

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	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	雌雄 3	経口	5000	雌雄 > 5000	(2003年)	7
2 GLP			雌雄 5	経皮	5000	雌雄 > 5000	(2003年)	8
3 GLP			雌雄 5	吸入	2.85 (mg/l)	雌雄 > 2.85 (mg/l)	(2003年)	9
4 GLP	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雄 3	背部皮膚	約0.5 g	刺激性なし	(2003年)	11
5 GLP	眼刺激性 21日間観察		非洗眼 3 洗眼 3	眼瞼結膜 囊内投与	約100mg	軽度刺激性	(2003年)	12
6 GLP	皮膚感受性 25日間観察	モルモット	雌 20	Maximization法	感作皮内: 1.0% 感作経皮: 100% 惹起経皮: 50, 100%	皮膚感受性なし	(2002年)	14
7 GLP	急性神経毒性 14日間観察	ラット	雌雄 10	経口	0, 20, 200, 2000	神経毒性なし	(2006年)	16
-	急性遅発性 神経毒性	有効成分がリン酸エステル系ではなく、遅発性神経毒性を示唆する所見が認められないため試験省略。						-
8 GLP	反復経口投与 90日間	ラット	雌雄 10	飼料混入	0, 2000, 6300, 20000 (ppm) 雄: 170.6, 525.0, 1715.8 雌: 186.6, 587.2, 1880.4	雄170.6 (2000ppm) 雌587.2 (6300ppm)	(2003年)	19
9 GLP		マウス	雌雄 10	飼料混入	0, 800, 2500, 8000 (ppm) 雄: 118.8, 400.3, 1280.2 雌: 163.4, 505.6, 1638.4	雄118.8 (800ppm) 雌163.4 (800ppm)	(2003年)	26
10 GLP		イヌ	雌雄 4	経口	0, 100, 300, 1000	雄300 雌300	(2003年)	30
11 GLP	反復経皮投与 21日間	ラット	雌雄 10	経皮	0, 100, 300, 1000	雄300 雌1000	(2004年)	34
12 GLP	反復経口 神経毒性 90日間	ラット	雌雄 10	経口	0, 300, 3000, 10000 (ppm) 雄: 22.9, 246, 860 雌: 29.0, 313, 1132	雄22.9 (300ppm) 雌29.0 (300ppm) 神経毒性なし	(2007年)	38
-	反復投与遅発性 神経毒性	有効成分がリン酸エステル系ではなく、遅発性神経毒性を示唆する所見が認められないため試験省略。						-
13 GLP	1年間反復経口 52週間	イヌ	雌雄 4	経口	0, 10, 100, 300, 1000	雄100 雌100	(2005年)	41
14 GLP	発がん性 78週間	マウス	雌雄 50	飼料混入	0, 100, 800, 4000, 8000 (ppm) 雄: 11.6, 97.8, 494, 1035 雌: 13.5, 121, 594, 1255	雄11.6 (100ppm) 雌13.5 (100ppm) 800ppm以上で 催腫瘍性あり(肝)	(2005年)	48

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
15 GLP	1年間反復経口 /発がん性併合 104週間	ラット	反復経口 (慢性毒性)	飼料混入	0, 200, 2000, 10000, 20000 (ppm)	雄11.1 (200ppm) 雌14.3 (200ppm)	(2005年)	65
			雌雄20		雄: 11.1, 112, 568, 1160 雌: 14.3, 147, 753, 1503			
			発がん性		0, 2000, 10000, 20000 (ppm)	10000ppm以上で 催腫瘍性あり (肝・前胃)		
			雌雄50		雄: 96.0, 496, 1008 雌: 129, 697, 1436			
16 GLP	2世代繁殖毒性	ラット	雌雄 28	飼料混入	0, 120, 600, 3000, 15000 (ppm)	一般毒性 (親・児) F <sub>0</sub> 雄48.5, 雌53.0 F <sub>1</sub> 雄59.0, 雌64.6 (600ppm)	(2005年)	96
					F <sub>0</sub> 雄: 9.8, 48.5, 240, 1200 F <sub>0</sub> 雌: 10.5, 53.0, 261, 1291 F <sub>1</sub> 雄: 11.7, 59.0, 307, 1687 F <sub>1</sub> 雌: 13.0, 64.6, 338, 1810			
17 GLP	催奇形性 14日間	ラット	雌 22	経口	0, 100, 300, 1000	親 1000 胎児 1000 催奇形性なし	(2004年)	106
18 GLP	催奇形性 23日間	ウサギ	雌 24	経口	0, 30, 100, 300	親 30 胎児 300 催奇形性なし	(2004年)	110
19 GLP	変異原性 (Ames)	サルモネラ菌: TA98, TA100, TA1535, TA1537株 大腸菌: WP2uvrA株		<i>in vitro</i>	《1回目》 (μg/plate) 0, 5-5000 《2回目》 0, 50-5000	陰性	(2002年)	114
20 GLP	変異原性 (マウスリンフォーム)	マウスL5178Y細胞		<i>in vitro</i>	《1回目》 (μg/ml) S-9(-); 0, 5-75 S-9(+); 0, 5-100 《2回目》 S-9(-); 0, 2.5-40 S-9(+); 0, 5-80	陰性	(2004年)	117
21 GLP	変異原性 (染色体異常)	ヒト末梢血リンパ球		<i>in vitro</i>	《1回目》 (μg/ml) 0, 6.755-300 《2回目》 0, 5.044-350 《3回目》 S-9(-); 0, 5.044-224	陰性	(2004年)	119
22 GLP	変異原性 (小核)	マウス	雄 7	経口	0, 500, 1000, 2000	陰性	(2003年)	124
23 GLP	変異原性 (UDS)	ラット	雄 3	経口	0, 400, 2000	陰性	(2005年)	126
24 GLP	《一般薬理試験》						(2005年)	128
	一般症状	ラット	雄 5	経口	0, 200, 600, 2000	2000		
	呼吸数、血圧、 心拍数、心電図	イヌ	雄 3	経口	0, 200, 600, 2000	2000		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
25 GLP								130
26								133
27								135
28								137
29								139
30								141
31								143
32								145
追加-1								146
追加-2								148
追加-3								150
追加-4								151
33								152
34								154
35								156
追加-5								158
追加-6								160
36								162
37								164

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
38								167
39								170
40								172
41								174
42								177
43								178

## 2. 原体中混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1 GLP	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雌 3~6	経口	50, 300	50~200	(2005年)	180
2 GLP	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	雌 6	経口	2000	> 2500	(2005年)	181
3 GLP	代謝物 変異原性 (Ames)	サルモネラ菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537株 大腸菌： WP2uvrA株		<i>in vitro</i>	《1回目》 (μg/plate) 0, 0.064-5000 《2回目》 S9 (-) ; 0, 1.638-5000 S9 (+) ; 0, 0.5243-5000	陰性	(2005年)	182
4 GLP	代謝物 変異原性 (Ames)	サルモネラ菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537株 大腸菌： WP2uvrA株		<i>in vitro</i>	0, 50, 150, 500, 1500, 5000 (μg/plate)	陰性	(2005年)	185
5 GLP	代謝物 変異原性 (小核)	マウス	雄 6	経口	0, 53.01, 105, 210.1	陰性	(2005年)	188
6 GLP	代謝物 変異原性 (小核)	マウス	雄 7	経口	0, 2000	陰性	(2005年)	190

### 3. 製剤を用いた試験成績

#### 3-1. 17.7%フロアブル

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
1 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	雌 3	経口	5000	雌 > 5000	(2005年)	192
2 GLP			雌雄 5	経皮	5000	雌雄 > 5000	(2005年)	193
3 GLP				吸入	6.43 (mg/l)	雌雄 > 6.43 (mg/l)	(2005年)	194
4 GLP	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雌 3	背部皮膚	0.5 ml	刺激性なし	(2005年)	196
5 GLP	眼刺激性 6日間観察	ウサギ	非洗眼 3 洗眼 3	眼瞼結膜 嚢内投与	0.1 ml	中等度刺激性	(2005年)	197
6 GLP	皮膚感作性 35日間観察	モルモット	雌 20	Buehler 法	感作：100% 惹起：75%	皮膚感作性なし	(2005年)	199

#### 3-2. 0.5%粉剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
7 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	雌 6	経口	2000	雌 > 2000	(2008年)	201
8 GLP			雌雄 5	経皮	2000	雌雄 > 2000	(2008年)	202
9 GLP	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雌 3	背部皮膚	0.5 g	刺激性なし	(2008年)	203
10 GLP	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼 3 洗眼 3	眼瞼結膜 嚢内投与	0.1 g	極軽度刺激性 洗眼効果あり	(2008年)	204
11 GLP	皮膚感作性 30日間観察	モルモット	雌 20	Buehler 法	感作：50% 惹起：25%	皮膚感作性なし	(2008年)	206

#### 3-3. 50%顆粒水和剤

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当たり供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
12 GLP	急性毒性 14日間観察	ラット	雌 6	経口	2000	雌 > 2000	(2007年)	208
13 GLP			雌雄 5	経皮	2000	雌雄 > 2000	(2007年)	209
14 GLP	皮膚刺激性 72時間観察	ウサギ	雌 3	背部皮膚	0.5 g	刺激性なし	(2007年)	210
15 GLP	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼 3 洗眼 3	眼瞼結膜 嚢内投与	0.1 g	軽度刺激性 洗眼効果あり	(2007年)	211
16 GLP	皮膚感作性 24日間観察	モルモット	雌 20	Maximization 法	感作皮内：10% 感作経皮：50% 惹起経皮：25%	皮膚感作性なし	(2007年)	213

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

#### 4. 参考

資料 No.	試験の 種類・期間	供試 動物	1群当たり 供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD50値または 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	頁
追加-7								215
追加-8								218
追加-9								223

注1) 試験機関名として以下の略称を用いた。

注2) 代謝物として以下の記号を用いた。

注3) 資料No追加-1～6：農業専門調査会コメント（2006年8月28日開催）に対する回答資料として、2007年5月11日に追加提出。

注4) 資料No追加-7～9：2009年2月13日に追加提出。

注5) 資料No7、12：2011年2月3日に追加提出。

## 1. 原体

### (1) 急性毒性

#### ① ラットを用いた急性経口毒性試験

(資料No. 原体-1)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2003年

検体純度 : %

供試動物 : SDラット、8-11週齢、体重：雄171-185g 雌188-200g、1群雌雄各3匹

観察期間 : 14日間観察

投与方法 : [急性毒性等級法]

検体は1%メチルカース水溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与容量は10ml/kgとした。動物は投与前日の夕方より投与約4時間後まで絶食させた。

最初に雌3匹に5000mg/kgを投与したところ、死亡が認められなかったため、次に雄3匹に5000mg/kgを同様に投与した。

観察・検査項目：生死の確認を少なくとも1日2回、症状を投与日は頻繁に、それ以降は1日2回、14日間観察した。体重は投与開始前、投与後8及び15日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経口	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000 <sup>注1</sup>
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

死亡；死亡は認められなかった。

症状；異常は認められなかった。

体重；雌1匹で投与後15日に体重増加抑制が認められたが、他の動物は順調に増加した。

肉眼的病理検査；異常は認められなかった。

注1：投与後8日に体重影響が認められなかったことから、投与後15日の体重増加抑制は偶発的変化と判断した。

② ラットを用いた急性経皮毒性試験

(資料No. 原体-2)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2003年

検体純度 : %  
供試動物 : SDラット、8-12週齢、体重 : 雄192-202g 雌214-228g、1群雌雄各5匹  
観察期間 : 14日間観察  
投与方法 : 検体を1%メチルロース水溶液に懸濁して約80%溶液とし、前日刈毛した背部皮膚に直接塗布した。投与容量は6.25ml/kgとした。塗布部位(約5×5cm)はガーゼ及び閉塞性被覆物で覆った。塗布24時間後、被覆物を取り除き、残余検体を微温湯で洗い流した。  
観察・検査項目 : 生死の確認を少なくとも1日2回、症状を投与日は頻繁に、それ以降は1日2回、14日間観察した。投与部位の刺激性変化を1日1回、14日間観察した。体重を投与開始前、投与後8及び15日に測定した。観察期間終了時に全動物について肉眼的病理検査を実施した。

結果 :

投与経路	経皮	
	雄	雌
性別		
投与量 (mg/kg)	5000	5000
LD <sub>50</sub> 値 (mg/kg)	> 5000	> 5000
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び消失時間	症状発現例なし	症状発現例なし
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	5000	5000

死亡 ; 死亡は認められなかった。

症状 ; 異常は認められなかった。

刺激性変化 ; 投与後2日に全動物で軽度の紅斑が認められたが、投与3日後には消失した。

体重 ; 投与後8日に雌3匹で、投与後15日に雌2匹で体重増加抑制が認められたが、他の動物は順調に増加した。

肉眼的病理検査 ; 異常は認められなかった。



③ ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料No. 原体-3)

試験機関 : (GLP対応)  
 報告書作成年 : 2003年

検体純度 : %  
 供試動物 : SDラット、8-9週齢、体重：雄283-294g 雌207-220g、1群雌雄各5匹  
 観察期間 : 14日間観察（暴露日を0日として起算）  
 曝露方法 : めのう乳鉢及び超遠心皿を用いて微粉碎した検体を、密度を均一にするために圧縮し、  
 粉じん発生装置を用いてダストを発生させ、4時間鼻部暴露させた。なお、2.85mg/lは  
 ダスト発生可能な最高濃度であった。  
 暴露空気をガラスフィルターで捕集し、重量測定法により実際濃度を算出した。

暴露条件；

設定濃度 (mg/l)	18.5	
実際濃度 (mg/l)	2.85	
粒子径分布 * (%)	< 21.30 μm	99.3
	< 14.80	98.5
	< 9.80	82.5
	< 6.00	59.6
	< 3.50	22.2
	< 1.55	5.0
	< 0.93	1.9
	< 0.52	0.8
空気力学的質量中位径 (μm)	4.3	
呼吸可能な粒子 (<7μm) の割合 (%)	75	
ファンパ-容積 (l)	30	
ファンパ-内通気量 (l/分)	20	
暴露条件	ダスト、4時間、鼻部暴露	

\* カスケードインパクターを用いて2回測定した平均値

観察・検査項目：生死の確認は少なくとも1日2回、14日間観察した。

症状は、暴露当日は、暴露直前(平衡化終了時)、暴露開始15、30分、1、2、3、4時間後に観察し、暴露終了直後及び暴露終了1、2時間後に観察した。暴露後1日以降は少なくとも1日1回、14日間観察した。

体重は、暴露前、暴露後7日及び14日に測定した。

摂水量は1日1回、14日間測定した。

肉眼的病理検査は、観察期間終了時に全動物について行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果 :

投与経路	吸入	
	雄	雌
性別		
暴露濃度 (mg/l)	2.85	2.85
LC <sub>50</sub> (mg/l)	> 2.85	> 2.85
死亡開始時間及び終了時間	死亡例なし	死亡例なし
症状発現時間及び終了時間	暴露開始後15分/3日	暴露開始後15分/3日
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	2.85	2.85

死亡；死亡は認められなかった。

症状；全動物で暴露開始後15分から過呼吸、30分から排泄物による被毛の汚れ、暴露終了直後から被毛の湿潤、鼻/顎周囲の汚れ（褐色）が認められたが、暴露後3日にはすべて消失した。

体重；雌で暴露後7日に体重増加抑制が認められた以外、全動物が体重増加を示した。

肉眼的病理検査；異常は認められなかった。

(2) 皮膚及び眼に対する刺激性

① ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料No. 原体-4)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2003年

検体純度 : %

供試動物 : ニュージーランド白色ウサギ、12週齢、体重 : 2.53-3.59kg、1群雄3匹

観察期間 : 72時間観察

投与方法 : 各動物の背部皮膚を刈毛し、逆浸透水0.5mlで湿らせ、検体約0.5gを塗布し、2.5×2.5cmのガーゼ及び半閉塞性被覆物で覆った。暴露時間は4時間とし、残余検体は微温湯で洗い流した。

重度の刺激性あるいは腐食性がないことを確認するため、まず1匹の動物を用い、3ヶ所に同時に検体を適用し、それぞれ3分後、1時間後、4時間後に順番にガーゼを取り除き皮膚反応を観察した。その結果、4時間後においても刺激性変化が認められなかったため、残り2匹に検体を4時間暴露し、皮膚反応を観察した。

観察項目 : 暴露終了後1、24、48及び72時間に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize法に従って採点した。その後、皮膚一次刺激性指数を算出し、ECETOCの基準に従い刺激性を判定した。

結果 : 観察した刺激性変化の採点を次表に示す。

動物番号	項目	最高評点	暴露後時間			
			1h	24h	48h	72h
4320	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4524	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
4525	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
合計	紅斑・痂皮	24	0	0	0	0
	浮腫	24	0	0	0	0
平均	紅斑・痂皮	4	0	0	0	0
	浮腫	4	0	0	0	0
皮膚一次刺激性指数 (P. I. I.)			0.0			

いずれの動物においても刺激性変化は認められなかった。皮膚一次刺激性指数は0であり、「刺激性なし」に分類された。

また、一般状態に異常は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウサギの皮膚に対して、刺激性はないものと判断された。

② ヲギ<sup>®</sup>を用いた眼刺激性試験

(資料No. 原体-5)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2003年

- 検体純度 : %
- 供試動物 : ニュージ-ランド<sup>®</sup> 白色ウギ<sup>®</sup>、8週齢、体重：2.51-3.55kg、非洗眼/洗眼群各3匹
- 観察期間 : 21日間観察
- 投与方法 : 検体約100mgを直接右眼の下眼瞼結膜嚢内に適用し、1秒間眼瞼を閉じあわせた。左眼は無処理対照眼とした。
- 観察項目 : 非洗眼試験に先立ち、刺激性を確認するための予備試験として1匹の動物を用い適用30秒後に洗眼する洗眼試験を行ったところ、重度の刺激性は認められなかった。引き続き実施した非洗眼試験で刺激性変化が認められたことから、さらに2匹の追加動物を用い洗眼試験を実施した。予備試験に用いた動物も洗眼群の一部とした。
- 結果 : 尚、予備試験で中等度の初期疼痛反応が認められたことから、その後の試験では検体適用前に局所麻酔を行った。
- 観察項目 : 適用後1、24、48、72時間及び8、15、22日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察し、Draize法に従って採点した。判定はEPAガイドライン及びEU理事会指令に従って行った。また症状は、適用後1時間は少なくとも2回、その後は一定の間隔で観察し、適用後2日以降は1日1回観察した。
- 結果 : 観察した刺激性変化の採点を次頁の表に示す。
- 非洗眼群では、適用後1時間に全動物で結膜の発赤及び分泌物が認められた。分泌物は適用後24時間には消失した。発赤は、1匹では適用後72時間に消失し、残り2匹では一旦消失した後再び発現し、観察終了時まで認められた。
- 洗眼群では、適用後1時間に結膜の発赤が全動物で、浮腫及び分泌物がそれぞれ1及び2匹で認められた。浮腫及び分泌物は適用後24時間には消失した。発赤は2匹では適用後72時間には消失し、残り1匹では一旦消失した後再び発現し、観察終了時まで認められた。
- 非洗眼群及び洗眼群で再発して認められた結膜の発赤は、発現が遅かったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。また適用後24時間以降に認められた結膜の変化はいずれもEPAの基準では陽性刺激反応ではなかった。
- 角膜及び虹彩の刺激性変化は非洗眼群、洗眼群ともに認められなかった。
- 症状は認められなかった。

以上の結果から、本剤はウギ<sup>®</sup>の眼粘膜に対して、軽度の刺激性があると判断された。また、洗眼による刺激性の軽減が認められた。

申請者注：原報告書では、刺激性の判定はEPAガイドライン及びEU理事会指令に従って行われ、刺激性はなく、R36「眼刺激性あり」の表示義務はないと結論されている。試験結果から、申請者が「軽度の刺激性がある」と判断した。

項目	最高	適用後時間
----	----	-------

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

			評点	1h	24h	48h	72h	8d	15d	22d	
非洗眼群	動物 番号 4441	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	
			面積*	4	0	0	0	0	0	0	
		虹 彩			2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	2	1	0	0	1	1	1
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 4554	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩			2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	0	1	1	1	1	1
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0	0	0	0
	動物 番号 4561	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0
			面積*	4	0	0	0	0	0	0	0
		虹 彩			2	0	0	0	0	0	0
		結膜	発赤	3	1	1	1	0	0	0	0
			浮腫	4	0	0	0	0	0	0	0
			分泌物*	3	1	0	0	0	0	0	0
合計 <sup>1)</sup> **			330	14	4	4	2	4	4	4	
平均 <sup>1)</sup> **			110	4.67	1.33	1.33	0.67	1.33	1.33	1.33	

\*：農水省ガイドラインには記載なし

\*\*：適用後時間毎の数値は、申請者が個体別採点表より算出した。

1) Draize法による評価点（最高110点）

《洗眼群》

項 目			最高 評点	適用後時間							
				1h	24h	48h	72h	8d	15d	22d	
洗眼群** (3匹平均)	角膜	混濁	4	0	0	0	0	0	0	0	
		面積*	4	0	0	0	0	0	0	0	
	虹 彩			2	0	0	0	0	0	0	
	結膜	発赤	3	1.67	1	0.33	0.33	0	0.33	0.33	
		浮腫	4	0.33	0	0	0	0	0	0	
		分泌物*	3	0.67	0	0	0	0	0	0	
	合計 <sup>1)</sup>			110	5.33	2	0.67	0.67	0	0.67	0.67

\*：農水省ガイドラインには記載なし

\*\*：適用後時間毎の数値は、申請者が個体別採点表より算出した。

1) Draize法による評価点（最高110点）

(3) 皮膚感作性

① エルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料No. 原体-6)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2002年

検体純度 : %

供試動物 : ハートレーエルモット、5-6週齢、体重：312-434g、  
検体投与群；雌20匹、陰性対照群；雌10匹

観察期間 : 感作開始から惹起終了後48時間観察まで (25日間)

試験操作 : [Maximization法]

処理方法を次表に示す。

群	匹数	処理		
		感作		惹起
		皮内投与	経皮投与	経皮投与
検体投与群	20	①FCA*と滅菌水の等量混合液 ②1.0%検体AD溶液** ③1.0%検体FCA・AD等量混合液	100%検体AD溶液	(1) 50%検体AD溶液 (2) 100%検体AD溶液
陰性対照群	10	①FCAと滅菌水の等量混合液 ②AD溶液 ③FCA・AD等量混合液	AD溶液	(1) 50%検体AD溶液 (2) 100%検体AD溶液

\* FCA : フロイント完全アジリオン

\*\* AD溶液 : Alembicol D溶液

感作皮内投与：肩甲部を剃毛し、左右各々の区画 (2×4cm) に、感作皮内投与液①、②及び③を各々0.1mlずつ投与した。

感作経皮投与：感作皮内投与後8日に、同部位に感作経皮投与液0.4mlを均一に塗布した濾紙 (2×4cm) を48時間閉塞貼付した。

惹起経皮投与：感作皮内投与後22日に、左腹側部を剪毛・剃毛し、惹起経皮投与液 (1) 及び (2) 0.2mlを均一に塗布した濾紙 (2×2cm) を各々前後に24時間閉塞貼付した。

投与量設定根拠；

観察項目 : 惹起経皮貼付除去後24及び48時間に適用部位の紅斑及び浮腫の有無などを肉眼的に観察し、採点した。症状は毎日観察し、体重は試験開始時及び観察終了時に測定した。

採点及び評価方法；各観察時に下記に示した基準に従い採点した。採点された点数のうち、各々の陰性対照群に比較して、より高い評点を示した場合に感作性陽性とした。

紅斑及び痂皮形成：

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

紅斑なし	0
非常に軽度の紅斑（かろうじて識別できる）	1
輪郭のはっきりした紅斑	2
中等度-高度紅斑	3
高度紅斑（真赤）または紅斑の判定の妨げとなるほどの痂皮形成（深い創傷）あり	4

浮腫形成：

浮腫なし	0
非常に軽度の浮腫（かろうじて識別できる）	1
軽度浮腫（はっきりした膨隆により明確な縁が識別できる）	2
中等度浮腫（約1mm膨隆）	3
高度浮腫（1mm以上の膨隆と暴露領域を超えた拡張）	4

結果：各観察時における感作性変化が認められた動物数を下表に示す。

群	処理			匹数	感作反応動物数										陽性動物数	感作率(%)
	感作		惹起		皮膚反応評点											
	皮内投与	経皮投与	経皮投与		24時間後					48時間後						
					0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
検体投与群	①FCA*と滅菌水の等量混合液 ②1.0%検体AD溶液** ③1.0%検体FCA・AD等量混合液	100%検体AD溶液	(1) 50%検体AD溶液	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0
			(2) 100%検体AD溶液	20	0	0	0	0	0	20	0	0	0	0		
陰性対照群	①FCAと滅菌水の等量混合液 ②AD溶液 ③FCA・AD等量混合液	AD溶液	(1) 50%検体AD溶液	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
			(2) 100%検体AD溶液	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0		

\* FCA：ポイント完全アジュバント

\*\* AD溶液：Alembicol D溶液

検体投与群では、いずれの濃度においても感作反応は認められず、感作率は0%であった。

なお、直近に実施した陽性対照物質HCA（hexyl cinnamic aldehyde）を用いた感受性確認試験（2002年5月実施）では、感作率が80%であり、試験系の感受性に問題はなかった。

症状及び体重に検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陰性と判断した。

(4) 急性神経毒性

① ラットを用いた強制経口投与による急性神経毒性試験

(資料 No. 原体-7)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2006年

検体純度 : %  
供試動物 : SDラット、6-7週齢、体重：148-198g、1群雌雄各10匹  
観察期間 : 14日間 (2005年8月1日-2005年8月19日)  
投与方法 : 検体を0.5%メチルブルー溶液に懸濁し、0、20、200、2000mg/kgの用量で、胃管を用いて単回強制経口投与した(投与1日)。投与容量は10ml/kgとした。  
観察等の作業量を平準化するため、20匹/日とし、4日間に亘って投与した。  
用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 投与当日は、投与直前、投与直後、その後FOBの一環として頻回、勤務時間終了時に観察した。その後は1日2回観察した。

検体投与に関連した死亡及び症状は認められなかった。

体重変化 ; 投与前7日、投与1日、投与後8日、投与後15日、解剖前に測定した。

検体影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率 ; 摂餌量を2週間に亘り記録し、平均摂餌量 (g/匹/週) と食餌効率を算出した。

検体影響は認められなかった。

FOB検査 ; 投与開始前、投与3時間後、投与後8日、投与後15日に実施した。

i 詳細な状態観察 ; 以下の項目を、ホームジ、ハンドリング、アリーナで観察した。

外観、体位/姿勢、呼吸、自律神経系機能、歩行異常、

取扱い操作に対する反応、神経系、異常行動

ホームジ観察

投与3時間後の観察時に2000mg/kg群雌で立毛の頻度が増加していたが、雄では認められず、検体影響とは考えられなかった。

ハンドリング観察

投与3時間後の観察時に2000mg/kg群雄でケージからの取出しがやや困難な傾向が認められたが、雌及びその後の観察時には認められず、特異的検体影響とは考えられなかった。また、投与3時間後の観察時に20及び2000mg/kg群雌で立毛が増加したが、用量に応じた反応ではなくまた雄には認められなかったことから偶発的変化と考えられた。



### 7) 観察

投与3時間後の観察時に雄投与群で円背位の頻度が増加していたが、これは一夜絶食ラットで良く認められる変化であり、また対照群雄での発現は1例だが雌で6例だったことから、必ずしも特異的な検体影響とは考えられなかった。

また、投与後15日の観察時に雄投与群で行動が不活発であったが、用量相関性がなく、投与前にも認められた変化であることから、偶発的变化と考えられた。

投与量 (mg/kg)		雄			
		0	20	200	2000
投与後15日	行動回数	23.7	11.4 ↓	7.4 ↓	16.6 ↓
	立上り回数	11.3	4.1 ↓	1.6 ↓	8.2 ↓
投与前	行動回数	28.9	26.9	28.3	26.3
	立上り回数	18.4	15.7	14.1 ↓	14.6 ↓

Dunnett, Williams検定      ↑ ↓: p < 0.05

ii 機能検査 ; 以下の項目を検査した。

感覚運動反応（視覚刺激、聴覚刺激、痛覚刺激、接触刺激、反射）、体温、体重、握力（前肢、後肢）、着地開脚幅、自発運動量

### 用手法検査

投与3時間後の観察時に、200mg/kg群の雄3匹及び2000mg/kg群の雄4匹で接近物に対する反応が認められなかった。これらの動物のうち2000mg/kg群の雄3匹では、接触反応も認められなかった。しかしながら、他の感覚運動反応に類似の影響が認められなかったことから、重大な検体影響とは考えられなかった。

### 自発運動量検査

ローヒム遮断（平面運動）回数の統計学的に有意な増加が、投与後8日観察時の0-6分に2000mg/kg群雌で認められたが、ハイム遮断（立上り）回数に同様の变化は認められず、また1時間合計の運動量にも変化が認められなかったことから検体影響とは考えられなかった。

投与量 (mg/kg)		雌			
		0	20	200	2000
0-6分	ハイム遮断	130.3	117.7	111.8	131.3
	ローヒム遮断	241.6	251.8	256.6	291.1 ↑
1時間合計	ハイム遮断	331.1	254.0	260.5	301.9
	ローヒム遮断	823.6	720.1	696.1	807.9

Dunnett, Williams検定      ↑ ↓: p < 0.01

脳重量 ; 投与後15日に動物を深麻酔下で灌流固定し、摘出した脳の重量を測定した。

2000mg/kg群雄の脳実重量が対照群と比較してやや低値であり、統計学的に有意であった。しかし、比重量に有意な変化がなく、また雌で同様の变化が認められなかったことから、重大な毒性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日産化学工業株式会社にある。

投与量 (mg/kg)		雄			雌		
		20	200	2000	20	200	2000
最終体重		97	95	97	97	100	99
脳	実	98	100	93 <sup>♂</sup>	97	98	98
	比	102	105	95	101	97	99

Dunnett, Williams検定  $\text{♂} \text{♀} : p < 0.01$

比重量は申請者が算出した。

肉眼的病理検査；投与後15日に動物を深麻酔下で灌流固定し、以下について肉眼的に検査した。

全ての外表及び開口部、脳、下垂体、脳神経、頸部臓器及び組織、胸腔、  
腹腔、骨盤腔ならびに内部臓器

検体影響は認められなかった。

2000mg/kg群雄で形態異常が1例認められたが、これは灌流固定動物で認められる所見  
であり、単発的な発現であったことから、毒性影響とは考えられなかった。

計測病理；脊髄及び嗅球を除いた脳の、最大長及び最大幅を計測した。

検体影響は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び2000mg/kg群の雌雄各5匹を対象に実施した。以下の組織の病理組  
織標本を常法に従い作製し鏡検した。なお、末梢神経については、樹脂包埋切片をト  
ルジブルーで染色した。

