

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

2) ラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与/発がん性併合試験

(資料 No. 毒13)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体純度 :

試験動物 : CD 系ラット、一群雌雄各 80 匹、開始時 5 週齢 (4 匹/ケージの集団飼育)

毒性試験群 : 各群雌雄 20 匹 (投与 52 週目まで投与し病理検索を目的として屠殺)

発がん性試験群 : 各群雌雄 60 匹 (投与 104 週目まで投与)

いずれの群も慢性毒性評価に必要な各種検査・測定等は最終屠殺まで実施している

試験期間 : 24 ヶ月 (1997 年 12 月 15 日 ~ 1999 年 12 月 22 日)

投与方法 : 検体を 0、100、500、2000 (雌) および 5000 ppm (雄) の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠;

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日 2 回観察した。週に 1 回、総合的な臨床症状観察 (触診を含む) を追加実施した。

毒性試験群では 5000 ppm 群 (雄) と 2000 ppm 群 (雌) で生殖器周囲の黄色着色が多く発生した。発がん性試験群では、生殖器周囲の黄色着色、痩せの頻度が高く、肥満の頻度が減少した。触診では組織塊の増加が 5000 ppm 群 (雄) でみられたが、病理組織では局所性の結合組織の増加であり、腫瘍性変化によるものではなく、毒性学的重要性は乏しいと判断された。他の所見は投与群と対照群の間で等しく分布しており、従って偶発的と判断された。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm):		0	100	500	2000 (雌) / 5000 (雄)
死亡率 (%)	雄	67	47	53	50
	雌	72	63	70	73

Fisher's exact test で有意差なし

投与群における死亡率が対照群に比べ増加する傾向はみられなかった。

体重変化； 投与開始時および投与期間の最初の 14 週間は週 1 回、その後は 4 週おきにすべての動物の体重を測定した。

発がん性試験群(下表)において 500 および 5000 ppm 群の雄および 2000 ppm 群の雌では、対照群に比べて、投与の最初の週に体重増加量が低値であった。この影響は雌では 2 週まで続いた。長期では、雄の 5000 ppm 群に体重増加量の軽度な低下がみられたが、雌への影響は明瞭でなかった。毒性試験群および発がん性試験群を合わせた体重データは、発がん性試験群にみられたパターンを反映していた。

投与量(ppm)：		0	100	500	2000(雌)/ 5000(雄)	
平均体重 (g)	1週	雄	237	234 (99)	227 (96)	211 (89)
		雌	178	176 (99)	176 (99)	172 (97)
	104週	雄	799	783 (98)	794 (99)	739 (92)
		雌	545	553 (101)	533 (98)	490 (90)

統計学的評価は行っていない。

投与量(ppm)：		0	100	500	2000(雌)/ 5000(雄)	
体重増加量 (g)	0-1週	雄	59	57 (97)	↓53 (90)	↓37 (63)
		雌	32	30 (94)	29 (91)	↓26 (81)
	0-50週	雄	592	562 (95)	561 (95)	↓517 (87)
		雌	284	280 (99)	274 (96)	270 (95)
	0-104週	雄	624	607 (97)	621 (100)	567 (91)
		雌	402	408 (101)	390 (97)	342 (85)

多重比較法 ↓: P < 0.05, ↓↓: P < 0.01 括弧内の数値は対照群に対する変動率%

摂餌量および摂餌効率； 投与期間の最初の 14 週間は週 1 回、その後は 4 週おきにすべての動物の摂餌量を測定した。摂餌効率は最初の 14 週間について計算した。

両試験群の摂餌量は 5000 ppm 群の雄で低値であった。この傾向は試験期間を通してみられ、特に試験 1 週で顕著であった。試験の両試験群での総摂餌量は対照の値より 5% とやや低かった。同様な傾向は雌でも 2000 ppm 群でみられたが、投与期間の初期に限られた。摂餌効率も同群で試験初期に低値が認められ、投与と関連するものと判断された。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった(毒性試験群から求めた値は下表の値より高値)。

