41) 雌：1000ppm (83.33)	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒- 29
5-3 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 (90日間投与)	マウス	雌雄 各10	混 餌	ppm 0 50 200 1000 5000	雄 0 11.31 44.49 220.17 1064.25	雌 0 13.70 54.13 273.86 1375.17	雄：1000ppm (220.17) 雌：200ppm (54.13)	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1999年)	毒- 35
5-4 (GLP)	90日間反復 経口投与毒性 (13週間投与)	イヌ	雌雄 各4	経 口 (カプセル)	雌雄：0, 10, 100及び500			雌雄：100	CIT[仏] (1999年)	毒- 39
6 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 (13週間投与)	ラット	雌雄 各10	混 餌	ppm 0 150 1000 5000	雄 0 11.2 73.5 392.3	雌 0 12.7 83.4 414.2	雌雄：1000ppm (雄 73.5) (雌 83.4) 神経毒性は認められず。	Huntingdon Life Science [英] (2001年)	毒- 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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

資 料 No.	試験の種類 ・ 期 間	供 試 生 物	1群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg/day)			LD ₅₀ 値又は 無 毒 性 量 (mg/kg/day)	試 験 機 関 (報 告 年)	頁
7-1	1年間反復経口投与毒性／ 発癌性 併合 (1年間反復経口投与毒性： 52週間投与) (発癌性：104週間投与) (GLP)	ラット	Part A 雌雄 各70 Part B 雌雄 各70 (回復群 雌雄各15)	混 餌 混 餌	ppm 0 60 150 1000	雄 0 2.83 7.07 47.68	雌 0 3.63 9.24 60.93	雌雄：60ppm (雄 2.83) (雌 3.63) 催腫瘍性は認められず。	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1999年)	毒- 47
7-2	発癌性 (GLP) (80週間投与)	マウス	雌雄 各65	混 餌	ppm 0 70 350 3500 7000	雄 0 9.5 47.5 525.5 1100.2	雌 0 12.6 63.8 690.5 1393.2	雌雄：70ppm (雄 9.5) (雌 12.6) 催腫瘍性は認められず。	Central Toxicology Lab. [英] (1999年)	毒- 78
7-3	慢性毒性 (GLP) (52週間投与)	イヌ	雌雄 各4	経 口 (カプセル)	雌雄：0, 10, 100及び1000			雌雄：100	CIT[仏] (1999年)	毒- 90
8-1	繁殖毒性 (2世代) (GLP)	ラット	雌雄 28	混 餌	ppm P : 0 60 1000 5000 F ₁ : 0 60 1000 5000	雄 0 3.90 63.8 328.3 0 4.0 68.6 353.2	雌 0 5.15 84.4 459.6 0 5.4 89.2 438.3	親、児動物： 60ppm P : (雄 3.90) (雌 5.15) F ₁ : (雄 4.0) (雌 5.4) 繁殖能に対する影響は認められず。	Instituto di Ricerche Biomediche [伊] (1999年)	毒- 96
8-2	催奇形性 (GLP) (10日間投与)	ラット	雌 25	経 口	0, 25, 150, 1000			母体：150 胎児：150 催奇形性は認められず。	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1997年)	毒-107
8-3	催奇形性 (GLP) (23日間投与)	ウサギ	雌 30	経 口	0, 10, 30, 100			母体：10 胎児：100 催奇形性は認められず。	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1999年)	毒-114

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

資 料 No.	試験の種類 ・ 期 間	供 試 生 物	1群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無 毒 性 量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報 告 年)	頁								
9-1 (GLP)	変異原性 復帰変異 試験	サルモネラ菌 TA 100, TA 1535, TA 102, TA 98, TA1537	—	<i>in vitro</i>	試験Ⅰ(プレート混和法) S9mix +/- : 0, 50, 100, 250, 500, 1000及び 2000(μg/プレート) 試験Ⅱ(液体プレート法) S9mix + : 0, 10, 25, 100, 250, 500及び1000 (μg/プレート) S9mix - : 0, 50, 100, 250, 500, 1000及び2500 (μg/プレート)	陰 性	Rhone-Poulenc Sophia Antipolis[仏] (1996年)	毒-118								
9-2 (GLP)	変異原性 突然変異 誘発性試験	マウス リンパ腫細胞 L5178Y	—	<i>in vitro</i>	細胞毒性-濃度設定試験 S9 mix +/- (μg/ml) : 0, 18.75~600(6濃度) 突然変異試験 試験Ⅰ(μg/ml) : <table border="1"><tr><td>S9 mix -</td><td>S9 mix +</td></tr><tr><td>0, 12.5~150</td><td>0, 3.125~50</td></tr></table> 試験Ⅱ <table border="1"><tr><td>S9 mix -</td><td>S9 mix +</td></tr><tr><td>0, 50~200</td><td>0, 6.25~43.75</td></tr></table>	S9 mix -	S9 mix +	0, 12.5~150	0, 3.125~50	S9 mix -	S9 mix +	0, 50~200	0, 6.25~43.75	陽 性 「S9 - にお いて陰性」。 「S9 + にお いて陽性」。	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-121
S9 mix -	S9 mix +															
0, 12.5~150	0, 3.125~50															
S9 mix -	S9 mix +															
0, 50~200	0, 6.25~43.75															
9-3 (GLP)	変異原性 染色体異常 誘発試験	ヒト末梢血 リンパ球 培養細胞	—	<i>in vitro</i>	試験Ⅰ(μg/ml) S9mix +(処理3h+回復17h) : 2.907, 4.152, 5.932 S9mix -(処理20h+回復0h) : 147, 210, 300 試験Ⅱ(μg/ml) S9mix +(処理3h+回復17h) : 22.53, 30.03, 40.05 S9mix - ① (処理3h+回復17h) : 22.53, 30.03, 40.05 ② (処理3h+回復17h) : 300(μg/ml)	陽 性 「S9 +/- において 陽性」。	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-125								
9-4 (GLP)	変異原性 小核試験	マウス	雄雌 各 5	腹腔内	0, 500, 1000及び2000	陰 性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-128								
9-5 (GLP)	変異原性 DNA 修復試験	枯草菌	—	<i>in vitro</i>	S9 mix +(μg/ディスク) : 0, 135, 269, 538, 1076, 2153 及び 4305 S9 mix -(μg/ディスク) : 0, 67.3, 135, 269, 538, 1076 及び 2153	陰 性	安評センター (2000年)	毒-130								
9-6 (GLP)	変異原性 不定期DNA 合成試験	ラット初代 肝培養細胞	—	<i>in vitro</i>	試験Ⅰ(μg/ml) : 0.064, 0.32, 1.6, 8.0, 40, 200, 1000 及び 5000 試験Ⅱ(μg/ml) : 1.25, 2.5, 5, 10, 20 及び 30	陰 性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-132								
9-7 (GLP)	変異原性 不定期DNA 合成試験	ラット	雄 5	経 口	800, 2000	陰 性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-134								

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

資料 No.	試験の種類・期間		供試生物	1群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無 毒 性 量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報 告 年)	頁	
10	生 体 機 能 に 及 ぼ す 影 響	中	一般状態	マウス	雄 5	経 口	0, 200, 600及び2000	無作用量: 600 作用量: 2000	安評センター (2000年)	毒-136
		枢	自発運動量	マウス	雄 8		0, 200, 600及び2000	無作用量: 600 作用量: 2000		
		神	痙攣誘発 (電撃痙攣)	マウス	雄 6		0, 200, 600及び2000	無作用量: 2000 作用量: >2000		
		系	体温 (直腸温)	ラット	雌 6		0, 200, 600及び2000	無作用量: 600 作用量: 2000		
		機	・収縮期 血圧 ・心拍数	ラット	雌 6	経 口	0, 200, 600及び2000	無作用量: 600 作用量: 2000		
		能	・アセチルコリン (Ach) 惹起収縮 ・ヒスタミン (His) 惹起収縮 ・塩化バリウム (BaCl ₂) 惹起収縮	モルモット 摘出回腸 標本		<i>in vitro</i> (マグナス槽)	0, 1×10 ⁻⁶ , 1×10 ⁻⁵ , 1×10 ⁻⁴ (g/ml)	無作用量: 1×10 ⁻⁶ g/ml 作用量: 1×10 ⁻⁵ g/ml		
		影	小腸輸送能: 活性炭素末 移行率	マウス	雄 8	経 口	0, 200, 600及び2000	無作用量: 600 作用量: 2000		
		響	懸垂動作 試験	マウス	雄 8	経 口	0, 200, 600及び2000	無作用量: 2000 作用量: >2000		
		血	・プロトロンビン 時間 ・活性化 部分トロンボ プラスチン 時間 ・フィブリ ノーゲン量	ラット	雌 6	経 口	0, 200, 600及び2000	無作用量: 2000 作用量: >2000		
		液								
系										