脳<sup>\*</sup>、脊髄<sup>♂</sup> (頸部、腰部)、脊髄神経節<sup>\*</sup> (頸部、腰部)、脊髄神経背/腹根<sup>♂</sup> (頸部、  
腰部)、眼球<sup>♂</sup>、視神経<sup>♂</sup>、骨格筋<sup>\*</sup> (腓腹筋)、右坐骨神経<sup>♂</sup>、右脛骨神経<sup>♂</sup> (膝部  
及び腓骨筋分枝) <sup>\*</sup>横断面 <sup>♂</sup>縦断面 <sup>♂</sup>横断及び縦断面

検体影響は認められなかった。

以上、ラットに本剤を2000mg/kgまで強制経口投与した神経毒性試験において、特異的な神経毒性を示  
唆する所見は認められなかった。

従って、無毒性量は雌雄共に2000mg/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日産化学工業株式会社にある。

(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13週間反復経口投与毒性試験

(資料No. 原体-8)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2003年

検体純度 : %

供試動物 : Han Wistarラット、5週齢、体重：雄98-127g 雌84-110g、1群雌雄各10匹

投与期間 : 13週間 (2002年3月8日-2002年6月10日)

投与方法 : 検体を0、2000、6300及び20000ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも1日2回観察した。

検体投与に関連した死亡及び症状は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与期間中は週1回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。

統計学的に有意な体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	2000	6300	20000	2000	6300	20000
0-2週		66↓	41↓			57↓
2-13週			81↓			
0-4週		73↓	53↓			71↓
4-13週						
0-13週	(92)	79↓	69↓	(97)	(95)	80↓

Dunnett、Behrens-Fisher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。

( )内数値は比較のために算出。

6300ppm群雄及び20000ppm群雌雄で統計学的に有意な体重増加抑制が認められた。体重増加抑制は最初の4週間で顕著であり、その後は軽度になったものの、試験期間(0-13週)を通じて有意な抑制が認められ、対照群と比較した体重増加率は6300ppm及び20000ppm群雄でそれぞれ79%及び69%、20000ppm群雌で80%であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	2000	6300	20000	2000	6300	20000
1-13週	(97)	85	82	(98)	(96)	90

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。

( )内数値は比較のために算出。

6300ppm群雄及び20000ppm群雌雄で摂餌量の減少が認められ、試験期間(0-13週)を通じた摂餌量は、対照群と比較し6300ppm及び20000ppm群雄でそれぞれ85%及び82%、20000ppm群雌で90%であった。

また、食餌効率も6300ppm群雄及び20000ppm群雌雄で軽度に低値であった。

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。

投与量 (ppm)		2000	6300	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	170.6	525.0	1715.8
	雌	186.6	587.2	1880.4

眼科学的検査；投与開始前及び投与13週に全動物を対象に実施した。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	2000	6300	20000	0	2000	6300	20000
角膜表面混濁	9	5	5		10	5	9	1
ゴースト血管				4				1

表中の数値は発現動物数を示す。空欄は「0」を示す。

20000ppm群雌雄で、角膜表面混濁の発生数低下及びゴースト血管の発生数増加が認められた。しかしながら、角膜混濁発生数の低下自体は毒性学的意義のない変化と考えられ、ゴースト血管は血管新生の名残であり、他に有意な組織学的変化が認められなかったことから毒性学的意義はないと考えられた。

詳細な状態観察；投与開始前及び投与期間中は週1回、全動物を対象に以下の項目を含む詳細な観察をホームケージ及びオープンフィールドで実施した。

外観、体位、姿勢、自律神経系機能、歩行の異常、

動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系、異常行動

検体投与による影響は認められなかった。

機能検査；投与開始前及び投与12週に全動物を対象に以下の項目を測定した。

感覚運動反応（視覚刺激、聴覚刺激、痛覚刺激及び接触刺激）、

握力（前肢、後肢）、自発運動量

検体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日産化学工業株式会社にある。

血液学的検査（末梢血）；投与13週に全動物を対象に、一夜絶食後、眼窩洞より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、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）、白血球数、  
血液像（白血球百分率及び細胞形態）、血小板数、網状赤血球数、  
プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	2000	6300	20000	2000	6300	20000
ヘマトクリット	97 ↓	96 ↓	97 ↓			
MCHC		99 ↓	98 ↓			
血小板数			113 ↑			(107)
白血球数				140 ↑	126 ↑	120 ↑
リンパ球数				153 ↑	130 ↑	123 ↑

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley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を。

( )内数値は比較のために算出。

検体投与による影響として、20000ppm群雌雄で血小板数の増加が認められ、雄では統計学的に有意であった。しかしながら凝固時間に対する影響は認められず、また関連する骨髓細胞組成の変化も認められなかった。

その他幾つかの項目で変化が認められたが、変化は軽微であり、用量あるいは雌雄間で一貫性が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液学的検査（骨髓）；13週（屠殺時）に対照群及び20000ppm群を対象に、脛骨あるいは大腿骨から骨髓液を採取し、以下の項目について検査した。

骨髓の細胞密度及び組成

検体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日産化学工業株式会社にある。

血液生化学的検査；投与13週（屠殺時）に全動物を対象として、一夜絶食後、眼窩洞より採血し、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ（ALP）、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）、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（gGT）、トリグリセリド、ナトリウム、カルシウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、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次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	2000	6300	20000	2000	6300	20000
ALP			114↑			
AST			114⇔			
gGT			400⇔			
尿素			129⇔			(107)
トリグリセリド						72⇓
ナトリウム			99↓			
塩素			98⇓			103⇔
カルシウム	97↓	97↓	99↓			
無機リン			164⇔	123↑	113↑	149⇔
総蛋白			96⇓			
A/G比	109↑	108↑	107↑			

Dunnett, Williams; Steel, Shirley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。

( )内数値は比較のために算出。

20000ppm群において、雄ではALP、AST及びgGTの有意な増加、総蛋白の有意な低下、雌ではトリグリセリドの有意な低下が認められた。これらの変化は、検体の肝臓に対する影響を示唆するものと考えられた。また、同群雌雄で尿素的増加が認められた。

20000ppm群雌雄並びに2000及び6300ppm群雌で無機リンが有意に増加した。2000及び6300ppm群雌での無機リンの増加はわずかであり、用量相関性も認められなかったことから、偶発的な変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

全投与群雄でA/G比が有意に増加した。20000ppm群の増加は総蛋白が減少したにもかかわらずアルブミンが影響を受けなかったためと考えられる。しかし2000及び6300ppm群では総蛋白及びアルブミンに影響が認められないにもかかわらず、A/G比が増加しており、このことは20000ppm群のA/G比の増加が偶発的であり、検体投与による影響ではないことを示唆していると考えられた。

その他幾つかの項目で変化が認められたが、変化は軽微であり、用量あるいは雌雄間で一貫性が認められなかったことから、検体投与による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日産化学工業株式会社にある。

尿検査 ; 投与13週に全動物を対象に、絶食条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観/色、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウビリノーゲン、潜血、沈渣の鏡検

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	2000	6300	20000	2000	6300	20000
尿量		65↓				
pH			117↑		111↑	118↑
比重		101↑				
蛋白		158↑	133↑			

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley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。

6300ppm群雌及び20000ppm群雌雄でpHの有意な上昇が認められたが、検体あるいは代謝物の存在に起因し、毒性学的意義はないと考えられた。

その他幾つかの項目で変化が認められたが、いずれも用量相関性が認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量 ; 投与13週に全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、  
甲状腺（上皮小体を含む）、子宮（頸部を含む）

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		2000	6300	20000	2000	6300	20000
最終体重		(95)	85↓	79↓	(100)	(98)	88↓
副腎	実		82↓	79↓			
脳	実			95↓			
	相対		115↑	121↑			111↑
精巣上体	相対		120↑		-	-	-
心臓	実		90↓	91↓			89↓
	相対			116↑			
腎臓	実			88↓			
	相対		111↑	112↑			
肝臓	相対		112↑	120↑		112↑	122↑
脾臓	相対		132↑	127↑			
精巣	相対		117↑		-	-	-
胸腺	実		76↓	76↓			

Dunnett, Behrens-Fisher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。 - : 測定対象外

6300及び20000ppm群雌雄で副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣、胸腺の実及び/あるいは相対重量に有意な変化が認められたが、いずれも最終体重の減

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

少による影響と考えられ、検体投与による影響とは考えられなかった<sup>注1</sup>。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、以下項目について検査した。

全ての外表及び開口部、脳、下垂体、脳神経、頸部臓器及び組織、胸腔、  
腹腔、骨盤腔ならびに内部臓器

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び20000ppm群の全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。なお、腎臓、肝臓、肺、下顎リンパ節及び腸間膜リンパ節については2000及び6300ppm群でも検査した。肉眼的病変部については、全動物を検査した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、心臓、  
回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、  
食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、  
骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、

甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、膈

主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)			雄				雌			
			0	2000	6300	20000	0	2000	6300	20000
検査動物数			10	10	10	10	10	10	10	10
肝臓	小葉中心性肝細胞 肥大	軽微				3				
		軽度				5				
		合計				8↑				
下顎 リンパ節	洞赤血球増加症/ 赤血球貪食	軽微		2	2	4	2	2	1	
		軽度	3	4	2	6		1		
		中等度			2					
		合計	3	6	6	10⇕	2	3	1	
腸間膜 リンパ節	洞赤血球増加症/ 赤血球貪食	軽微			3					
		軽度	1			5				
		合計	1		3	5				
	肥満細胞症	軽微	6	4	4	5	8	3	6	5
		軽度	2	5	4	4		4	3	5
		合計	8	9	8	9	8	7	9	10

Fisher直接確率法    ⇕ ⇓ : p<0.01,    ↑↓ : p<0.001

表中の数値は発現動物数を示す。    空欄は「0」を示す。

検体投与による影響として、20000ppm群雄で、肝臓の軽微または軽度の小葉中心性肝細胞肥大の有意な増加並びに下顎及び腸間膜リンパ節の洞赤血球増加症/赤血球貪食の増加(下顎リンパ節では有意)が認められた。同様な増加は雌では認められなかった。20000ppm群雌で腸間膜リンパ節の肥満細胞症の程度の亢進が認められたが、用量相関性が認められず、発現数に各群で差が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上、本剤のラットを用いた13週間混餌投与による反復経口投与毒性試験において、特異的な神経毒性を示唆する所見は認められず、20000ppm群雌雄では体重増加量及び摂餌量の減少並びに食餌効率

注1： 関連する組織学的変化が認められることから、20000ppm群雄の肝臓相対重量の増加は毒性変化と考えた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

の低下が認められた。同群雌雄では血小板数の増加が認められ、また生化学的検査では、雄でALP、AST及びgGTの増加並びに総蛋白の低下が、雌でトリグリセリドの低下が、雌雄で尿素及び無機リンの増加が認められた。さらに病理学的変化として、同群雄で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び相対重量増加、並びに下顎及び腸間膜リンパ節の洞赤血球増加症/赤血球貪食が認められた。

6300ppm群雄では体重増加量及び摂餌量の減少が認められ、食餌効率が低下した。

6300ppm群雌及び2000ppm群雌雄では、検体投与による影響は認められなかった。

従って、無毒性量は雄2000ppm (170.6mg/kg/日)、雌6300ppm (587.2mg/kg/日)であると判断した。

② マウスを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験

(資料No. 原体-9)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2003年

検体純度 : %  
供試動物 : ICRマウス、4-5週齢、体重：雄26.8-31.8g 雌21.8-27.7g、1群雌雄各10匹  
投与期間 : 13週間 (2002年3月19日-2002年6月19日)  
投与方法 : 検体を0、800、2500及び8000ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。  
用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも1日2回観察した。また、週1回詳細な状態の観察を行った。

2500ppm群雄 1 匹及び8000ppm群雄 1 匹の死亡が認められた。死亡状況等から、いずれも検体投与による影響とは考えられなかった。

検体投与に関連した症状は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与期間中は週1回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。

13週間の体重増加量を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌			
	背景 データ	0	800	2500	8000	0	800	2500	8000
体重増加量 (g) (0-13週)	13.7	20.0	16.4	12.2	14.3	9.9	10.0	7.5	6.0
対照群を基準と した割合 (%)	-	100	82	61 $\downarrow$	72 $\downarrow$	100	101	76	61

Dunnnett, Behrens-Fisher検定  $\downarrow \downarrow : p < 0.01$

全試験期間 (0-13週) の体重増加量は、対照群と比較して2500及び8000ppm群雌雄で低値であった。雌において変化に有意差は認められなかったが、用量相関性があり、検体投与による影響と考えられた。一方、雄では有意な抑制であったが、対照群の値 (20.0g) が背景データ (13.7g)<sup>注1</sup>を約30%上回っていたのに対し、2500及び8000ppm群雄の値は背景データとほぼ同等の値であり、検体投与による影響とは考えられなかった。800ppm群雄の値もわずかに低値を示したが、同様に検体投与による影響とは考えられなかった。

注1 : 直近6試験 (197匹) における体重増加量 (0-13週) の平均値。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は検体投与による影響は認められなかった。

投与期間における食餌効率を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	800	2500	8000	800	2500	8000
1-13週	81	62	68	100	72	61

表中の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

2500及び8000ppm群雌雄で食餌効率が低値であった。雌では用量相関性があり、検体投与による影響と考えられた。一方、雄では用量相関性が認められず、前述した対照群における予想を上回った体重増加に起因する変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

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。

投与量 (ppm)		800	2500	8000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	118.8	400.3	1280.2
	雌	163.4	505.6	1638.4

血液学的検査（末梢血）；投与13週に全動物を対象に、眼窩洞より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、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）、白血球数、  
血液像（白血球百分率及び細胞形態）、血小板数

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	800	2500	8000	800	2500	8000
ヘモグロビン						96 ↓
白血球数		72 ↓	74 ↓			(83)
好中球数		68 ↓	64 ↓			71 ↓
単球数			67 ↓			
血小板数			118 ♂		111 ↑	114 ♂

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley検定      ↑ ↓ : p < 0.05, ♂ ♀ : p < 0.01

表中の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

( )内数値は比較のために算出。

2500ppm群雌及び8000ppm群雌雄で、血小板数の有意な増加が認められた。

2500ppm群雄及び8000ppm群雌雄で、好中球数が有意に減少し、8000ppm群雄では、単球数も有意に減少した。これに伴い、白血球数も有意に減少した（8000ppm群雌では有意ではなかった）。

8000ppm群雌でヘモグロビンの有意な減少が認められたが、わずかな変化であり、雄では認められていないことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

血液生化学的検査；投与13週に全動物を対象に、眼窩洞より採血し、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ（ALP）、アミノ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）、総ビリルビン、尿素、グルコース、総コレステロール、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、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次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	800	2500	8000	800	2500	8000
ALT			(151)			
AST			(142)			
総コレステロール				(88)	75 ↓	78 ↓
ナトリウム						101 ↑
塩素				102 ↑	102 ↑	103 ↑

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley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。

( )内数値は比較のために算出。

2500及び8000ppm群雌で総コレステロールの有意な低下が認められた。用量相関性は認められなかったが、この変化は肝臓における代謝の変化に起因するものと考えられた。その他幾つかの項目で変化が認められたが、変化は軽微であり、用量相関性がなく、あるいは少数の個体が異常値を示したことに起因しており、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量；投与13週に全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、精巣上体、胸腺、  
子宮（頸部を含む）

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		800	2500	8000	800	2500	8000
最終体重			83 ↓	88 ↓			
脳	相対		123 ↑	116 ↑			
精巣上体	相対		117 ↑		—	—	—
心臓	相対	117 ↑	119 ↑				
肝臓	実			112 ↑			
	相対		113 ↑	128 ↑		(110)	115 ↑
脾臓	相対		132 ↑				

Dunnett, Behrens-Fisher検定      ↑ ↓ : p < 0.05,    ↑ ↓ : p < 0.01      — : 測定対象外

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。

( )内数値は比較のために算出。

2500及び8000ppm群雌雄で肝臓の相対重量の有意な増加（2500ppm群雌では有意ではない）が認められ、8000ppm群雄では肝臓実重量の有意な増加も認められた。

その他幾つかの項目で変化が認められたが、いずれも用量相関性が認められず、偶発的あるいは最終体重の変動を反映した変化と考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、以下項目について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

全ての外表及び開口部、脳、下垂体、脳神経、頸部臓器及び組織、胸腔、  
腹腔、骨盤腔ならびに内部臓器

主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	800	2500	8000	0	800	2500	8000
検査動物数		10	10	9	9	10	10	10	10
脾臓	腫大						2	5↑	1

Fisher直接確率法 ↑↓:  $p < 0.05$

表中の数値は発現動物数を示す。空欄は「0」を示す。

2500ppm群雌で脾臓の腫大が有意に増加したが、用量相関性が認められず、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた13週間混餌投与による反復経口投与毒性試験における影響として、8000ppm群雌雄で血小板数の増加、好中球数及び白血球数の減少並びに肝臓相対重量の増加が認められた。さらに同群雄では単球数の減少及び肝臓実重量の増加が、同群雌では体重増加の抑制、食餌効率の減少並びに総コレステロールの低下が認められた。

2500ppm群雌雄では肝臓相対重量の増加が認められ、同群雄で好中球数及び総白血球数の減少が、同群雌では体重増加の抑制、食餌効率の減少、血小板数の増加及び総コレステロールの低下が認められた。

800ppm群雌雄では、検体投与による影響は認められなかった。

従って、無毒性量は雌雄ともに800ppm (雄118.8mg/kg/日、雌163.4mg/kg/日) であると判断した。

③ 仮を用いたカ<sup>o</sup>セル投与による13週間反復経口投与毒性試験

(資料No. 原体-10)

試験機関 : (GLP対応)

報告書作成年 : 2003年

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、雄23-25週齢 雌20-23週齢、体重: 雄7.2-11.0kg 雌7.6-10.6kg、  
1群雌雄各4匹

投与期間 : 13週間 (2002年3月19日-2002年6月19日)

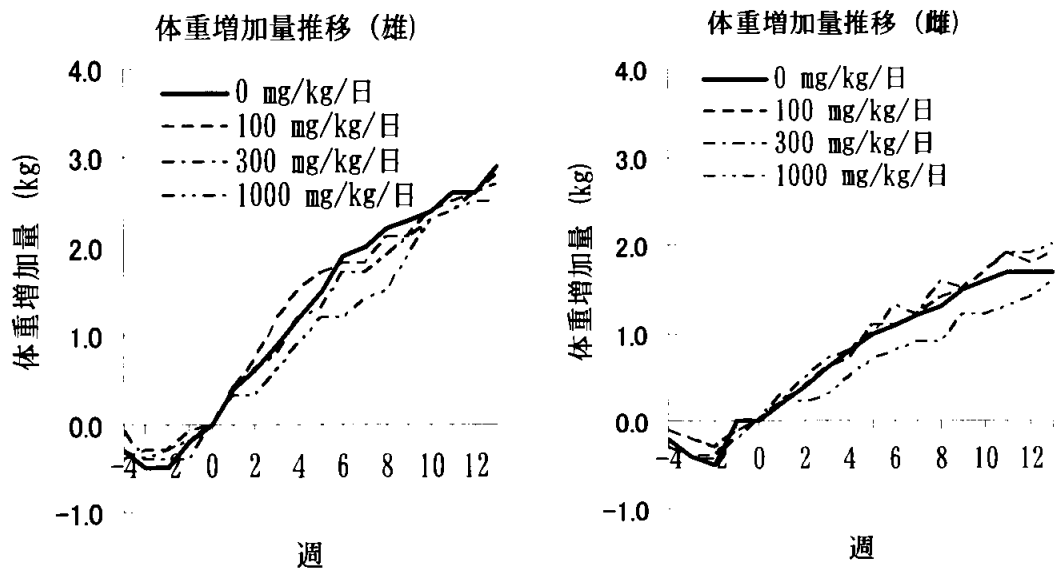
投与方法 : 投与量は0、100、300及び1000mg/kg/日とした。検体は最新の体重をもとに必要量を算出し、セ<sup>o</sup>ラ<sup>o</sup>カ<sup>o</sup>セルに充填した後、1日1回、13週間にわたって強制経口投与した。対照群には空のセ<sup>o</sup>ラ<sup>o</sup>カ<sup>o</sup>セルのみを同様に投与した。検体を充填したカ<sup>o</sup>セルは毎週調製した。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも1日2回観察した。また、詳細な観察をはじめの1週は毎日、2-4週は週2回、それ以降は週1回実施した。さらに詳細な身体検査を週1回実施した。検体投与に関連した死亡及び症状は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与期間中は週1回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。体重増加量の変化をグラフに示す。



体重増加量の変化を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
0-4週	125	100	75	88	100	63
4-13週	71	94	94	130	120	110

Dunnett, Williams; Steel, Shirley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。

1000mg/kg/日群において、雄で投与2週まで、雌で投与3週まで体重増加抑制が認められ、この期間(0-4週)の体重増加量は対照群と比較して、雄で75%、雌で63%と低値であった。それ以降は対照群と同等に増加した。

摂餌量 ; 毎日給餌量、残量及び掻き出し量の測定結果から、個体別に毎週(投与開始2週間前から投与期間中)の摂餌量を算出した。

摂餌量の変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
1-4週	104	100	85	98	100	84↓
5-13週	100	100	97	100	100	96

Dunnett, Williams; Steel, Shirley検定    ↑ ↓ : 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。

1000mg/kg/日群雌雄で投与初期(1-4週)に摂餌量の減少が認められ、雌では統計学的に有意であった。それ以降は対照群と同等であった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与13週に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査(末梢血) ; 投与開始前、投与6及び13週に全動物を対象として、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、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)、白血球数、  
血液像(白血球百分率及び細胞形態)、血小板数、網状赤血球数、  
プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
ヘマトクリット	13週	113↑	(102)	(104)			
網状赤血球数	13週	(173)	(178)	238↑			
APTT	6週				(86)	81↓	(102)

Dunnett, Williams; Steel, Shirley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。

( )内数値は比較のために算出。

ヘマトクリット、網状赤血球及びAPTTの有意な変化が認められたが、変化は軽微で、用量、雌雄間で一貫性が認められず、あるいは投与開始前の傾向を反映していたことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液学的検査(骨髄) ; 全屠殺動物を対象に、解剖時に胸骨から骨髄液を採取し、塗抹標本を作製した。

末梢血の細胞組成に検体影響が認められなかったことから、検査は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

血液生化学的検査；投与開始前、投与6及び13週に全動物を対象として、一夜絶食後、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（gGT）、クレアチンフォスホキナーゼ（CPK）、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、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次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
ALP	13週						149 ↑
AST	6週	77 ↓	71 ↓	87 ↓			
gGT	6週			50 ↓			
CPK	6週	44 ↓	35 ↓	46 ↓			
ビリルビン	6週	150 ⇕	200 ⇕	200 ⇕	150 ⇕	175 ⇕	200 ⇕
トリグリセリド	13週			164 ⇕			
ナトリウム	13週		99 ↓	98 ⇕			97 ⇕
総蛋白	6週						95 ⇕
アルブミン	6週		93 ↓	93 ↓			91 ⇕
	13週						94 ↓
A/G比	6週			91 ↓			

Dunnett, Williams; Steel, Shirley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。

検体投与による影響として、投与13週に1000mg/kg/日群雌でALPの有意な増加が認められた。

投与6週に全投与群の雌雄でビリルビンの有意な増加が認められた。しかしながら、対照群を含む全動物が背景データ<sup>1)</sup>を超える異常な高値を示しており、赤血球数及び尿中ビリルビンにも影響が認められなかったこと、さらに投与13週に同様の変化が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

その他幾つかの項目で変化が認められたが、変化は軽微であり、用量、雌雄あるいは検査間で一貫性が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査；投与開始前、投与6及び13週に全動物を対象に、絶食絶水条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観/色、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウビリノーゲン、潜血、沈渣の鏡検

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

注1：雄(606匹)平均：2.5 μmol/L、雌平均(587匹)2.6 μmol/L



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		100	300	1000	100	300	1000
尿量	投与前						(54) [57]
	6週						64 ↓ [93]
	13週						53 ↓ [92]
比重	6週						99 ↓

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley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。

( )内数値は比較のために算出。 [ ]内数値は実測値(ml)。

1000mg/kg/日群雌で尿量の有意な減少(6及び13週)が認められたが、投与開始前の傾向を反映しており、検体投与による影響とは考えられなかった。

比重の有意な低値(6週)は極めて軽微な変化であり、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

臓器重量 ; 投与13週に全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、  
精巣上部、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、子宮(頸部を含む)

検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査 ; 全動物を対象に、以下項目について検査した。

全ての外表及び開口部、脳、下垂体、脳神経、頸部臓器及び組織、胸腔、  
腹腔、骨盤腔ならびに内部臓器

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。なお、肉眼的病変部についても検査した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼球、大腿骨、胆嚢、  
心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、  
乳腺、鼻部、食道、卵巣、膵臓、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、  
坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、  
甲状腺(上皮小体を含む)、気管、膀胱、子宮(頸部を含む)、膈

検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤の仮を用いた場合、投与による13週間反復経口投与毒性試験における影響として、1000mg/kg/日群雌雄で体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められ、同群雌でALPの増加が認められた。

100及び300mg/kg/日群雌雄では、検体投与による影響は認められなかった。

従って、無毒性量は雌雄共に300mg/kg/日であると判断した。

(6) 21日間反復経皮投与毒性

① ラットを用いた21日間反復経皮投与毒性試験

(資料No. 原体-11)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2004年

検体純度 : %

供試動物 : SDラット、7-8週齢、体重 : 雄307-366g 雌209-247g、1群雌雄各10匹

投与期間 : 21日間(2003年11月11日-2003年12月1日)

投与方法 : 検体を0、100、300及び1000mg/kg/日の投与量で1日1回6時間、21日間にわたって経皮投与した。

検体を粉末状にし、投与前日に剪毛・剃毛した背部皮膚(6×6cm)に均一に塗布し、0.5mlの蒸留水で湿らせたガーゼ及び閉塞性被覆物で覆った。被覆物除去後、投与部位を生理食塩水(約30-35℃)で洗浄した。

用量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも1日2回観察した。また、詳細な状態の観察を初めの1週は毎日、それ以降は週2回実施した。さらに詳細な身体検査を週1回実施した。

1000mg/kg/日群雌1匹及び300mg/kg/日群雌1匹が投与2週までに死亡した。死亡状況等から、検体に起因した発現とは考えられなかった。

検体投与に関連した症状は認められなかった。

皮膚検査 ; 適用前及び被覆物除去時に、適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮、浮腫)の有無を観察し、Draize法に従って採点した。

検体投与による影響は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始1週間前、投与開始日並びに投与期間中は週1回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
0-3週	85	90*	76	148	138	124

Dunnett、Behrens-Fisher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。

\* 異常値を示した動物(No. 22)のデータを除外

1000mg/kg群雄において、試験期間(0-3週)を通して軽度の体重増加の抑制が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量は検体投与による影響が認められなかった。

食餌効率の変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
1-3週	88	92*	78	149	140	124

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。

\* 動物 (No. 22) のデータを除外

1000mg/kg群雄において、試験期間(1-3週)を通して軽度の食餌効率の減少が認められた。

眼科学的検査；投与開始前及び投与3週に、対照群及び1000mg/kg/日群の全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査(末梢血)；投与3週に全動物を対象に、一夜絶食後、舌下静脈より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、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)、白血球数、  
血液像(白血球百分率及び細胞形態)、血小板数、網状赤血球数、  
プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
赤血球数		104↑	104↑		106↑	107↑
ヘマトクリット				106↑	106↑	106↑
好酸球数					(73)	68↓
PT			107↑			

Dunnett, Williams; Steel, Shirley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。

( )内数値は比較のために算出。

検体投与による影響は認められなかった。

幾つかの項目で統計学的に有意な変化が認められたが、変化は軽微であり、用量あるいは雌雄間で一貫性が認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。尚、これら変化の内、軽微な高値を示した赤血球数に関しては、個体別値は背景データ範囲(雄：平均 $7.76 \times 10^{12}$ 個/L  $\pm 0.48$ 、範囲 $6.98 \sim 8.62 \times 10^{12}$ 個/L、雌：平均 $7.48 \times 10^{12}$ 個/L  $\pm 0.43$ 、範囲 $6.77 \sim 8.17 \times 10^{12}$ 個/L)内であった。ヘマトクリット濃度の増加は、投与群動物の値が背景データ範囲(雄：平均 $15.23$  g/dL  $\pm 0.75$ 、範囲 $13.8 \sim 16.4$  g/dL、雌：平均 $14.68$  g/dL  $\pm 0.75$ 、範囲 $13.0 \sim 15.9$  g/dL)内にあったことから、対照値が低値であったことによるものと考えられた。同様に、ヘマトクリット値の軽度増加も、投与群動物の過半数の値が背景範囲(平均 $0.43$  L/L  $\pm 0.02$ 、範囲 $0.390 \sim 0.460$  L/L)にあり、用量相関性が全く認められなかったことから、対照群の群別平均値が軽度に低値であったことに起因しており、偶発的変動と考えられた。

血液生化学的検査；投与3週に全動物を対象に、一夜絶食後、舌下静脈より採血し、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ（ALP）、アミノアミトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（gGT）、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、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次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
ALT						62 ↓
AST						58 ↓
gGT						↑*
クレアチニン	125 ↑			110 ↑		
グルコース						113 ↑
総コレステロール			83 ↓			
トリグリセリド			73 ↓			
カリウム	112 ↑	90 ↓			86 ↓	
塩素			101 ↑		101 ↑	101 ↑

Dunnett, Williams; Steel, Shirley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。

\*: 対照群の値0に対して1 u/L。

1000mg/kg/日群雄で総コレステロール及びトリグリセリドの有意な減少が認められた。雌で同様の変化は認められなかった。これらは肝代謝を反映するパラメータであるが、肝臓において対応する組織学的所見が認められなかったことから、毒性学的意義はないものと考えられた。

1000mg/kg/日群雌でALT及びASTの有意な減少が認められたが、この変化は対照群の1個体で著しい高値が認められたことに起因しており、検体投与による影響とは考えられなかった。

その他幾つかの項目で変化が認められたが、変化は軽微であり、用量あるいは雌雄間で一貫性が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査；投与3週に全動物を対象に、絶食絶飲条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観/色、尿量、pH、比重、蛋白、ナトリウム、カリウム、塩素、グルコース、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウビリノーゲン、沈渣の鏡検

検体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日産化学工業株式会社にある。

臓器重量；投与3週に全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、精巣上体、胸腺、

甲状腺（上皮小体を含む）、子宮（頸部を含む）

検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、以下の項目について検査した。

全ての外表及び開口部、脳、下垂体、脳神経、頸部臓器及び組織、胸腔、

腹腔、骨盤腔ならびに内部臓器

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び1000mg/kg/日群の全動物及び途中死亡動物を対象として、以下の

組織の病理組織標本を作製し鏡検した。また、肉眼病変が認められた組織については

全動物、投与部位については100及び300mg/kg/日群雌も検査した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、心臓、

回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、下顎リパ<sup>o</sup>節、腸間膜リパ<sup>o</sup>節、乳腺、

食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、

骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、

甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）

主な所見を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌				
		0	100	300	1000	0	100	300	1000	
投 与 部 位	検査動物数	10	1	2	10	10	10	10	10	
	表皮過形成	軽微	4	1	2		4	6	4	2
		軽度	1			2	1	1	4	5
		中等度	5			8				
		合計	10	1	2	10	5	7	8	7