投与量(ppm)：		100	500	2000(雌)/ 5000(雄)
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	4.4	22	229
	雌	5.5	28	115

眼科学的検査； 投与開始前には全動物の眼を検眼鏡を用いて検査した。投与 51 週に毒性試験群の対照および最高用量群の全生存動物を同様に検査した。投与 103 週には対照および高用量群の各性 20 匹の動物を同様に検査した。

投与と関連した影響は認められなかった。全ての所見は自然発生による

ものであり、投与群と対照群の動物の間で均等に分布していた。

血液学的検査：投与 3、6、12 ヶ月目には毒性試験群の全生存動物から、18 および 24 ヶ月目には各群各性 20 匹ずつ(死亡により匹数は減る)から、全個体を一晩絶食し、眼窩静脈叢から血液を麻酔下で採取し、以下の項目の測定を行った。

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

投与 12、18 および 24 ヶ月目に発がん性試験群の動物から、全個体を絶食せず、無麻酔下で尾静脈から採血し、血液塗抹を作製した。12 ヶ月目のサンプリングでは全生存動物から行ったが、18 および 24 ヶ月目には上記の血液検査に供した以外の動物から採血した。対照群と高用量群の塗抹を検査した(中間群には検査せずを示す NE を付けた)。

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	100	500	5000	100	500	2000
赤血球	(3 M)		↑ 103		↓ 96	↓ 97
	(6 M)		↑ 104		↓ 97	
	(12 M)		↑ 104	↑ 106		
	(24 M)	↑ 108	↑ 109	↑ 112		
HCT	(3 M)				↓ 95	↓ 93
	(6 M)				↓ 98	↓ 95
	(12 M)			↑ 104		↓ 95
	(18 M)			↓ 96		
	(24 M)	↑ 107	↑ 107			
HB	(3 M)			↓ 97	↓ 97	↓ 95
	(6 M)				↓ 96	↓ 95
	(12 M)					↓ 96
	(18 M)			↓ 92		
	(24 M)	↑ 106	↑ 107			↓ 94
MCH	(3 M)	↓ 98	↓ 98	↓ 95		↓ 98
	(6 M)			↓ 95		↓ 97
	(12 M)	↓ 97	↓ 97	↓ 93		↓ 97
	(18 M)			↓ 94		↓ 95
	(24 M)			↓ 91		↓ 94
MCHC	(6 M)			↓ 99		
	(12 M)	↓ 99	↓ 99b			
	(18 M)		↓ 97	↓ 97	↓ 99	↓ 99
	(24 M)	↓ 99	↓ 98	↓ 98		↓ 99
MCV	(3 M)	↓ 98		↓ 95		↓ 98
	(6 M)	↓ 98		↓ 96		↓ 98
	(12 M)			↓ 94		↓ 97
	(18 M)					↓ 96
	(24 M)			↓ 93		

つづき

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	5000	100	500	2000
白血球数	(3 M)				↓ 66	↓ 76	
	(6 M)				↓ 66	↓ 74	
	(12 M)				↓ 82		
	(24 M)	↓ 75					
好中球	(3 M)			↑ 153			
	(6 M)			↑ 129			
	(12 M)	↑ 129		↑ 159		↑ 133	↑ 133
	(24 M)						↑ 145
リンパ球	(3 M)				↓ 64	↓ 76	
	(6 M)				↓ 63	↓ 74	
	(12 M)		↓ 88		↓ 75		
	(24 M)	↓ 74		↓ 82			
血小板数	(3 M)		↑ 110		↑ 109	↑ 114	↑ 132
	(6 M)						↑ 120
	(12 M)	↑ 109					↑ 112
	(18 M)						↑ 121
	(24 M)						↑ 117
PT	(3 M)				↓ 96		↓ 97
	(6 M)				↓ 96		
	(12 M)						↓ 95
	(18 M)			↑ 108			
APTT	(3 M)			↑ 110	↓ 89	↓ 88	↓ 93
	(6 M)		↓ 86				
好中球	(12 M)	NE	NE	↑ 140	NE	NE	↑ 120
リンパ球	(12 M)	NE	NE	↓ 88	NE	NE	↓ 93
単球	(18 M)	NE	NE		NE	NE	↓ 0