(非GLP)

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

資 料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg/day)	LD ₅₀ 値又は 無 毒 性 量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報 告 年)	頁
11 (非GLP)	酵素誘導及び 細胞周期評価 (14日間投与)	ラット		経 口	雄：100, 300, 1000 雌：30, 100, 300	雄：300 雌：30 * *：NOEL	Rhone- Poulenc Sophia Antipolis [仏] (1995年)	毒-142

2. 代謝物を用いた試験成績

資 料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無 毒 性 量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報 告 年)	頁
12-1 (GLP)	植物/加 水分解/ 急性毒性 14日間 観 察	ラット	雄雌 各5	経 口	雄雌：2000	雄雌： >2000	CIT[仏] (1999年)	毒-148
12-2 (GLP)	水中光分 解代謝物 及び 原 体 混 在 物	サネシ菌 TA 98, TA 100, TA1535, TA1537 大腸菌 WP2uvrA	—	<i>in vitro</i>	試験Ⅰ (μg/7*レ-ト) S9 mix+/- : 8, 40, 200, 1000, 5000 試験Ⅱ (μg/7*レ-ト) S9 mix - : 312.5, 625, 1250, 2500 5000 S9 mix + : 62.5, 125, 250, 1000, 2000	陰 性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-149
12-3 (GLP)		マウス	雄雌各 5	<i>in vivo</i>	0, 500, 100, 2000	陰 性	Covance laboratories [英] (1999年)	毒-152

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。

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類 ・ 期 間	供試生物	1群当り 供試数	投 与 方 法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は 無 毒 性 量 (mg/kg)	試 験 機 関 (報 告 年)	頁
製 剤 SC-1 (GLP)	急性毒性 40%水和剤(フロアブル) (15日間観察)	マウス	雌雄 各 5	経 口	雌雄 : 5000	雌雄 : >5000	実医研 (2000年)	毒-154
製 剤 SC-2 (GLP)	急性毒性 40%水和剤(フロアブル) (14日間観察)	ラット	雌雄 各 5	経 口	雌雄 : 5000	雌雄 : >5000	Springborn Laboratories [米] (1999年)	毒-155
製 剤 SC-3 (GLP)	急性毒性 40%水和剤(フロアブル) (14日間観察)	ウサギ	雌雄 各 5	経 皮	雌雄 : 5000	雌雄 : >5000		毒-156
製 剤 SC-4 (GLP)	皮膚刺激性 40%水和剤(フロアブル) (48時間観察)	ウサギ	雄 4, 雌 2	皮 膚	0.5ml	軽 度 の 刺 激 性		毒-157
製 剤 SC-5 (GLP)	眼刺激性 40%水和剤(フロアブル) (3日間観察)	ウサギ	雌雄 各 3	結膜囊 処 理	0.1ml	中程度の 刺 激 性		毒-158
製 剤 SC-6 (GLP)	皮膚感受性 40%水和剤(フロアブル) Buehler法 (48時間観察)	モルモット	対照群 : 雌雄 各 5 検体感受群 : 雌雄 各 10	経皮感作 及び惹起	感作及び惹起 : 0.3ml	感受性なし		毒-159
製 剤 WG-1 (GLP)	急性毒性 フェンアミドン3.9% ・ホセチル64%水和 剤 (15日間観察)	マウス	雌雄 各 5	経 口	雌雄 : 5000	雌雄 : >5000	実医研 (2000年)	毒-161
製 剤 WG-2 (GLP)	急性毒性 フェンアミドン3.9% ・ホセチル64%水和 剤 (14日間観察)	ラット	雌雄 各 5	経 口	雌雄 : 2000	雌雄 : >2000	Chrysalis Preclinical Services	毒-162
製 剤 WG-3 (GLP)	急性毒性 フェンアミドン3.9% ・ホセチル64%水和 剤 (14日間観察)	ラット	雌雄 各 5	経 皮	雌雄 : 2000	雌雄 : >2000		毒-163
製 剤 WG-4 (GLP)	皮膚刺激性 フェンアミドン3.9% ・ホセチル64%水和 剤 (72時間観察)	ウサギ	雄 3	皮 膚	0.5 g	刺激性なし		毒-164
製 剤 WG-5 (GLP)	眼刺激性 フェンアミドン3.9% ・ホセチル64%水和 剤 (72時間観察)	ウサギ	雄 3	結膜囊 処 理	注射用水懸濁液 0.1ml (93mg)	刺激性あり		[仏] (1999年) 毒-165
製 剤 WG-6 (GLP)	皮膚感受性 フェンアミドン3.9% ・ホセチル64.0% 水和剤 [Buehler法] (48時間観察)	モルモット	対照群 : 雌雄 各 5 検体感受群 : 雌雄 各 10	経皮感作 及び惹起	検体ペースト0.5ml (検体濃度85%)	感受性なし		毒-166

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。

試験実施機関

CIT	: Centre International de Toxicologie BP 563-27005 Evreux フランス
Rhone-Poulenc Agro Sophia Antipolis	: Rhone-Poulenc Sectuer Agro (Rhone-Poulenc Agrochimie) Sophia Antipolis研究所 355, rue Dostoievski BP153 F-06903 Sophia Antipolis Cedex フランス
Huntingdon Life Science	: Huntingdon Life Science Limited P.O. Box 2, HUNTINGDON, Cambridgeshire, PE18 6ES 英国
Central Toxicology Lab.	: Central Toxicology Laboratory Alderley Park, Macclesfield Cheshier, 英国
Istituto di Ricerche Biomediche	: Istituto di Ricerche Biomediche "Antoine Marxer" RBM S.p.A Via Ribes, 1 10010-COLLERETTO GIACOSA (Torino) イタリア
Covance Laboratories	: Covance Laboratories Limited Otley Road, Harrogate North Yorkshire HG3 1PY 英国
安評センター	: (財)食品農医薬品安全性評価センター 静岡県磐田郡福田町塩新田字荒浜582-2
実医研	: 株式会社 実医研 群馬県吾妻郡吾妻町御字大戸3303-58
Springborn Laboratories	: Springborn Laboratories Inc. Ohio Research Center 640 North Elizabeth Street Spencerville, Ohio 45887 USA
Chrysalis Preclinical Services	: Chrysalis Preclinical Services-Europe Les Oncins, B.P. 0118, 69593 L'Arbresle Cedex, フランス

1. 原 体

(1)急性毒性

1) 急性経口毒性

マウスにおける急性経口毒性試験

(資料No. 1-1)

試 験 機 関：C. I. T (仏)

報告書作成年：2000年[GLP]

検体の純度：

試 験 動 物：OF1 IC0マウス、6週齢、体重 雄 28.0 ± 1.0 g、雌 24.5 ± 1.1 g、各群雌雄各5匹

試 験 期 間：14日間観察

方 法：検体を0.5%メチルセルローズに懸濁して経口投与した。対照群には、溶媒のみを投与した。

試 験 項 目：中毒症状及び死亡例について、投与後数時間は頻繁に観察し、その後は14日にわたって少なくとも1日に1回観察した。体重を週に1回測定した。

結 果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	0(溶媒対照), 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間および終了時間	死亡例は認められなかった。
症状発現時間及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

2000mg/kg投与群の雌4匹において、軽度の体重減少が投与後7日～14日目に認められた。

剖検所見では、投与に関連した異常は認められなかった。

ラットにおける急性経口毒性試験

(資料No. 1-2)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis(仏)
報告書作成年：1997年[GLP]

検体の純度：

試験動物：Sprague Dawley系ラット、8週齢、体重 雄 243～327 g、雌 168～223 g、
一群雌雄各 5匹（但し、2000mg/kg投与群は雌 5匹のみ。）

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.5%メチルセルロース蒸留水溶液に懸濁し、0（溶媒対照）、700、
850、1000、2000（雌のみ）、5000mg/kgの用量で経口投与した。

試験項目：投与日に投与後 1時間目およびさらに1回以上、全動物について一般状態、瀕死および死亡を観察した。その後は14日間にわたり、動物の中毒症状を毎日1回以上記録し、動物の瀕死および死亡を1日2回検査した。各動物について体重を、投与前日、投与日、投与後 1日目、7日目および14日目に、また死亡が認められた場合に測定した。
試験終了時の全生存動物について、剖検を行った。

結果：

投 与 方 法	経 口
投 与 量 (mg/kg)	雄：0(溶媒対照), 700, 850, 1000, 5000 雌：0(溶媒対照), 700, 850, 1000, 2000, 5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄：>5000 雌：2028 (982～4186)
死亡開始時間及び終了時間	投与日
症状発現時間及び消失時間	投与後 1時間目から発現 投与後 2日目には消失
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄：850 雌：1000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 —