Fisher直接確率法

表中の数値は発現動物数を示す。空欄は「0」を示す。

300mg/kg/日群雌及び1000mg/kg/日群雌雄で投与部位の表皮過形成の程度の増強が認められたが、検体投与方法に起因した物理的刺激による変化と考えられ、毒性学的意義はないと考えられた。

対照群を含む雌雄動物の一部で肝臓の被膜下結節、巣状壊死及び、肝葉壊死が認められたが、用量相関性は認められず、閉塞貼付という投与方法に起因した変化と考えられ、検体による影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた21日間反復経皮投与毒性試験における影響として、1000mg/kg/日群雄で体重増加抑制及び食餌効率減少が認められた。

1000mg/kg/日群雌及び300、100mg/kg/日群雌雄では、検体投与による影響は認められなかった。従って、無毒性量は雄300mg/kg/日、雌1000mg/kg/日であると判断した。

(7) 90日間反復経口神経毒性

① ラットを用いた混餌投与による13週間反復神経毒性試験

(資料No. 原体-12)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2007年

検体純度 : %

供試動物 : SDラット、7週齢、体重：雄223-272g 雌150-203g、1群雌雄各10匹

投与期間 : 13週間 (2006年6月12日-2006年9月15日)

投与方法 : 検体を0、300、3000及び10000ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；少なくとも1日2回観察した。

検体投与に関連した死亡及び症状は認められなかった。

体重変化；投与開始1週間前、投与開始日、投与期間中週1回及び解剖前に測定した。

300及び10000ppm群雌雄で13週間の平均増体重が低値を示し、雄の10000ppm群を除いて統計学的に有意であった。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	300	3000	10000	300	3000	10000
0-13週	100	85 ↓	87	92	84 ↓	84 ↓

Dunnett, Williams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。

摂餌量 ; 摂餌量を週1回測定し、平均摂餌量 (g/匹/週) を算出した。

検体影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		300	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	22.9	246	860
	雌	29.0	313	1132

FOB検査 ; 投与開始前、投与開始後は2、4、8、13週に、全動物を対象に実施した。

i 詳細な状態観察；以下の項目を、ホームケージ、ハンドリング、アリーナで観察した。

外観、体位/姿勢、呼吸、自律神経系機能、歩行異常、

取扱い操作に対する反応、神経系、異常行動

ホームケージ観察

検体影響は認められなかった。

ハンドリング観察

検体影響は認められなかった。

雄投与群で、2週観察時にハンドリングに対する反応が対照群との比較でやや低下した。

しかし用量に対応した反応ではなく、また反応程度は正常範囲内であり(5段階評価中

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

グレード2及び3)、以後の観察時にこのような差は認められなかったことから、この変動は対照群動物の高い反応性に起因するものであり、検体影響とは考えられなかった。

投与量 (ppm)		雄			
		0	300	3000	10000
2週時	グレード2	4	6	8	7
	グレード3	6	4	2	3
投与開始前	グレード2	7	5	1	3
	グレード3	3	5	9	7

#### 7) 観察

検体影響は認められなかった。

ii 機能検査 ; 以下の項目を検査した。

感覚運動反応 (視覚刺激、聴覚刺激、痛覚刺激、接触刺激、反射)、体温、体重、握力 (前肢、後肢)、着地開脚幅、自発運動量

#### 用手法検査

体重が、3000及び10000ppm群の雄で2週以降、統計学的に有意に低下した。

投与量 (ppm)	雄			
	0	300	3000	10000
投与開始前	209	208	204	208
2週	324	321	303↓	303↓
4週	395	395	367↓	367↓
8週	490	195	448↓	450↓
13週	563	564	507↓	518↓

Dunnett, Williams検定      ↑ ↓ : p<0.05      (単位 : g)

#### 自発運動量検査

明らかな群内及び群間差が認められたが、検体影響を示唆する一貫した変化は認められなかった。

雄投与群で、2週検査時の30-36分にロビーム遮断 (平面運動) 回数が非用量依存性に低下し、統計学的に有意であった。しかし1時間合計の運動量に有意な変化は認められず、また投与群の値は背景データ (15.6-132.6、平均84.2) 範囲内であったが対照群の値は上方に逸脱していたことから、この変化は検体影響とは考えられなかった。

投与量 (mg/kg)		雄			
		0	300	3000	10000
30-36分	ロビーム遮断	167.3	48.3▽	53.0▽	81.3▽
1時間合計	ロビーム遮断	1465.0	1096.8	1205.1	1250.1

Dunnett, Williams検定      ▽ : p<0.01

雌では、3000及び10000ppm群で4及び8週にMビーム遮断 (立上り) 回数が上昇傾向を示したが、統計学的に有意ではなく、用量に応じた変化でもなかった。この傾向は投与開始前にも認められたことから、検体影響とは考えられなかった。また、300ppm群で13週のMビーム及びロビーム遮断回数が低値を示したが、統計学的に有意ではなく、中-高用量群で同様の変化が認められなかったことから、検体影響とは考えられなかった。

投与量 (mg/kg)		雌			
		0	300	3000	10000

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与前-1時間	ハイビーム遮断	324.7	371.1	398.6	443.7
4週-1時間	ハイビーム遮断	353.0	384.1	548.1	487.9
8週-1時間	ハイビーム遮断	341.5	287.6	545.5	431.7
13週-1時間	ハイビーム遮断	377.6	206.2	376.1	369.6
	ロービーム遮断	830.5	586.8	895.0	930.5

Dunnett, Williams検定

臓器重量；投与期間満了後に動物を深麻酔下で灌流固定し、摘出した脳の重量を測定した。

検体影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与期間満了後に動物を深麻酔下で灌流固定し、以下について肉眼的に検査した。

全ての外表及び開口部、脳、下垂体、脳神経、頸部臓器及び組織、胸腔、腹腔、骨盤腔ならびに内部臓器

検体影響は認められなかった。

計測病理；脊髄及び嗅球を除いた脳の、最大長及び最大幅を計測した。

検体影響は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び10000ppm群の雌雄各5匹を対象に実施した。以下の組織の病理組織標本を常法に従い作製し鏡検した。なお、末梢神経については、樹脂包埋切片をトルジブルーで染色した。

脳<sup>†</sup>、脊髄<sup>‡</sup>（頸部、腰部）、脊髄神経節<sup>†</sup>（頸部、腰部）、脊髄神経背/腹根<sup>§</sup>（頸部、腰部）、眼球<sup>§</sup>、視神経<sup>§</sup>、骨格筋<sup>†</sup>（腓腹筋）、右坐骨神経<sup>‡</sup>、右脛骨神経<sup>‡</sup>（膝部及び腓骨筋分枝）  
<sup>†</sup>横断面 <sup>‡</sup>縦断面 <sup>§</sup>横断及び縦断面

検体影響は認められなかった。

以上、本剤のラットを用いた13週間混餌投与による反復神経毒性試験において、特異的な神経毒性を示唆する所見は認められず、3000及び10000ppm群雌雄では体重増加抑制が認められた。

従って、神経毒性に関する無毒性量は10000ppm（雄860mg/kg/日、雌1132mg/kg/日）、一般毒性に関する無毒性量は300ppm（雄22.9mg/kg/日、雌29.0mg/kg/日）であると考えられた。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(8) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① Ⅱを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料No. 原体-13)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、約17-21週齢、体重：雄6.5-10.5kg 雌7.6-9.7kg、1群雌雄各4匹

投与期間 : 52週間 (2002年11月13日-2003年11月17日)

投与方法 : 投与量は0、10、100、300及び1000mg/kg/日とした。検体は最新の体重をもとに必要量を算出し、ゼラチンカプセルに充填した後、1日1回、52週間にわたって強制経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルのみを同様に投与した。検体を充填したカプセルは毎週調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；少なくとも1日2回観察した。また、詳細な観察をはじめの1週は毎日、2-4週は週2回、5-13週は週1回、それ以降は2週に1回行い、さらに詳細な身体検査を週1回行った。

試験期間中、途中死亡は認められなかった。

対照群と比較して、明らかな変化が認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄					雌				
	0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
液状便	2	1	20	59	147	0	2	2	9	65

表中の数値は各群の累積発現個体数を示す (最大値=1群動物数\*日数\*週数=4\*7\*52=1456)。

液状便が1000mg/kg/日群雌雄で投与期間を通じて認められ、300mg/kg/日群雄においても断続的に認められた。低頻度であるが散発的な発現が100mg/kg/日群雄で認められた。しかしながら、本所見に関連した消化器の病理組織学的変化(炎症等)が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

体重変化；投与開始前、投与期間中は週1回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。

体重増加量の対照群を基準とした割合(%)を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄						雌				
	0	10	100	300	1000	1000*	0	10	100	300	1000
0-4週			67↓	72↓	39↓	44↓					27↓
0-13週								56↓	59↓	75↓	44↓
0-52週					68↓	(75)		63↓	54↓	71↓	58↓
[kg]	[6.8]	[5.6]	[5.5]	[4.8]	[4.6]	[5.1]	[4.8]	[3.0]	[2.6]	[3.4]	[2.8]

Dunnett, Williams; Steel, Shirley検定 ↑ ↓: p<0.05, ↑ ↓: p<0.01

( )内数値は比較のために算出。 [ ]内は実際の増加量

\*: 動物番号215Mを除く(3匹平均)。

1000mg/kg/日群雌雄で、有意な体重増加抑制が0-4週、0-13週(雌のみ)及び0-52週に認められた。開始時体重が最も低値で、試験期間を通じて体重増加量が低値であった1000mg/kg/日群の雄1匹(動物番号215M)を除いて統計処理を行ったところ、52週間の体重増加量に有意な差は認められず、この群における変動は主としてこの動物に起因するものと考えられた。

100及び300mg/kg/日群雄では0-4週に、10、100及び300mg/kg/日群雌では0-13週及び0-52週に、体重増加量が有意に低値を示した。しかしながら、用量相関性が認められず、投与群の個体別体重増加量のばらつきも大きく(各群1-2匹が低値)、さらに対照群の多くの動物が背景データと比較して高値を示したことに起因した変動と考えられることから、検体投与による明瞭な影響とは考えられなかった。

摂餌量；毎日の給餌量、残量及び散逸量の測定結果から、個体別に毎週(投与開始2週間前から投与期間中)の摂餌量を算出した。

各期間における累積摂餌量の、対照群を基準とした割合(%)を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄					雌			
	10+	100+	300+	1000	1000*	10++	100	300	1000
1-4週				(86)	(92)			(93)	75↓
1-13週									83↓
1-52週				(93)	(98)				89↓

Dunnett, Williams; Steel, Shirley検定 ↑ ↓: p<0.05, ↑ ↓: p<0.01

+ : 1匹は投与18週より給餌量を400gから500gに増加。

++ : 1匹は投与32週より給餌量を400gから500gに増加。

\* : 動物番号215Mを除く(3匹平均)。 ( )内数値は比較のために算出。

1000mg/kg/日群雌で、1-4週、1-13週及び1-52週に有意な摂餌量の減少が認められた。

1000mg/kg/日群雄で、有意ではないがわずかな摂餌量の減少が認められた。しかしながら試験期間を通じて摂餌量が低値だった雄の1匹(動物番号215M)を除いた場合、対照群と比較して差は認められず、この1匹に起因する変化と考えられた。

300mg/kg/日群雌では、1-4週に有意ではないがわずかな摂餌量の減少が認められた。

眼科学的検査；投与前及び投与52週に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

注1：52週間の体重増加量の背景データ(雌雄各17匹)：雄2.7kg(0.7-5.1kg)、雌2.5kg(1.1-3.6kg)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

血液学的検査（末梢血）；投与開始前、投与13、26及び52週に全動物を対象として、頸静脈あるいはその他静脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、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）、白血球数、血液像（白血球百分率及び細胞形態）、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		10	100	300	1000	10	100	300	1000
ヘマトクリット	52週					87 ↓	89 ↓	88 ↓	
ヘモグロビン	52週					87 ↓	89 ↓	87 ↓	110 ↑
赤血球数	52週				93 ↓	88 ↓	89 ↓	88 ↓	
MCHC	26週			97 ↓					
好酸球数	13週					52 ↓	65 ↓	61 ↓	131 ↑
	26週			55 ↓	43 ↓				
	52週				50 ↓				
血小板数	13週								117 ↑
	52週								105 ↑

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley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。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

幾つかの項目で統計学的に有意な変化が認められたが、変化の程度は軽微で、用量、雌雄あるいは検査間で一貫性が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

血液学的検査（骨髄）；全屠殺動物を対象に、解剖時に胸骨から骨髄液を採取し、塗沫標本を製作した。末梢血の細胞組成に検体影響が認められなかったことから、検査は実施しなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与13、26及び52週に全動物を対象として、頸静脈あるいはその他静脈から採血し、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ（ALP）、アミノアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（gGT）、クレアチンフォスホキナーゼ（CPK）、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カルシウム、塩素、カリウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、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日産化学工業株式会社にある。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		10	100	300	1000	10	100	300	1000
AST	52週			151 ↑					
ビリルビン	52週					150 ↑			
総コレステロール	26週					138 ↑	121 ↑	130 ↑	113 ↑
ナトリウム	52週				101 ↑				
塩素	13週				103 ↑				103 ↑
	26週				103 ↑				
総蛋白	投与前				(96) [53]				
	13週				89 ↓ [50]				(92)
	26週				91 ↓ [53]				(100)
アルブミン	投与前			[30]	[30]				[30]
	13週			91 ↓ [29]	91 ↓ [29]				88 ↓ [28]
A/G比	投与前							(88+) [1.16]	(96) [1.27]
	13週							85 ↓ [1.27]	85 ↓ [1.27]
	26週							86 ↓ [1.25]	84 ↓ [1.22]

Dunnett, Williams; Steel, Shirley検定      ↑ ↓: p<0.05, ↑ ↓: p<0.01

Student-t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。

( )内数値は比較のために算出。 [ ]内の数値は実際の値(g/L)あるいは比

52週時点において、検体投与に関連した変化は認められなかった。

総蛋白の有意な低下が1000mg/kg/日群雄(13及び26週)で、またアルブミンの有意な低下が300及び1000mg/kg/日群雄(13週)で認められた。これは、全体的な分画低下に起因するもので、アルブミンが低下したにもかかわらず、A/G比に影響は認められなかった。投与26週の総蛋白濃度は、投与前の測定値と同等であった。1000mg/kg/日群雌においても、投与13週に総蛋白のわずかな低下(有意ではない)及びアルブミンの有意な低下が認められた。雌においてもA/G比が投与前の値と同等であったことから、アルブミン及びグロブリンが全体的に減少したと考えられた。

その他、種々の項目で変化が認められたが、それらの変化は軽微であり、投与前と同様の傾向を示すか、用量、雌雄あるいは検査間で一貫性が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

尿検査 ; 投与開始前、投与13、26及び52週に全動物を対象に、絶食絶水条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウビリノーゲン、潜血、沈渣の鏡検

対照群と比較して、明らかな変化が認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		10	100	300	1000	10	100	300	1000
尿量	13週					194 ↑	186 ↑	225 ↑	156 ↑
蛋白	26週			47 ↓	39 ↓				

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley検定      ↑ ↓ : p < 0.05,    ⇕ ⇓ : p < 0.01

検体投与による影響は認められなかった。

尿蛋白の有意な低下が26週に300及び1000mg/kg/日群雄で、尿量の有意な増加が13週に全投与群雌で認められた。しかしながら、用量、雌雄あるいは検査間で一貫性が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。

臓器重量 ; 投与52週に全生存動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、最終体重を用いた補正重量も算出した。

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

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	10	100	300	1000	10	100	300	1000
最終体重	90	90	86	85	86 ↓	81 ↓	88 ↓	86 ↓
副腎*		123 ↑	131 ↑	131 ↑				
前立腺				(72)	—	—	—	—
脾臓	69 ↓	54 ⇓	58 ⇓	61 ⇓	(57)	(57)	(60)	(59)

Dunnett, Williams ; Steel, Shirley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。

( )内数値は比較のために算出。

\* : 最終体重で補正した値

— : 測定なし

前述の通り、対照群の体重増加量が予想を上回って大きかったため、各投与群の最終体重は対照群と比較して低値となり、雌で有意であった。

100、300及び1000mg/kg/日群雄で、副腎の実重量に変化は認められなかったが、補正重量が有意に増加した。この変化は、300及び1000mg/kg/日群では病理組織学的検査で認められた皮質細胞肥大と関連していた。しかしながら100mg/kg/日群では同様の病理組織学的変化が認められず、副腎重量増加には毒性学的意義はないと考えられた。その他の変化は、検体投与による影響とは考えられなかった。全投与群雌雄で脾臓重量の有意な低下(雌では有意ではない)が認められたが、用量に応じた変動パターンを示さなかった。また、1000mg/kg/日群雄で前立腺重量の低下(有意ではない)が認められたが、これは最も小型の動物の重量が低値であったことに起因していた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、詳細な検査を実施した。

肉眼的病理検査で認められた変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄					雌				
		0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
食道	退色				1	2					
胸腺	小型化		1	2	1	3		1	2	1	

表中の数字は発現動物数を示す。空欄は「0」を示す。

認められた変化はいずれもビーグル犬に通常認められる種類のものであり、検体投与による影響とは考えられなかった。

300及び1000mg/kg/日群雄で食道の退色が認められたが、関連する病理組織学的変化は認められなかった。投与群で胸腺の小型化が認められ、病理組織学的検査で認められた退縮/萎縮の程度の差と関連していた。

病理組織学的検査；全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。なお、肉眼的病変部についても検査した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、下顎リハ節、腸間膜リハ節、乳腺、骨髄、鼻部、食道、卵巣、膵臓、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、膈

検体による変化が肝臓、副腎、胸腺及び脾臓で認められた。これら臓器における主な所見を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)			雄					雌				
			0	10	100	300	1000	0	10	100	300	1000
検査動物数			4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓	小葉中心性 肝細胞肥大	軽微					2					
			副腎	皮質細胞肥大	軽微			2	3			
胸腺	退縮/萎縮	軽微	1			2	1	1		2	2	1
		軽度	3	1	2	2	1	2	2	2	2	3
		中等度		1	1	1	2			1	1	
		やや強度					1					
		合計	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
脾臓	赤脾髄細胞 密度低下 -びまん性	軽微				1				1	1	1
		軽度		1	1					1	1	1
		中等度		1	1	1	1			1	1	
		やや強度					1		1			
		合計		2	2	2	2		1	3	3	2

表中の数字は発現動物数を示す。空欄は「0」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日産化学工業株式会社にある。

毒性学的意義のある変化として、肝臓に細胞質凝集を伴う軽微な小葉中心性肝細胞肥大が1000mg/kg/日群雄の2匹で認められたが、雌では認められなかった。副腎で軽微な皮質細胞肥大が300及び1000mg/kg/日群雄で、胸腺で退縮/萎縮の程度の増強が100、300及び1000mg/kg/日群雌雄で、さらに脾臓でびまん性の赤脾髄細胞密度低下が全投与群雌雄で認められた。副腎、胸腺及び脾臓で認められた所見に用量相関性は認められず、ストレスに対する生理的学的応答あるいは加齢性変化を示すものと考えられた。10及び100mg/kg/日群では他の検査項目で投与に関連した変化が認められず、これらの群で認められた変化に毒性学的意義はないと考えられた。

以上、本剤のイを用いた1年間反復経口投与毒性試験における影響として、1000mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量低下及び総蛋白の低下が認められ、さらに雄では副腎重量の増加、肝臓に細胞質凝集を伴う軽微な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。300mg/kg/日群では雄で副腎重量の増加、雌で摂餌量の低下が認められた。

10及び100mg/kg/日群では、検体投与に起因した毒性影響は認められなかった。

従って、無毒性量は雌雄ともに100mg/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日産化学工業株式会社にある。

② マウスを用いた発がん性試験

(資料No. 原体-14)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %  
供試動物 : ICRマウス、開始時39-43日齢、開始時体重範囲 雄26.4-40.3g 雌20.6-31.0g、  
1群雌雄各50匹  
投与期間 : 78週間(2002年10月15日-2004年4月23日)  
投与方法 : 検体を0、100、800、4000及び8000ppmの濃度で飼料に混入し、78週間にわたって自由  
摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。  
中間屠殺群は設けなかった。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも1日2回観察した。また、週1回詳細な状態観察を行った。  
試験終了時の生存率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	100	800	4000	8000
生存率 (%)	雄	60	68	68	70	84*
	雌	68	74	64	78	68

$\chi^2$ 検定 \* : p<0.05

外見及び行動は投与の影響を受けなかったと考えられた。検体投与による死亡率増加は認められず、8000ppm群雄では死亡率はわずかに低値であった。

触知可能な腫脹の発現頻度、発現時期を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
発現動物数	10	6	8	8	6	2	2	5	3	9
総腫脹数	12	9	11	9	8	4	2	5	7	13
平均発現時間(週)	55	47	61	57	65	68	55	57	34	36

触知可能な腫脹の発現頻度に投与の影響はなかった。発現頻度は8000ppm群雌で軽度  
に高値を示し発現時期も対照群よりわずかに早かったが、病理組織学的検査でこれら  
動物に腫瘍数の増加が認められなかったことから、偶発的变化と考えられた。

体重変化 ; 投与開始時、投与14週までは毎週、それ以降は4週間に1回、全生存動物について測定  
した。

主要期間における累積体重増加量の、対照群を基準とした割合 (%) 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日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	800	4000	8000	100	800	4000	8000
0-14週	91	92	83↓	72↓	99	94	82↓	95
0-78週	91	86	77↓	63↓	119	97	96	87

Dunnett検定 ↓↑ :  $p < 0.05$  ↓⇓ :  $p < 0.01$

78週間の投与期間中、4000ppm群雄及び8000ppm群雌雄の体重増加量は対照群と比較して低値であった。期間全体での体重増加抑制は4000及び8000ppm群雄で各々23及び37%であり、投与量はこれらの動物で最大耐量を上回っていたと考えられた。

100及び800ppm群動物及び4000ppm群雌の体重増加量は投与の影響を受けなかった。

800ppm群雄の最終的な体重増加量は対照群と比較してわずかに低値であったが、統計学的有意差が認められず、またこの変化は最終測定時に一時的に認められた低値に起因するものあったことから、検体による明らかな影響とは考えられなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与14週までは毎週、それ以降は4週間に1回測定した。投与14週までの食餌効率も算出した。

主要期間における摂餌量及び累積摂餌量の、対照群を基準とした割合(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	800	4000	8000	100	800	4000	8000
1週	100	100	90	88	94	100	92	89
2週	100	102	100	102	100	106	106	100
3週	95	103	100	100	95	97	92	97
4週	100	102	100	100	94	100	103	103
1-4週	99	102	98	98	96	101	98	97
1-78週	98	105	100	102	97	100	100	100

摂餌量は、投与1週に4000及び8000ppm群雌雄で軽度に低値であった。その後の摂餌量は対照群と差がなく、全体的な摂餌量は投与の影響を受けなかった。

食餌効率の対照群を基準とした割合(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	800	4000	8000	100	800	4000	8000
1-3週	104	98	90	76	115	125	76	96
1-14週	88	88	85	73	100	94	81	94

食餌効率は、投与開始後の最初の3週間に8000ppm群雄で低値であった。これら動物の全体的な食餌効率は、投与14週まで低値であった。100、800、4000ppm群雌雄及び8000ppm群雌の食餌効率は影響を受けなかった。

検体摂取量；体重、摂餌量及び投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量を算出した。

結果を次表に示す。

投与量 (ppm)		100	800	4000	8000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	11.6	97.8	494	1035
	雌	13.5	121	594	1255

血液学的検査；投与52/53及び78週の全生存動物を対象に、尾静脈より採血し、血液塗抹標本を

作製した。検査は対照群及び最高用量群の全動物で、以下の項目について行った。

白血球百分率、血球形態

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄	
		0	8000
リンパ球 (%)	52/53週	54.9	60.3 ↑
	79週	(49.7)	(50.7)
好酸球 (%)	52/53週	2.4	1.2 ♀
	79週	3.5	1.8 ♀
単球 (%)	52/53週	3.5	2.3 ↓
	79週	(0.7)	(0.3)

Dunnett, Williams検定 ↓ ↑ : p < 0.05, ♀♂ : p < 0.01

( )内数値は比較のために算出。

血液塗沫検査では、毒性学的意義のある変化は認められなかった。

8000ppm群雄では、好酸球の比率はいずれの時期においても軽度に低値であったが、リンパ球及び単球の比率は投与52/53週の検査においてのみ、それぞれ軽度に高値あるいは低値であった。これらの差はわずかで、毒性学的意義はないと考えられた。

臓器重量；投与78週後に全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、子宮(頸部を含む)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		100	800	4000	8000	100	800	4000	8000
最終体重		97	94	90 ♀	84 ♀	108	97	100	94
脳	実					98	98	98	97 ↓
	相対	106	108	113 ♀	122 ♀				
心臓	実								
	相対	104	103	108 ↑	113 ♀	93	105	101	112 ↑
肝臓	実	95	111	120 ↑	113	109	104	110	122 ♀
	相対	98	118 ↑	133 ♀	134 ♀	102	107	111 ↑	131 ♀
腎臓	実	99	99	89 ♀	85 ♀	101	92 ↓	98	97
	相対								
精巣	実								
	相対	103	105	113	114 ↑				
精巣上体	実								
	相対	110 ↑	110 ↑	113 ♀	129 ♀				

Dunnett, Behrens-Fisher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。

78週間の投与後、最終体重は4000及び8000ppm群の雄で有意に低値であり、8000ppm群雌でも僅かに低値であった。

800ppm群雄及び4000及び8000ppm群雌雄では、肝臓の実あるいは相対重量が対照群より高値であり、検体影響と考えられた。

その他の臓器(脳、心臓、腎臓、精巣、精巣上体)における重量変化は、全て体重変化に関連する二次的変化と考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象として実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

肝臓腫瘍の発現頻度が、800、4000、8000ppm群雄で増加した。

また、盲腸では血管暗調化の発現頻度が、800ppm群の雌及び4000及び8000ppm群の雌雄で増加した。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓-腫瘍	11	11	16	24↑	19	1	3	2	0	2
盲腸-血管暗調化	10	8	14	26⇕	27⇕	1	4	12⇕	25⇕	25⇕

Fisher直接確率法 ↓↑ : p<0.05 ⇕⇕ : p<0.01

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下に記載した臓器の病理標本を作製した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（子宮頸部を含む）、膺、病変部

検査は、対照群及び最高用量群の全動物並びに死亡動物では、全臓器について実施した。他の群の計画屠殺動物では、腎臓、肝臓、肺、盲腸、副腎（雄のみ）及び肉眼的病変部について実施した。

#### [非腫瘍性病変]

本試験で認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

検体投与に関連すると考えられる変化が副腎、盲腸、腎臓及び肝臓で認められた。

副腎では、ストリ関連性の変化であると考えられる皮質細胞肥大が、800、4000、8000ppm群雄で軽度に増加した。

盲腸では、粘膜及び粘膜下織並びに細静脈壁の細胞内色素沈着が、800、4000、8000ppm群雌雄で認められた。この色素については、ヘジゲリン、リポフスチン、胆汁色素等が疑われ特殊染色を試みたが同定できなかった。沈着の外観から胆汁色素の可能性が高いが、盲腸に対する有害な影響ではないと考えられた。

腎臓では、4000及び8000ppm群雌で皮質尿細管の好塩基性化が増加したほか、800、4000、8000ppm群雌及び8000ppm群雄で血管周囲性リンパ球集簇が軽度に増加した。これらの変化は検体及び（または）その代謝物の長期排泄に起因するもので、毒性学的意義はないと考えられた。

肝臓では、巣状肝細胞壊死が8000ppm群雄で増加した。本所見はこれら動物で肉眼的に認められた肝腫瘍と相関しており、恐らく肝臓重量増加の一因と考えられた。

上記以外の変化は、この週齢のICRマウスで通常認められる変化及び程度であり、毒性学的意義はないと考えられた。

#### [腫瘍性病変]

本試験で認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

検体投与に関連すると考えられる腫瘍所見は、800、4000、8000ppm群雄における肝細胞腺腫の発生頻度増加のみであった（次表）。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄				
		0	100	800	4000	8000
検査動物数		50	50	50	50	50
肝細胞腺腫	78週	7	11	12	20 <sup>♂</sup>	17
	死亡	1	1	5 <sup>↑</sup>	3	1
	全動物	8	12	17 <sup>↑</sup>	23 <sup>♂</sup>	18 <sup>♂</sup>
	腫瘍数/匹	0.22	0.34	0.50	0.80	0.60

Fisher直接確率法 ↓↑: p<0.05 ♀♂: p<0.01

腫瘍発生動物数の増加と同時に、動物1匹当たりの平均腫瘍数も増加した。肝細胞癌は認められなかった。

100ppm群雄の肝細胞腺腫の発生率も対照群と比較して高く、その発生率は対照群の16%に対し24%であったが、これは試験施設のこの週齢のICRマスの背景データ(13試験、計673匹; 平均発生率17.1%、範囲7.8-30.8%) 範囲内であったことから、検体による影響とは考えなかった。

マスの肝臓は、代謝活性亢進や細胞のターンオーバー亢進により、腫瘍が特に発生しやすい。肝臓重量増加が代謝活性亢進を示唆しているのに対し、巣状壊死は細胞のターンオーバー亢進を示唆していると考えられる。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	27	33	42	42	33	19	28	17	18	17
	悪性	17	13	10	13	10	16	13	15	8	10
腫瘍総数		44	46	52	55	43	35	41	32	26	27
腫瘍動物数	良性	21 (42)	25 (50)	28 (56)	30 (60)	27 (54)	16 (32)	23 (46)	16 (32)	16 (32)	13 (26)
	悪性	16 (32)	13 (26)	10 (20)	11 (22)	10 (20)	15 (30)	12 (24)	13 (26)	8 (16)	10 (20)
腫瘍動物総数		32 (64)	32 (64)	34 (68)	35 (70)	32 (64)	30 (60)	34 (68)	34 (68)	21 (42)	19 (38)

( )内の数値は検査動物総数に対する、腫瘍発生動物数の比率(%)を示す。

Fisher直接確率法、Wilcoxonの順位和検定

以上、本剤を8000ppmまでの用量でICRマウスに78週間混餌投与した結果、4000ppm以上の群で体重及び摂餌量等への非特異的毒性が認められ、800ppm群でもその他の毒性が認められた。4000及び8000ppm群雄における体重増加抑制は各々23及び37%であり、これらの用量は最大耐量を超えていたことが示唆された。標的臓器は肝臓、副腎、腎臓及び盲腸であった。

800ppm以上の群の雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたが、これは生体異物を長期間投与されたマウスによく認められる変化で、肝細胞活性が亢進したことに起因していると考えられた。

100ppm群では投与に関連した変化が認められなかったことから、この濃度を本試験における無毒性量と判断した(雄11.6mg/kg/日、雌13.5mg/kg/日)。