Student's t検定 ↑↓: p<0.05, ↑↑: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%

全ての時期に MCH の低下が雄および雌の 5000/2000 ppm 群にみられ、雌では血小板数の軽度な増加もみられた。ほとんどの時期に MCV の低下が雄および雌の 5000/2000 ppm 群にみられ、雄では赤血球数と好中球数の軽度な増加を伴っていた。さらに、MCHC の低下が雄の 500 および 5000 ppm 群で投与 18 ヶ月と 24 ヶ月に、雌の 500 および 2000 ppm 群で投与 18 ヶ月にみられた。発がん性試験群の動物から採取した血液塗抹検査では何ら投与による影響を認めなかった。上記のように血液学的プロフィールの軽度な変化が中および高用量群の雌雄にみられた。これらの他にも統計学的有意差が散見されたが、その変化は他の性ではみられず、また検査時期における連続性もないことから、毒性学的に意味のないものと考えられた。

血液生化学検査；投与 3、6、12、18 および 24 ヶ月目に各群各性 10 匹ずつを対象として、全個体を一晚絶食し、眼窩静脈叢から血液を麻酔下で採取し、以下の項目について血清を分析した。

グルコース (GLUC)、尿素窒素 (UREA)、クレアチニン、総コレステロール (CHOL)、トリグリセリド (TRIG)、総ビリルビン (BILI)、総タンパク (TP)、アルブミン (ALB)、A/G 比 (A/G)、ナトリウム (NA)、カリウム (K)、塩素

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

(CL)、カルシウム(CA)、無機リン(PHOS)、マグネシウム(MAG)、ALP、GPT(ALT)、GOT(AST)、 $\gamma$ -GTP(GGT)、クレアチンフォスフォキナーゼ(CK)

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	5000	100	500	2000
ALP	(18 M)			↓ 71			
ALT	(3 M)		↓ 89	↓ 77			
	(18 M)			↓ 54			
AST	(24 M)			↓ 56			
	(3 M)	↓ 87	↓ 85	↓ 77			
CK	(24 M)			↓ 55			
	(3 M)	↓ 73	↓ 72	↓ 73		↓ 73	
GGT	(12 M)				↓ 76	↓ 69	↓ 81
	(3 M)			↑ 500			↑ 200
	(6 M)			↑ 600			↑ 300
	(12 M)			↑ 450			↑ 200
	(18 M)	↑ 400		↑ 600			
BILI	(24 M)			↑ 250			
	(3 M)				↓ 100	↓ 100	↓ 50
	(6 M)				↓ 50	↓ 50	↓ 50
	(12 M)				↑ 100		
	(18 M)			↓ 50			
GLUC	(24 M)			↓ 50			
	(3 M)			↓ 79			
	(12 M)	↓ 86	↓ 74	↓ 69		↓ 81	↓ 81
	(18 M)		↑ 124				
UREA	(24 M)					↑ 138	↑ 123
	(18 M)			↑ 121	↑ 133		
CREA	(24 M)	↓ 84					
CHOL	(3 M)			↑ 132			↑ 121
	(6 M)	↓ 82					↑ 123
	(12 M)						↑ 139
	(18 M)			↓ 76			
	(24 M)	↓ 60		↓ 64		↓ 78	
TRIG	(3 M)						↓ 74
	(6 M)						↓ 70
	(12 M)				↓ 65		↓ 44
TP	(3 M)		↑ 103	↑ 113			↑ 110
	(6 M)	↓ 96		↑ 107			↑ 106
	(12 M)		↑ 103	↑ 109			↑ 110
	(24 M)	↓ 95					