雄に死亡例は認められなかった。

雌では、5000mg/kg投与群で 5匹、2000mg/kg投与群で 2匹が投与日に死亡した。700mg/kg投与群で 1匹が投与日に死亡したが、偶発的なものと考えられた。1000および850mg/kg投与群の雌動物に、死亡例は認められなかった。

認められた中毒症状は、次のとおりであった。

5000および1000mg/kg投与群の雄では、自発運動の減少が投与日を含め2日間認められ、その後は消失した。

投与日に全て死亡した5000mg/kg群の雌では、自発運動の減少、円背位、失調

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。

性歩行、虚脱、立毛および緩徐呼吸が認められた。2000mg/kg投与群の雌では、円背位、虚脱、立毛および緩徐呼吸が認められた。これらの症状は、投与日に認められ、生存した3匹では投与後1日目には回復した。

1000mg/kg投与群の雌、および850および750mg/kg投与群の雌雄に症状は認められなかった。

生存動物の体重に、投与の影響は認められなかった。

剖検所見では、投与に関連した変化は認められなかった。

2) 急性経皮毒性

ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料No. 1-3)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis(仏)

報告書作成年：1997年[GLP]

検体の純度：

試験動物：Sprague Dawley系ラット、8週齢、体重 雄268～296 g、雌199～221 g，
雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

方法：所定量の検体を、ガーゼパットに取り生理食塩水で湿らせて、剃毛した背部皮膚
(体表面積の約10%に相当)に24時間適用(経皮投与)した。

試験項目：投与日に投与開始後 1時間およびさらに2回以上、全動物について一般状態、瀕
死および死亡を観察した。その後は14日間にわたり、動物の中毒症状を毎日1回
以上記録し、動物の瀕死および死亡を1日2回検査した。
各動物について体重を、投与前日、投与後 6日目及び14日目に測定した。
試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

結果：

投 与 方 法	経 皮
投 与 量 (mg/kg)	2000
L D ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも >2000
死亡開始時間 及び終了時間	死亡例なし
症状発現時間 及び消失時間	症状は認められなかった。
毒性徴候の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000
死亡例の認められなかつ た最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 2000

体重に、投与の影響は認められなかった。

剖検所見では、投与に関連した変化は認められなかった。

3) 急性吸入毒性

ラットにおける急性吸入毒性試験

(資料No. 1-4)

試験機関: Huntingdon Life Science(英)
[GLP]

報告書作成年: 1998年

検体の純度:

試験動物: Sprague Dawley系ラット、8~9週齢、体重 雄188~212 g、雌177~194 g
各群雌雄各 5匹

試験期間: 暴露後14日間観察

方法: 試験動物を鼻部暴露型チャンバーに固定し、4時間暴露した。

検体を25%(w/w)アセトン溶液とし、エアロゾル発生装置を用いてエアロゾルを発生させ、吸入用の空気を調製した。検体の空気中濃度は、アセトン蒸気が中毒濃度域を超えない範囲で得られる最高濃度と考えられた。対照群は、検体暴露群と同じ濃度のアセトン蒸気(設定気中濃度: 16.6mg/ℓ)に4時間鼻部暴露させた。

チャンバー内条件は、下表のとおりである。

設定濃度 (mg/ℓ)	5.5
実際濃度 (mg/ℓ)	2.1
粒子径分布: (累積%)	
9.8 μm	99.4
6.0	89.6
3.5	43.7
1.55	19.5
0.93	8.7
0.52	2.0
空気力学的質量中位径 (μm)	2.5 μm
吸入可能な粒子 (<7 μm) の割合 (%)	93
チャンバー容積	約 30 ℓ
チャンバー内通気量	20 ℓ/分
暴露条件	エアロゾル、4時間鼻部暴露

粒子径分布は平均値 (n=2)

試験項目: 暴露中及び暴露後14日間、中毒症状及び生死を観察した。

検体暴露群および対照群について、体重、摂餌量および摂水量を毎日測定した。

観察期間終了時に全生存動物を屠殺し、剖検を行い、肺の重量を測定した。

試験結果：

投 与 方 法	吸 入
暴 露 濃 度 (mg/ℓ)	雌雄 2.1
LC ₅₀ (mg/ℓ)	> 2.1
死 亡 開 始 時 間 及 び 終 了 時 間	死亡例は認められなかった。
症状発現及び消失時間	暴露期間開始 15分目 及び 暴露後 2日目
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/ℓ)	> 2.1

検体暴露群では、暴露開始後15分以降に呼吸運動の悪化が一部の雌雄に認められた。

暴露終了直後では、嗜眠、四肢の運動失調、体毛の濡れ、鼻部・顎周囲の褐色の汚れが認められ、これらの他に、円背位、喘ぎ呼吸、雑音を伴う呼吸および眼周囲の褐色の汚れが認められた。

暴露後 1日目に、検体暴露群の雌雄各2匹に雑音を伴う呼吸が認められ、この他の症状として、鼻部・顎周囲の褐色の汚れ、頭部・体表の褐色の汚れ、喘ぎ呼吸（雌 1匹のみ）および被毛のくすみが認められた。これらの症状は、暴露後 2日目には認められなかった。

対照群では、暴露終了直後の雄の一部に、頭部の褐色の汚れおよび眼周囲の痂皮状になった褐色の汚れが認められた。

また、暴露中および暴露終了直後の検体暴露群と対照群に、排泄物による被毛の汚れが認められた。これはラットの固定方法が原因であったと考えられた。

検体暴露群では、暴露後 1日目に全動物の体重が減少した。雌では暴露後 2日目にも体重増加率の低下が認められた。その後の検体暴露群の体重増加率は、対照群と同様であった。

検体暴露群において、摂餌量の減少が、雄で暴露後3日目まで、雌で暴露後2日目まで認められた。摂水量の減少が、雄で暴露後1日目まで、雌で暴露後2日目まで認められた。検体暴露群のその後の摂餌量および摂水量は、対照群と同様であった。

検体暴露群の肺重量の対体重比は、対照群と同様であった。

剖検所見では、検体暴露群及び対照群に異常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。

(2) 皮膚および眼刺激性眼

1) 皮膚刺激性

ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 2-1)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis(仏)

報告書作成年：1997年[GLP]

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、雄6匹

観察期間：3日間観察

方法：検体500mgを生理食塩水1mlで湿らせ、刈毛したウサギ右腹側部の皮膚（6 cm）に適用し、半閉塞貼付した。
暴露時間は4時間とし、皮膚に残った検体を滅菌水で緩やかに洗浄した。

観察項目：暴露終了後 1、24、48及び72時間の時点で、適用部位の刺激性変化を観察した。
Draizeの分判定基準に従って採点した。最高評点は次のとおりである。

紅斑及び痂皮：4,
浮腫：4

試験結果：

全動物の合計評点	暴露後時間			
	1時間	24時間 (a)	48時間	72時間 (b)
紅斑及び痂皮	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0
一次刺激指数 = (a+b) ÷ 12	0			

表の点数は、6匹の合計値である。

以上の結果から、検体はウサギの皮膚に刺激性を示さないと考えられる。

2) 眼刺激性

ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料No. 2-2)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis(仏)

報告書作成年：1997年[GLP]

検体の純度：

試験動物：ニュージーランド白色種ウサギ、雄6匹

観察期間：3日間観察

方法：検体100mgを、左眼結膜嚢に適用した。洗眼は行わなかった。

観察項目：適用後 1、24、48及び72時間の時点で、結膜、虹彩及び角膜の刺激性変化を観察した。

判定は、Kay and Calandraの分類基準に従って実施した。刺激性変化の最高評点は、次のとおりであった。

結膜 - 浮腫：4，発赤：3，分泌物：3

虹彩 - 2，

角膜 - 混濁の程度：4，混濁の面積：4

試験結果：

		適用後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
結膜	浮腫 (A)	0.33	0.17	0	0
	発赤 (B)	1.33	0.17	0	0
	分泌物 (C)	0	0	0	0
	結膜の合計評点 $(X) = (A+B+C) \times 2$	3.33	0.66	0	0
虹彩	病変 (A)	0	0	0	0
	虹彩の合計評点 $(Y) = (A) \times 5$	0	0	0	0
角膜	混濁の程度 (A)	0	0	0	0
	混濁の面積 (B)	0	0	0	0
	角膜の合計評点 $(Z) = (A \times B) \times 5$	0	0	0	0
眼刺激指数 $(IOI) = X+Y+Z$		3.33	0.66	0	0