表1-1 非腫瘍性病変（死亡）

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
副腎	検査動物数	20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
	紡錘状細胞巣状過形成	6	9	8	10↑	1	12	11	15	7	12
	皮質細胞肥大	3	0	1	1	1	0	0	0	0	0
	皮質巣状過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
盲腸	検査動物数	19	16	15	15	8	16	13	18	11	16
	粘膜色素沈着細胞	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0
	粘膜下織色素沈着細胞	0	0	0	3	3↑	0	0	0	2	2
	粘膜下織細静脈壁色素沈着	0	0	1	4↑	3↑	0	0	0	1	1
胆嚢	検査動物数	13	13	12	14	7	13	13	17	10	15
	管腔拡張	4	0	0	2	0	2	1	5	1	3
	上皮過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
腎臓	検査動物数	20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
	皮質尿細管好塩基性化	1	2	3	2	1	0	1	1	1	0
	血管周囲性リンパ球様細胞集簇	3	3	4	5	2	7	6	7	3	8
	腎盂周囲性リンパ球様細胞集簇	3	2	0	0	0	0	0	1	1	4
	皮質嚢胞	0	1	2	3	1	2	1	2	0	2
	ボウマン腔拡張	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0
肝臓	検査動物数	20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
	好塩基性変異細胞巣	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
	明細胞性変異細胞巣	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞空胞化	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0
	小葉中間性肝細胞空胞化	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	巣状肝細胞壊死	1	0	0	1	1	2	3	2	1	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	1	2	4↑	0	0	0	0	0	0
	血管周囲性リンパ球浸潤	0	0	1	1	1	2	0	1	1	2
	限局性炎症	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0
精嚢	検査動物数	20	16	16	15	8	—	—	—	—	—
	拡張	2	2	7↑	1	0	—	—	—	—	—
胸腺	検査動物数	19	15	15	14	7	16	12	18	9	14
	リンパ球様細胞増生	2	1	1	1	0	2	5	1	2	2
	退縮/萎縮	2	0	2	2	2	4	0	3	1	1

Fisher直接確率法    ↑ ↓ : p < 0.05    ⇕ : p < 0.01

表1-2 非腫瘍性病変（最終屠殺）

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		30	34	34	35	42	34	37	32	39	34
副腎	検査動物数	30	34	34	35	41	34	0	0	1	34
	紡錘状細胞巣状過形成	17	13	17	13	24	27	0	0	1	33
	皮質細胞肥大	8	10	13	13	15	1	0	0	0	0
	皮質巣状過形成	1	2	3	5	1	1	0	0	0	0
脳	検査動物数	30	0	0	0	42	34	0	0	0	34
	鈣質沈着	8	0	0	0	3↓	2	0	0	0	3
盲腸	検査動物数	30	34	34	35	42	34	37	32	39	34
	粘膜色素沈着細胞	0	0	1	2	0	0	0	2	8↑	3
	粘膜下織色素沈着細胞	0	0	2	3	4	0	0	1	12↑	11↑
	粘膜下織細静脈壁色素沈着	0	0	2	6↑	8↑	0	0	2	10↑	11↑
胆嚢	検査動物数	30	2	0	0	42	33	1	3	0	34
	管腔拡張	0	0	0	0	0	1	1	3	0	1
	上皮過形成	5	1	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	30	34	34	35	42	34	37	32	39	34
	皮質尿管好塩基性化	19	18	23	21	23	7	6	7	16	16↑
	血管周囲性リンパ球様細胞集簇	17	17	14	16	28	12	16	23↑	22	19
	腎盂周囲性リンパ球様細胞集簇	13	13	6↓	9	12	11	12	13	14	8
	皮質嚢胞	8	17	15	8	9	1	4	3	0	5
	ボウマン腔拡張	2	1	6	1	2	1	4	5	4	4
肝臓	検査動物数	30	34	34	35	42	34	37	32	39	34
	好酸性変異細胞巣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	好塩基性変異細胞巣	1	1	3	4	3	1	0	0	2	0
	明細胞性変異細胞巣	3	3	0	3	3	0	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞空胞化	6	7	2	4	1↓	2	1	0	0	1
	小葉中間性肝細胞空胞化	0	1	2	2	0	5	8	4	4	1
	巣状肝細胞壊死	2	0	2	7	11	3	2	1	3	1
	小葉中心性肝細胞肥大	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管周囲性リンパ球浸潤	3	12↑	6	7	9	7	10	7	15	11
	限局性炎症	7	4	5	4	5	5	7	4	1	5
	有糸分裂著明増加	2	0	1	1	1	0	0	1	0	0
	倍数体著明増加	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0
	胆管過形成	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
膵臓	検査動物数	30	1	0	2	42	33	1	0	0	34
	島明瞭化	7	0	0	0	2↓	0	0	0	0	0

Fisher直接確率法

↑ ↓ : 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日産化学工業株式会社にある。

表1-2 非腫瘍性病変（最終屠殺）—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		30	34	34	35	42	34	37	32	39	34
唾液腺	検査動物数	30	0	0	0	42	34	0	0	0	34
	リンパ球様細胞集簇	21	0	0	0	18↓	13	0	0	0	7
胃	検査動物数	30	8	3	4	42	34	0	2	0	34
	腺拡張	21	5	3	2	13◇	9	0	2	0	2↓
胸腺	検査動物数	29	3	1	2	42	34	12	10	9	32
	リンパ球様細胞増生	3	2	1	2	0	9	11	8	7	8
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	34	37	32	38	34
	子宮内膜嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	25	33	30↑	33	22
	子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	4	0↓	0	0	0

Fisher直接確率法    ↑↓ : p < 0.05    ◇◇ : p < 0.01

表1-3 非腫瘍性病変（全動物）

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎	検査動物数	50	50	50	50	49	50	13	18	12	50
	紡錘状細胞巣状過形成	23	22	25	23	25	39	11	15	8	45
	皮質細胞肥大	11	10	14	14	16	1	0	0	0	0
	皮質巣状過形成	2	2	3	5	1	1	0	0	0	0
脳	検査動物数	50	16	16	15	50	50	13	18	11	50
	鈣質沈着	8	1	0	0	3	2	0	0	0	4
盲腸	検査動物数	49	50	49	50	50	50	50	50	50	50
	粘膜色素沈着細胞	0	0	2	3	2	0	0	2	8	3
	粘膜下織色素沈着細胞	0	0	2	6	7	0	0	1	14	13
	粘膜下織静脈壁色素沈着	0	0	3	10	11	0	0	2	11	12
胆嚢	検査動物数	43	15	12	14	49	46	14	20	10	49
	管腔拡張	4	0	0	2	0	3	2	8	1	4
	上皮過形成	5	1	0	0	1	1	0	0	0	1
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	皮質尿管好塩基性化	20	20	26	23	24	7	7	8	17	16
	血管周囲性リンパ球様細胞集簇	20	20	18	21	30	19	22	30	25	27
	腎盂周囲性リンパ球様細胞集簇	16	15	6	9	12	11	12	14	15	12
	皮質嚢胞	8	18	17	11	10	3	5	5	0	7
	ボウマン腔拡張	2	2	7	2	2	1	4	6	4	4
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	好酸性変異細胞巣	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	好塩基性変異細胞巣	1	2	4	5	3	1	0	0	2	1
	明細胞性変異細胞巣	3	4	1	4	3	0	0	0	0	0
	小葉中心性肝細胞空胞化	7	8	3	5	2	3	1	0	0	1
	小葉中間性肝細胞空胞化	0	1	2	3	0	5	8	4	5	1
	巣状肝細胞壊死	3	0	2	8	12	5	5	3	4	1
	小葉中心性肝細胞肥大	2	1	2	4	0	0	0	0	0	0
	血管周囲性リンパ球浸潤	3	12	7	8	10	9	10	8	16	13
	限局性炎症	7	4	6	5	5	5	7	5	2	5
	有糸分裂著明増加	2	0	1	1	1	0	0	1	0	0
	倍数体著明増加	2	0	2	2	2	0	0	0	0	0
	胆管過形成	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
膵臓	検査動物数	50	17	16	17	50	49	14	18	11	50
	島明瞭化	7	0	3	1	2	0	0	0	0	0

Fisher直接確率法    ↑ ↓ : 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日産化学工業株式会社にある。

表1-3 非腫瘍性病変（全動物）—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
唾液腺	検査動物数	50	16	16	15	50	50	13	18	11	50
	リンパ球様細胞集簇	27	5	2	4	20	17	2	4	3	13
精囊	検査動物数	50	16	16	17	50	—	—	—	—	—
	拡張	4	2	7	3	1	—	—	—	—	—
胃	検査動物数	50	24	19	19	50	50	13	20	11	50
	腺拡張	27	9	8	3	18	13	1	7	1	6
胸腺	検査動物数	48	18	16	16	49	50	24	28	18	46
	リンパ球様細胞増生	5	3	2	3	0↓	11	16	9	9	10
	退縮/萎縮	2	0	2	2	2	4	0	3	1	1
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	50	50	50	49	50
	子宮内膜嚢胞状過形成	—	—	—	—	—	31	38	39	38	34
	子宮内膜過形成	—	—	—	—	—	4	0	0	0	0

Fisher直接確率法    ↑↓ : 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日産化学工業株式会社にある。

表2-1 腫瘍性病変（死亡）

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
副腎	検査動物数	20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
	B 皮質腺腫	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	20	16	16	15	8	16	13	17	11	16
	B 腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓	検査動物数	20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
	M 肝細胞癌	0	1	1	2	1	0	0	0	0	0
	M 血管肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 肝細胞腺腫	1	1	5↑	3	1	0	0	0	0	0
B 血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
肺及び 気管支	検査動物数	20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
	M 細気管支肺胞腺癌	4	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	B 細気管支肺胞腺腫	2	2	5	4	0	1	2	2	1	0
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	—	16	13	18	10	16
	B 黄体腫	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
膵臓	検査動物数	20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
	B 膵島細胞腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
脾臓	検査動物数	20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	16	13	18	11	16
	B 平滑筋腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	B 子宮内膜 <sup>ホ</sup> リーフ	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	16	13	18	11	16
	B 子宮内膜 <sup>ホ</sup> リーフ	—	—	—	—	—	1	1	2	1	0
	B 平滑筋腫	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	B 血管腫	—	—	—	—	—	0	0	2	0	0
腹腔	検査動物数	2	0	0	1	2	2	1	0	0	2
	B 血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	1	1	0	3	1	3	1	3	1	2
	M 平滑筋肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
骨	検査動物数	2	0	0	2	0	1	2	2	2	0
	M 骨肉腫	0	0	0	2	0	0	1	0	1	0
	B 骨腫	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
造血器	検査動物数	20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
	M 悪性リンパ <sup>ホ</sup> 腫	5	5	3	2	3	6	4	9	3	3
	M 組織球性肉腫	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0

Peto検定 ↓↑ : p< 0.05 ↓⇕ : p< 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2-1 腫瘍性病変（死亡）—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		20	16	16	15	8	16	13	18	11	16
ハタゲ腺	検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
	B 腺腫	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺 リンパ節	検査動物数	5	6	0	2	2	5	4	3	4	5
	B 血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	0	2	1
	M 乳腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1
陰茎/ 包皮	検査動物数	2	2	1	1	0	—	—	—	—	—
	B 線維性組織球腫	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
皮膚/ 皮下組織	検査動物数	5	6	6	6	4	5	3	10	6	4
	M 線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	M 平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	M 基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	B 線維腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	B 脂肪腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	B 角化棘細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B マイーム腺腫瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Peto検定 ↓↑ : p< 0.05 ⇕ : p< 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表2-2 腫瘍性病変（最終屠殺）

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		30	34	34	35	42	34	37	32	39	34
副腎	検査動物数	30	34	34	35	41	34	0	0	1	34
	B 皮質腺腫	3	0	2	2	3	0	0	0	0	0
	B 皮質腺腫、紡錘状	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 褐色細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脳	検査動物数	30	0	0	0	42	34	0	0	0	34
	M ショウ細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
結腸	検査動物数	30	1	1	0	42	34	0	0	0	34
	M 腺癌	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
回腸	検査動物数	30	0	1	1	42	34	0	0	0	34
	M 腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	30	34	34	35	42	34	37	32	39	34
	B 腺管状腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	30	34	34	35	42	34	37	32	39	34
	M 肝細胞癌	2	2	3	2	1	0	0	0	0	0
	B 肝細胞腺腫	7	11	12	20 <sup>↑</sup>	17	1	0	0	2	0
	B 血管腫	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜 リンパ節	検査動物数	29	9	6	9	42	34	8	4	8	34
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肺及び 気管支	検査動物数	30	34	34	35	42	34	37	32	39	34
	M 細気管支肺胞腺癌	2	3	1	0	0	1	2	1	0	0
	B 細気管支肺胞腺腫	8	8	12	7	9	7	11	3	6	8
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	—	34	35	30	37	34
	B 黄体腫	—	—	—	—	—	1	3	0	0	0
下垂体	検査動物数	30	0	0	1	40	34	0	0	1	34
	B 前葉腺腫	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	30	5	7	6	42	34	11	8	12	34
	B 血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
胃	検査動物数	30	8	3	4	42	34	0	2	0	34
	B 扁平上皮乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
精巣	検査動物数	30	6	11	7	42	—	—	—	—	—
	B 間細胞 (ライディット) 腺腫	0	0	1	1	0	—	—	—	—	—
	B 精上皮腫	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
甲状腺	検査動物数	30	0	0	0	41	34	0	2	0	34
	B 濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
	B C細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Peto検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ♀♂ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2-2 腫瘍性病変（最終屠殺）—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		30	34	34	35	42	34	37	32	39	34
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	34	2	1	2	33
	M 平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	34	37	32	38	34
	B 子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	—	3	5	1	0	1
	B 子宮内膜腺腫	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	B 平滑筋腫	—	—	—	—	—	2	1	1	4	0
	B 血管腫	—	—	—	—	—	0	1	0	1	0
脂肪組織	検査動物数	1	1	2	1	2	2	3	1	0	1
	B 脂肪腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨	検査動物数	3	1	4	6	5	1	2	0	2	1
	B 骨腫	1	0	1	0	0	0	1	0	0	1
凝固腺	検査動物数	2	0	2	1	0	—	—	—	—	—
	B 腺腫	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
造血器	検査動物数	30	34	34	35	42	34	37	32	39	34
	M 悪性リンパ腫	1	1	1	2	3	3	5	1	3	3
	M 組織球性肉腫	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0
ハタゲ腺	検査動物数	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0
	B 腺腫	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0
乳腺	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	M 乳腺癌	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚/ 皮下組織	検査動物数	6	5	7	8	6	1	5	1	1	3
	M 平滑筋肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 線維腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Peto検定 ↓↑ : p< 0.05 ↓⇓ : p< 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表2-3 腫瘍性病変（全動物）

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎	検査動物数	50	50	50	50	49	50	13	18	12	50
	B 皮質腺腫	3	2	2	2	3	0	0	0	0	0
	B 皮質腺腫、紡錘状	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 褐色細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脳	検査動物数	50	16	16	15	50	50	13	18	11	50
	M ショウ細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
結腸	検査動物数	50	17	17	15	50	50	13	17	11	50
	M 腺癌	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
回腸	検査動物数	50	16	16	16	50	50	13	17	11	50
	M 腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	50	16	17	15	50	50	13	17	12	50
	B 腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	B 腺管状腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	M 肝細胞癌	2	3	4	4	2	0	0	0	0	0
	M 血管肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 肝細胞腺腫	8	12	17↑	23⇕	18↑	1	0	0	2	0
	B 血管腫	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	49	25	21	24	50	50	20	22	19	50
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
肺及び気管支	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	M 細気管支肺胞腺癌	6	3	1	1	0	2	2	1	0	0
	B 細気管支肺胞腺腫	10	10	17	11	9	8	13	5	7	8
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	—	50	48	48	47	50
	B 黄体腫	—	—	—	—	—	1	3	1	0	0
膵臓	検査動物数	50	17	16	17	50	49	14	18	11	50
	B 膵島細胞腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
下垂体	検査動物数	50	16	16	16	48	50	13	18	12	49
	B 前葉腺腫	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
脾臓	検査動物数	50	21	23	21	50	50	24	26	23	50
	B 血管腫	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
胃	検査動物数	50	24	19	19	50	50	13	20	11	50
	B 扁平上皮乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Peto検定 ↓↑ : p<0.05 ⇕ : p<0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表2-3 腫瘍性病変（全動物）—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
精巣	検査動物数	50	22	27	22	50	—	—	—	—	—
	B 間細胞(ライディッ)腺腫	0	0	1	1	0	—	—	—	—	—
	B 精上皮腫	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
甲状腺	検査動物数	50	16	16	15	49	50	13	20	11	50
	B 濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
	B C細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	—	50	15	19	13	49
	M 平滑筋肉腫	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	B 平滑筋腫	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0
	B 子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
子宮	検査動物数	—	—	—	—	—	50	50	50	49	50
	B 子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	—	4	6	3	1	1
	B 子宮内膜腺腫	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
	B 平滑筋腫	—	—	—	—	—	2	1	1	4	1
	B 血管腫	—	—	—	—	—	0	1	2	1	0
腹腔	検査動物数	2	0	0	1	2	2	1	0	1	3
	B 血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	2	2	2	4	3	5	4	4	1	3
	M 平滑筋肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	B 脂肪腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
骨	検査動物数	5	1	4	8	5	2	4	2	4	1
	M 骨肉腫	0	0	0	2	0	0	1	0	1	0
	B 骨腫	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1
凝固腺	検査動物数	2	0	4	1	0	—	—	—	—	—
	B 腺腫	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
造血器	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	M 悪性リンパ腫	6	6	4	4	6	9	9	10	6	6
	M 組織球性肉腫	2	0	0	1	0	2	1	1	0	0
ハタゲ腺	検査動物数	1	2	0	0	1	0	1	2	1	0
	B 腺腫	1	2	0	0	1	0	1	1	1	0
胸腺 リンパ節	検査動物数	7	8	1	2	4	14	12	8	9	9
	B 血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	0	0	1	0	0	2	0	0	2	1
	M 乳腺癌	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1

Peto検定 ↓↑ : p<0.05 ⇕ : p<0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2-3 腫瘍性病変（全動物）—続き—

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	800	4000	8000	0	100	800	4000	8000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
陰茎/ 包皮	検査動物数	3	5	2	1	3	—	—	—	—	—
	B 線維性組織球腫	0	1	0	0	0	—	—	—	—	—
皮膚/ 皮下組織	検査動物数	11	11	13	14	10	6	8	11	7	7
	M 線維肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	M 平滑筋肉腫	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
	M 基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	B 線維腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	B 脂肪腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	B 角化棘細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	B 血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	B マイボーム腺腫瘍	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Peto検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↓ ↑ ↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③ ラットを用いた1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料No. 原体-15)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %  
供試動物 : Han Wistarラット、開始時6-7週齢、開始時体重範囲 雄111-154g 雌105-133g、  
発がん性群 : 1群雌雄各50匹、慢性毒性群 : 1群雌雄各20匹  
投与期間 : 発がん性群 : 104週間 (2002年9月9日-2004年9月15日)  
慢性毒性群 : 52週間 (2002年9月9日-2003年9月11日)  
投与方法 : 検体を0、200 (慢性毒性群のみ)、2000、10000及び20000ppmの濃度で飼料に混入し、  
52あるいは104週間に亘って自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。  
投与量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 症状観察は毎日2回ケージサイドから行い、さらに毎週詳細な状態観察を実施した。

各投与期間満了時の生存率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	200	2000	10000	20000
52W生存率 (%)	雄	100	100	100	90	95
	雌	100	100	100	100	100
104W生存率 (%)	雄	74	-	84	84	78
	雌	68	-	72	54	36 $\downarrow$

$\chi^2$ 検定  $\downarrow$  :  $p < 0.01$

慢性毒性群では、10000及び20000ppm群で各々雄2及び1匹が死亡したが、いずれも検体影響とは考えられなかった。検体投与に関連した症状は認められなかった。

発がん群では、最後の13週に10000及び20000ppm群の雌で死亡が増加し、生存率の低下は20000ppm群で統計学的に有意であった。主たる症状として、消瘦、立毛、円背位、過剰咀嚼、歯牙退色がこれら10000及び20000ppm群の雌で認められた。その他、腹部の脱毛が10000及び20000ppm群の雄で認められ、特に投与開始直後には背部の脱毛が20000ppm群の雄で認められた。また、触知可能な腫脹は発がん性群の雌で減少した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

体重変化；投与開始時、投与16週までは毎週、それ以降は4週間に1回、全生存動物について測定した。

主要な時期における体重増加量の対照群を基準とした割合 (%) を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	200	2000	10000	20000	200	2000	10000	20000
慢性毒性群 (0-16週)	93	90↓	83⇩	74⇩	100	91	82⇩	80⇩
慢性毒性群 (0-52週)	94	91	84⇩	77⇩	100	88↓	70⇩	68⇩
発がん性群 (0-52週)	-	89⇩	82⇩	78⇩	-	89⇩	76⇩	73⇩
発がん性群 (52-104週)	-	93	83	73⇩	-	76⇩	12⇩	1⇩
発がん性群 (0-104週)	-	91⇩	83⇩	78⇩	-	84⇩	53⇩	47⇩

Dunnett, Behrens-Fisher検定 ↓↑ : p<0.05, ⇩⇩ : p<0.01

体重増加量は、2000ppm以上の投与群雌雄で統計学的に有意に減少した。特に52週以降、10000及び20000ppm群雌では著明な増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率；投与16週までは毎週、それ以降は4週間に1回測定した。16週までの食餌効率も算出した。

各期間における摂餌量の対照群を基準とした割合 (%) を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	200	2000	10000	20000	200	2000	10000	20000
慢性毒性群 (1-52週)	98	99	95	92	100	97	94	92
発がん性群 (1-104週)	-	97	95	94	-	94	92	91

摂餌量は、10000及び20000ppm群雌雄並びに2000ppm群の雌で減少した。

1-16週間の平均食餌効率 (%) を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	200	2000	10000	20000	0	200	2000	10000	20000
慢性毒性群	10.4	10.0	9.7	9.3	8.9	5.8	5.8	5.5	5.2	5.2
発がん性群	10.1	-	9.8	9.3	9.2	6.0	-	5.7	5.4	5.3

食餌効率は、10000及び20000ppm群で減少した。

検体摂取量；体重、摂餌量及び投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量 (mg/kg/日) を算出した。

投与量 (ppm)		200	2000	10000	20000
慢性毒性群 (1-52週)	雄	11.1	112	568	1160
	雌	14.3	147	753	1503
発がん性群 (1-104週)	雄	-	96.0	496	1008
	雌	-	129	697	1436

眼科学的検査；試験開始前及び52週に、対照群及び20000ppm群の全生存動物で実施した。

検体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日産化学工業株式会社にある。

血液学的検査（末梢血）；投与13、26及び52週に、慢性群各群の動物番号の大きい雌雄各10匹を対象に、給水下で一夜絶食後、眼窩洞から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、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）、白血球数、血液像（白血球百分率及び細胞形態）、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		200	2000	10000	20000	200	2000	10000	20000
ヘマトクリット	13週	96 ↓							
	52週								107 ↑
ヘモグロビン	13週	96 ↓	98 ↓	98 ↓	98 ↓				
	26週				96 ↓				
赤血球数	52週								105 ↑
MCH	52週		95 ↓	96 ↓	97 ↓				
MCHC	13週				98 ↓				99 ↓
	52週								96 ↓
MCV	52週		95 ↓	95 ↓	98 ↓				
白血球数	13週					81 ↓	66 ↓	69 ↓	63 ↓
	26週						71 ↓	78 ↓	
	52週						73 ↓	79 ↓	84 ↓
好中球数	26週								138 ↑
リンパ球数	13週					84 ↓	65 ↓	68 ↓	62 ↓
	26週				78 ↓	80 ↓	68 ↓	71 ↓	84 ↓
	52週						74 ↓	76 ↓	81 ↓
好酸球数	13週				67 ↓				58 ↓
	26週				70 ↓				
	52週						60 ↓	80 ↓	70 ↓
好塩基球数	13週							100 ↑	0 ↓
単球数	13週						71 ↓	65 ↓	65 ↓
非染性大型細胞数	13週					56 ↓	44 ↓	56 ↓	56 ↓
	26週						57 ↓	71 ↓	
血小板数	13週				116 ↑				
	26週								116 ↑
PT	26週		108 ↑	108 ↑	105 ↑				
APTT	26週								80 ↓
	52週							113B	120B

Dunnett, Williams検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↓ : p < 0.01

Steel, Shirley検定 A : p < 0.05 B : p < 0.01

表中の数値は変動の日安として対照群を100とした場合の値を表したもの。

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

リンパ球が2000ppm以上の群の雌で継続して低値を示し、200ppm群でも13及び26週に低値傾向を示した。しかし、この変化に用量相関性は認められず、個体値を検討した結果、対照群で背景データ(13週: 4.26 ± 1.65、26週: 4.43 ± 1.18、52週: 3.41 ± 1.02 10<sup>9</sup>/L個)を超える値を示す個体が存在していた(13週: 5.56-9.37、26週: 3.09-5.89、52週: 2.62-3.66 10<sup>9</sup>/L個)。雄で同様の変化が認められていないことから、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。白血球数の変動はリンパ球数の変動に連動して

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

いた。

その他の検査項目においても統計学的有意差が認められたが、その差は全体としてわずかで、用量関連性あるいは検査間での一貫性が認められなかったため、毒性学的意義がある変化とは考えられなかった。

血液学的検査（血液塗沫）；投与52、78及び104週に、発がん群の全生存動物の尾静脈より採血し、血液塗沫標本を作成した。以下の項目について対照群及び最高用量群の標本を検査した。

白血球百分率、細胞形態

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血液学的検査（骨髄塗沫）；全屠殺動物について大腿骨あるいは脛骨より骨髄塗沫標本を作製した。そのうち投与52及び104週の計画屠殺時に生存していた対照群及び最高用量群の動物の標本について骨髄の細胞数及び組成を検査した。

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

血液生化学的検査；投与26及び52週に、慢性群各群の動物番号の大きい雌雄各10匹を対象に、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（gGT）、クレアチンフォスホキナーゼ（CPK）、総ビリルビン、尿素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、A/G比

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		200	2000	10000	20000	200	2000	10000	20000
ALP	26週								74 ↓
	52週				78 ↓			61 ◯	54 ◯
ALT	26週						70 ◯	64 ◯	64 ◯
	52週					61 ◯	50 ◯	40 ◯	52 ◯
AST	52週							53B	51B
gGT	26週			↑	◯			100 ↑	200 ◯
	52週	[0.4]	[2] B	[3] B	[3] B				
総ビリルビン	26週	50 ↓	50 ↓	100 ↓	50 ↓	100 ↑	100 ↑	100 ↑	100 ↑
尿素	26週	117 ↑	122 ◯	127 ◯	124 ◯			120 ◯	114 ◯
	52週		121 ↑	119 ↑	130 ◯				
クレアチニン	26週	112 ◯	112 ◯	112 ◯	108 ◯		109 ↑	113 ◯	
	52週		108 ↑	106 ↑	104 ↑				
グルコース	26週				87 ↓				
総コレステロール	26週							82 ↓	82 ↓
トリグリセリド	26週	68 ◯	59 ◯	67 ◯	65 ◯			62 ↓	60 ↓
	52週		70 ↓	70 ↓	66 ↓				
ナトリウム	52週		99A	99B	99B				
カリウム	52週				93 ↓				112 ◯
塩素	26週	102 ◯	104 ◯	104 ◯	104 ◯			102 ↑	103 ◯
カルシウム	26週				98 ↓				
無機リン	26週					80 ◯	73 ◯	82 ◯	
	52週								116 ↑

Dunnett, Williams検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ◯ ◯ : p < 0.01

Steel, Shirley検定 A : p < 0.05 B : 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、但し対照群の値が0の場合は[ ]内に実測値を示した。

統計学的に有意なgGTの増加が、投与26週に10000及び20000ppm群雌雄で、また投与52週には2000ppm以上の群の雄で認められ、検体影響と考えられた。

尿素、クレアチニン、グルコース、コレステロール及びトリグリセリドに統計学的に有意な変動が認められたが、いずれの個体値も背景データの範囲内にあり、また用量関連性あるいは検査間での一貫性が認められなかったことから、検体影響とは考えられなかった。背景データを次表に示す。

項目	対象期間	性	動物数	Mean ± SD	90% 範囲
尿素 (mmol/L)	26	雄	80	6.00 ± 0.91	4.53 - 7.55
		雌	80	8.05 ± 1.51	5.69 - 11.67
	52	雄	50	5.18 ± 0.78	4.02 - 6.54
		雌	50	6.96 ± 1.30	4.90 - 9.33
クレアチニン (μmol/L)	26	雄	80	51 ± 4	45 - 58
	52	雄	50	51 ± 4	44 - 58
グルコース (mmol/L)	26	雄	80	7.39 ± 1.09	5.37 - 9.47
コレステロール (mmol/L)	26	雌	80	1.92 ± 0.47	1.32 - 2.92
トリグリセリド (mmol/L)	26	雄	40	1.18 ± 0.47	0.61 - 2.30
		雌	40	0.75 ± 0.38	0.30 - 1.70
	52	雄	10	1.51 ± 0.45	1.06 - 2.49

その他の検査項目においても統計学的有意差が認められたが、その差は全体としてわ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

ずかで、用量関連性あるいは検査間での一貫性が認められなかったため、毒性的意義がある変化とは考えられなかった。

尿検査 ; 投与12、25及び51週に、慢性群各群の動物番号の大きい雌雄各10匹を対象に、給水絶食条件下で一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、尿蛋白、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウビリゲン、血球色素、沈渣

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		200	2000	10000	20000	200	2000	10000	20000
尿量	12週				65 ↓				
	51週					66 ↓	72 ↓	53 ↓	81 ↓
pH	12週		106 ↑	105 ↑	108 ↑			110 ↑	112 ↑
	51週								107 ↑
尿蛋白	51週							254 ↑	362 ↑

Dunnnett, Williams検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↑ : p < 0.01

Steel, Shirley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。

投与に起因した変化として、pHの軽度上昇が、投与12週に2000ppm群雄及び10000及び20000ppm群雌雄で、また投与51週に20000ppm群雌で認められ、さらに尿蛋白の軽度増加が10000及び20000ppm群雌で認められた。

尿量については、投与12週に20000ppm群雄で低下し、投与51週に投与群雌で低下した。しかしながら軽度及び用量相関性のない変化であり、また実施機関の背景データ(平均4.02ml; 1.2-7.2ml)内の変動であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量 ; 投与52及び104週の計画屠殺動物を対象として、解剖後、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、

甲状腺(上皮小体を含む)、子宮(頸部を含む)

52週解剖時に対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		200	2000	10000	20000	200	2000	10000	20000
最終体重				88↓	84↓		91↓	83↓	81↓
脳	実				96↓				
	相対			112↑	115↑		108↑	119↑	120↑
副腎	実		86↓	88↓	80↓				
	相対							114↑	
精巣上体	実								
	相対			113↑	120↑				
心臓	実								92↓
	相対			110↑	112↑			114↑	113↑
腎臓	実							88↓	88↓
	相対		107↑	108↑	109↑			107↑	109↑
肝臓	実								
	相対		114↑	125↑	132↑		114↑	127↑	131↑
卵巣	実								
	相対							138↑	152↑
脾臓	実								
	相対			113↑	119↑				119↑
精巣	実								
	相対			120↑	125↑				
子宮	実					125↑			
	相対								