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

つづき

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	500	5000	100	500	2000
ALB	(3 M)			↑ 102			
	(6 M)	↓ 95		↑ 103			
	(12 M)	↑ 103	↑ 106	↑ 106			
	(18 M)		↑ 103				
A/G	(3 M)			↓ 86		↓ 89	↓ 84
	(6 M)			↓ 92			↓ 83
	(12 M)	↑ 100	↑ 100			↓ 89	↓ 83
	(24 M)			↓ 86			
NA	(6 M)	↓ 100					
	(12 M)	↑ 101	↑ 101				
	(18 M)		↑ 101			↑ 101	
	(24 M)	↑ 101	↑ 101				
K	(3 M)	↓ 91	↓ 93	↓ 91			↑ 105
	(6 M)	↓ 93					
	(12 M)					↓ 92	
	(18 M)		↑ 108			↑ 112	↑ 112
	(24 M)				↑ 109	↑ 113	↑ 109
CL	(3 M)			↓ 99			
	(6 M)	↓ 95	↓ 96	↓ 96			
	(12 M)						↓ 98
	(24 M)	↑ 102	↑ 102				
CA	(3 M)		↓ 96	↑ 102	↓ 96	↓ 96	
	(24 M)	↓ 96					
PHOS	(3 M)	↓ 90	↓ 92		↓ 84		
	(6 M)				↓ 75	↓ 85	
MAG	(3 M)	↓ 87	↓ 92		↓ 94		
	(6 M)	↓ 93					
	(12 M)			↑ 106	↓ 93	↓ 90	
	(18 M)		↑ 132				
	(24 M)		↑ 133	↑ 115	↑ 114		

Student's の t 検定 ↑↓: p<0.05, ↑↑: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%

GPT 活性の低下が雄の 5000 ppm 群(ほとんどの時期に有意)、雌の 2000 ppm 群(有意差はない)にみられた。GOT 活性の有意な低下が 3 ヶ月には全投与群の雄にみられたが、24 ヶ月には 5000 ppm 群の雄にしみられなかった。GGT 活性の増加が雄の 5000 ppm 群で全時期に、雌の 2000 ppm 群では 1 年目までみられた。

総ビリルビン濃度の低下が雌の 2000 ppm 群では投与初期に、雄の 5000 ppm 群では投与後半に認められた。

総コレステロール濃度の増加が雌の 2000 ppm 群で 1 年目までみられた。

総タンパク濃度の増加が雄の 5000 ppm 群および雌の 2000 ppm 群で 1 年目までみられ、雄の 500 ppm 群では 3 ヶ月および 1 年目にみられた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

アルブミン濃度も増加が雄の 5000 ppm 群で 1 年目までみられた。A/G 比は低下が雌の 500 および 2000 ppm 群、雄の 5000 ppm 群で主に 1 年目までにみられた。

他にも統計学的有意差が群間にみられたが、その変化は連続性のない偶発的なものであるか、片性にしかみられないものであるか、または投与量との関連を欠くものであり、毒性学的に意味のないものと考えられた。

尿検査： 投与 3、6、12、18 および 24 ヶ月目に各群各性 10 匹ずつを対象として、動物を代謝ケージ(飼料と水は除いた)に移し夜間尿を採取して、以下の項目について分析した。

色調、尿量、比重、pH、タンパク、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
比重	(12 W)		↓	↓	↓				
	(25 W)		↓	↓					
	(51 W)		↓	↓					
	(77 W)				↓				
	(103 W)				↓				
pH	(12 W)		↑						
	(25 W)				↑				
	(51 W)				↑				
	(77 W)								
	(103 W)								↑
尿量	(12 W)				↑				
	(25 W)								
	(51 W)		↑	↑					
	(77 W)				↑				
	(103 W)				↑				

Student's の t 検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率%

雄の 5000 ppm 群では尿比重の低下と尿量の増加が頻繁に観察された。他にも統計学的有意差が群間にみられたが、その変化は連続性のない偶発的なものと考えられた。