表の点数は6匹の平均値である。

適用後 1時間目で、全匹 (6匹) に発赤が認められ、2匹には軽度の浮腫も認められた。この2匹については、適用後24時間目でも発赤又は軽度の浮腫が各1例認められたが、適用後48時間目では消失した。

以上の結果から、検体はウサギの眼粘膜に対し刺激性を示さないと考えられた。

(3) 皮膚感作性

モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 3)

試験機関：C. I. T (仏)

報告書作成年：1997年[GLP]

検体の純度：

試験動物：Dunkin-Hartley系モルモット、
処理群20匹（雌雄各10匹）、対照群10匹（雌雄各 5匹）
陽性対照群10匹（雌雄各 5匹）

観察期間：48時間観察

方法：Maximization法

投与量設定根拠

陽性対照試験：本試験と同時期に、別途DNCB(2,4-ジニトロクロロベンゼン)を用いて次のとおり行った。

感作期間中、DNCBを0.1%w/w（試験1日目）及び1%w/w（試験8日目）の濃度で処置し、惹起はDNCBを1%w/wの濃度で右腹側部に処置して行った。

感作：両側肩甲部（4cm×2cm）を刈毛し、次の溶液を調製して各0.1mlずつ皮内注射した。

注射部位	処置群	対照群
前 部 位	1. FCA/0.9%NaCl溶液の50/50溶液	1. FCA/0.9%NaCl溶液の50/50溶液
中間部位	2. 検体1%(w/w)パラフィンオイル溶液	2. パラフィンオイル
後 部 位	3. FCA/0.9%NaCl溶液の50/50溶液に乳化させた検体1%(w/w)溶液	上記1.及び2.の50/50混合溶液

試験7日目に、肩甲部を再度刈毛した。予備試験において、検体をそのまま投与しても刺激性が認められなかったため、ラウリル硫酸ナトリウム（10%w/w）/ワセリンを0.5mlを塗布し、局所刺激を誘導した。

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。

試験8日目に、対照群にはパラフィンオイル0.5mlを、処置群には検体500mgを塗布し、閉塞包帯を用いて48時間適用した。閉塞包帯除去後1時間目に、皮膚反応を記録した。

惹起：試験22日目に、次の惹起処理を行った。
両群とも、右腹側部の後方に検体500mgを塗ったガーゼを、左腹側部の後方にパラフィンオイル0.5mlを塗ったガーゼを24時間適用した。惹起後24時間及び48時間目に、皮膚反応を評価した。
(判定基準は、1978年6月26日付Directive 78/631/EEC Commission Directive に従って実施した。最高評点は、紅斑と痂皮形成：4，浮腫形成：4である。)

試験結果：惹起後24時間及び48時間に認められた結果を下表に示す。

群	動物数	皮膚反応	惹起後24時間					惹起後48時間				
			評点					評点				
			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
対照群	雌雄各5匹 (計10匹)	紅斑/痂皮	10匹	0匹	0匹	0匹	0匹	10匹	0匹	0匹	0匹	0匹
		浮腫	10匹	0匹	0匹	0匹	0匹	10匹	0匹	0匹	0匹	0匹
処置群	雌雄各10匹 (計20匹)	紅斑/痂皮	20匹	0匹	0匹	0匹	0匹	20匹	0匹	0匹	0匹	0匹
		浮腫	20匹	0匹	0匹	0匹	0匹	20匹	0匹	0匹	0匹	0匹

対照群及び処置群とも皮膚反応は認められなかった。

別途実施した陽性対照群の結果、90%のモルモットで陽性反応が認められた。

以上の結果、フェナミドン原体はモルモットに対して皮膚感作性を示さないと考えられた。

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

4. 急性神経毒性

ラットを用いた急性神経毒性試験

(資料No. 4)

試験機関：Huntingdon Life Science(英)

報告書作成年：1999年[GLP]

検体の純度：

試験動物：Sprague Dawley(Crl:CD BR®)ラット、体重 雄193 g (平均)、雌171 g (平均)、
1群雌雄各10匹

試験期間：14日間観察

方法：検体を0.5%メチルセルロースに懸濁し、0(溶媒対照)、125、500及び2000mg/kgの用量で単回経口投与した。なお、ラットには、群に配置した後少なくとも7日間の馴致期間を設けた。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡例：少なくとも毎日1回観察した。投与後 4時間目において、2000mg/kg投与群の雄 2匹に肛門・生殖器部の被毛に汚れが認められた。また500mg/kg投与群及び2000mg/kg投与群のそれぞれ雌1匹に、肛門・生殖器部の被毛の着色/湿りが認められた。これらの所見は、機能観察総合検査における投与4時間後の所見と一致した。死亡例は認められなかった。

体重：投与1週間前、投与日及びその後は週1回測定し、投与日からの体重増加量を算出した。体重に、群間で統計学的有意差は認められなかった。また、体重増加量についても統計学的有意差は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率：毎週1回測定し、週の合計値として表した。食餌効率は、「摂餌量/体重増加量」として表した。

投与後の摂餌量に変動がみられ、2000mg/kg投与群の雄では摂餌量が増加し、雌ではやや減少する傾向がみられた。しかしながら、これらの摂餌量は投与前の摂餌量と一致し、従って投与に起因するものではないと考えられた。食餌効率に、群間の差は認められなかった。

詳細な状態の観察 及び 機能検査：神経毒性スクリーニングを投与開始前、投与後4時間目、投与後 7及び14日目（ほぼ同時刻）に実施した。

この神経毒性スクリーニングは「機能観察総合検査〔FOB〕」及び「自発運動量の記録」から構成されている。検査した項目は下表のとおりである。

神経毒性スクリーニング				
機能観察総合検査				自発運動量の記録
組 1 (飼育ケージ 内での観察)	組 2 (掌上での観察)	組 3 (アリーナでの観察)	組 4 (特定検査での反応)	
項 目 1. 姿勢 2. 痙攣、振せん、 攣縮の有無 3. 自然異常発声 の有無 4. 眼瞼閉鎖の有無	項 目 1. 痙攣、振せん、攣縮 の発現 2. 掌上への取り上げ 易さ 3. 扱い易さ 4. 流涎／流涙 5. 眼瞼閉鎖 6. 眼球突出 7. 立毛 8. 取り扱い時の異常 発声	項 目 1. 痙攣、振せん、攣縮 の発現 2. アリーナ内での活動 の水準(活動回数) 3. 覚醒の程度 4. 立ち上がり回数 5. 身繕い 6. 立毛 7. 歩行状態 8. 糞塊、尿の有無	項 目 1. 接近反応 2. 接触反応 3. 驚愕反応 4. 正向反射 5. 尾ピンチ反応 (尾をつまんだ際の反応) 6. 瞳孔反射 7. 握力：前肢及び後肢 8. 着地開足 9. 直腸温度 10. 体重	Coulbourn 赤外線運動モニタリングシステムを用いて実施。 自発運動量は、1時間の観察期間中の運動時間（単位：秒）とした。

この神経毒性スクリーニングは「機能観察総合検査」及び「自発運動量の記録」から構成されている。また、機能観察総合検査に際して、上記項目以外に認められた所見は記録した。

表 1及び表 2に、統計学的有意差が認められた項目を示す。

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

表 1—機能観察総合検査 [FOB] の結果 (表中の数値は所見が認められた匹数、空欄は「0」を示す。)

性 別	雄								雌															
投与量(mg/kg)	0		125		500		2000		0		125		500		2000									
匹 数	10		10		10		10		10		10		10		10									
検 査 時 期	4hr	7日	14日	4hr	7日	14日	4hr	7日	14日	4hr	7日	14日	4hr	7日	14日	4hr	7日	14日						
アリーナでの排尿	2	1	1	4	5	2	3	2	2	3	2	2	1	2	0	1	0	0	3	1	2	↑6	4	1
軟 液 便				2						2						1							3	
肛門・生殖器部の 汚れ/着色									2					1		↑4						↑5		
円背位(静止時)				2					2							1						↑3		
歩行異常																2						2		
身 繕 い	5		2	2	1	2	7	3	5	4	1	3	5	2		2		1	2	1	2	4	4	↑4

統計学的検定手法: 「一元配置の分散分析 及び Williamsの検定」 ↑ ↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01

表 2—機能観察総合検査 [FOB] の結果

性 別		雄						雌					
投与量(mg/kg)		125		500		2000		125		500		2000	
検 査 時 期		4hr	7日	14日	4hr	7日	14日	4hr	7日	14日	4hr	7日	14日
直腸温度	実測値												↓97 ↓99
	補正值												↓99
体重〔補正值〕					↑102			↑102					
自発運動量													↓60