Dunnett, Behrens-Fisher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を。

検体影響と考えられる腎臓及び肝臓の相対重量の増加が、2000ppm以上の投与群で認められた。200ppm群で検体影響は認められなかった。

その他種々の器官で重量変化が認められたが、偶発的あるいは最終体重の変動を反映した二次的变化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

104週解剖時に対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		2000	10000	20000	2000	10000	20000
最終体重		95↓	87↓	83↓	89↓	66↓	61↓
脳	実	97↓	97↓			96↓	93↓
	相対		112↑	118↑	110↑	144↑	153↑
副腎	実	85↓	86↓	80↓	81↓	68↓	67↓
	相対						
精巣上体	実						
	相対		113↑	120↑			
心臓	実		93↓	90↓	93↓	87↓	79↓
	相対		108↑	108↑		131↑	131↑
腎臓	実		91↓	89↓	87↓	90↓	89↓
	相対					136↑	147↑
肝臓	実		117↑	122↑	92↓	117↑	117↑
	相対	116↑	135↑	146↑		115↑	194↑
卵巣	実						
	相対						
脾臓	実						
	相対		116↑	115↑			
精巣	実						
	相対		113↑	127↑			
甲状腺	実						72↓
	相対					120↑	
子宮	実					73↓	
	相対						

Dunnett, Behrens-Fisher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。

検体影響と考えられる腎臓相対重量の増加が10000及び20000ppm群雌で認められた。また、肝臓の実及び相対重量の増加が10000及び20000ppm群雌雄で認められ、2000ppm群雄では相対重量が増加した。

その他種々の器官で重量変化が認められたが、偶発的あるいは最終体重の変動を反映した二次的変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；全動物を対象として実施した。

慢性毒性群において対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	200	2000	10000	20000	0	200	2000	10000	20000
所見 \ 検査動物数		20	20	20	18	19	20	20	20	20	20
腎臓	暗調化	0	0	0	0	0	0	0	0	4	6↑
胆管	拡張	0	1	1	2	4↑	0	0	1	1	3
子宮	拡張	-	-	-	-	-	1	8↑	2	3	2

Fisher直接確率法 ↓↑: p<0.05

慢性毒性群においては、検体影響と考えられる変化として、腎臓の暗調化が10000及び20000ppm群雌で認められ、胆管拡張が20000ppm群雌雄で認められた。

200ppm群雌で有意に増加した子宮拡張は用量相関性がなく、偶発的変化と考えられた。その他、検体投与による影響を示唆する変化及び発生頻度の増加は認められなかった。

発がん群において対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄	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日産化学工業株式会社にある。

		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
所見 \ 検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
全身	消瘦	2	3	1	3	4	4	22↑	29↑
腎臓	退色	0	0	0	2	1	0	15↑	17↑
	顆粒状	0	0	0	2	0	1	17↑	26↑
肝臓	退色部	9	13	22↑	18	3	12↑	16↑	18↑
	暗調部	4	8	2	1	3	5	12↑	17↑
	小葉像明瞭化	2	2	0	3	1	2	3	12↑
	腫瘤	1	2	6	5	2	5	12↑	19↑
	腫大	0	0	0	0	0	2	15↑	18↑
	嚢胞	2	5	7	10↑	3	4	7	3
胃	陥凹部	2	0	1	1	3	2	16↑	20↑
	肥厚	3	2	2	3	2	2	18↑	23↑
十二指腸	拡張	0	0	0	1	0	1	6↑	10↑
	肥厚	0	0	0	1	0	0	14↑	19↑
腸間膜リンパ節	うっ血	3	3	9	8	2	1	12↑	20↑
鼠径リンパ節	腫瘤近傍	5	2	1	2	8	4	1↓	3
下垂体	腫瘤	16	6↓	8	5↓	29	20	26	15↓
乳腺	肥厚	1	0	0	0	39	23↓	17↓	16↓
	嚢胞	1	0	0	0	12	3↓	4	3↓
	腫瘤	2	1	3	0	17	12	5↓	5↓
子宮	非薄化	-	-	-	-	0	1	9↑	16↑
骨格筋	萎縮	0	0	1	1	0	0	5	9↑
涙腺	暗調化	0	0	0	0	1	3	2	10↑
尾	痂皮	6	3	3	0↓	2	3	3	0

Fisher直接確率法 ↓↑:  $p < 0.05$

発がん群においては、検体影響と考えられる変化が、消瘦が有意に認められた10000あるいは20000ppm群雌の、腎臓(増加:退色、顆粒状)、肝臓(増加:退色部、暗調部、小葉像明瞭化、腫瘤、腫大)、胃(増加:陥凹部、肥厚)、十二指腸(増加:拡張、肥厚)、腸間膜リンパ節(増加:うっ血)、下垂体(減少:腫瘤)、乳腺(減少:肥厚、嚢胞、腫瘤)、子宮(増加:非薄化)、骨格筋(増加:萎縮)及び涙腺(増加:暗調化)で認められた。また、肝臓退色部の増加並びに乳腺肥厚及び嚢胞の減少は2000ppm群雌においても認められた。

雄では、肝臓暗調部の増加が10000及び20000ppm群で、肝臓嚢胞の増加が20000ppm群で、下垂体の腫瘤減少が全投与群で認められた。

その他、検体投与による影響を示唆する変化及び発生頻度の増加は認められなかった。

病理組織学的検査; 全動物を対象として、以下に記載した臓器の病理標本を作製した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、腫瘤近傍リンパ節、乳腺、骨髄、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、気管、膀胱、子宮(子宮頸部を含む)、膣、病変部  
病理組織学的検査は、対照群及び最高用量群の全動物並びに死亡動物では、全臓器について実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

慢性毒性群の他の群の計画屠殺動物では、腎臓、肝臓、肺及びリンパ節（下顎及び腸間膜）について実施した。

発がん性群の他の群の計画屠殺動物では、腎臓、肝臓、肺、甲状腺及びリンパ節（下顎及び腸間膜）について実施した他、雄では精巣、雌では盲腸、十二指腸、眼球、上皮小体、胃、胸腺及び子宮についても実施した。

#### [慢性毒性群]

主要な組織学的病変を表1に示す。

検体投与による影響が、2000ppm以上の群の肝臓、腎臓及び腸間膜リンパ節で認められた。

肝胆管系では、2000、10000及び20000ppm群雄で胆管過形成の発現頻度及び程度が用量関連性に増加したが、10000及び20000ppm群雌では胆管過形成がわずかに増加した。20000ppm群雄では単純胆管嚢胞が1例、10000ppm群雌では多胞性胆管嚢胞が1例認められた。また、20000ppm群では、雄で門脈炎症が、雌雄で肝外胆管拡張が増加した。肝実質では、10000及び20000ppm群雄で軽微な小葉中心性肝細胞肥大が数例認められ、2000ppm以上の群の雌雄で小葉中間帯肝細胞空胞化が増加した。また、肝細胞腺腫が2例（10000及び20000ppm群雌各1例）認められた。

腎臓では、2000ppm以上の群の雌雄で皮質尿細管色素沈着（リポフスチン）の頻度と程度が増加し、10000ppm以上の群の雌で皮質尿細管好塩基性化が増加した。

腸間膜リンパ節では10000及び20000ppm群雌雄で、洞赤血球増加症/赤血球貪食及び肥満細胞症の頻度及び程度が用量関連性に増加した。

200ppm群では検体投与に起因する変化は認められなかった。

#### [発がん性群-非腫瘍性病変]

主要な非腫瘍性病変を表2に示す。

検体投与による影響は、2000ppm以上の群の副腎、盲腸、十二指腸、眼球、腎臓、肝臓、腸間膜リンパ節、乳腺、胃、胸腺、甲状腺、子宮及び膈で認められた。

肝臓では、全投与群雌雄で小葉中心性肝細胞肥大及び胆管過形成が認められ、小葉中間帯肝細胞空胞化が10000及び20000ppm群雌で、門脈周囲性肝細胞肥大が2000ppm群雌で、好塩基性変異細胞巢の発現頻度低下が10000及び20000ppm群動物で、さらに嚢胞性変性増加が10000及び20000ppm群雄で認められた。

甲状腺では、肝細胞肥大に関連した二次的変化として、濾胞細胞肥大が20000ppm群雌雄及び10000ppm群雌で、嚢胞性濾胞細胞過形成が20000ppm群雌で認められたほか、C細胞過形成の発現頻度の軽度減少が10000及び20000ppm群雌で認められた。

腎臓では、皮質尿細管の色素沈着増加が10000及び20000ppm群雌雄及び2000ppm群雌で認められた。慢性腎症の亢進が10000及び20000ppm群雌雄で認められ、この変化は雌で顕著であった。腎乳頭の鉍質沈着が10000及び20000ppm群雌雄で増加したが、腎乳頭/腎盂上皮の鉍質沈着は同群雌雄で低下した。鉍質沈着と関連した腎盂上皮過形成の発現頻度もこれらの群で低下していた。

腸間膜リンパ節では、洞赤血球増加症/赤血球貪食及び肥満細胞症の増加が10000及び20000ppm群雌雄で認められ、洞組織球症が10000及び20000ppm群雌で増加した。

前胃では、上皮過形成、角化亢進、潰瘍、粘膜下織炎症、粘膜下織浮腫及び漿膜炎が10000及び20000ppm群雌で認められ、恐らくこれと関連して、十二指腸の上皮過形成がこれら動物及び20000ppm群雄で認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

その他、副腎（20000ppm群雌における皮質空胞化の増加並びに皮質の囊胞性/出血性変性及び皮質細胞肥大の減少）、眼球（10000及び20000ppm群雌における角膜炎）、下垂体（全投与群雌雄における腺腫の減少）、乳腺（全投与群雌における線維腺腫の減少、分泌活性及び腺房過形成の減少）、胸腺（10000及び20000ppm群雌における退縮/萎縮）、子宮（10000及び20000ppm群における子宮筋層萎縮及び子宮筋層線維症）及び陰（20000ppm群における上皮粘液分泌減少）で種々な変化が認められたが、これらは体重に対する著しい影響、栄養状態悪化及びストレスに起因するものと考えられた。

[発がん性群-腫瘍性病変]

発がん性群で認められた全ての腫瘍性病変を表3に示す。

投与に起因する腫瘍性変化が、10000ppm以上の群の肝臓と前胃で認められた。

肝臓では、10000及び20000ppm群雌雄（特に雌）で肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められた。肝細胞癌は10000ppm群雄1匹及び雌2匹並びに20000ppm群雌1匹で認められた。前胃では、20000ppm群雌1匹で扁平上皮癌が、10000ppm群雌1匹及び20000ppm群雌2匹で扁平上皮乳頭腫が認められた。

その他、種々の臓器において腫瘍が発生したが、腫瘍の種類及び発生頻度に対照群と検体投与群で差はなく、いずれも自然発生性の腫瘍と考えられ、検体投与による影響は認められなかった。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	59	40	39	55	77	62	83	84
	悪性	7	3	5	8	11	11	12	11
腫瘍総数		66	43	44	63	88	73	95	95
腫瘍動物数	良性	37 (74)	31 (62)	27 (54)	33 (66)	43 (86)	38 (76)	44 (88)	43 (86)
	悪性	7 (14)	3 (6)	5 (10)	8 (16)	11 (22)	10 (20)	11 (22)	11 (22)
腫瘍動物総数		40 (80)	33 (66)	30 (60)	37 (74)	48 (96)	42 (84)	48 (96)	45 (90)

( )内の数値は検査動物総数に対する、腫瘍発生動物数の比率(%)を示す。

Fisher直接確率法、Wilcoxon順位和検定

本剤のラットを用いた52/104週間飼料混入投与による反復投与毒性/発がん性併合試験における影響として、毒性試験群では2000ppm群以上で非特異的毒性及び適応性反応が肝臓及び腎臓で認められた。10000ppm以上の群では腸管への高用量長期暴露に対応して腸間膜リンパ節にも変化が認められた。200ppm群雌雄でこれらの変化は認められなかった。

一方、発がん性試験群では、10000及び20000ppm群雌雄（特に雌）で体重増加量が著しく低下し、また死亡率が増加したことから、これら用量は最大耐量を越えていたと考えられた。検体投与に起因する催腫瘍性が10000ppm以上の群の肝臓及び前胃で認められた。肝臓腫瘍の増加は変異細胞巢の増加を伴っておらず、肝臓の慢性的な肥大性変化及び著しい毒性に起因すると考えられ、同群の前胃における腫瘍数の僅かな増加は、前胃における慢性炎症性変化に起因すると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

以上の結果から、毒性試験群における無毒性量は200ppm（雄11.1mg/kg/日、雌14.3mg/kg/日）と判断された。

催腫瘍性が雌雄の肝臓及び雌の前胃で認められたが、何れも最大耐量を超える用量での発現であり、また非遺伝毒性機序によるものと推察された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表1-1 組織学的変化 (計画屠殺-52週)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	200	2000	10000	20000	0	200	2000	10000	20000
検査動物総数		20	20	20	18	19	20	20	20	20	20
腎臓	検査動物数	20	20	20	18	19	20	20	20	20	20
	皮質尿細管色素沈着	0	0	0	2	9↑	1	4	10↑	18↑	19↑
	皮質尿細管好塩基性化	3	1	1	1	5	3	2	2	6	10↑
	尿細管円柱	4	1	0	1	1	4	2	2	5	2
	腎盂上皮過形成	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
	乳頭管/腎盂上皮 鉍質沈着	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮髄境界部鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	1	5↑	1	3
	髄質鉍質沈着	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
肝臓	検査動物数	20	20	20	18	19	20	20	20	20	20
	良性肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	好塩基性変異細胞巢	0	4	1	0	0	0	5↑	4	1	1
	明細胞性変異細胞巢	3	5	5	5	5	0	0	1	0	0
	好酸性変異細胞巢	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	3	4	0	0	0	0	0
	小葉中間帯 肝細胞空胞化	0	0	4	2	2	6	5	10	17↑	20↑
	巣状肝細胞壊死	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0
	門脈性炎症	0	1	3	2	9↑	2	1	0	2	0
	胆管過形成	0	1	6↑	9↑	10↑	1	1	0	3	3
	単純胆管嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	多胞性胆管嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肝外胆管拡張	0	1	1	2	4	0	0	1	1	3	
下顎 リンパ節	検査動物数	20	20	20	18	19	20	19	20	20	20
	洞性赤血球増加/ 赤血球貪食	8	3	1↓	3	7	5	1	0↓	2	1
腸間膜 リンパ節	検査動物数	20	20	20	18	19	20	19	20	20	20
	洞性赤血球増加/ 赤血球貪食	4	10	10	11↑	16↑	1	1	5	6	15↑
	肥満細胞症	12	10	12	16	19↑	10	10	14	20↑	18↑

Fisher直接確率法 ↑ ↓ : 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日産化学工業株式会社にある。

表2-1 非腫瘍性病変 (死亡)

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		13	8	8	11	16	14	23	32
副腎	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	皮質嚢胞性/出血性変性	0	1	0	0	9	9	12	10
	皮質空胞化	4	4	3	2	4	1	4	7
	皮質細胞肥大	5	3	2	1	4	1	5	6
	皮質巣状過形成	0	1	1	0	1	1	2	1
盲腸	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	粘膜下織水腫	0	0	0	0	0	0	2	4
十二指腸	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	上皮過形成	0	0	0	1	0	0	5	11 <sup>↑</sup>
眼球	検査動物数	13	8	8	11	16	13	22	31
	角膜炎	0	0	2	1	0	1	6 <sup>↑</sup>	4
骨髄	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	細胞密度低下	3	0	0	0	0	1	1	0
	脂肪置換	1	0	0	0	1	0	2	5
腎臓	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	慢性腎症	2	0	1	0	0	1	17 <sup>↑</sup>	27 <sup>↑</sup>
	皮質尿細管色素沈着	0	1	3 <sup>↑</sup>	1	5	11 <sup>↑</sup>	19 <sup>↑</sup>	27 <sup>↑</sup>
	皮質尿細管好塩基性化	2	3	4	5	2	5	3	3
	尿細管円柱	1	4 <sup>↑</sup>	0	0	1	2	1	2
	腎盂上皮過形成	4	1	0	0	4	1	1	2
	乳頭管上皮過形成	2	0	0	0	2	1	5	3
	乳頭管/腎盂上皮鉍質沈着	1	1	1	0	6	3	3	3 <sup>↓</sup>
	皮髓境界部鉍質沈着	0	0	0	0	1	1	2	1
	髓質鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎乳頭鉍質沈着	0	0	0	1	0	0	1	5
	尿細管過形成	0	0	0	0	0	0	1	1

Fisher直接確率法    <sup>↑↓</sup> : p < 0.05    <sup>↑↓</sup> : p < 0.01

表2-1 非腫瘍性病変（死亡）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		13	8	8	11	16	14	23	32
肝臓	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	小葉中心性肝細胞肥大	0	1	3↑	2	0	3	5	13⇕
	門脈周囲性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	1	0	0
	び慢性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
	巣状肥大	1	0	0	0	0	0	1	0
	嚢胞変性	0	0	1	1	0	0	0	1
	限局性血管拡張症	0	0	0	0	0	0	0	3
	好塩基性変異細胞巣	3	1	1	0	5	1	6	4
	明細胞性変異細胞巣	2	2	0	1	0	0	1	1
	好酸性変異細胞巣	0	0	0	0	2	0	0	3
	胆管過形成	0	4↑	1	7⇕	1	2	2	11
	巣状肝細胞壊死	1	0	1	0	2	0	1	4
	小葉中心性肝細胞壊死	0	0	0	1	0	0	1	1
	小葉中間帯 肝細胞空胞化	0	0	0	0	0	2	4	12↑
巣状空胞化	0	0	1	0	0	0	0	0	
腸間膜 リンパ節	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	洞性赤血球増加/赤血球貪食	4	2	2	4	2	1	14⇕	19⇕
	肥満細胞症	0	0	2	3	3	0	5	9
	洞性組織球症	1	0	0	0	0	1	4	5
乳腺	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	分泌活性	1	1	0	0	10	5	11	5⇕
	腺房細胞過形成	1	1	1	1	7	8	9	4↓
上皮小体	検査動物数	11	8	7	9	12	11	21	28
	過形成	0	0	0	0	0	0	7↑	3
前胃	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	上皮過形成	1	1	1	1	1	2	13⇕	19⇕
	角化亢進	1	1	1	1	2	2	13⇕	15↑
	潰瘍	0	1	0	0	0	1	8↑	14⇕
	びらん	0	0	0	1	0	0	2	1
	粘膜下織炎症	1	1	0	1	1	1	12⇕	19⇕
	粘膜下織水腫	1	0	0	0	0	1	2	4
	漿膜炎	0	0	0	1	0	0	3	3

Fisher直接確率法 ↑↓ : 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日産化学工業株式会社にある。

表2-1 非腫瘍性病変（死亡）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		13	8	8	11	16	14	23	32
胸腺	検査動物数	13	7	7	11	16	13	21	31
	嚢胞	0	0	1	0	3	4	11↑	10
	上皮過形成	0	0	1	0	0	1	3	2
	退縮/萎縮	4	1	1	3	2	2	7	10
甲状腺	検査動物数	13	8	8	11	16	12	22	31
	C細胞過形成	2	1	1	0	3	3	3	3
	嚢胞性濾胞上皮細胞過形成	1	1	1	0	0	0	2	1
	濾胞上皮細胞肥大	0	0	0	1	0	0	4	6
	濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	1	0	0	0	1
子宮	検査動物数	—	—	—	—	15	14	23	32
	管腔拡張	—	—	—	—	4	1	8	6
	子宮筋層萎縮	—	—	—	—	0	0	3	11⇕
	子宮内膜過形成	—	—	—	—	0	0	0	4
	子宮筋層線維化	—	—	—	—	0	0	1	6
膣	検査動物数	—	—	—	—	15	14	23	32
	上皮粘液分泌	—	—	—	—	9	7	5↓	7↓
	上皮角化	—	—	—	—	1	1	1	3
	微少角質	—	—	—	—	5	6	17↑	15

Fisher直接確率法 ↑↓ : p < 0.05 ⇕ : p < 0.01



表2-2 非腫瘍性病変（最終屠殺）

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		37	42	42	39	34	36	27	18
副腎	検査動物数	37	19	17	39	34	29	21	18
	皮質嚢胞性/出血性変性	2	1	2	1	19	19	11	3↓
	皮質空胞化	18	8	10	24	1	2	1	6⇕
	皮質細胞肥大	18	13	12	21	12	10	7	4
	皮質巣状過形成	0	2	1	4	3	2	5	0
	細胞蓄積	2	0	0	0	2	1	5	5↑
盲腸	検査動物数	37	0	0	39	34	36	27	18
	粘膜下織水腫	0	0	0	0	0	0	3	3↑
十二指腸	検査動物数	37	0	0	39	34	36	27	18
	上皮過形成	0	0	0	0	0	0	12⇕	5⇕
	粘膜炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
眼球	検査動物数	37	0	0	39	34	36	27	18
	角膜炎	1	0	0	4	0	0	3	6⇕
骨髄	検査動物数	37	0	0	39	34	0	0	18
	脂肪置換	13	0	0	4↓	2	0	0	4
腎臓	検査動物数	37	42	42	39	34	36	27	18
	慢性腎症	3	3	9	15⇕	1	5	20⇕	17⇕
	皮質尿細管色素沈着	0	1	7↑	14⇕	23	35⇕	26⇕	17↑
	皮質尿細管好塩基性化	13	16	29⇕	23↑	10	18	5	0↓
	尿細管円柱	14	6↓	5↓	4⇕	9	12	5	1
	腎盂上皮過形成	4	2	1	1	9	8	1↓	0↓
	乳頭管上皮過形成	0	1	1	1	4	5	6	1
	乳頭管/腎盂上皮鉍質沈着	6	3	3	2	21	14	4⇕	1⇕
	皮髓境界部鉍質沈着	0	0	0	0	0	2	1	0
	髓質鉍質沈着	0	0	0	0	1	1	0	0
	腎乳頭鉍質沈着	0	0	8⇕	13⇕	0	3	6⇕	11⇕
	尿細管過形成	0	0	1	0	0	2	4↑	1
	皮質細胞巨大核	0	0	1	0	0	0	5↑	0

Fisher直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ⇕ ⇕ : p < 0.01

表2-2 非腫瘍性病変（最終屠殺）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		37	42	42	39	34	36	27	18
肝臓	検査動物数	37	42	42	39	34	36	27	18
	小葉中心性肝細胞肥大	0	22 $\uparrow$	28 $\uparrow$	21 $\uparrow$	1	2	19 $\uparrow$	14 $\uparrow$
	門脈周囲性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	9 $\uparrow$	0	0
	巣状肥大	0	1	1	1	0	4	0	0
	嚢胞変性	0	2	7 $\uparrow$	8 $\uparrow$	0	0	1	0
	限局性血管拡張症	0	2	0	1	1	2	0	1
	好塩基性変異細胞巣	23	15 $\downarrow$	10 $\Downarrow$	14 $\downarrow$	26	27	6 $\Downarrow$	8 $\downarrow$
	明細胞性変異細胞巣	17	22	28	23	7	7	3	5
	好酸性変異細胞巣	0	4	5	1	0	0	2	4 $\uparrow$
	胆管過形成	2	17 $\uparrow$	27 $\uparrow$	23 $\uparrow$	5	9	8	3
	多胞性胆管嚢胞	0	1	1	0	0	1	4 $\uparrow$	1
	巣状肝細胞壊死	0	1	1	0	0	0	1	1
	小葉中間帯 肝細胞空胞化	0	1	4	3	0	0	8 $\uparrow$	5 $\uparrow$
	巣状空胞化	1	0	0	1	1	0	0	0
	門脈周囲性肝細胞空胞化	2	0	0	1	0	3	1	5 $\uparrow$
中間葉切痕肝細胞空胞化	5	0 $\downarrow$	0 $\downarrow$	0 $\downarrow$	0	1	0	0	
うっ血	4	0 $\downarrow$	2	3	2	1	1	2	
腸間膜 リンパ節	検査動物数	37	42	42	39	34	36	27	18
	洞性赤血球増加/赤血球貪食	10	12	19	23 $\uparrow$	2	6	19 $\uparrow$	13 $\uparrow$
	肥満細胞症	8	9	24 $\uparrow$	27 $\uparrow$	6	11	17 $\uparrow$	8
	洞性組織球症	3	0	0	3	0	1	7 $\uparrow$	3 $\uparrow$
	血管網拡張	7	1 $\downarrow$	3	6	0	1	2	0
乳腺	検査動物数	37	0	0	38	34	0	0	18
	分泌活性	2	0	0	0	29	0	0	10 $\downarrow$
	腺房細胞過形成	0	0	0	0	26	0	0	9
上皮小体	検査動物数	28	3	2	31	27	35	25	14
	過形成	3	2	1	1	0	0	0	2
前胃	検査動物数	37	3	2	39	34	36	27	18
	上皮過形成	1	0	0	3	1	0	15 $\uparrow$	5 $\uparrow$
	角化亢進	1	0	0	0	1	0	11 $\uparrow$	4 $\uparrow$
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	5 $\uparrow$	3 $\uparrow$
	びらん	1	0	0	0	0	0	1	1
	粘膜下織炎症	1	0	0	0	1	0	8 $\uparrow$	3
	粘膜下織水腫	1	0	0	0	0	0	0	3 $\uparrow$
	漿膜炎	0	0	0	0	0	0	1	1
胸腺	検査動物数	35	2	1	37	34	36	27	18
	上皮過形成	1	0	0	5	4	1	3	5
	退縮/萎縮	1	0	0	0	0	0	1	4 $\uparrow$

Fisher直接確率法  $\uparrow \downarrow : p < 0.05$   $\uparrow \Downarrow : p < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2-2 非腫瘍性病変（最終屠殺）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		37	42	42	39	34	36	27	18
甲状腺	検査動物数	37	42	42	39	34	36	27	18
	C細胞過形成	11	6	7	20	17	9↓	3⇓	5
	嚢胞性濾胞上皮細胞過形成	2	4	1	3	0	1	1	4↑
	濾胞上皮細胞肥大	0	0	0	2	0	0	0	0
	濾胞上皮細胞過形成	1	0	0	0	1	0	0	0
子宮	検査動物数	—	—	—	—	34	36	27	18
	管腔拡張	—	—	—	—	12	11	12	10
	子宮筋層萎縮	—	—	—	—	0	0	1	1
	子宮内膜過形成	—	—	—	—	1	2	3	0
	子宮筋層線維化	—	—	—	—	1	0	1	1
膣	検査動物数	—	—	—	—	34	0	1	18
	上皮粘液分泌	—	—	—	—	21	0	0	7
	上皮角化	—	—	—	—	2	0	0	2
	微少角質	—	—	—	—	11	0	0	9

Fisher直接確率法 ↑ ↓ : 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日産化学工業株式会社にある。

表2-3 非腫瘍性病変（全動物）

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50
副腎	検査動物数	50	27	25	50	50	43	44	50
	皮質嚢胞性/出血性変性	2	2	2	1	28	28	23	13⇩
	皮質空胞化	22	12	13	26	5	3	5	13
	皮質細胞肥大	23	16	14	22	16	11	12	10
	皮質巣状過形成	0	3	2	4	4	3	7	1
	コルチコステロイド蓄積	2	0	0	0	3	1	8	9
盲腸	検査動物数	50	8	8	50	50	50	50	50
	粘膜下織水腫	0	0	0	0	0	0	5	7↑
十二指腸	検査動物数	50	8	8	50	50	50	50	50
	上皮過形成	0	0	0	1	0	0	17⇩	16⇩
	粘膜炎症	1	0	1	0	0	0	0	1
眼球	検査動物数	50	8	8	50	50	49	49	49
	角膜炎	1	0	2	5	0	1	9⇩	10⇩
骨髄	検査動物数	50	8	8	50	50	14	23	50
	細胞密度低下	3	0	0	0	0	1	1	0
	脂肪置換	14	0	0	4↓	3	0	2	9
腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	慢性腎症	5	3	10	15↑	1	6	37⇩	44⇩
	皮質尿細管色素沈着	0	2	10⇩	15⇩	28	46⇩	45⇩	44⇩
	皮質尿細管好塩基性化	15	19	33⇩	28↑	12	23↑	8	3↓
	尿細管円柱	15	10	5↓	4⇩	10	14	6	3
	腎盂上皮過形成	8	3	1↓	1↓	13	9	2⇩	2⇩
	乳頭管上皮過形成	2	1	1	1	6	6	11	4
	乳頭管/腎盂上皮鉍質沈着	7	4	4	2	27	17	7⇩	4⇩
	皮髄境界部鉍質沈着	0	0	0	0	1	3	3	1
	髓質鉍質沈着	0	0	0	0	2	1	0	0
	腎乳頭鉍質沈着	0	0	8⇩	14⇩	0	3	7↑	16⇩
	尿細管過形成	0	0	1	0	0	2	5	2
皮質細胞巨大核	0	0	1	0	0	0	5	0	

Fisher直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05 ⇩ ⇨ : p < 0.01

表2-3 非腫瘍性病変（全動物）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	小葉中心性肝細胞肥大	0	23 <sup>↑</sup>	31 <sup>↑</sup>	23 <sup>↑</sup>	1	5	24 <sup>↑</sup>	27 <sup>↑</sup>
	門脈周囲性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	10 <sup>↑</sup>	0	0
	び慢性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	1
	巣状肥大	1	1	1	1	0	4	1	0
	嚢胞変性	0	2	8 <sup>↑</sup>	9 <sup>↑</sup>	0	0	1	1
	限局性血管拡張症	0	2	0	1	1	2	0	4
	好塩基性変異細胞巣	26	16	11 <sup>↓</sup>	14 <sup>↓</sup>	31	28	12 <sup>↓</sup>	12 <sup>↓</sup>
	明細胞性変異細胞巣	19	24	28	24	7	7	4	6
	好酸性変異細胞巣	0	4	5	1	2	0	2	7
	胆管過形成	2	21 <sup>↑</sup>	28 <sup>↑</sup>	30 <sup>↑</sup>	6	11	10	14
	多胞性胆管嚢胞	0	1	1	0	0	1	4	2
	門脈性炎症	0	0	0	4	1	2	1	1
	巣状肝細胞壊死	1	1	2	0	2	0	2	5
	小葉中心性肝細胞壊死	0	0	0	1	0	0	1	1
	小葉中間帯 肝細胞空胞化	0	1	4	3	0	2	12 <sup>↑</sup>	17 <sup>↑</sup>
	巣状空胞化	1	0	1	1	1	0	0	0
	門脈周囲性肝細胞空胞化	5	0	0	3	3	6	1	7
	中間葉切痕肝細胞空胞化	5	0	0	0	0	2	0	0
うっ血	5	0	2	4	2	1	3	6	
下顎 リンパ節	検査動物数	50	50	50	50	50	48	49	48
	洞性赤血球増加/赤血球貪食	6	5	4	6	4	7	2	2
腸間膜 リンパ節	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	洞性赤血球増加/赤血球貪食	14	14	21	27 <sup>↑</sup>	4	7	33 <sup>↑</sup>	32 <sup>↑</sup>
	肥満細胞症	8	9	26 <sup>↑</sup>	30 <sup>↑</sup>	9	11	22 <sup>↑</sup>	17
	洞性組織球症	4	0	0	3	0	2	11 <sup>↑</sup>	8 <sup>↑</sup>
乳腺	検査動物数	50	8	8	49	50	14	23	50
	分泌活性	3	1	0	0	39	5	11	15 <sup>↓</sup>
	腺房細胞過形成	1	1	1	1	33	8	9	13 <sup>↓</sup>
上皮小体	検査動物数	39	11	9	40	39	46	46	42
	過形成	3	2	1	1	0	0	7	5
前胃	検査動物数	50	11	10	50	50	50	50	50
	上皮過形成	2	1	1	4	2	2	28 <sup>↑</sup>	24 <sup>↑</sup>
	角化亢進	2	1	1	1	3	2	24 <sup>↑</sup>	19 <sup>↑</sup>
	潰瘍	0	1	0	0	0	1	13 <sup>↑</sup>	17 <sup>↑</sup>
	びらん	1	0	0	1	0	0	3	2
	粘膜下織炎症	2	1	0	1	2	1	20 <sup>↑</sup>	22 <sup>↑</sup>
	粘膜下織水腫	2	0	0	0	0	1	2	7 <sup>↑</sup>
	漿膜炎	0	0	0	0	0	0	1	1