臓器重量： 投与 12 ヶ月後には毒性試験群の全動物を、また投与終了時には全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺/副甲状腺(固定後測定)、子宮(頸管を含む)

次ページに統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

検査時期(月)		12			24		
雄	投与量 (ppm)	100	500	5000	100	500	5000
	副腎 重量	↑ 118					
	精巣上体 重量						↑ 113
	精巣上体 対体重比						↑ 122
	腎臓 対体重比			↑ 109			
	肝臓 重量			↑ 114			↑ 120
	肝臓 対体重比			↑ 119			↑ 128
	精巣 対体重比	↓ 91					
	甲状腺/副甲状腺 重量			↑ 119			↑ 176
	甲状腺/副甲状腺 対体重比			↑ 127			↑ 191
雌	投与量 (ppm)	100	500	2000	100	500	2000
	腎臓 重量			↑ 111			
	腎臓 対体重比			↑ 111			
	肝臓 重量			↑ 125			
	肝臓 対体重比			↑ 124			↑ 128
	脾臓 重量		↑ 113	↑ 115			
	甲状腺/副甲状腺 対体重比					140	↑ 150

多重比較法 ↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓↓:  $p < 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率%

毒性(12ヶ月)および発がん性試験群(24ヶ月)の両方でみられた投与による臓器重量の変化は、雄の5000 ppm群と雌の2000 ppm群にみられた肝臓の重量および/または対体重比の増加、雄の5000 ppm群にみられた甲状腺/副甲状腺重量の増加であった。甲状腺/副甲状腺の対体重比の増加は発がん性試験群の雌の500(有意差なし)および2000 ppm群でもみられた。腎臓の対体重比は毒性試験群の雌雄とも高用量群で増加した。精巣上体重量は発がん性試験群の雄の5000 ppm群で増加したが、病理組織検査で異常は認められなかった。脾臓重量は毒性試験群の雌の500および2000 ppm群で増加したが、病理組織検査で異常は認められなかった。他の臓器に投与と関連した有意な変化はみられなかった。

肉眼病理検査: 途中死亡、切迫屠殺および試験終了時(毒性試験群は12ヶ月、発がん性試験群は24ヶ月)の全生存動物について剖検を行った。

次ページ以降に統計学的有意差の認められた病変および比較的高頻度に見られた病変を表に示す。毒性試験群の雄、雌、発がん性試験群の雄、雌の順番に示す。

毒性試験群動物の剖検で、雌の投与群において肝臓の変化領域(退色または暗色領域)が散見されたが、統計学的な有意差は認められなかった。雌の2000 ppm群で下垂体の組織塊が対照より多かったが、統計学的有意差はなく、組織でも下垂体腫瘍(腺腫)の増加は認められなかった。

発がん性試験群の動物の剖検で、次の所見は投与と関連すると考えられる。

投与期間に屠殺または死亡した動物

高頻度な所見

肝臓腫大が雄の5000 ppm群、雌の500 (有意差なし) および2000 ppm群にみられた。肺の変化領域(退色または暗色領域)が雄の5000 ppm群にみられた。有意差はないものの、雌の2000 ppm群では肝臓の変化領域、涙腺の暗色化および尾の腫大が多くみられた。

低頻度な所見

肥満および肢の擦過傷が雄の5000 ppm群で少なかった。

投与24ヶ月後に屠殺した動物

高頻度な所見

腎臓の水腎症が雌の2000 ppm群に、肝臓の腫大(有意差なし)および皮膚/皮下の組織塊の増加が雄の5000 ppm群にみられた。

低頻度な所見

涙腺の変化領域が雄の5000 ppm群で減少した。

全動物を合算

高頻度な所見

肝臓の腫大が雄の5000 ppm群および雌の2000 ppm群にみられた。  
肺の変化領域の増加(有意差なし)および皮膚/皮下の組織塊の増加が雄の5000 ppm群にみられた。  
涙腺の暗色化および尾の腫大(有意差なし)が雌の2000 ppm群にみられた。