統計学的検定手法: 「一元配置の分散分析 及び Williamsの検定」 ↑ ↓: P<0.05, ↑↓: P<0.01
表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

投与後4時間目に、2000mg/kg投与群の雌で、アリーナで排尿した匹数の増加が認められ (表 1)、直腸温度及び自発運動量の低下が認められた (表 2)。また、2000mg/kg投与群の雄で、統計学的有意差は認められなかったが、自発運動量の低下傾向が認められた。

投与後4時間目の自発運動量について10分ごとに解析した。結果を下表に示す。

		雄 - 投与群 (mg/kg)				雌 - 投与群 (mg/kg)			
		0	125	500	2000	0	125	500	2000
投与後4時間		277	247	249	192	374	379	348	↓225
10 分 間 隔 毎 の 検 査	10分	201	176	185	↓141	216	255	229	↓134
	20分	42	59	46	25	91	87	87	53
	30分	1	10	3	8	31	11	13	20
	40分	3	0	1	2	19	↓2	↓4	↓2
	50分	9	1	2	10	6	6	1	6
	60分	22	1	12	6	12	19	14	9

(表中の数値の単位は秒)

2000mg/kg投与群の雌雄で、最初の10分間の自発運動量が有意に低かった。
また125~2000mg/kg投与群の雌で、測定開始後40分目の運動量が低かったが、漸近的レベルにあったため検体投与の影響とは考えられなかった。

投与後4時間目では、2000mg/kg投与群及び500mg/kg投与群の雌に肛門・生殖器部の被毛の汚れ/着色が認められた (表 1)。また、2000mg/kg投与群及び500mg/kg投与群の雌では円背位及び(統計学的に有意ではないが)歩行異常が認められた (表 1)。
2000mg/kg投与群及び500mg/kg投与群の雄に、体重補正值の統計学的有意な増加が認められたが (表 2)、毒性学的な意義はないと考えられた。

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

投与後7日目及び14日目に、身繕いの発生数の増加が2000mg/kg投与群の雌及び(統計学的に有意ではないが)500mg/kg投与群の雌に認められた(表1)。しかしながら、観察時点における対照群発生数が少なかったこと、並びにその他の関連する項目に変化が認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

また投与後7日目及び14日目に、2000mg/kg投与群の雌で直腸温度の低下が認められた(表2)。しかしながら、投与前の水準まで回復していたことから、偶発的変化であり、検体投与に関連した変化ではないと考えられた。

脳パラメーター(脳重量及びその他の測定値)：試験終了時に全生存動物を屠殺、灌流固定した。全生存動物の脳について、その絶対重量、大脳半球の吻部から小脳の最深部までの長さ(脳長)、大脳半球の最も広い部分の幅(脳幅)を測定した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に各群雌雄各10匹を対象に検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に各群雌雄各10匹を対象に、ペントバルビタールナトリウムを腹腔内に投与して麻酔し、ヘパリン処理フラッシング剤、次いで1.5%グルタルアルデヒド：4%パラホルムアルデヒド溶液を用いて灌流固定した後、以下の組織について病理標本を作成した。検鏡は、対照群と最高投与量(5000ppm)群の雌雄各5匹について行った。

前脳、中脳、小脳及び橋、延髄、眼球(左右)、視神経、骨格筋(体右側)、腓腹筋(右側)脊髄(頸膨張及び腰膨張：横断面及び縦断面)、三叉神経節、脊髄神経節、神経線維—前根及び後根、坐骨神経、脛骨神経

坐骨神経及び脛骨神経はエポンで包埋し、トルイジンブルーで染色した。その他はパラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色した。

検体投与に関連した病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果、検体を投与したときの影響は、投与後4時間目における行動検査での限られた所見に限られていた。

2000mg/kg投与群の雌雄では、肛門・生殖器部位の被毛の汚れ/着色、並びに粘液便が認められ、自発運動量に統計学的に有意な変化が認められた。また同群の雌では、アリーナで排尿した匹数の増加が認められ、円背位、歩行異常および直腸温度の低下も認められた。

500mg/kg投与群の雌では、肛門・生殖器部の汚れ/着色が認められ、また歩行異常が認められた。同群の雌雄ではこれに関連する粘液便が認められた。

125mg/kg投与群では、投与の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。

認められた行動検査での所見は、投与後 7日目及び14日目には認められず、また神経病理学的変化も認められなかった。

雄に対する無毒性量は、2000mg/kg投与群で糞粘稠度の変化及び自発運動量の減少が認められたことから、500 mg/kgであると判断された。

雌に対する無毒性量は、500mg/kg投与群で糞粘稠度の変化及び歩行異常が認められたことから、125 mg/kgであると判断された。

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

5. 90日間反復経口投与毒性

(1) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 5-1)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis (仏)

報告書作成年：1995年 [GLP]

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット、開始時6～7週齢、体重 雄 256～299 g、雌187～226 g、
1群雌雄各10匹

試験期間：投与期間 90日間（1994年10月19日 ～ 1995年 1月19日）

投与方法：検体を 0、50、150、500及び5000 ppmの濃度で飼料に混入し、少なくとも90日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した試料は、3週間に1回調製した。

投与量設定根拠：

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。投与に関連した一般状態の変化は認められず、また死亡例は認められなかった。

体重変化；全動物の体重を、馴致期間中に 1回、投与開始日、投与期間中は1週間毎、そして剖検前に測定した。

平均体重について、統計学的有意差が認められた投与日を下表に示す。

投与量 (ppm)		50	150	500	5000
平均体重	雄				↓ : 8日～57日、71日、84日、90日 ↓ : 64日、78日
	雌				↓ : 84日、90日 ↓ : 64日～78日、

DunnettまたはMan-Whitney検定 ↓↑ : $P \leq 0.05$ ↓⇓ : $P \leq 0.01$

5000 ppm投与群の雌雄の平均体重が、有意に対照群と比較して低かった。雄では投与 8日目から投与期間終了時まで、雌では投与64日目から投与期間終了時まで、統計学的に有意に低かった。

摂 餌 量：投与期間中、摂餌量を週 1回測定した。統計学的有意差が認められた時期を下表に示す。

投与量 (ppm)		50	150	500	5000
摂 餌 量	雄				↓ : 1週
	雌				↓ : 1週、12週 ↓ : 3週、8～10週

DunnettまたはMann-Whitney検定 ↓↑: $P \leq 0.05$ ↓↑: $P \leq 0.01$

5000 ppm投与群の雌雄で、摂餌量の減少が認められた。雄では投与 1週目に、雌では投与 1、3、8、9、10及び12週目に統計学的有意差が認められた。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投 与 量 (ppm)		50	150	500	5000
検 体 摂 取 量 (mg/kg/day)	雄	2.94	8.95	29.68	305.48
	雌	3.4	10.55	35.39	337.19

血液学的検査：投与13週目に、各群の全生存動物から眼窩後静脈叢穿刺によって採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、
平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数、
白血球分画、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
	50	150	500	5000	50	150	500	5000
赤血球数				↓ 94				↓ 92
ヘモグロビン量				↓ 94				↓ 93
プロトロンビン時間	↑ 105			↑ 101				

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑↓: $p < 0.05$, ↑↓: $p < 0.01$,
表中の数値は、変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものである。

5000ppm投与群の雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン量の有意な減少が認められた。

5000ppm及び50ppm投与群の雄で、プロトロンビン時間に統計学的有意差が認められた。しかしながら、各投与群とも個体別値の範囲が近似しており、この系統の同齢ラットにおける歴史的拝見データの範囲にあったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

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

血液生化学的検査：血液学的検査で使用した血液から得られた血漿試料及び血清試料を用いて、以下の項目の測定を行った。

総ビリルビン、グルコース、尿素、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、トリグリセリド、無機リン、塩素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クレアチニン、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）、アルカリ性ホスファターゼ（ALP）

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	50	150	500	5000	50	150	500	5000
グルコース								↓ 82
A S T				↓ 60				
A L T			↓ 59	↓ 54				

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, $\uparrow \downarrow : p < 0.05$, $\uparrow \downarrow : p < 0.01$

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

5000ppm群の雌で、グルコースの減少が認められた。また雄のみに、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（5000ppm投与群）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）（5000及び500ppm投与群）の統計学的に有意な低下が認められた。これらの変化は、主として対照群での活性が高かったことによるものと考えられ、毒性学的に意義にある変化とは考えられなかった。

尿 検 査：剖検前に採取した一夜尿について、以下の項目を検査した。

定 量 的 項 目：尿量、尿pH、尿屈折率

半定量的項目：グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲン
沈 渣：赤血球、白血球、上皮細胞、細菌、円柱及び結晶（顕微鏡検査）