Fisher直接確率法 ↑ ↓ : 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日産化学工業株式会社にある。

表2-3 非腫瘍性病変（全動物）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50
胸腺	検査動物数	48	9	8	48	50	49	48	49
	嚢胞	3	0	1	6	15	19	22	21
	上皮過形成	1	0	1	5	4	2	6	7
	退縮/萎縮	5	1	1	3	2	2	8↑	14⇕
甲状腺	検査動物数	50	50	50	50	50	48	49	49
	C細胞過形成	13	7	8	20	20	12	6⇕	8↓
	嚢胞性濾胞上皮細胞過形成	3	5	2	3	0	1	3	5↑
	濾胞上皮細胞肥大	0	0	0	3	0	0	4	6↑
	濾胞上皮細胞過形成	1	0	0	1	1	0	0	1
子宮	検査動物数	—	—	—	—	49	50	50	50
	管腔拡張	—	—	—	—	16	12	20	16
	子宮筋層萎縮	—	—	—	—	0	0	4	12⇕
	子宮内膜過形成	—	—	—	—	1	2	3	4
	子宮筋層線維化	—	—	—	—	1	0	2	7
膣	検査動物数	—	—	—	—	49	14	24	50
	上皮粘液分泌	—	—	—	—	30	7	5	14⇕
	上皮角化	—	—	—	—	3	1	1	5
	微少角質	—	—	—	—	16	6	17	24

Fisher直接確率法 ↑↓ : p < 0.05      ⇕⇕ : p < 0.01

表3-1 腫瘍性病変（死亡）

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		13	8	8	11	16	14	23	32
副腎	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	M 悪性褐色細胞腫	1	0	1	0	0	0	0	0
	M 混合型髄質腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
	B 皮質腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0
脳	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	M 乏突起膠細胞腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	M 髄膜肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 星状膠細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 顆粒細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0
盲腸	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	M シュワ細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	M 平滑筋肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	B 肝細胞腺腫	0	0	1	1	0	0	8↑	18↑
	B 胆管腫	0	0	1	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	B 血管腫	1	0	0	2	0	0	0	4
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	15	14	23	32
	M 卵黄囊腫瘍	—	—	—	—	0	1	0	0
	M 悪性顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	0	0	1	0
	B 顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	1	2	1	3
	B セトリ細胞腫	—	—	—	—	0	0	1	0
膵臓	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	M 腺房細胞腺癌	0	0	0	0	0	0	1	1
	B 膵島細胞腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	13	8	8	11	15	14	23	32
	B 前葉腺腫	4	4	2	1	7	8	15	10
唾液腺	検査動物数	13	8	8	11	16	12	22	31
	B 腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
精囊	検査動物数	13	8	8	11	—	—	—	—
	M 腺癌	0	0	0	1	—	—	—	—
胸部脊髄	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	M 悪性上衣細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	M 血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	1
腺胃	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	M 腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0
前胃	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	B 扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	2

Peto検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ⇕ : p < 0.01

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

表3-1 腫瘍性病変（死亡）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		13	8	8	11	16	14	23	32
精巣	検査動物数	13	8	8	11	—	—	—	—
	B   間細胞 (ライディッ) 腺腫	0	0	1	0	—	—	—	—
胸腺	検査動物数	13	7	7	11	16	13	21	31
	M   悪性胸腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	検査動物数	13	8	8	11	16	12	22	31
	M   濾胞細胞癌	1	0	0	0	0	0	0	0
	B   濾胞細胞腺腫	0	0	1	0	1	0	0	1
	B   C細胞腺腫	1	2	1	1	4	0	0	3
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	16	14	23	31
	M   シュワ細胞腫	—	—	—	—	0	1	1	0
	M   腺癌	—	—	—	—	1	0	0	1
	B   子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	0	1	0	1
子宮	検査動物数	—	—	—	—	15	14	23	32
	M   腺癌	—	—	—	—	1	2	1	1
	B   子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	0	2	4	2
	B   顆粒細胞腫	—	—	—	—	0	1	0	0
膣	検査動物数	—	—	—	—	15	14	23	32
	M   シュワ細胞腫	—	—	—	—	0	0	0	1
腹部	検査動物数	1	0	1	2	2	0	4	1
	B   中皮腫	0	0	0	1	0	0	0	0
口腔	検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
	M   イケル上皮歯牙腫	0	0	0	0	0	0	1	0
陰核腺	検査動物数	—	—	—	—	0	1	1	1
	M   扁平上皮癌	—	—	—	—	0	1	1	1
造血器	検査動物数	13	8	8	11	16	14	23	32
	M   リンパ球性/リンパ芽球性 リンパ腫	0	1	0	2	2	0	0	0
	M   組織球性肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0
ハタゲ腺	検査動物数	0	1	1	0	0	0	0	0
	M   腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0
頭部	検査動物数	0	0	0	1	1	0	0	1
	B   シュワ細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0

Peto検定 ↓↑ : p< 0.05 ⇕⇕ : p< 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表3-1 腫瘍性病変（死亡）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		13	8	8	11	16	14	23	32
乳腺	検査動物数	1	1	0	0	9	5	4	5
	M 乳腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0
	B 乳腺線維腺腫	0	0	0	0	5	4	3	4
	B 線維腫	1	0	0	0	0	0	0	1
四肢	検査動物数	1	1	0	1	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0
包皮腺	検査動物数	2	1	0	0	—	—	—	—
	M 扁平上皮癌	0	1	0	0	—	—	—	—
皮膚/ 皮下組織	検査動物数	5	6	3	2	6	1	4	7
	M ジンバル腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	1	1	0	0	1	0	0	0
	B 線維腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	B 角化棘細胞腫	2	0	0	0	0	0	0	0
	B ショウ細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0

Peto検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ⇕ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表3-2 腫瘍性病変（最終屠殺）

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		37	42	42	39	34	36	27	18
副腎	検査動物数	37	19	17	39	34	29	21	18
	M 悪性褐色細胞腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	B 褐色細胞腫	1	1	0	2	1	0	1	0
	B 皮質腺腫	1	0	1	0	1	0	0	2
脳	検査動物数	37	1	3	39	34	2	5	18
	M 乏突起膠細胞腫	0	0	0	0	2	0	0	1
	B 顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1
十二指腸	検査動物数	37	0	0	39	34	36	27	18
	B 平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	1
肝臓	検査動物数	37	42	42	39	34	36	27	18
	M 肝細胞癌	0	0	1	0	0	0	2	1
	B 肝細胞腺腫	0	2	9 <sup>↑</sup>	12 <sup>↑</sup>	0	1	16 <sup>↑</sup>	10 <sup>↑</sup>
	B 胆管腫	0	0	0	0	0	1	0	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	37	42	42	39	34	36	27	18
	B 血管腫	6	4	5	7	1	3	1	0
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	34	12	14	18
	B 顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	3	1	4	2
	B 黄体腫	—	—	—	—	1	0	0	0
	B セトリ細胞腫	—	—	—	—	0	0	0	1
膵臓	検査動物数	37	1	0	39	34	0	0	18
	B 膵島細胞腺腫	4	0	0	1	0	0	0	0
	B 腺房膵島細胞混合腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
上皮小体	検査動物数	28	3	2	31	27	35	25	14
	B 主細胞腺腫	0	1	1	1	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	37	9	9	39	34	21	18	18
	B 前葉腺腫	16	6	7	8	27	18	15	8
	B 中間葉腺腫	1	0	0	2	1	0	0	1
前立腺	検査動物数	37	2	1	39	—	—	—	—
	B 腺腫	1	0	0	1	—	—	—	—
脾臓	検査動物数	37	0	1	39	34	1	1	18
	M 血管肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
前胃	検査動物数	37	3	2	39	34	36	27	18
	M 扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	1
精巣	検査動物数	37	42	42	39	—	—	—	—
	B 間細胞 (ライディッヒ) 腺腫	0	2	2	1	—	—	—	—
胸腺	検査動物数	35	2	1	37	34	36	27	18
	B 胸腺腫 (リンパ球性)	0	1	0	0	1	1	0	0

Peto検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表3-2 腫瘍性病変（最終屠殺）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		37	42	42	39	34	36	27	18
甲状腺	検査動物数	37	42	42	39	34	36	27	18
	M 濾胞細胞癌	2	0	0	1	0	0	0	0
	M C細胞癌	0	0	0	0	1	1	0	0
	B 濾胞細胞腺腫	5	2	1	3	1	1	3	1
	B C細胞腺腫	4	5	3	7	2	5	2	1
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	34	8	7	18
	M 腺癌	—	—	—	—	0	1	0	0
	B 子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	0	0	1	0
	B 顆粒細胞腫	—	—	—	—	0	0	1	0
子宮	検査動物数	—	—	—	—	34	36	27	18
	M 腺癌	—	—	—	—	1	2	0	1
	B 子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	4	4	3	5
	B 子宮内膜腺腫	—	—	—	—	1	0	0	0
	B 扁平上皮乳頭腫	—	—	—	—	0	0	0	1
膣	検査動物数	—	—	—	—	34	0	1	18
	M 平滑筋肉腫	—	—	—	—	0	0	1	0
腹部	検査動物数	0	1	0	0	1	2	1	0
	B 中皮腫	0	1	0	0	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	7	4	3	3	7	7	4	1
	M 平滑筋肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0
陰核腺	検査動物数	—	—	—	—	0	2	1	0
	M 扁平上皮癌	—	—	—	—	0	1	1	0
造血器	検査動物数	37	42	42	39	34	36	27	18
	M リンパ球性／リンパ芽球性 リンパ腫	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺	検査動物数	1	0	2	0	12	19	9	0
	B 乳腺線維腺腫	0	0	0	0	11	8	2	0
骨格筋	検査動物数	1	0	0	0	0	1	1	0
	B 血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0
包皮腺	検査動物数	1	0	1	1	—	—	—	—
	M 扁平上皮癌	0	0	1	0	—	—	—	—
皮膚／ 皮下組織	検査動物数	13	14	12	17	3	1	3	0
	B 扁平上皮乳頭腫	1	0	0	2	0	0	0	0
	B 基底細胞腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
	B 線維腫	1	1	0	0	0	0	0	0
	B 角化棘細胞腫	4	2	1	1	1	0	0	0
	B 脂肪腫	0	0	1	0	0	0	0	0

Peto検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓↑ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表3-2 腫瘍性病変（最終屠殺）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		37	42	42	39	34	36	27	18
尾部	検査動物数	5	9	3	0	3	3	2	1
	B 扁平上皮乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	B 角化棘細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	B 基底細胞腫瘍	0	1	0	0	0	0	0	0
	B 血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0

Peto検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ♀♂ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表3-3 腫瘍性病変（全動物）

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50
副腎	検査動物数	50	27	25	50	50	43	44	50
	M 悪性褐色細胞腫	1	1	1	0	0	0	0	0
	M 混合型髄質腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
	B 褐色細胞腫	1	1	0	2	1	0	1	0
	B 皮質腺腫	1	0	1	0	1	0	1	2
脳	検査動物数	50	9	11	50	50	16	28	50
	M 乏突起膠細胞腫	0	0	0	0	2	0	1	1
	M 髄膜肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	M 星状膠細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	1
	B 顆粒細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	1
盲腸	検査動物数	50	8	8	50	50	50	50	50
	M シュワン細胞腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	M 平滑筋肉腫	1	0	0	0	0	0	0	0
十二指腸	検査動物数	50	8	8	50	50	50	50	50
	B 平滑筋腫	0	0	0	0	0	1	0	1
肝臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	M 肝細胞癌	0	0	1	0	0	0	2	1
	B 肝細胞腺腫	0	2	10 <sup>↑</sup>	13 <sup>↑</sup>	0	1	24 <sup>↑</sup>	28 <sup>↑</sup>
	B 胆管腫	0	0	1	0	0	1	0	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	B 血管腫	7	4	5	9	1	3	1	4
卵巢	検査動物数	—	—	—	—	49	26	37	50
	M 卵黄囊腫瘍	—	—	—	—	0	1	0	0
	M 悪性顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	0	0	1	0
	B 顆粒膜細胞腫	—	—	—	—	4	3	5	5
	B 黄体腫	—	—	—	—	1	0	0	0
	B セトリ細胞腫	—	—	—	—	0	0	1	1
膵臓	検査動物数	50	9	8	50	50	14	23	50
	M 腺房細胞腺癌	0	0	0	0	0	0	1	1
	B 膵島細胞腺腫	4	1	0	1	0	0	0	0
	B 腺房膵島細胞混合腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
上皮小体	検査動物数	39	11	9	40	39	46	46	42
	B 主細胞腺腫	0	1	1	1	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	50	17	17	50	49	35	41	50
	B 前葉腺腫	20	10	9	9	34	26	30	18
	B 中間葉腺腫	1	0	0	2	1	0	0	1
前立腺	検査動物数	50	10	9	50	—	—	—	—
	B 腺腫	1	0	0	1	—	—	—	—
唾液腺	検査動物数	50	8	8	50	50	12	22	49
	B 腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1

Peto検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ◡ ◡ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表3-3 腫瘍性病変（全動物）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50
精囊	検査動物数	50	8	9	50	—	—	—	—
	M   腺癌	0	0	0	1	—	—	—	—
胸部脊髄	検査動物数	50	8	8	50	49	14	23	50
	M   悪性上衣細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	検査動物数	50	8	9	50	50	15	24	50
	M   血管肉腫	1	0	0	0	0	0	0	1
腺胃	検査動物数	50	11	10	50	50	50	50	50
	M   腺癌	0	0	0	1	0	0	0	0
前胃	検査動物数	50	11	10	50	50	50	50	50
	M   扁平上皮癌	0	0	0	0	0	0	0	1
	B   扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	1	2
精巣	検査動物数	50	50	50	50	—	—	—	—
	B   間細胞 (ライディッヒ) 腺腫	0	2	3	1	—	—	—	—
胸腺	検査動物数	48	9	8	48	50	49	48	49
	M   悪性胸腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0
	B   胸腺腫 (リンパ球性)	0	1	0	0	1	1	0	0
甲状腺	検査動物数	50	50	50	50	50	48	49	49
	M   濾胞細胞癌	3	0	0	1	0	0	0	0
	M   C細胞癌	0	0	0	0	1	1	0	0
	B   濾胞細胞腺腫	5	2	2	3	2	1	3	2
	B   C細胞腺腫	5	7	4	8	6	5	2	4
子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	50	22	30	49
	M   ショワン細胞腫	—	—	—	—	0	1	1	0
	M   腺癌	—	—	—	—	1	1	0	1
	B   子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	0	1	1	1
	B   顆粒細胞腫	—	—	—	—	0	0	1	0
子宮	検査動物数	—	—	—	—	49	50	50	50
	M   腺癌	—	—	—	—	2	4	1	2
	B   子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	4	6	7	7
	B   子宮内膜腺腫	—	—	—	—	1	0	0	0
	B   顆粒細胞腫	—	—	—	—	0	1	0	0
	B   扁平上皮乳頭腫	—	—	—	—	0	0	0	1
膣	検査動物数	—	—	—	—	49	14	24	50
	M   ショワン細胞腫	—	—	—	—	0	0	0	1
	M   平滑筋肉腫	—	—	—	—	0	0	1	0
腹部	検査動物数	1	1	1	2	3	2	5	1
	B   中皮腫	0	1	0	1	0	0	0	0
脂肪組織	検査動物数	7	4	3	6	10	10	5	1
	M   平滑筋肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0

Peto検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ⇕ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表3-3 腫瘍性病変（全動物）—続き—

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	2000	10000	20000	0	2000	10000	20000
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50
口腔	検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
	M   イナ上皮膚歯腫	0	0	0	0	0	0	1	0
陰核腺	検査動物数	—	—	—	—	0	3	2	1
	M   扁平上皮癌	—	—	—	—	0	2	2	1
造血器	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
	M   リンパ球性/リンパ芽球性 リンパ腫	0	1	0	2	3	0	0	0
	M   組織球性肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0
ハタゲ腺	検査動物数	0	1	1	0	0	0	0	0
	M   腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0
頭部	検査動物数	0	0	0	1	1	0	0	1
	B   ショウ細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺	検査動物数	2	1	2	0	21	24	13	5
	M   乳腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0
	B   乳腺線維腺腫	0	0	0	0	16	12	5	4
	B   線維腫	1	0	0	0	0	0	0	1
骨格筋	検査動物数	1	0	2	0	0	1	1	1
	B   血管腫	1	0	0	0	0	0	0	0
四肢	検査動物数	2	1	0	1	0	1	0	0
	B   扁平上皮乳頭腫	1	0	0	0	0	0	0	0
包皮腺	検査動物数	3	1	1	1	—	—	—	—
	M   扁平上皮癌	0	1	1	0	—	—	—	—
皮膚/ 皮下織	検査動物数	18	20	15	19	9	2	7	7
	M   ジンバル腺癌	0	0	1	0	0	0	0	0
	B   扁平上皮乳頭腫	2	1	0	2	1	0	0	0
	B   基底細胞腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
	B   線維腫	1	2	0	0	0	0	0	0
	B   角化棘細胞腫	6	2	1	1	1	0	0	0
	B   ショウ細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	B   脂肪腫	0	0	1	0	0	0	0	0
尾部	検査動物数	7	10	4	1	4	4	5	1
	B   扁平上皮乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0	0
	B   角化棘細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0
	B   基底細胞腫瘍	0	1	0	0	0	0	0	0
	B   血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0

Peto検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ♀♂ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

(9) 繁殖性に及ぼす影響

① ラットを用いた2世代繁殖毒性試験

(資料No. 原体-16)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %

供試動物 : Han Wistarラット、試験開始時約6週齢、開始時体重範囲：雄 103-189g、雌 91-139g、  
1群雌雄各28 (F<sub>0</sub>) / 24 (F<sub>1</sub>) 匹

投与期間 : F<sub>0</sub>世代； 投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時までの約17週間 (交配まで10週間投与)  
F<sub>1</sub>世代； 離乳時からF<sub>2</sub>児離乳時までの約18週間 (交配まで10週間投与)  
(本試験 : 2003年7月7日-2004年3月19日)  
(F<sub>1</sub>追加試験 : 2004年2月19日-2004年3月8日)

投与方法 : 検体を0、120、600、3000及び15000ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。  
飼料は、2週間毎に調製した。  
また、F<sub>1</sub>世代15000ppm群雄の繁殖能を確認するための交配用追加雌動物 (追加群) には、  
基礎飼料のみを与えた。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡率；症状は1日2回観察し、さらにF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>動物については詳細な身体検査を週1回実施した。

体重変化；投与開始時及び解剖時の測定に加え、F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>親世代の雄については週1回測定し、  
F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>親世代の雌については、生育及び交配期間には週1回、交尾確認後は妊娠0、6、  
13及び20日並びに哺育1、4、7、14及び21日に測定した。  
なお、追加群については、妊娠0、6、13及び14日に測定した。

摂餌量；F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>親世代の雌雄について、交配期間を除き週1回測定した。妊娠、哺育中のF<sub>0</sub>  
及びF<sub>1</sub>親世代の雌については、体重測定と同様の間隔で測定した。  
なお、追加群については摂餌量を測定しなかった。

発情周期；F<sub>0</sub>及びF<sub>1</sub>親世代の雌について、交配の22日前から交尾確認まで、膣垢を採取し性周期  
を確認した。離乳後の母動物については、分娩後25-28日の期間に性周期を確認し、  
解剖時のステージを確定した。さらに、F<sub>1</sub>世代15000ppm群の繁殖成績が低下したことから、  
この群の動物については交配後28日から性周期を確認した。これらのうち、哺育  
期動物あるいは交尾後25日以前の動物は除いた。  
追加群については、交配の最低4日前から膣垢を採取しステージを確認した。

交配及び交尾・妊娠の確認；雌雄1対1で最大2週間同居させ、膣栓あるいは膣垢中の精子の存在  
により交尾を確認した。交尾確認日を妊娠0日とした。なお、追加群については、交



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

配の最低3日前から膣垢を採取し、発情期の動物のみを交配に供した。

繁殖性に関する指標；各雌動物毎に、交配、交尾、妊娠及び出産の観察に基づき算出した。

$$\text{交尾率} = (\text{交尾動物数} / \text{交配動物数}) \times 100$$

$$\text{受胎率} = (\text{妊娠動物数} / \text{交尾動物数}) \times 100$$

$$\text{繁殖率} = (\text{妊娠動物数} / \text{交配動物数}) \times 100$$

$$\text{出産率} = (\text{生存児出産動物数} / \text{妊娠動物数}) \times 100$$

分娩時観察； $F_0$ 及び $F_1$ 親世代の妊娠雌は自然分娩させ、分娩状況を1日3回観察した。分娩後、性別及び外表異常の有無を検査し、死亡及び生存児数を記録した。

また、個体毎に妊娠期間を算出した。

児動物の観察； $F_1$ 及び $F_2$ 児世代について、症状は毎日、生死は哺育期間中及び生後25日に確認した。体重測定は生後1、4（動物数調整前）、7、14、21及び25日に実施した。性別は生後1、4（動物数調整前後）及び21日に確認した。生後4日に、1腹8匹（雌雄各4匹）となるように児動物数を調整した。以下の指標を算出した。

$$\text{性比(雄)} = (\text{雄動物数} / \text{出産あるいは生存児総数}) \times 100$$

$$\text{着床後生存率(出産時)} = (\text{出産児総数} / \text{着床総数}) \times 100$$

$$\text{1日生存率} = (\text{生後1日生存児数} / \text{出産児総数}) \times 100$$

$$\text{4日生存率} = (\text{生後4日生存児数} / \text{生後1日生存児数}) \times 100$$

$$\text{哺育率} = (\text{生後21日生存児数} / \text{生後4日[調整後]生存児数}) \times 100$$

離乳前に、15000ppm群を除く $F_2$ 動物について、以下の反射発達試験を実施した。

平面立ち直り反応、空中立ち直り反応、聴覚性驚愕反射、瞳孔反射

離乳は生後21日に行い、 $F_1$ 親世代動物の選抜は生後25日に行った。

また、選抜した $F_1$ 動物については、性成熟を評価する為、包皮分離及び膣開口日を、各々生後35日あるいは28日から記録した。

さらに、 $F_1$ 動物で性成熟の遅延が認められたため、 $F_2$ 動物については生後1日に肛門・生殖結節間距離を測定した。

精子検査； $F_0$ 及び $F_1$ 親世代の雄について、屠殺直後、全群を対象として精子の運動性並びに精子（精巢上体）及び精子細胞数（精巢）を調べ、対照群と15000ppm群を対象として精子形態を検査した。

肉眼的病理検査； $F_0$ 及び $F_1$ 親世代の全生存動物は、各々 $F_1$ 及び $F_2$ 児世代の離乳後に屠殺し、詳細に検査した。また、 $F_1$ 動物のうち親世代として選抜されなかった動物及び離乳した $F_2$ 世代も同様に検査した。死亡動物についても検査を実施した。

臓器重量； $F_0$ 及び $F_1$ 親世代の生存動物については、以下の臓器の重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

副腎、脳、精巢上体、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、前立腺、精囊、脾臓、  
精巢、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮（頸部及び卵管を含む）

$F_1$ 及び $F_2$ 児動物（雌雄各1匹/腹）については、以下の臓器の重量を測定した。

脳、脾臓、胸腺、子宮（頸部及び卵管を含む）及び肝臓

病理組織学的検査； $F_0$ 及び $F_1$ 親世代の対照群及び15000ppm群並びに死亡動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。下垂体、卵巣及び子宮は、必要に応じて3000及び600ppm群についても検査した。その他、全ての肉眼病変部並びに低繁殖性を示した全ての動物の生殖器を検査した。

副腎、精巢上体、卵巣、下垂体、前立腺、精囊、精巢、

子宮（頸部及び卵管を含む）、膣

結果 : 結果の概要を表2に示す。

親世代 : F<sub>0</sub>世代

3000ppm群及び15000ppm群で各々雄1匹及び雌2匹が死亡したが、15000ppm群雄で死亡が認められないことから、3000ppm群雄の死亡は検体投与に起因するものとは考えられなかった。また、死亡動物で認められた症状以外に、投与に関連する症状は認められなかった。

3000及び15000ppm群では、体重増加量及び摂餌量が雌雄とも用量に応じて減少した。雄では、15000ppm群で体重増加量及び摂餌量が生育期間を通じて減少したのに対し、3000ppm群の体重増加量及び摂餌量は投与後半には対照群と同様であった。雌では、15000ppm群で生育期間及び妊娠中を通じて体重増加量及び摂餌量が減少した。3000ppm群では生育期間中に摂餌量減少が認められたほか、妊娠中の体重増加量及び摂餌量の減少及び哺育期間後半での摂餌量減少が認められた。また、3000及び15000ppm群では、哺育期間の最後の週に予想された体重低下が認められず、哺育期間の総増体重は対照群に比較して高値を示した。

15000ppm群の交配前の食餌効率は僅かに低値であった。

発情周期及び繁殖率は投与の影響を受けなかった。また妊娠期間及び出産率にも影響は認められなかった。15000ppm群雌26匹中4匹では分娩後28日迄に発情が回帰しなかったが、2匹では周期性回復傾向が認められており、重大な影響とは考えられなかった。

剖検では、600ppm以上の群で適応性変化と考えられる肝臓重量の増加が認められたほか、15000ppm群雌の卵巢重量が低下し、甲状腺の相対重量が増加した。精子検査並びに肉眼的及び病理組織学的検査では、投与による影響は認められなかった。

F<sub>1</sub>世代

15000ppm群の大半で、投与開始時に腹部膨満が認められた。

投与開始時の体重は、15000ppm群で著明に低値、3000ppm群で軽度に低値であった。雄で体重増加抑制が生育期間後半まで認められたが、雌では初期にのみ認められた。3000ppm群雌では妊娠第1週の体重増加量が低値であったが、これら動物の哺育期間の最後の週の体重は、予想された低下を示さなかったため、対照群に比較して高値であった。3000及び15000ppm群では生育期間中の摂餌量が減少し、初期の影響が最も大きかった。また、3000ppm群では哺育中の摂餌量が減少した。（15000ppm群雌については、妊娠数が少なかったため、妊娠期及び哺乳期の体重及び摂餌量は評価に含めなかった。）

食餌効率は投与の影響を受けなかった。

15000ppm群F<sub>1</sub>世代雌の大半では、膣粘膜の角化が継続した結果発情周期が延長し、少数で不規則な発情周期が認められた。

15000ppm群F<sub>1</sub>世代の繁殖率は低く、24匹中15匹交尾したうち、妊娠したのは2匹のみであった。この低繁殖率のため、F<sub>2</sub>出生児の有意義な評価は不可能であった。原因究明のため、F<sub>1</sub>雄を無処理雌と交配させたところ、全ての雌が最初の発情期に交尾し妊娠したことから、繁殖率低下の原因はF<sub>1</sub>雌にあったことが明らかになった。

3000 ppm以下の群では、繁殖率、妊娠期間及び出産率に対する投与の有害な影響は認められなかった。

臓器重量の変化としては、3000ppm以上の群の雌雄で肝臓及び脾臓の相対重量が増加した。肝臓重量増加は肉眼的に毒性を示唆する所見が認められなかったことから適応性変化と考えられた。腎臓の相対重量は3000及び15000ppm群雄で増加し、妊娠しなかった15000ppm群雌で減少した。副腎は、15000ppm群雌で実及び相対重量が、3000ppm群雌で相対重量が増加したが、雄で同様の変化は認められなかった。15000ppm群雌では卵巣及び子宮重量の減少が認められたほか、下垂体重量増加が認められた。3000ppm群では卵巣実重量が対照群と比較して11%低値だったが、統計学的有意差は認められなかった。精子数及び性状に影響は認められなかった。

肉眼的病理検査では、15000ppm群雌で卵巣小型化が多数認められ、2匹で卵巣嚢胞も認められた。

投与に起因する病理組織学的変化が雌にのみ認められた。15000ppm群の全ての雌及び3000ppm群の雌4匹で卵巣萎縮が認められ、また15000ppm群では顕著な原始卵胞数の減少が認められた。子宮の変化としては、15000ppm群でヘンジリン沈着及び血管壁のフィブリノイド壊死の発現頻度減少並びに子宮筋層の菲薄化が認められた。扁平上皮化生が15000ppm群で有意に多発し、3000ppm群でも2匹に認められた。15000ppm群では下垂体前葉に空胞化細胞が認められた。

児世代 ; F<sub>1</sub>世代では、平均着床数、生後1日の総出産児数及び生存児数、離乳までの生存率及び性比に対する影響は認められなかった。

15000ppm群雌雄出生児の生後1日の体重は低値で、離乳時までの体重増加量は著しく低値であった。3000ppm群では、生後1日の体重に対する影響は認められなかったが、離乳時までの体重増加量は軽度に低値であった。離乳後は、15000ppm群において腹部膨満が認められた。

生後30日に屠殺した児動物の検査では、毒性学的に意義のない適応性変化と考えられる肝臓重量増加(600ppm以上の群)が認められ、また胸腺重量の減少(3000ppm以上の群)が認められた。肉眼的変化としては、15000ppm群で児動物の約1/3が矮小であったほか、腹部膨満が数例認められた。

F<sub>1</sub>世代雄の性成熟(包皮分離)は15000ppm群で遅延し、3000ppm群でもわずかに遅延が認められ、雌の性成熟(陰開口)も3000及び15000ppm群で遅延した。これらの遅延は低体重に起因したものと考えられ、3000及び15000ppm群で、雄の性成熟時(対照群の約2及び7日後)の体重は依然として有意に低値であったものの、雌の性成熟時(各々対照群の約4及び13日後)の体重は、対照群の値と同等であった。