低頻度な所見

肝臓の組織塊、涙腺の変化領域(有意差なし)、肥満および肢の擦過傷(有意差なし)が雄の5000 ppm群で減少した。  
投与群の雄で肢の腫大が少なかった(有意差なし)。

これらの内肝臓腫大は、顕微鏡観察でも対応する病理組織変化がみられたことから、被験物質と関連した変化と考えられる。

他の全ての内眼病変は対照群と投与群で生物学的には同等に分布していた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

剖検所見(毒性試験群、計画屠殺時期は投与12ヶ月後)

時期:		死亡・切迫屠殺				計画屠殺				
雄	投与量(ppm):	0	100	500	5000	0	100	500	5000	
	検査動物数:	0	0	1	2	20	20	19	18	
	副腎皮質	変化領域			0(0)	0(0)	1(5)	1(5)	0(0)	0(0)
		変化領域			0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	1(5)	0(0)
	肝臓	腫大			0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(6)
		組織塊			0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(6)
	乳腺(頭側)	組織塊			0(0)	1(50)	0(0)	3(15)	0(0)	1(6)
	下垂体	組織塊			0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)
	その他	肥満			0(0)	0(0)	1(5)	1(5)	1(5)	0(0)
		痩せ			0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
	皮膚	組織塊			1(100)	0(0)	1(5)	0(0)	1(5)	0(0)
	尾	痂皮			1(100)	1(50)	3(15)	3(15)	5(26)	3(17)
	雌	投与量(ppm):	0	100	500	2000	0	100	500	2000
		検査動物数:	0	0	1	2	20	20	19	18
副腎皮質		変化領域			0(0)	0(0)	1(5)	2(10)	2(11)	2(11)
		変化領域			0(0)	0(0)	0(0)	2(10)	1(5)	3(17)
肝臓		腫大			0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(6)
		組織塊			0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	0(0)	0(0)
乳腺(頭側)		組織塊			0(0)	0(0)	2(10)	2(10)	1(5)	2(11)
下垂体		組織塊			0(0)	1(50)	1(5)	1(5)	3(16)	5(28)
その他		肥満			0(0)	0(0)	1(5)	0(0)	1(5)	1(6)
		痩せ			0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(5)	0(0)
皮膚		組織塊			0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(6)
尾		痂皮			0(0)	1(50)	4(20)	0(0)	4(21)	1(6)

Fisher's exact test で有意差なし

( )内の数字は発生率%を示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

剖検所見(発がん性試験群、計画屠殺時期は投与24ヶ月後)

		雄							
時期:		死亡・切迫屠殺				計画屠殺			
投与量(ppm):		0	100	500	5000	0	100	500	5000
検査動物数:		40	28	34	30	20	32	26	30
副腎皮質	組織塊	1 (3)	3 (11)	3 (9)	1 (3)	4 (20)	1 (3)	3 (12)	2 (7)
	変化領域	6 (15)	5 (18)	10 (29)	3 (10)	7 (35)	12 (38)	12 (46)	6 (20)
腎臓	水腎症	3 (8)	1 (4)	1 (3)	3 (10)	0 (0)	3 (9)	1 (4)	0 (0)
涙腺	変化領域	9 (23)	9 (32)	7 (21)	8 (27)	9 (45)	12 (38)	15 (58)	↓2 (7)
	暗色	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝臓	変化領域	8 (20)	6 (21)	6 (18)	7 (23)	5 (25)	8 (25)	4 (15)	7 (23)
	腫大	3 (8)	3 (11)	2 (6)	↑9 (30)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	6 (20)
	組織塊	6 (15)	1 (4)	4 (12)	1 (3)	2 (10)	2 (6)	2 (8)	0 (0)
肺	変化領域	4 (10)	1 (4)	5 (15)	↑10 (33)	2 (10)	3 (9)	2 (8)	4 (13)
乳腺(頸側)	組織塊	4 (10)	2 (7)	3 (9)	7 (23)	3 (15)	3 (9)	7 (27)	4 (13)
下垂体	組織塊	18 (45)	9 (32)	19 (56)	14 (47)	9 (45)	11 (34)	8 (31)	9 (30)
精巣	組織塊	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	2 (10)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
甲状腺	組織塊	1 (3)	2 (7)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	3 (9)	1 (4)	3 (10)
肢	腫大	15 (38)	9 (32)	7 (21)	8 (27)	5 (25)	4 (13)	4 (15)	3 (10)
	擦過傷	6 (15)	2 (7)	5 (15)	↓0 (0)	4 (20)	4 (13)	3 (12)	3 (10)
その他	痩せ	6 (15)	4 (14)	12 (35)	9 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	肥満	9 (23)	8 (29)	3 (9)	2 (7)	3 (15)	4 (13)	4 (15)	1 (3)
皮膚/皮下	組織塊	12 (30)	14 (50)	10 (29)	13 (43)	7 (35)	14 (44)	14 (54)	↑21 (70)
尾	腫大	5 (13)	5 (18)	6 (18)	3 (10)	4 (20)	1 (3)	1 (4)	5 (17)