有意な変化は認められなかった。

眼科的検査：馴致期間中に、全動物について検査した。投与第13週目に、対照群及び最高用量群の全動物について再度検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

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

臓器重量：投与期間終了後、全生存動物を屠殺して以下の臓器重量を測定し、対体重比、対脳重量比も算出した。動物は屠殺前に一夜絶食させた。

副腎、脳、心臓、肝臓、腎臓、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、精巣上体、
甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺及び子宮

下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別		雄				雌			
投 与 量 (ppm)		50	150	500	5000	50	150	500	5000
最 終 体 重					↓ 88				↓ 89
脳	絶対重量								
	対体重比				↑ 111				↑ 113
肝 臓	絶対重量								
	対体重比				↑ 119				↑ 111
	対脳重比								
脾 臓	絶対重量								
	対体重比								↑ 130
	対脳重比								
腎 臓	絶対重量								
	対体重比				↑ 113				
	対脳重比								
副 腎	絶対重量								
	対体重比								↑ 126
	対脳重比								
胸 腺	絶対重量				↓ 66				
	対体重比				↓ 74				
	対脳重比				↓ 66				
甲 状 腺	絶対重量				↑ 137				
	対体重比				↑ 150				↑ 133
	対脳重比				↑ 138				

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑ ↓ : $P \leq 0.05$, ↑↓ : $P \leq 0.01$

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である。

5000ppm投与群では、雄の甲状腺の絶対重量、対体重比及び対脳重比が統計学的に有意に増加し、また雌の甲状腺の対体重比が統計学的に有意に増加した。

また5000ppm投与群の雄で、胸腺の絶対重量、対体重比及び対脳重比に統計学的に有意な減少が認められた。

肉眼的病理検査：全生存動物について剖検を行った。この結果、有意な変化は認められなかった。

病理組織学的検査：以下の臓器／組織を採取し、病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、関節面（大腿脛骨部）、胸骨及び骨髄、脳、精巣上体、食道、眼及び視神経、ハーダー腺（涙腺）、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肛門）、腎臓、喉頭、肝臓、肺臓、リンパ節（下顎、腸管膜）、乳腺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、背部、腰部）、脾臓、胃、精巣、下顎唾液腺、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮、膈 及び 肉眼的異常が認められた組織。

認められた主要所見を下表に記す。

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	150	500	5000	0	50	150	500	5000
臓 器	所見\剖検動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝 臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	門脈周囲性 大/小空胞化	1		1		7*	5	5	3	6	4
	胆管過形成	1				5					2
脾 臓	検査動物数	10	0	0	0	10	10	0	0	0	10
	白脾髄-胚中心明瞭化	2				8*					

空欄は「0」を示す。

Fisherの直接確立検定 又は χ^2 検定（申請者が実施） *：p<0.05, **：p<0.01

5000ppm群の雄で、肝臓の門脈周囲性の大/小空胞化の増加が認められたが、雌では対照群を含む全群で同様の発生率であった。また、この変化は本系統で通常認められる変化であり、その他の変化が認められないことから、毒性学的な意義はないものと考えられた。

また5000ppm群の雄では、対照群と比較して肝臓の胆管過形成及び脾臓の胚中心明瞭化が認められた。しかしながら、これらの所見は雄のみで認められ、程度も軽微であったことから、これらの変化に毒性学的な意義はないものと考えられた。

以上の結果、5000ppm投与群の雌雄において体重及び摂餌量の減少が認められ、血液学的検査で赤血球パラメーター（赤血球数およびヘモグロビン量）の軽度な低下が認められた。また、5000ppm投与群の雄において甲状腺重量（絶対重量、対体重比及び対脳重比）の増加及び胸腺重量（絶対重量、対体重比及び対脳重比）の減少が認められ、同群雌では甲状腺重量（対体重比）の増加が認められた。

従って、無毒性量は雌雄で500ppm（雄 29.68mg/kg/day、雌 35.39 mg/kg）と考えられた。

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

(2) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料No. 5-2)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis (仏)

報告書作成年：1997年 [GLP]

検体の純度：

試験動物：Sprague-Dawley系ラット、開始時6～7週齢、体重 雄167～198 g、雌137～160 g、
1群雌雄各10匹

試験期間：投与期間 90日間 (1997年1月22日 ～ 1997年 4月24日)

投与方法：検体を 0、60、150、1000及び5000 ppmの濃度で飼料に混入し、少なくとも90日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した試料は、試験期間中に 2回調製した。

投与量設定の根拠：

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。

一般状態に変化は認められず、また死亡例もみられなかった。

体重変化；全動物の体重を、馴致期間中に 1回、投与開始日、投与期間中は1週間毎、そして剖検前に測定した。

平均体重について、統計学的有意差が認められた投与週を下表に示す。

投与量 (ppm)		60	150	1000	5000
平均体重	雄	----- ↑ : 5～13週			↓ : 1週、4週～13週 ↓ : 3週
	雌	-----			-----

DunnettまたはMan-Whitney検定 ↓↑ : $P \leq 0.05$ ↓↑ : $P \leq 0.01$

5000 ppm投与群では、雄の平均体重が、投与1週目の末から投与期間終了時まで統計学的に有意に低く、試験終了時では対照群に対して10%の減少が認められた。体重の減少傾向は、5000 及び1000ppm投与群の雌でも認められたが、その影響は比較的小さく、統計学的有意差は認められなかった。

60 ppm投与群の雄では、投与第5週時から投与終了時まで、対照群に対して約7～10%の統計学的に有意な体重の増加が認められた。

摂餌量：投与期間中、摂餌量を週 1回測定した。統計学的有意差の認められた投与週を下表に示す。

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 (ppm)		60	150	1000	5000
摂餌量	雄	↑ : 5週, 8週 ↑ : 4週, 6週~7週, 10週, 12週~13週	↑ : 5週, 7週~8週 ↑ : 4週, 10週~11週, 13週		↓ : 12週 ↓ : 6週, 8週, 10週~12週
	雌				↓ : 5週~6週, ↓ : 3週, 8週

DunnettまたはMann-Whitney検定 ↓ ↑ : $P \leq 0.05$ ↓ ↑ : $P \leq 0.01$

5000 ppm投与群の雌雄で、摂餌量の減少が認められた。対照群に対して、雌では約11~17%の減少が認められた。雄では、対照群の摂餌量が異常に低かったため、変化量を正確に評価することが困難であった。

150 ppm及び60ppm投与群の雄では、対照群と比較して摂餌量の増加傾向が認められたが、これは対照群の雄で摂餌量が異常に低かったことによる。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		60	150	1000	5000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	4.05	10.41	68.27	343.93
	雌	4.81	12.00	83.33	380.68

血液学的検査：投与13週目に、各群の全生存動物から眼窩後静脈叢穿刺によって採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、白血球数、血小板数、網状赤血球数（有意な赤血球の変化が認められた場合）、プロトロンビン時間

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
ヘモグロビン量				↓ 94				
平均赤血球容積					↓ 95			
平均赤血球ヘモグロビン量					↓ 96	↓ 95	↓ 94	
平均赤血球ヘモグロビン濃度				↓ 96				

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑ ↓ : $p \leq 0.05$, ↑ ↓ : $p \leq 0.01$

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。

雄では、5000ppm投与群においてヘモグロビン量の減少が認められ、その結果として平均赤血球ヘモグロビン濃度が減少した。

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

雌では、1000、150及び60ppm投与群において平均赤血球ヘモグロビン量の減少がそれぞれ認められたが、5000ppm投与群では変化は認められなかった。また、60ppm投与群において平均赤血球容積の減少が認められたが、高用量群では認められなかった。

統計学的有意差の認められた変化は、検体投与に関連する影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査：血漿試料及び血清試料を用いて、以下の項目の測定を行った。

ビリルビン、グルコース、尿素、クレアチニン、コレステロール、トリグリセリド、塩素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、無機リン、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）、アルカリ性ホスファターゼ（ALP）、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、総蛋白、アルブミン、グロブリン及びアルブミン/グロブリン比（A/G比）

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
総コレステロール				↑127				↑130
トリグリセリド	↑164							
グルコース				↓74				
無機リン								↑120
カルシウム								↑104
ALT								↓74
AST		↓85	↓78	↓79				
ALP					↑135			
GGT				↑(注)				

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, $\uparrow \downarrow : \alpha = 0.05$, $\uparrow \downarrow : \alpha = 0.01$

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。

(注)：対照群の値は「0.0 IU/ℓ」であり、5000ppm投与群の雄の値は「0.9 IU/ℓ」であった。

5000ppm投与群で、総コレステロールの増加が認められた。また5000ppm投与群の雄でグルコースの減少が、5000ppm投与群の雌で無機リンの増加が認められた。