F<sub>2</sub>世代では、15000ppm群については評価に十分な動物が得られなかった。

3000ppm以下の群では、着床数、生後1日の総出産児数及び生存児数、性比及び肛門・生殖結節間距離に影響は認められなかった。3000ppm群では生後1日の体重がわずかに低値で、その後、離乳時までの体重増加量も低値であった。一般状態及び離乳時までの生存率に影響は認められなかった。離乳前に実施した反射発達試験では、3000ppm群で空中立ち直り反応を獲得する平均日齢が僅かに延長していたものの、生物学的に有意な変化とは考えられず、その他の平面立ち直り反応を獲得する平均日齢並びに瞳孔反射及び聴覚性驚愕反射を示す比率にも検体影響は認められなかった。

離乳後は、3000ppm群の一部の動物で腹部膨満が認められた。剖検時、3000ppm群雌雄で肝臓重量増加と胸腺重量減少が認められたほか、雌の子宮重量減少が認められた。投与に関連した肉眼的変化は認められなかった。

以上、本剤のラットを用いた混餌投与による2世代繁殖毒性試験において、親動物では投与に対する非特異的毒性として、15000ppm群における雌の死亡、雌雄の体重増加量及び摂餌量の低下が認められた。F<sub>1</sub>世代では開始時体重が著しく低値であったことによりさらに影響を受けた。3000ppm群でも多少の影響が認められたが、600及び120ppm群では影響は認められなかった。これに付随して、15000及び3000ppm群ではF<sub>1</sub>世代の卵巣に萎縮性の変化が認められた。

児動物では、F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>世代で体重の増加抑制及び臓器重量への影響が認められた。F<sub>1</sub>世代の雌雄では性成熟が15000あるいは3000ppm群で遅延したが、この遅延は主として低体重に起因するものと考えられた。

繁殖能に関しては、15000ppm群F<sub>1</sub>雌の繁殖率が低値であったが、これは哺育期間における著しい体重増加抑制に起因する発育抑制に関連した影響と考えられた。その他の動物の繁殖能には影響は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は以下のように判断される。

親及び児動物 : 600ppm (F<sub>0</sub>雄 : 48.5、F<sub>0</sub>雌 : 53.0、F<sub>1</sub>雄 : 59.0、F<sub>1</sub>雌 : 64.6mg/kg/日)

繁殖能 : 3000ppm (F<sub>1</sub>雌 : 338 mg/kg/日) 及び

15000ppm (F<sub>0</sub>雄 : 1200、F<sub>0</sub>雌 : 1291、F<sub>1</sub>雄 : 1687mg/kg/日)

表1 試験項目概要

世代	期間 (週間)	作業手順	観察・検査項目
F <sub>0</sub>	生育 (10週)	雌雄1対1で交配 交尾は臏栓の存在で確認 (妊娠0日)	症状、生死観察：毎日 体重、摂餌量測定：週1回
	交配 (2週)		交配状況観察 体重測定：週1回
	妊娠 (3週)		体重、摂餌量測定： 妊娠0、6、13、20日
F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> 出産	出産後4日目に同腹児数を8匹 (雌雄各4) に調整	妊娠期間算出、出産状況の観察： 産児数、生存児数、外表異常及び同腹生存児体重測定
	F <sub>1</sub> 哺育 (3週)		F <sub>0</sub> 雌動物の体重、摂餌量測定： 哺育1、4、7、14、21日 F <sub>1</sub> 動物の生死、症状観察：毎日 F <sub>1</sub> 動物の体重測定： 哺育 1、4、7、14、21日 F <sub>1</sub> 動物の性別確認： 哺育 4、21日
	F <sub>1</sub> 離乳		継代用の雌雄各24匹を可能な限り各腹から選抜
F <sub>2</sub>	生育 (10週)	(F <sub>0</sub> に準ずる)	F <sub>1</sub> 動物の性成熟検査 (F <sub>0</sub> に準ずる)
	交配 (2週)		(F <sub>0</sub> に準ずる)
	妊娠 (3週)		(F <sub>0</sub> に準ずる)
	追加交配・妊娠		最高用量群雄動物の繁殖能確認
F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> 出産	(F <sub>1</sub> に準ずる)	(F <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> に準ずる)
	F <sub>2</sub> 哺育 (3週)		反射発達試験及び肛門・生殖結節間距離測定 (他はF <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> に準ずる)
	F <sub>2</sub> 離乳		(F <sub>0</sub> /F <sub>1</sub> に準ずる)
F <sub>2</sub>	生育		F <sub>2</sub> 動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定 (生後30日)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2 試験結果

世代		親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>					親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>							
投与量 (ppm)		0	120	600	3000	15000	0	120	600	3000	15000			
供試動物数	雄	28	28	28	28	28	24	24	24	24	24			
	雌	28	28	28	28	28	24	24	24	24	24			
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0	9.8	48.5	240	1200	0	11.7	59.0	307	1687			
	雌	0	10.5	53.0	261	1291	0	13.0	64.6	338	1810			
一般状態						死亡関連(雌)					腹部膨満			
死亡率 (%)	雄	0	0	0	3.6	0	0	0	0	0	0			
	雌	0	0	0	0	7.1	0	0	0	0	0			
親動物	交配前 (g)	雄	378	391	377	370	349 ↓	367	359	357	323 ◯	255 ◯		
		雌	232	230	237	227	212 ◯	221	221	226	200 ◯	187 ◯		
	体重 増加量 (%)	生育 1週	雄	100	105	95	85	80 ◯	100	98	100	80 ◯	52 ◯	
			雌	100	100	109	95	77 ◯	100	103	100	91 ↓	67 ◯	
		生育 0-10週	雄	100	104	99	94	87 ↓	100	98	96	89 ◯	73 ◯	
			雌	100	99	106	96	83 ↓	100	99	99	93 ↓	96	
		妊娠 哺育	雄	100	98	97	88 ◯	84 ◯	100	100	104	90 ↓	ND	
			雌	100	92	128	164 ◯	128	100	100	96	125 ↑	ND	
		摂餌量 (%) *	生育 1週	雄	100	105	102	94 ↓	86 ◯	100	98	104	85 ◯	57 ◯
				雌	100	100	99	95 ↓	87 ◯	100	101	104	90 ◯	63 ◯
生育 1-10週	雄		100	103	99	97	94 ◯	100	98	101	92	76 ◯		
	雌		100	98	101	97	91 ◯	100	102	103	94	86 ◯		
妊娠 哺育	13-19日		雌	100	100	100	96 ◯	92 ◯	100	100	100	93 ↓	ND	
	0-19日		雌	100	100	100	91 ◯	91 ◯	100	100	100	92 ◯	ND	
	14-20日		雌	100	99	100	94A	82B	100	104	100	88 ↓	ND	
	1-20日		雌	100	100	100	93	89	100	104	102	82 ↓	ND	
食餌効率 (%)	雄	15.0	15.5	15.2	14.7	13.9	18.2	18.2	17.4	17.5	17.4			
	雌	9.9	10.0	10.4	9.7	9.0	12.1	11.8	11.5	11.9	13.6			

Dunnett, Williams検定      ↑ ↓ : p<0.05, ◯ ◯ : p<0.01

Shirley検定                      A : p<0.05, B : p<0.01

\* : 対照群に対する比率 (%)      ND : 評価せず      空欄 : 異常なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2 試験結果 -続き-

世代		親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>					親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>						
投与量 (ppm)		0	120	600	3000	15000	0	120	600	3000	15000		
供試動物数	雄	28	28	28	28	28	24	24	24	24	24		
	雌	28	28	28	28	28	24	24	24	24	24		
親動物	性周期	4-5日	27/28	26/28	23/28	26/28	27/28	17/24	17/24	16/24	20/24	3/24	
		2/3/6-10日	0/28	0/28	1/28	1/28	1/28	1/24	0/24	2/24	2/24	5/24	
		持続発情	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/24	0/24	0/24	0/24	14/24	
		無周期	1/28	2/28	4/28	1/28	0/28	6/24	7/24	6/24	2/24	2/24	
	分娩後28日発情確認		28/28	28/28	26/28	27/28	22/26	24/24	24/24	24/24	23/24	22/24	
	交尾前期間1-4日		25/26	28/28	26/28	28/28	25/28	24/24	23/24	23/24	24/24	12/15 (24/24)	
	交尾率 (雌%)		93	100	100	100	100	100	100	100	100	63↓ (100)	
	受胎率 (雌%)		100	93	93	96	96	96	100	100	100	13↓ (100)	
	繁殖率 (雌%)		93	93	93	96	96	96	100	100	100	8↓ (100)	
	出産率 (%)		100	100	100	96	100	100	100	100	100	100	
	妊娠期間22-23日		26/26	26/26	26/26	26/26	27/27	23/23	23/24	24/24	24/24	1/2	
	精子検査		異常なし					異常なし					
	肉眼	雄	腎臓-腎盂拡張 前立腺-小型化					3/28	12/28↑	7/28	7/27	5/28	
		雌	卵巣-小型化 卵巣-嚢胞						0/24	0/24	0/24	0/24	16/24↑
病理組織	雌	下垂体-前葉細胞空胞化						0/24	ND	ND	0/24	23/24↑	
		卵巣-萎縮						0/24	ND	0/24	4/24	24/24↑	
		卵巣-原始卵胞数						14.3	ND	13.2	13.3	0.5↓	
		子宮-ヘンジリ沈着						15/24	2/5	18/24	13/24	1/24↓	
		子宮-血管壁フィブリン壊死						15/24	3/5	16/24	13/24	1/24↓	
		子宮-筋層非薄化						0/24	0/5	0/24	0/24	20/24↑	
		子宮-扁平上皮化生						0/24	0/5	0/24	2/24	8/24↑	

Fisher直接確率検定

↑ ↓ : p<0.05、 ↑ ↓ : p<0.01

ND : 評価せず

空欄 : 異常なし

( ) : 追加群の繁殖成績

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2 試験結果 - 続き -

世代		親: F <sub>0</sub> 児: F <sub>1</sub>					親: F <sub>1</sub> 児: F <sub>2</sub>						
投与量 (ppm)		0	120	600	3000	15000	0	120	600	3000	15000		
親動物	臓器重量	最終体重	432.1	443.7	425.1	417.8	395.8 ↓	435.5	427.7	424.7	384.1 ♀	319.2 ♀	
		脳	実					2.02	1.99	2.03	1.95 ↓	1.86 ♀	
			相対	0.471	0.451	0.476	0.479	0.504 ↑	0.468	0.470	0.480	0.510 ♀	0.587 ♀
		副腎	実					0.056	0.054	0.055	0.049 ♀	0.046 ♀	
			相対					0.0128	0.0127	0.0130	0.0127	0.0144 ♀	
		肝臓	実	15.60	16.25	16.49	17.07	17.27 ↑					
			相対	3.601	3.651	3.872 ♀	4.086 ♀	4.357 ♀	3.428	3.377	3.571	4.033 ♀	4.482 ♀
		腎臓	実						2.60	2.61	2.56	2.44 ↓	2.22 ♀
			相対						0.559	0.611	0.604	0.635 ↑	0.699 ♀
		脾臓	実										
			相対	0.1507	0.1524	0.1565	0.1595	0.1678 ♀	0.1427	0.1496	0.1512	0.1674 ♀	0.1893 ♀
		精巣	実						3.87	3.89	3.86	3.74	3.52 ♀
			相対	0.821	0.827	0.846	0.898 ↑	0.901 ♀	0.894	0.916	0.912	0.977 ↑	1.108 ♀
		精巣L	実	1.77		ND		1.78	1.94		ND		1.78 ♀
			相対			ND					ND		
		精巣上体	実						1.213	1.201	1.182	1.153	1.074 ♀
			相対						0.2805	0.2831	0.2797	0.3008 ↑	0.3385 ♀
		精巣上体L	実	0.200		ND		0.194	0.214		ND		0.193 ♀
			相対			ND					ND		
		前立腺	実	0.431	0.401	0.380 ↓	0.400	0.392					
	相対						0.0912	0.1059	0.0979	0.0994	0.1170 ♀		
精囊	実												
	相対						0.4140	0.4003	0.3890	0.4221	0.5508 ♀		
下垂体	実												
	相対						0.0019	0.0018	0.0020	0.0024 ↑	0.0026 ♀		
甲状腺	実												
	相対						0.017	0.015	0.017	0.016	0.014 ↓		
雌	臓器重量	最終体重	255.7	252.6	255.9	245.1	229.7 ♀	247.3	247.9	252.3	227.1 ♀	233.1 ↓	
		脳	実						1.87	1.84	1.87	1.77 ♀	1.80 ♀
			相対	0.729	0.732	0.730	0.756	0.801 ♀	0.757	0.744	0.745	0.784 ↑	0.779
		副腎	実						0.079	0.082	0.080	0.079	0.089 ↑
			相対	0.0309	0.0311	0.0329	0.0329	0.0356 ♀	0.0319	0.0332	0.0319	0.0346 ↑	0.0384 ♀
		肝臓	実	12.12	11.79	12.69	13.02	14.21 ♀	11.68	12.36	12.57	12.98 ♀	11.73
			相対	4.735	4.665	4.963 ↑	5.313 ♀	6.183 ♀	4.720	4.984	4.979	5.713 ♀	5.050 ↑
		腎臓	実	2.03	2.03	2.04	2.01	1.89 ♀	2.04	2.05	2.07	1.94	1.78 ♀
			相対						0.826	0.830	0.820	0.855	0.768 ♀
		脾臓	実						0.468	0.480	0.508 ↑	0.497	0.562 ♀
			相対	0.2035	0.2123	0.2061	0.2123	0.2305 ♀	0.1895	0.1936	0.2013 ↑	0.2183 ♀	0.2413 ♀
		甲状腺	実										
			相対	0.0054	0.0055	0.0059	0.0060	0.0067 ♀					
		下垂体	実						0.012	0.011	0.012	0.011	0.015 ↑
	相対						0.0049	0.0045	0.0049	0.0047	0.0063 ♀		
卵巣	実	0.114	0.143	0.112	0.111	0.091 ↓	0.108	0.109	0.109	0.096	0.027 ♀		
	相対	0.0449	0.0574	0.0440	0.0455	0.0395 ↓	0.0437	0.0442	0.0432	0.0420	0.0115 ♀		
子宮	実	0.694	0.631	0.657	0.600	0.527 ↓	0.667	0.656	0.720	0.558	0.490 ♀		
	相対						0.2701	0.2659	0.2857	0.2452	0.2130 ↓		

臓器重量単位: 実重量は(g)、相対重量は(%)。 L:左側。精子検査時の成績。

Dunnett、Williams検定 ↑ ↓: p<0.05、♀♂: p<0.01 空欄: 異常なし ND: 評価せず



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2 試験結果 - 続き -

世代		親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>					親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>						
投与量 (ppm)		0	120	600	3000	15000	0	120	600	3000	15000		
生存率 (%)	産児数	12.0	11.3	11.6	11.7	12.0	10.5	10.3	11.3	10.0			
	性比(雄)	49.5	47.2	49.1	51.8	47.9	48.0	44.4	52.8	55.8			
	0日	93.9	93.6	90.7	92.0	94.1	91.4	93.4	93.8	93.2			
	21日	99.5	99.5	100.0	99.0	98.1	92.2	98.7 <sup>⊕</sup>	93.8	95.8			
	1日	6.3	6.4	6.4	6.2	6.0	6.6	6.8	6.6	6.3			
体重 (g)	4日(調整後)	9.3	9.4	9.0	8.9	8.1 <sup>⊖</sup>	9.1	9.8	8.9	8.4			
	21日	47.1	47.2	45.5	39.6 <sup>⊖</sup>	28.4 <sup>⊖</sup>	46.5	45.8	44.8	34.3 <sup>⊖</sup>			
	25日	65.4	65.5	63.2	55.6 <sup>⊖</sup>	38.7 <sup>⊖</sup>	63.0	63.7	61.5	45.9 <sup>⊖</sup>			
	1-21日増加量	40.9	40.8	39.1	33.4 <sup>⊖</sup>	22.4 <sup>⊖</sup>	40.0	38.9	38.1	28.0 <sup>⊖</sup>			
雄	1日	6.0	6.2	6.1	6.0	5.7 <sup>↓</sup>	6.3	6.5	6.3	6.0			
	4日(調整後)	9.1	9.1	8.8	8.7	7.8 <sup>⊖</sup>	8.9	9.4	8.6	8.3			
	21日	45.2	45.7	44.7	38.3 <sup>⊖</sup>	27.7 <sup>⊖</sup>	44.8	44.9	43.6	34.4 <sup>⊖</sup>			
	25日	61.5	62.3	60.8	52.9 <sup>⊖</sup>	37.6 <sup>⊖</sup>	59.2	60.8	58.2	45.9 <sup>⊖</sup>			
	1-21日増加量	39.2	39.6	38.7	32.3 <sup>⊖</sup>	22.0 <sup>⊖</sup>	38.5	38.4	37.4	28.3 <sup>⊖</sup>			
肛門・生殖結節間距離(生後1日)		ND					異常なし						
反射発達検査-空中立ち直り(日)		ND					17.0	17.0	17.2	17.5 <sup>↑</sup>	ND		
一般状態		なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	腹部膨満 <sup>†</sup>			
児動物	臓器重量-雄	最終体重(g)	91.9	94.1	88.6	79.1 <sup>⊖</sup>	57.2 <sup>⊖</sup>	90.1	89.3	90.2	65.7 <sup>⊖</sup>		
		脳	実	1.588	1.588	1.576	1.532 <sup>⊖</sup>	1.386 <sup>⊖</sup>	1.610	1.586	1.598	1.443 <sup>⊖</sup>	
			相対	1.741	1.696	1.804	1.956 <sup>⊕</sup>	2.456 <sup>⊕</sup>	1.808	1.796	1.788	2.266 <sup>⊕</sup>	
		脾臓	実	0.331	0.351	0.322	0.305	0.212 <sup>⊖</sup>	0.322	0.324	0.324	0.233 <sup>⊖</sup>	
			相対										
		胸腺	実	0.385	0.405	0.382	0.298 <sup>⊖</sup>	0.169 <sup>⊖</sup>	0.382	0.377	0.403	0.202 <sup>⊖</sup>	
	相対		0.420	0.430	0.432	0.375 <sup>⊖</sup>	0.292 <sup>⊖</sup>	0.427	0.424	0.448	0.302 <sup>⊖</sup>		
	肝臓	実	4.991	5.252	5.131	4.923	4.372 <sup>⊖</sup>	5.164	4.984	5.098	4.344 <sup>⊖</sup>		
		相対	5.425	5.569	5.792 <sup>⊕</sup>	6.223 <sup>⊕</sup>	7.696 <sup>⊕</sup>	5.743	5.583	5.645	6.621 <sup>⊕</sup>		
	臓器重量-雌	最終体重(g)	84.1	86.1	84.3	73.5 <sup>⊖</sup>	54.6 <sup>⊖</sup>	81.9	85.0	81.6	65.8 <sup>⊖</sup>		
		脳	実	1.544	1.541	1.536	1.478 <sup>⊖</sup>	1.353 <sup>⊖</sup>	1.541	1.538	1.530	1.446 <sup>⊖</sup>	
			相対	1.852	1.799	1.834	2.022 <sup>↑</sup>	2.511 <sup>↑</sup>	1.897	1.813	1.893	2.221 <sup>⊕</sup>	
脾臓		実	0.287	0.297	0.291	0.258 <sup>↓</sup>	0.194 <sup>⊖</sup>	0.283	0.286	0.269	0.220 <sup>⊖</sup>		
		相対											
胸腺		実	0.365	0.371	0.374	0.289 <sup>⊖</sup>	0.175 <sup>⊖</sup>	0.373	0.378	0.379	0.223 <sup>⊖</sup>		
		相対	0.436	0.431	0.444	0.395 <sup>⊖</sup>	0.317 <sup>⊖</sup>	0.457	0.445	0.466	0.338 <sup>⊖</sup>		
子宮		実	0.118	0.111	0.113	0.076 <sup>⊖</sup>	0.052 <sup>⊖</sup>	0.103	0.090	0.083	0.060 <sup>⊖</sup>		
	相対	0.143	0.130	0.134	0.104	0.096 <sup>↓</sup>	0.127	0.106	0.103	0.093 <sup>↓</sup>			
肝臓	実												
	相対	5.612	5.749	5.919 <sup>↑</sup>	6.444 <sup>⊕</sup>	8.122 <sup>⊕</sup>	5.784	5.762	5.943	6.736 <sup>⊕</sup>			
肉眼的病理検査		異常なし					異常なし						
性成熟	雄(包皮)	日	45.9	46.3	46.2	47.6	52.8 <sup>⊕</sup>	ND					
		体重(g)	188.2	187.1	189.4	171.2 <sup>⊖</sup>	144.8 <sup>⊖</sup>	ND					
	雌(膈開口)	日	34.1	33.5	34.1	38.2 <sup>⊕</sup>	46.6 <sup>⊕</sup>	ND					
		体重(g)	103.5	100.9	104.2	104.0	104.7	ND					

臓器重量単位：実重量は(g)、相対重量は(%)。

#：離乳後のみ

Dunnett、Williams検定 ↑↓：p<0.05、⊕⊖：p<0.01

空欄：異常なし ND：評価せず

② ラットを用いた催奇形性試験

(資料No. 原体-17)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2004年

検体純度 : %  
供試動物 : Han Wistarラット、10-11週齢、体重; 154-189g、1群雌22匹  
投与期間 : 妊娠14日間 (2002年10月22日-11月8日)  
投与方法 : 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、妊娠17日までは投与開始時の体重を基準に、それ以降は妊娠17日の体重を基準に、0、100、300及び1000mg/kg/日の投与量で、妊娠6日-19日の14日間、毎日1回強制経口投与した。交配成立の証拠が得られた日を妊娠0日とした。  
投与量設定根拠 :

観察・検査項目 :

親動物 : 死亡及び症状は少なくとも1日2回観察し、身体検査は妊娠0、5、12、18及び20日に実施した。体重は妊娠0、3、6-20日に、摂餌量は妊娠0-2、3-5、6-9、10-13、14-17及び18-19日に測定した。妊娠20日に屠殺し、肉眼的観察を行った後、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚及び胎児数を測定し、妊娠子宮重量を除いた補正体重を算出した。また、以下の指標を求めた。

$$\text{着床前死亡胚率} = \{ (\text{黄体数} - \text{着床数}) / \text{黄体数} \} \times 100$$

$$\text{着床後死亡胚率} = \{ (\text{着床数} - \text{生存胎児数}) / \text{着床数} \} \times 100$$

胎児 : 生存及び死亡胎児数を確認し、体重、性別、外表異常、胎盤の重量及び異常を検査した。各腹の約半数の胎児については骨格標本作製し変化の有無を検査し、残りの胎児については内臓変化の有無を検査した。形態変化については、奇形、内臓あるいは骨格異常、骨格変異に分類した[結果の概要には奇形、変異、骨化変異に再分類して示した]。

結果 : 概要を次頁の表に示す。

親動物 : いずれの群でも死亡は認められなかった。また、検体投与に起因する症状は認められなかった。体重及び摂餌量に影響は認められず、剖検及び子宮内状況検査ではいずれの群においても検体投与に起因する所見は認められなかった。

胎児 : 胎児重量及び性比に検体投与の影響は認められなかった。  
検体投与に起因する奇形・異常・変異は認められなかった。  
1000mg/kg/日群の2腹12胎児に口蓋裂及び関連奇形が認められたが、口蓋裂は実施ラットにおいてこの系統のラットで良く認められており、2腹のみの発生は検体投与との関連を示唆するものではなかった。また、本試験における発生頻度は実施ラットにおける背景データ(0-3.5%)と同様であった。さらに、本試験あるいは他の試験で口蓋裂胎児を妊娠した母動物と交配した交配用スツク雄ラットは他の試験においても口蓋裂胎児の親で

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

あった事実が判明しており、本系統のラットの口蓋裂発生には遺伝的素因が関わっていることが示唆された (Wistar rat syndrome)。

以上の結果より、本剤のラットを用いた器官形成期強制経口投与による催奇形性試験において、1000 mg/kg/日以下の用量では、親動物及び胎児に検体投与による影響は認められなかった。従って、本試験における無毒性量は親動物及び胎児共に1000 mg/kg/日と判断され、最高投与量の1000mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	100	300	1000	
1群当たりの動物数		22	22	22	22	
親動物	死亡動物数	0	0	0	0	
	非妊娠動物数	0	0	0	0	
	妊娠動物数	22	22	22	22	
	妊娠率 (%)	100	100	100	100	
	妊娠20日生存数	22	22	22	22	
	一般状態	特記すべき症状なし				
	体重増加量 (g)	(6-20日)	93	94 [101]	91 [98]	92 [99]
	平均補正体重 (g)	(6-20日)	29	28 [97]	29 [100]	26 [90]
	摂餌量 (g/ラット/日)	(0-2日)	20	20 [100]	20 [100]	21 [105]
		(3-5日)	21	20 [95]	21 [100]	21 [100]
		(6-9日)	22	22 [100]	23 [105]	23 [105]
		(10-13日)	24	24 [100]	24 [100]	24 [100]
		(14-17日)	26	25 [96]	26 [100]	25 [96]
		(18-19日)	24	24 [100]	24 [100]	24 [100]
剖検所見		検体投与に起因する所見なし				
着床所見	検査親動物数	22	22	22	22	
	妊娠子宮重量 (g)	62.2#	64.0	59.8	64.2	
	黄体数	13.2	13.4	12.9	13.4	
	着床数	12.2	12.5	11.3	12.6	
	早期吸収胚数	0.8	0.7	0.5	0.6	
	後期吸収胚数	0	0	0.1	0	
	総吸収胚数	0.8	0.7	0.6	0.6	
	生存胎児数	11.4	11.8	10.7	12.0	
	着床前死亡胚率 (%)	7.4	7.3	12.8	6.5	
	着床後死亡胚率 (%)	6.7	5.6	5.2	5.0	
	胎盤重量 (g)	0.48	0.47	0.47	0.47	

Williams法、Fisher直接確率法

[ ]内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。

# : 検査動物数=21

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果の概要 - 続き -

投与量 (mg/kg/日)		0	100	300	1000	
検査親動物数		22	22	22	22	
平均生存胎児体重 (g)	雄	3.49#	3.54	3.56	3.43	
	雌	3.35	3.30	3.42	3.29	
生存胎児の雄性比 (%)		45.7	50.5	51.5	49.9	
検査胎児数 (腹)		251 (22)	259 (22)	235 (22)	264 (22)	
奇形	奇形胎児数 (腹)	3 (3)	1 (1)	5 (3)	16 (5)	
	内訳	頬骨・上顎骨癒合 <sup>M</sup>	3 (3)	1 (1)		1 (1)
		頭/頸部奇形 <sup>M,S</sup>				6 (2)
		頭/頸/胸/腰/前肢奇形 <sup>M,S</sup>				6 (2)
		前肢湾曲 <sup>M</sup>			2 (1)	2 (1)
		心/大血管異常			1 (1)	
		横隔膜へに7			2 (1)	
胸/腹部全逆位				1 (1)		
内臓検査胎児数 (腹)		127 (17)	131 (15)	114 (19)	124 (19)	
内臓変異	内臓変異胎児数 (腹)	39 (17)	33 (15)	38 (19)	39 (19)	
	内訳	眼-大小、水晶体形態	1	2	1	1
		甲状腺-小型	1	1		
		胸腺-部分的頸部残留		2		2
		肺-奇静脈二分				1
		肋間静脈-拡張/重複	1			5
		奇静脈-分岐			2	
		横隔膜-菲薄化	8	10	6	4
		精巣-転位	5	1	5	2
		臍動脈-左側	10	10	15	9
出血	19	13	14	25		
骨格検査胎児数 (腹)		121 (22)	127 (22)	116 (22)	124 (22)	
骨格変異	内訳	頬骨/上顎骨部分癒合 <sup>M</sup>	16	11	11	9
		頸肋	13	9	11	9
		肥厚/結節状肋骨 <sup>M</sup>	19	14	15	14
		第14肋骨	57	60	52	62
		完全第14肋骨	4	3	2	
		第20胸腰椎	2	2	2	2
		腰帯異常配列 <sup>M</sup>	1	3	1	2
骨化変異	遅延	頭蓋骨	25	37	13	48
		椎体	3	2	3	1
		胸骨分節未骨化	26	33	15	41
		中手/中足骨		2		
	促進	頸椎椎体 (>5)	23	34	29	22

Williams法、Fisher直接確率法

# : 検査動物数=21

M : 重度のWistar rat syndrome m : 軽度のWistar rat syndrome

S : 口蓋裂を含む

③ ウサギを用いた催奇形性試験

(資料No. 原体-18)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2004年

検体純度 : %  
供試動物 : ニュージーランド<sup>®</sup> 白色ウサギ、20-24週齢、体重 : 3.04-4.37kg、1群雌24匹  
投与期間 : 妊娠23日間 (2002年10月26日-11月20日)  
投与方法 : 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、妊娠22日までは直近の体重を基準に、それ以降は妊娠22日の体重を基準に、0、30、100及び300mg/kg/日の投与量で、妊娠6日-28日の23日間、毎日1回強制経口投与した。交配成立の証拠が得られた日を妊娠0日とした。  
投与量設定根拠 :

観察・検査項目 :

親動物 : 症状は毎日観察した。体重は妊娠0日から、摂餌量は妊娠1日から毎日個体別に測定した。妊娠29日に屠殺し、肉眼的観察を行った後、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胚及び胎児数を測定し、妊娠子宮重量を除いた補正体重を算出した。また、以下の指標を求めた。

$$\text{着床前死亡胚率} = \{ (\text{黄体数} - \text{着床数}) / \text{黄体数} \} \times 100$$

$$\text{着床後死亡胚率} = \{ (\text{着床数} - \text{生存胎児数}) / \text{着床数} \} \times 100$$

胎児 : 生存及び死亡胎児数を確認し、体重、性別、外表異常、胎盤の重量及び異常を検査した。内臓検査は全ての胎児について行った。各腹児の半分の胎児については頭部を切断後、ブアン固定標本作製し、変化の有無を検査した。胴体と残りの胎児については骨格標本作製し変化の有無を検査した。形態変化については、奇形、軽度の内臓あるいは骨格異常、骨格変異に分類した [結果の概要には奇形、変異、骨化変異に再分類して示した]。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果 : 概要を次頁の表に示す。

親動物 ; 300mg/kg/日群で早産が1例認められたが、検体投与の影響とは考えられなかった。この群では他に1例流産が疑われたが、解剖の結果、流産の事実は確認されなかった。検体投与に起因する明らかな症状は認められなかった。

体重は投与開始直後に対照群を含む全群で一時的に減少したが、300mg/kg/日群では明らかに回復が遅延した。妊娠子宮重量を除いた補正体重は、対照群を含む全群で減少したが、特に100及び300mg/kg/日群で明瞭であった。

摂餌量は100mg/kg/日群では投与期間後半には回復したが、300mg/kg/日群では投与期間を通じて明らかに減少した。

妊娠子宮重量、子宮内状況及び肉眼的病理検査所見に検体投与による影響は認められなかった。

胎児 ; 胎児及び胎盤重量に検体投与の影響は認められなかった。

形態学的検査においても、検体投与に起因する変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤のウジ<sup>®</sup>を用いた器官形成期強制経口投与による催奇形性試験において、検体投与による体重及び摂餌量への影響が100及び300mg/kg/日群の親動物で認められたが、胎児では何ら変化は認められなかった。