その他に認められた統計学的有意差は、個体値が正常な生物学的変動の範囲内にあるか、また変化に用量相関性が認められないことから偶発的な変化であり、毒性学的な意義はないと考えられた。

尿 検 査：剖検前に、採取した一夜尿について、以下の項目を検査した。

定量的項目：尿量、尿pH、尿屈折率

半定量的項目：グルコース、ビリルビン、ケトン体、潜血及びウロビリノーゲン
沈 渣：赤血球、白血球、上皮細胞、細菌、円柱及び結晶（顕微鏡検査）

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。

統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
尿屈折率							↑ 101	

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑ ↓ : $\alpha=0.05$, ↑↓ : $\alpha=0.01$
 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。

1000 ppm投与群の雌で、平均尿屈折率の軽度の増加が認められた。これは偶発的な変化と考えられた。

眼科的検査：馴致期間中に、全動物について検査した。投与12週目に、対照群及び最高用量群の全動物について再度検査した。
 検体投与に関連のある変化は認められなかった。

臓器重量：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、対脳重量比も算出した。

副腎、脳、心臓、肝臓、腎臓、卵巣、下垂体、前立腺（雄のみ）、脾臓、精巣、精巣上体、甲状腺（上皮小体を含む）及び子宮

下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別		雄				雌			
投 与 量 (ppm)		60	150	1000	5000	60	150	1000	5000
最 終 体 重		↑ 111			↓ 89				
脳	絶対重量		↑ 178						
	対体重比								
肝 臓	絶対重量								↑ 113
	対体重比			↑ 112	↑ 125				↑ 122
	対脳重比								
脾 臓	絶対重量								
	対体重比				↑ 121				
	対脳重比								
腎 臓	絶対重量								
	対体重比							↑ 115	
	対脳重比								
胸 腺	絶対重量								
	対脳重比								
	対脳重比				↓ 72				
甲 状 腺	絶対重量				↑ 145				
	対体重比				↑ 160	↓ 72	↓ 72		
	対脳重比				↑ 147				
精 巢	絶対重量								
	対体重比				↑ 113				
	対脳重比								

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑ ↓ : $P \leq 0.05$, ↑↓ : $P \leq 0.01$
 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。

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。

5000ppm投与群の雄に、統計学的に有意な甲状腺重量（絶対重量、対体重比及び対脳重比）の増加が認められ、検体投与に関連した影響と考えられた。また、同投与群の雄及び1000ppm投与群の雄に肝臓重量の対体重比に増加が認められ、検体投与に関連した影響と考えられた。

5000ppm投与群の雌に、統計学的に有意な肝臓の絶対重量及び対体重比の増加が認められ、検体投与に関連した影響と考えられた。

統計学的有意差が認められたその他の臓器重量は、投与による影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査：全生存動物について剖検を行った。認められた主な病変を下表に記す。

性 別		雄					雌				
臓 器	投 与 群 (ppm)	0	60	150	1000	5000	0	60	150	1000	5000
	病変\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝 臓	暗調化					4					2

空欄は「0」を示す。

Fisherの直接確立検定 又は χ^2 検定（申請者が実施）*：p<0.05, **：p<0.01

5000ppm群の雄4匹及び雌2匹において、肝臓の暗調化が認められた。その他に認められた肉眼的変化はいずれも偶発的な変化であり、投与に関連した変化とは考えられなかった。

病理組織学的検査：以下の組織について病理標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、関節面（大腿脛骨部）、胸骨及び骨髓、脳、精巢上体、食道、眼及び視神経、ハーダー腺（涙腺）、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肛門）、腎臓、喉頭、肝臓、肺臓、リンパ節（下顎、腸管膜）、乳腺、卵巣、睪臓、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣、下顎唾液腺、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮、膣 及び（中間用量群の）肉眼的異常が認められた組織。

認められた主な病変を下表に記す。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	60	150	1000	5000	0	60	150	1000	5000
臓 器	病変 \ 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝 臓	すり硝子状細胞質				2	10**					7**

空欄は「0」を示す。

Fisherの直接確立検定（申請者が実施）*：p<0.05, **：p<0.01

5000ppm群の雌雄および1000ppm群の雄に、肝臓のすり硝子状細胞質が認められた。

以上の結果、5000ppm投与群の雄に平均体重の減少が、また同投与群の雌雄に摂餌量の減少及びコレステロールの増加が認められた。5000ppm投与群の雌雄に肝臓重量（雄：対体重比、雌：絶対重量及び対体重比）の増加が認められ、また1000 ppm投与群の雄に肝臓重量（対体重比）の増加が認められた。5000ppm投与群の雄では、甲状腺重量（絶対重量、対体重比及び対脳重比）の増加が認められた。

肉眼的病理検査では、5000ppm投与群の雌雄に肝臓の暗調化が認められた。病理組織学的検査では、5000ppm投与群の雌雄及び1000ppm投与群の雄の肝臓で、すり硝子状細胞質の増加が認められた。

従って、無毒性量は雄で150ppm（10.41mg/kg/day）、雌で1000ppm（83.33mg/kg/day）と考えられた。

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

(3) マウスを用いた混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 5-3)

試験機関：Rhone-Poulenc Sophia Antipolis (仏)

報告書作成年：1997年 [GLP]

検体の純度：

試験動物：C57 Black 10J系マウス、開始時6～7週齢、体重 雄19.6～23.1 g、雌14.6～18.9 g、
1群雌雄各10匹

試験期間：投与期間 90日間 (1996年 9月11日 ～ 1996年12月12日)

投与方法：検体を 50、200、1000及び5000 ppmの濃度で飼料に混入し、少なくとも90日間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、試験期間中に2回調製した。

投与量設定根拠；

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。

検体投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

投与期間中に、事故による死亡が3例（対照群の雄2匹及び5000ppm投与群の雌1匹）が認められた。また、200ppm群の雌1匹が投与33日目に死亡したが、検体投与に関連した死亡とは考えられなかった。

体重変化；馴致期間中に 1回、投与開始日、その後は投与期間中週1回、全動物の体重を測定した。
検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量；摂餌量に、投与の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パイエルクロップサイエンス株式会社にある。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は下表のとおりであった。

投 与 量 (ppm)		50	200	1000	5000
検 体 摂 取 量 (mg/kg/day)	雄	11.31	44.49	220.17	1064.25
	雌	13.70	54.13	273.86	1375.17

血液生化学的検査：剖検日の朝に、各群の全生存動物から眼窩後静脈叢から採血した。この血液から得られた血漿試料及び血清試料を用いて、以下の項目の測定を行った。

総ビリルビン、尿素、総蛋白、アルブミン、総コレステロール、
 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)、アルカリ性ホスファターゼ (ALP)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量 (ppm)	50	200	1000	5000	50	200	1000	5000
総コレステロール							71↓	53↓

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑↓: p=0.05, ⇕: p=0.01

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

1000及び5000ppm投与群の雌で、総コレステロールが減少した。

その他の血液生化学的検査項目について、統計学的に有意な変動は認められなかった。

臓器重量：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、対脳重量比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、精巣

下表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性 別		雄				雌			
投 与 量 (ppm)		50	200	1000	5000	50	200	1000	5000
肝 臓	絶対重量				↑113				
	対体重比				↑115				↑112
	対脳重比			↑109	↑116				
脾 臓	絶対重量	↑126	↑120						
	対体重比								
	対脳重比								

Dunnett's test又はMann-Whitney's test, ↑↓: P≤0.05, ⇕: P≤0.01

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

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

5000ppm投与群において、雄の肝臓重量（絶対重量、対体重比及び対脳重比）が増加し、雌の肝臓重量（対体重比）が増加した。また1000ppm投与群の雄で、肝臓重量の対脳重比に増加が認められた。

50及び200ppm投与群の雄で、脾臓重量（絶対重量）の増加が認められたが、高用量群ではこの変化が認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査：全生存動物について剖検を行った。また途中死亡動物についても同様に行った。

全生存動物について認められた主な所見を下表に記す。

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	1000	5000	0	50	200	1000	5000
臓器	所見\検査動物数	8	10	9	10	10	10	10	10	10	9
肝臓	淡色化	3	3	5	5	7	0	2	3	2	2

Fisherの直接確立検定 又は χ^2 検定（申請者が実施）* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

雄では、肝臓の淡色化の発生数の増加傾向が認められた。

剖検時に認められたその他の肉眼的変化は、関連した病理組織学的変化が認められず、又は用量に関連した影響が認められなかったことから、検体投与の影響によるものではないと考えられた。