従って、本試験における親動物の無毒性量は30mg/kg/日、胎児の無影響量は300mg/kg/日と判断した。最高投与量の300mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	30	100	300	
1群当たりの動物数		24	24	24	24	
親動物	死亡動物数	0	0	0	0	
	非妊娠動物数	1	1	2	1	
	妊娠動物数	23	23	22	23	
	妊娠率 (%)	95.8	95.8	91.7	95.8	
	流産が疑われた動物数	0	0	0	1	
	早産動物数	0	0	0	1	
	妊娠29日生存胎児腹数	23	23	22	21	
	一般状態	特記すべき症状なし				
	体重増加量 (kg)	(0-6日)	0.09	0.07 [78]	0.11 [122]	0.08 [89]
		(6-8日)	-0.02	-0.05 [250]	-0.06 [300]	-0.10 [500] ↓
		(6-29日)	0.26	0.25 [96]	0.18 [69]	0.03 [12] ↓
	平均補正体重 (kg)	(6-29日)	-0.19	-0.23 [121]	-0.31 [163] ↓	-0.43 [226] ↓
	摂餌量 (g/ウサギ/日)	(1-5日)	109	124 [114]	124 [114]	123 [113]
		(6-7日)	103	98 [95]	79 [77] ↓	46 [45] ↓
		(8-9日)	105	117 [111]	93 [89]	63 [60] ↓
(10-11日)		107	120 [112]	96 [90]	59 [55] ↓	
(12-13日)		104	109 [105]	82 [79] ↓	50 [48] ↓	
(14-15日)		109	107 [98]	94 [86]	51 [47] ↓	
(16-17日)		109	112 [103]	92 [84]	74 [68] ↓	
(18-19日)		117	118 [108]	92 [84]	79 [72] ↓	
(20-22日)		114	120 [105]	112 [98]	88 [77] ↓	
(23-25日)		108	106 [98]	111 [103]	87 [81] ↓	
(26-28日)	103	94 [91]	97 [94]	78 [76] ↓		
剖検所見		検体投与に起因する所見なし				
着床所見	検査親動物数	23	23	22	21	
	妊娠子宮重量 (g)	452.4	486.5	494.5	456.4	
	黄体数	9.3	9.9	9.9	9.7	
	着床数	7.4	8.4	8.8	7.5	
	早期吸収胚数	0.3	0.6	0.6	0.5	
	後期吸収胚数	0.1	0.1	0.4	0.1	
	総吸収胚数	0.5	0.7	1.0	0.6	
	生存胎児数	6.9	7.7	7.8	6.9	
	着床前死亡胚率 (%)	21.5	14.3	13.4	22.8	
	着床後死亡胚率 (%)	7.4	8.9	11.6	7.8	
	胎盤重量 (g)	5.6	5.4	5.6	6.1	

Williams法、Fisher直接確率法      ↑ ↓ : p < 0.05, 企 ↓ : p < 0.01  
 [ ]内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。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

結果の概要 - 続き -

投与量 (mg/kg/日)		0	30	100	300	
検査親動物数		23	23	22	22	
平均生存胎児体重 (g)	雄	45.1	43.2	43.3	44.5	
	雌	44.0	42.5	42.6	44.1	
生存胎児の雄性比 (%)		47.6	49.6	49.0	45.2	
検査胎児数 (腹)		159 (23)	176 (23)	171 (22)	147 (22)	
奇形	奇形胎児数 (腹)	3 (3)	1 (1)	1 (1)	4 (4)	
	内訳	前頭・頭頂骨癒合				1
		全身性奇形 (骨格/内臓)	1			
		頭頂・後頭骨形態異常	1			
		下顎骨/上腕骨屈曲	1			
		心室/大血管異常				1
		心中隔欠損/大血管異常				1
		胸腰部脊柱側弯				1
		腰部脊柱側弯			1	
臍ヘルニア		1				
内臓検査胎児数 (腹)		156 (23)	175 (23)	170 (22)	143 (22)	
内臓変異	頭部 (眼窩/網膜/硬膜) 変異	7/78 (6)	4/85 (4)	2/86 (2)	7/72 (5)	
	内臓変異胎児数 (腹)	5 (5)	8 (5)	10 (6)	10 (9)	
	内訳	肺-無気		5	4	3
		胆嚢-出血/分葉/異型	5	2	3	6
		胃-ガス貯留			2	
		腎臓-空洞			1	
		前肢-屈曲		1		1
骨格検査胎児数 (腹)		156 (23)	175 (23)	170 (22)	143 (22)	
骨格変異	内訳	頭部	5	8	6	3
		椎体	3	5	3	5
		肋骨	3	1	2	1
		胸骨	10	19	8	10
		肋軟骨	3	3	3	3
		末端部	1	2	2	2
		頸肋	2	5	2	4
		第13肋骨	105	125	128	107
		第18胸腰椎	0	1	0	1
		腰帯異常配列	9	10	8	14
骨化変異	遅延	泉門拡大	1	0	0	1
		頭蓋骨化核	2	1	1	1
		椎体	3	1	7	2
		胸骨	7	8	4	2
	促進	骨端	1	4	3	1
		距骨	0	0	1	0
		中手・中足/指骨	2	4	4	0
		肘頭突起	1	3	1	2
	大腿骨頭	3	0	1	1	

Williams法、Fisher直接確率法

(10) 変異原性

① 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No. 原体-19)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2002年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて復帰変異原性を検定した。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、試験は各濃度毎にプレート3枚を用いて2回実施した。試験1はプレート法で、5-5000 $\mu$ g/プレートの範囲の7濃度について実施し、試験2はプレートインキュベーション法で、50-5000 $\mu$ g/プレートの範囲の5濃度について実施した。

結果については、復帰変異コロニー数が溶媒対照に比べ2倍以上に増加し、かつ再現性あるいは用量依存性が認められた場合を陽性と判定した。

陽性対照として2-ニトロフルオレン (2NF)、アジ化ナトリウム (SA)、9-アミノアクリジン (9AA)、2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル) アクリルアミド (AF-2)、2-アミノアントラセン (2AA) 及びベンゾ (a) ピレン (BP) を用いた。

用量設定根拠 :

結果 : 結果を表1及び表2に示した。

2試験において、検体処理群では、S-9Mixの有無にかかわらずいずれの菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表1：試験1

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)	-	-	148	18	44	37	18
検体	5	-	126	13	51	36	15
	15	-	123	22	44	42	16
	50	-	132	21	53	29	14
	150	-	129	16	51	32	13
	500	-	114	16	47	29	13
	1500	-	129	16	49	24	11
	5000	-	113	14	42	20	11
溶媒対照 (DMSO)	-	+	149	22	52	38	24
検体	5	+	150	20	59	43	27
	15	+	146	19	68	32	25
	50	+	148	17	62	40	23
	150	+	139	19	56	32	19
	500	+	128	15	46	33	19
	1500	+	127	13	45	29	17
	5000	+	113	10	48	42	23
陽性 対照	SA	0.5	-	515	394		
	2NF	1	-			259	
	9AA	50	-				381
	AF-2	0.05	-			485	
	2AA	2	+		76		
		10	+			1242	
	BP	5	+	911			653
							410

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

SA：アジ化ナトリウム      2NF：2-ニトロフルオレン      9AA：9-アミノアクリジン

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

2AA：2-アミノアントラセン      BP：ベンゾ(a)ピレン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2：試験2

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
溶媒対照 (DMSO)		-	200	20	58	39	25
検体	50	-	206	22	57	47	20
	150	-	200	19	59	42	27
	500	-	189	22	64	48	27
	1500	-	173	19	54	35	29
	5000	-	162	16	41	34	26
溶媒対照 (DMSO)		+	175	20	66	65	41
検体	50	+	207	18	56	47	30
	150	+	173	18	61	63	30
	500	+	189	15	62	56	38
	1500	+	210	15	49	60	44
	5000	+	186	10	54	67	39
陽性 対照	SA	0.5	-	507	272		
	2NF	1	-			193	
	9AA	50	-				613
	AF-2	0.05	-			818	
	2AA	2	+		52		
		10	+			1001	
	BP	5	+	778			669
							384

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

SA：アジ化ナトリウム      2NF：2-ニトロフルオレン      9AA：9-アミノアクリジン

AF-2：2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

2AA：2-アミノアントラセン      BP：ベンゾ(a)ピレン

② マウスL5178Y細胞を用いた遺伝子突然変異試験

(資料No. 原体-20)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2004年

検体純度 : %

試験方法 : マウス<sup>hprt</sup>腫由来のL5178Y細胞を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、トリフルオロチミン(TFT) 抵抗性細胞の出現頻度 (突然変異頻度) を測定し、検体の遺伝子突然変異誘発性を調べた。

試験は2回行い、検体投与群及び溶媒対照群は2連、陽性対照群は1連で行った。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて溶解し、S-9Mixの存在下及び非存在下で、試験1は5-100 $\mu$ g/mlの10濃度及び5-75 $\mu$ g/mlの9濃度で処理後、各々、5-60 $\mu$ g/mlの6濃度及び5-20 $\mu$ g/mlの4濃度についてTFT抵抗性細胞の出現頻度を測定し突然変異頻度を求めた。試験2は5-80 $\mu$ g/mlの9濃度及び2.5-40 $\mu$ g/mlの8濃度で処理後、各々、5-70 $\mu$ g/mlの8濃度及び2.5-20 $\mu$ g/mlの5濃度について同じく突然変異頻度を求めた。

結果については、突然変異頻度が溶媒対照群に比べ1濃度以上で統計学的に有意に増加し、かつ再現性及び用量相関性が認められた場合を陽性と判定した。

陽性対照として4-ニトロチリン-1-チチド (NQO) 及びベンゾ (a)ピレン (BP) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を次表に示した。

試験1では、S-9Mix存在下及び非存在下で、相対生存率はともに77%、析出は60及び20 $\mu$ g/ml以上で認められた。試験2では、S-9Mix存在下及び非存在下で、相対生存率は77及び102%、析出は70及び20 $\mu$ g/ml以上で認められた。

2試験のいずれにおいても、代謝活性化の有無にかかわらず、突然変異頻度の有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照のNQO及びBPには明らかな突然変異頻度の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、遺伝子突然変異誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

<マウスリンフォーマ試験結果>

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	S-9 Mixの有無	試験1			試験2		
			相対生存率 (%)	突然変異 頻度*	判定	相対生存率 (%)	突然変異 頻度*	判定
溶媒対照 (DMSO)	-	-	100.00	94.24		100.00	63.95	
検体	2.5	-	ND	ND	-	99.61	56.74	-
	5	-	77.83	84.40	-	93.76	63.99	-
	10	-	98.73	73.37	-	94.58	75.22	-
	15	-	92.50	75.73	-	102.99	87.40	-
	20*	-	77.40	76.56	-	101.55	60.57	-
	25*	-	76.19	ND		95.64	ND	
陽性対照 (NQO)	0.15	-	58.18	362.44	+	88.08	358.30	+
	0.2	-	61.20	516.14	+	59.88	552.12	+
溶媒対照 (DMSO)	-	+	100.00	96.14		100.00	58.05	
検体	5	+	100.38	84.20	-	79.45	52.92	-
	10	+	90.78	83.41	-	87.06	58.64	-
	20	+	96.69	79.30	-	94.35	69.77	-
	30	+	ND	ND	-	94.19	64.41	-
	40	+	92.69	97.70	-	88.02	73.55	-
	50	+	91.84	75.21	-	79.89	69.55	-
	60*	+	76.87	89.38	-	80.12	60.77	-
	70*	+	72.94	ND		77.24	51.18	-
	80*	+	ND	ND		82.14	ND	
陽性対照 (BP)	2	+	58.22	687.94	+	73.78	510.19	+
	3	+	46.50	579.62	+	33.09	955.92	+

NQO: 4-ニトロキノリン-1-オキサイド

BP: ベンゾ(a)ピレン

ND: データ記載なし

#: 析出(60 $\mu\text{g/ml}$ は試験1のみ)

\*: 変異細胞数/10<sup>6</sup>細胞

③ ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料No. 原体-21)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2004年

検体純度 : %

試験方法 : ヒト末梢血リンパ球を用い、代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下において、*in vitro* における染色体異常誘発性を調べた。

試験は3回行い、検体はジメチルスルホキシド (DMSO) を用いて溶解した。試験1ではS-9Mixの存在下及び非存在下において、300 $\mu$ g/mlを最高濃度とし公比1.25で計18濃度を設定した。検体を3時間処理した後、新鮮な培地に交換してさらに17時間培養を続けた。その後、標本作製し、50%を超える分裂抑制が認められた濃度を最高濃度として計3濃度について、1濃度あたり200個の分裂中期細胞を観察した。観察は構造異常及び倍数体頻度について行った。S-9Mix存在下では240.0、153.6、98.30 $\mu$ g/ml、非存在下では122.9、98.30、62.91 $\mu$ g/mlについて観察した。試験2では350 $\mu$ g/mlを最高濃度とし公比1.25で計20濃度を設定した。S-9Mix存在下では3時間処理後に新鮮な培地で17時間培養し、非存在下では20時間連続処理を行った。標本作製後、S-9Mix存在下の224.0、114.7、73.4 $\mu$ g/ml、非存在下20時間連続処理の30.06、12.31、5.044 $\mu$ g/mlについて観察を行った。その結果、S-9Mix非存在下20時間連続処理で明確な結果が得られなかったことから、確認試験 (試験3) を実施した。試験3は224 $\mu$ g/mlを最高濃度とし公比1.25で計18濃度設定し、S-9Mix非存在下20時間連続処理を行い、114.7、24.05、19.24 $\mu$ g/mlについて標本観察を行った。各処理濃度及び陽性対照群は2連、溶媒対照群は4連で行った。

結果については、染色体異常を有する細胞の出現頻度が溶媒対照群に比べ統計学的に有意に増加 (1濃度以上) し、かつ、再現性、濃度依存性が認められた場合を陽性と判定した。

陽性対照としてS-9Mix存在下ではシロフォスタミド (CPA) を、非存在下では4-ニトピリン-1-オキサイド (NQO) を用いた。

用量設定根拠:

結果 : 結果を表1～表3に示した。

S-9Mix存在下において、試験1では、いずれの濃度においても分裂抑制率が50%を超えることはなかったが、試験2では224 $\mu$ g/ml以上で50%を超えていた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

S-9Mix非存在下においては、122.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で分裂抑制率が50%を超えていた。

S-9Mix非存在下20時間連続処理では試験2及び試験3共に各々30.6及び114.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で分裂抑制率が50%を超えていた。

いずれの処理群においても、S-9Mixの有無にかかわらず、染色体異常を示す分裂中期細胞数の再現性のある有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照では、いずれの処理群においても染色体異常を示す分裂中期細胞数の有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず染色体異常誘発性を有しないものと判断される。



表1：試験1

薬物	濃度 (µg/ml)	S-9 Mix の有無	処理時間 <sup>1)</sup>		観察 細胞数	分裂 抑制率 (%)	有糸分裂 指数 <sup>2)</sup> (%)	数的異常 細胞頻度 (%)	構造異常の種類 (/200 cells)					構造異常 細胞頻度 (%) <sup>3)</sup>				
			検体 処理	標本 作製					g	染色体型		染色分体型			oth			
										del	exch	del	exch					
溶媒対照 (DMSO)	—				200	—	7.9 [-]	0	2	0	0	3	0	0	1.5			
検体	6.755	—	3	20														
	8.444																	
	10.56																	
	13.19																	
	16.49																	
	20.62																	
	25.77																	
	32.21																	
	40.27								0	8.4 [107]								
	50.33								21	6.2 [79]								
	62.91							200	16	6.6 [84]	0.5	3	3	0	0	0	0	1.5
	78.64								41	4.6 [59]								
	98.30							200	47	4.2 [53]	0.5	1	1	0	3	0	0	2.0
	122.9							200	60	3.2 [40]	1.0	1	0	0	5	0	0	2.5
153.6					61	3.1 [39]												
192.0					67	2.6 [33]												
240.0					73	2.1 [27]												
300.0					83	1.4 [17]												
陽性対照 (NQO)	5.00				200			0	17	5	0	42	23	2	24.0 ↑			
溶媒対照 (DMSO)	—				200	—	7.4 [-]	0	2	0	0	1	1	0	1.0			
検体	6.755	+	3	20														
	8.444																	
	10.56																	
	13.19																	
	16.49																	
	20.62																	
	25.77																	
	32.21																	
	40.27																	
	50.33																	
	62.91																	
	78.64								2	7.2 [98]								
	98.30							200	3	7.2 [97]	0.5	3	0	0	2	0	0	1.0
	122.9								4	7.1 [96]								
153.6				200	43	4.2 [57]	0	2	0	0	4	0	0	2.0				
192.0					44	4.1 [56]												
240.0				200	49	3.8 [51]	1.5	1	0	0	2	0	0	1.0				
300.0					49	3.8 [51]												
陽性対照 (CPA)	6.25				200			0	25	7	0	78	10	2	35.0 ↑			

統計学的検定法：Fisher直接確率法

↑: p<0.001

空欄：実施せず

構造異常の種類： g: キ'ャップ°

del: 欠失

exch: 交換

oth: その他

陽性対照物質： CPA: シクロフォスファミド NQO: 4-ニトロキリソ-N-オキサド

1) 処理時間：検体処理時間及び検体処理開始後標本作製までの時間

2) [ ] 内の数字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。

3) キ'ャップ° のみのものを除く。

表2：試験2

薬物	濃度 (µg/ml)	S-9 Mix の有無	処理時間 <sup>1)</sup>		観察 細胞数	分裂 抑制率 (%)	有糸分裂 指数 <sup>2)</sup> (%)	数的異常 細胞頻度 (%)	構造異常の種類 (/200 cells)					構造異常 細胞頻度 (%) <sup>3)</sup>			
			検体 処理	標本 作製					g	染色体型		染色体分型			oth		
										del	exch	del	exch				
溶媒対照 (DMSO)	—				200	—	4.3 [-]	0.5	3	1	0	3	0	0	2.0		
検体	5.044	—	20	20	200	8	4.0 [92]	1.0	1	0	0	7	0	0	3.0		
	6.305				26	3.2 [74]											
	7.881				43	2.5 [57]											
	9.852				40	2.6 [60]											
	12.31				200	35	2.8 [65]	0	7	4	0	21	0	0	9.5		
	15.39				25	3.2 [75]											
	19.24				44	2.4 [56]											
	24.05				25	3.2 [75]											
	30.06				200	57	1.9 [43]	0	2	0	0	6	0	0	3.0		
	37.58				47	2.3 [53]											
	46.98				67	1.4 [33]											
	58.72				64	1.6 [36]											
	73.4				70	1.3 [30]											
	91.75				73	1.2 [27]											
	114.7				75	1.1 [25]											
	143.4				72	1.2 [28]											
	179.2				71	1.3 [29]											
224	70	1.3 [30]															
280	81	0.8 [19]															
350	85	0.65 [15]															
陽性対照 (NQO)	2.5				200			0	9	5	1	65	12	2	29.5		
溶媒対照 (DMSO)	—				200	—	4.3 [-]	0	2	1	0	4	0	0	2.5		
検体	5.044	+	3	20													
	6.305																
	7.881																
	9.852																
	12.31																
	15.39																
	19.24																
	24.05																
	30.06																
	37.58																
	46.98								4	4.1 [96]							
	58.72								8	4.0 [92]							
	73.4				200	13	3.7 [87]	0	2	0	0	3	0	1	2.0		
91.75	200	32	2.9 [68]														
114.7	200	15	3.7 [85]	1.0	0	0	0	3	1	0	2.0						
143.4	15	3.7 [85]															
179.2	39	2.6 [60]															
224	200	51	2.1 [49]	1.0	2	1	0	6	0	0	3.5						
280	70	1.3 [30]															
350	72	1.2 [28]															
陽性対照 (CPA)	6.25				200			0	40	13	0	183	25	6	57.5↑		

統計学的検定法：Fisher直接確率法

↑: p<0.001

空欄：実施せず

構造異常の種類：

g: キ'ャッ°

del: 欠失

exch: 交換

oth: その他

陽性対照物質：

CPA: シロフォスファミド

NQO: 4-ニトロキノリン-N-オキサイド

1) 処理時間：検体処理時間及び検体処理開始後標本作製までの時間

2) [ ] 内の数字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。

3) キ'ャッ° のみのものを除く。

表3：試験3

薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	S-9 Mix の有無	処理時間 <sup>1)</sup>		観察 細胞数	分裂 抑制率 (%)	有糸分裂 指数 <sup>2)</sup> (%)	数的異常 細胞頻度 (%)	構造異常の種類 (/200 cells)					構造異常 細胞頻度 (%) <sup>3)</sup>				
			検体 処理	標本 作製					g	染色体型		染色分体型			oth			
										del	exch	del	exch					
溶媒対照 (DMSO)	—				200	—	4.7 [-]	0.5	1	2	0	1	0	0	1.5			
検体	5.044	—	20	20														
	6.305																	
	7.882																	
	9.852																	
	12.32																	
	15.39																	
	19.24							200	0	5.2 [109]	0.5	1	2	0	0	1	0	1.0
	24.05							200	12	4.2 [88]	0.5	0	0	0	1	0	0	0.5
	30.07								41	2.8 [59]								
	37.58								47	2.5 [53]								
	46.98								47	2.5 [53]								
	58.72								42	2.8 [58]								
	73.4								44	2.8 [59]								
	91.75								39	2.9 [61]								
	114.7							200	53	2.2 [47]	0.5	1	0	0	1	0	0	0.5
143.4					62	1.8 [38]												
179.2					70	1.4 [30]												
224					80	1.0 [20]												
陽性対照 (NQO)	5.00				200			0	16	12	0	59	20	15	32 $\uparrow$			

統計学的検定法：Fisher直接確率法

$\hat{p}$ :  $p < 0.001$

空欄：実施せず

構造異常の種類： g: ギャップ

del: 欠失

exch: 交換

oth: その他

陽性対照物質： CPA: シクロオキサリド NQO: 4-ニトロキノリン-N-オキサイド

1) 処理時間：検体処理時間及び検体処理開始後標本作製までの時間

2) [ ] 内の数字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。

3) ギャップのみのものを除く。

④ マウスを用いた小核試験

(資料No. 原体-22)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2003年

検体純度 : %

供試動物 : ICRマウス、体重32.6-43.0g、1群雄7匹 (陽性対照群は5匹)

試験方法 : 骨髄中の小核を有する多染性赤血球数の出現頻度を指標として小核誘発性を調べた。検体を0.5%メチルブルー (MC) 溶液に懸濁し、500、1000及び2000mg/kgの用量を単回強制経口投与した。同様に溶媒対照として0.5%MC溶液を、陽性対照としてマイトマイシンCの水溶液を単回強制経口投与した。投与容量は20ml/kgとした。投与後24時間目に検体、溶媒対照群及び陽性対照群の各7匹 (陽性対照群は5匹) を、投与後48時間目に検体の最高用量群及び溶媒対照群の各7匹を屠殺し、大腿骨を摘出して牛胎児血清を用いて骨髄を洗い出し、骨髄標本を作製した。

骨髄標本は、メタール固定後、ギムザ染色を施し、顕微鏡下で、1動物当たり2000個の多染性赤血球について小核の有無を検査した。また、1動物あたり1000個の赤血球を観察し、全赤血球中の多染性赤血球の割合についても調べた。

結果については、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度が溶媒対照群と比較して統計学的に有意に増加し、用量相関性が認められる場合を陽性と判定した。

投与量設定根拠 ;

結果 : 骨髄標本の観察結果を次表に示した。

いずれの検体投与群においても、小核を有する多染性赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。また、全赤血球中の多染性赤血球の割合に変化は認められなかった。

一方、陽性対照群では、小核を有する多染赤血球数の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、骨髄多染性赤血球に小核を誘発せず、染色体異常誘発性を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

骨髓標本観察結果

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	性	観察 動物数	MNPCE	PCE/(PCE+NCE) (%)
24	溶媒対照 (0.5%MC)	-	雄	7	0.1	38
	検体	500		7	0.7	41
		1000		7	0.7	39
		2000		7	0.3	37
	陽性対照 (MMC)	12		5	28.0 $\uparrow$	32
48	溶媒対照 (0.5%MC)	-	7	0.4	36	
	検体	2000	7	0.4	31	

Straightforward permutation test  $\uparrow$ :  $p < 0.01$

MC: マルチルコース水溶液

MMC: マイトマイシンC

PCE: 多染性赤血球数

NCE: 正染性赤血球数

MNPCE: 多染性赤血球2000個のうち、小核を有する多染性赤血球数

⑤ ラットを用いた *in vivo-in vitro* 肝・不定期DNA合成 (UDS) 試験 (資料No. 原体-23)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %

供試動物 : Fischerラット、7週齢、体重153-163g、1群雄3匹

試験方法 : DNAの損傷が除去修復される際に細胞核内に取り込まれる<sup>3</sup>H-チミジンの放射活性をオートラジオグラフィ法で測定することにより、DNA損傷作用 (イニシエーター活性) の有無を検討した。検体を0.5%メチルセルロース (MC) 水溶液に懸濁し、400及び2000mg/kgの2用量を単回強制経口投与した。同様に、溶媒対照物質0.5%MC水溶液及び陽性対照物質ジメチルトリアミン (DMN) を単回強制経口投与した。投与後2及び16時間に肝コルチナーゼ灌流法で肝細胞を遊離し、生存肝細胞を<sup>3</sup>H-チミジンを含む培地で4時間培養し、非放射能標識チミジンを含む培地でさらに18時間培養し、酢酸-エタノール (1:3) 溶液で固定し、スライド標本を作製した。標本は写真乳剤に浸漬し乾燥させ、次いで冷暗所で7日間露光後現像し、オートラジオグラムを作製した。さらにヘマトキシリン溶液で肝細胞の核染色を実施した。動物1匹につき100個 (50個/スライド) の細胞を観察し、測定した核内及び細胞質内グレイ数からネットグレイ数 (核内グレイ数-細胞質内グレイ数) を求め、修復細胞率 (ネットグレイ数5以上を示す細胞の割合) も求めた。結果については、検体処理群のいずれか1群でも平均ネットグレイ数が5以上であり、かつ平均修復細胞率が20%以上の場合を陽性と判定した。

投与量設定根拠 :

結果 : 結果を次表に示した。

検体投与群の平均ネットグレイ数及び平均修復細胞率は、いずれも溶媒対照群とほぼ同じ値であった。  
一方、陽性対照群の平均ネットグレイ数及び平均修復細胞率には、明らかな増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、*in vivo* DNA損傷作用 (イニシエーター活性) を有しないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

薬物	投与量 (mg/kg)	処理時間 (hr)	平均ネットグレイン数 <sup>注1)</sup>	修復細胞率 (%) <sup>注2)</sup>
溶媒対照 (0.5%MC)		2	-2.80	2.0
		16	-2.60	1.3
検体	400	2	-2.48	1.3
		16	-2.76	2.0
	2000	2	-2.73	1.7
		16	-2.65	1.7
陽性対照 (DMN)	10	2	10.76	94.0
		16	9.82	93.7

MC：メチルメルス水溶液 DMN：ジメチルニトロアミン

注1) 細胞100個の平均値

注2) 細胞100個当りの修復細胞率

(11) 生体機能影響

① ラット及びイヌを用いた生体機能への影響に関する試験

(資料No. 原体-24)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2005年

検体純度 : %

1 ラットの中樞神経系に対する作用 (一般症状)

供試動物 : SDラット、7週齢、体重 222-250g、1群雄各5匹

投与方法 : 検体を0.5%メチルブルー(MC)水溶液に懸濁させ、0、200、600、2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与容量は1 ml/100gとした。投与前、投与後15、30、60、120、180分及び24時間に、Irwinの多元観察法に従い観察した。

結果 : 検体投与による影響は認められなかった。

2 イヌの呼吸、循環器系に対する作用

供試動物 : ビーグル犬、8ヵ月齢、体重9.4-11kg、1群雄各3匹 (計6匹\*)

\* 最初に0及び200mg/kg群の検査を実施した後、1週間以上の休業期間を設けて、同じ動物を各々600及び2000mg/kg群として使用した。

投与方法 : 検体を0.5%MC水溶液に懸濁させ、0、200、600、2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。投与容量は1 ml/100gとした。試験は無麻酔下で実施した。投与前、投与後15、30、60、120及び180分に呼吸数、血圧及び心拍数を測定し、心電図を記録・解析した。

結果 : 2000mg/kg群では投与後180分の収縮期血圧及び平均血圧の変化値が統計学的に有意な高値を示し、600及び2000mg/kg群では投与後60分の心電図のQTcの変化値が統計学的に有意な低値を示した(次表)。しかしながら、いずれも実測値に差は認められず、検体投与の影響とは考えられなかった。

投与量 (mg/kg)		0	200	600	2000
血圧	収縮期血圧の変化値* (180分)	9.7 (171)	10.7 (189.3)	1.7 (167.7)	28.3 ↑ (188.7)
	平均血圧の変化値* (180分)	2.7 (118.3)	4.3 (133.7)	-3.3 (114.3)	17.0 ↑ (128.7)
心電図	QTcの変化値* (60分)	0.0 (239.7)	0.3 (264.7)	-29.3 ↓ (239.7)	-31.7 ↓ (245.7)

Dunnnett検定↑↓ : p<0.05    ↑ ↓ : p<0.01

\* 変化値は投与前の測定値からの変化を示す。 ( ) 内は実測値

以上の結果から、検体は無麻酔動物の生体機能(症状及び呼吸・循環器系)に対して、2000mg/kgの用量で影響を及ぼさないと判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

[生体の機能に及ぼす影響に関する試験] の総括表

試験項目	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 (匹/群)	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 一般症状 [Irwin法] (ラット)	経口 (0.5%MC)	0 200 600 2000	雄5	-	2000	影響なし
呼吸・循環器系 呼吸数 (イヌ)			雄3	-	2000	影響なし
血圧 (イヌ)				-	2000	影響なし
心拍数 (イヌ)				-	2000	影響なし
心電図 (イヌ)				-	2000	影響なし
				-	2000	影響なし

MC：メチルセルロース水溶液

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(12) その他

①

(資料No. 原体-25)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

②

(資料No. 原体-26)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

③

(資料No. 原体-27)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

④

(資料No. 原体-28)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑤

(資料No. 原体-29)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑥

(資料No. 原体-30)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑦

(資料No. 原体-31)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑧

(資料No. 原体-32)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑨

(資料No. 追加-1)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑩

(資料No. 追加-2)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑪

(資料No. 追加-3)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑫

(資料No. 追加-4)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑬

(資料No. 原体-33)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑭

(資料No. 原体-34)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑮

(資料No. 原体-35)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑩

(資料No. 追加-5)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑰

(資料No. 追加-6)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑱

(資料No. 原体-36)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑭

(資料No. 原体-37)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑳

(資料No. 原体-38)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

②

(資料No. 原体-39)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

②

(資料No. 原体-40)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

⑬

(資料No. 原体-41)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

④

(資料No. 原体-42)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

②5

(資料No. 原体-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日産化学工業株式会社にある。