途中死亡動物では、検体投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

病理組織学的検査：以下の臓器／組織を採取し、病理組織学的検査を行った。

副腎、大動脈、関節（大腿脛骨部位）、胸骨及び骨髓、脳、精巣上体、食道、眼及び視神経、ハーダー腺（涙腺）、心臓、腸（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、肛門）、腎臓、喉頭、肝臓、肺臓、リンパ節（下顎、腸管膜）、乳腺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、座骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精囊、下顎唾液腺、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮、膈 及び 肉眼的異常が認められた組織。

認められた主要所見を下表に記す。

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

性		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	50	200	1000	5000	0	50	200	1000	5000
臓 器	所見\検査動物数	8	10	9	10	10	10	10	10	10	9
肝 臓	肝細胞小空胞化	4	5	6	8	8	1	1	2	5	2

Fisherの直接確立検定 又は χ^2 検定 (申請者が実施) *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$

対照群と比較して、5000ppm投与群の雄及び1000ppm投与群の雌雄で、検体投与に関連した肝細胞の小空胞化の発生数の増加が認められた。

その他に数匹のマウスで散発的に認められた病理組織学的変化は、いずれも対照群にも認められた変化であり、偶発的な変化と考えられた。

途中死亡動物では、検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果、1000及び5000ppm投与群の雌で、総コレステロールの減少が認められた。
また、1000 ppm投与群の雄及び5000ppm投与群の雌雄で、肝臓重量の増加が認められた。この肝臓重量に関する変化は、1000ppm投与群の雌雄及び5000ppm投与群の雄の肉眼的病理検査で認められた肝臓の淡色化の発生数、ならびに病理組織学的検査で認められた肝細胞小空胞化の発生数の増加と関連があると考えられる。

従って無毒性量は、雌雄とも200ppm (雄: 44.49mg/kg、雌: 54.13mg/kg) と考えられる。

(申請者註)

本試験の無毒性量は、雄では 1000
ppm (220.17mg/kg/day)、雌では
200ppm (54.13mg/kg/day) であると申請者は考える。

(4) イヌを用いたカプセル投与による13週間経口毒性試験

(資料No. 5-4)

試験機関：CIT (仏)

報告書作成年：1999年 [GLP]

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1群 雌雄各4匹、開始時6または7か月齢
体重 雄 8.1～10.6kg, 雌 6.6 ～ 8.9 kg

試験期間：13週間投与（1995年 4月18日 ～ 1995年 7月18日 － 7月20日）

試験方法：検体量を、1週間に1回測定した体重及び10、100または500mg/kg/dayの投与量に基づいて算出した。1～3個のゼラチンカプセルに充填して1日1回ほぼ同じ時刻に投与した。動物には投与 2時間後に飼料300 gを与え、水は水道水を自由摂取させた。検体を充填したカプセルは、1週間単位で調製した。

投与量の設定根拠：

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。

500mg/kg/day投与群では、投与4週目以降に舌の赤色化が全匹で見られ、この症状は投与8週目（雄 2匹、雌 2匹）、投与9週目（雌 1匹）または投与期間終了時（雄 2匹、雌 1匹）まで認められた。また、流涎が雄 3匹、雌 4匹に投与期間を通して見られた。これらの症状は高用量群で見られていることから検体に起因すると考えられた。

その他、軟便、外傷、嘔吐等が認められたが、発現例数も少なく、対照群、投与群ともに同じ頻度で見られたことから、検体投与とは関係ないと考えられた。

投与期間を通じて死亡例は認められなかった。

体重変化：群分け前に1回、投与開始日、その後は試験終了まで週 1回、全生存動物の体重を測定した。検体投与に伴う体重変化は認められなかった。

摂餌量：投与開始前1週間及び投与全期間、摂餌量を毎日測定した。検体投与に伴う摂餌量の変化は認められなかった。

血液学的検査：投与開始前、投与 5、8及び13週目に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、平均赤血球容積、充填赤血球量、平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）、平均赤血球ヘモグロビン量、血小板数、白血球数、白血球分画（絶対数及び比率）（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	雄									雌								
投与量 (mg/kg/day)	10			100			500			10			100			500		
検査時期(週)	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13
MCHC									↓97									
ヘモグロビン量						↓86												
充填赤血球量						↓86												
単球数									↑152									
プロトロンビン時間																		↑105

統計学的検定法：Dunnett検定またはDunn検定 ↑ ↓：P<0.05

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

500mg/kg/day投与群の雄では、投与 8週目に平均赤血球ヘモグロビン濃度（MCHC）の減少、13週目に単球数の増加が認められ、雌では13週目にプロトロンビン時間の延長が認められた。

100mg/kg/day投与群の雄では、投与13週目にヘモグロビン量及び充填赤血球量の減少が認められた。

500及び100mg/kg/day投与群で認められたこれらの差は僅かであり、用量との関連がないものが多く、また個別の値は試験実施機関における同じ系統での背景データの正常範囲内であった。したがって、これらの変化は毒性学的な意義はないものと判断された。

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

ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、グルコース、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比（A/G）、コレステロール、トリグリセリド、アルカリフォスファターゼ（ALP）、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）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性 別	雄									雌								
投 与 量 (mg/kg/day)	10			100			500			10			100			500		
検査時期 (週)	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13	5	8	13
ナトリウム																↑103		
AST							↓75											
カリウム								↓90										
グルコース								↑130										
アルブミン											↓91							
トリグリセリド								↓75										

統計学的検定法：Dunnett検定またはDunn検定 ↑ ↓ : P<0.05, ↑↓ : P<0.01

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

群平均値では対照群と比べ有意な差は見られなかったが、500 mg/kg/day群の雌 2 匹でコレステロール値の中等度の上昇（5.3および5.9mmol/l）が投与13週目の検査で認められた。その値は試験実施機関の背景データの上限（2.3～4.8mmol/l）を超えており、検体投与との関連が考えられた。

500 mg/kg/day投与群の雄で、投与 5週目にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の減少、13週目にトリグリセリドの減少、同群の雌で 5週目にナトリウムの増加が認められ、10 mg/kg/day投与群の雌で13週目にアルブミンの減少が認められた。しかしながら、対照群との差は僅かで、用量との関連がなく、個別の値は試験実施機関における同系統での背景データの正常値の範囲内であったことから、これらの差に毒性学的な重要性はないものと考えられた。

500 mg/kg/day投与群の雄で、投与13週目にカリウムの有意な減少およびグルコースの有意な増加が見られたが、個別の値（カリウム：3.71～3.95 mmol/l、グルコース：6.19～6.63 mmol/l）は試験実施機関における背景データの正常値（カリウム：3.91～5.06 mmol/l、グルコース：4.88～6.76 mmol/l）に非常に近いものであり、毒性学的な重要性は低いと考えられた。

尿 検 査：投与開始前及び投与13週目に以下の項目を検査した。

定量項目：尿量、pH、比重

半定量項目：蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、亜硝酸塩、血液、ウロビリノーゲン

沈 渣：白血球、赤血球、円柱、磷酸マグネシウムアンモニウム結晶、磷酸カルシウム結晶、尿酸カルシウム結晶、細胞

定性項目：外観、色

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前および投与期間終了時に眼科学的検査を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

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、対体重比を算出した。

心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、上皮小体を含む甲状腺、精巢

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

肉眼病理検査：試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

10 mg/kg/day投与群の雌1匹に認められた肝臓の退色は、組織学的検査で検体投与に関連する所見が見られず、中・高用量群に同様の変化がないことから、検体投与とは関係がないと考えられた。

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

脳（髄質、脳橋、小脳皮質および大脳皮質を含む）、下垂体、眼球及び視神経、甲状腺（上皮小体を含む）、唾液腺（耳下および下顎）、胸腺、心臓、大動脈、肺（気管支を含む）、気管、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、膀胱、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、リンパ節（下顎、腸間膜）、胸骨（骨髄を含む）、大腿骨（関節を含む）、脊髄（頸椎、胸椎、腰椎）、精巢、卵巣、精巢上体、前立腺、子宮（角及び頸）、膣、皮膚、乳腺、坐骨神経、骨格筋及び肉眼的病変の認められた組織。

検体投与群の動物に見られた組織所見（盲腸の毛細血管の拡張）は、いずれもこの系統の同月齢の動物に偶発的に発生する所見で、発現頻度および程度も対照群と同等であり、検体投与とは関係がないと考えられた。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する13週間経口（カプセル）投与による影響として、最高投与量である500mg/kg/day投与群でも、毒性影響は認められなかった。500mg/kg/day投与群で認められた所見は、雌雄で舌の赤色化及び流涎、雌でコレステロールの高値であることから、無毒性量は500 mg/kg/day、無影響量は100 mg/kg/dayであると判断された。

【申請者註】

本試験の無毒性量は100 mg/kg/dayであると考える。