		雄-全動物			
投与量(ppm):		0	100	500	5000
検査動物数:		60	60	60	60
副腎皮質	組織塊	5 (8)	4 (7)	6 (10)	3 (5)
	変化領域	13 (22)	17 (28)	22 (37)	9 (15)
腎臓	水腎症	3 (5)	4 (7)	2 (3)	3 (5)
涙腺	変化領域	18 (30)	21 (35)	22 (37)	10 (17)
	暗色	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝臓	変化領域	13 (22)	14 (23)	10 (17)	14 (23)
	腫大	3 (5)	3 (5)	3 (5)	↑15 (25)
	組織塊	8 (13)	3 (5)	6 (10)	↓1 (2)
肺	変化領域	6 (10)	4 (7)	7 (12)	14 (23)
乳腺(頸側)	組織塊	7 (12)	5 (8)	10 (17)	11 (18)
下垂体	組織塊	27 (45)	20 (33)	27 (45)	23 (38)
精巣	組織塊	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
甲状腺	組織塊	1 (2)	5 (8)	1 (2)	4 (7)
肢	腫大	20 (33)	13 (22)	11 (18)	11 (18)
	擦過傷	10 (17)	6 (10)	8 (13)	3 (5)
その他	痩せ	6 (10)	4 (7)	12 (20)	9 (15)
	肥満	12 (20)	12 (20)	7 (12)	↓3 (5)
皮膚/皮下	組織塊	19 (32)	28 (47)	24 (40)	↑34 (57)
尾	腫大	9 (15)	6 (10)	7 (12)	8 (13)

Fisher's exact test ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

( )内の数字は発生率%を示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット優毒/発がん〉

剖検所見 (発がん性試験群、計画屠殺時期は投与 24 ヶ月後)

		雌							
時期:		死亡・切迫屠殺				計画屠殺			
投与量(ppm):		0	100	500	2000	0	100	500	2000
検査動物数:		43	38	42	44	17	22	18	16
副腎皮質	組織塊	4 (9)	4 (11)	7 (17)	3 (7)	1 (6)	3 (14)	3 (17)	4 (25)
	変化領域	16 (37)	15 (39)	17 (40)	19 (43)	11 (65)	14 (64)	11 (61)	11 (69)
腎臓	水腎症	5 (12)	7 (18)	3 (7)	2 (5)	0 (0)	3 (14)	2 (11)	↑5 (31)
涙腺	変化領域	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	暗色	1 (2)	2 (5)	3 (7)	6 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13)
肝臓	変化領域	8 (19)	5 (13)	5 (12)	12 (27)	8 (47)	11 (50)	8 (44)	7 (44)
	腫大	4 (9)	2 (5)	9 (21)	↑16 (36)	4 (24)	2 (9)	2 (11)	5 (31)
	組織塊	1 (2)	1 (3)	3 (7)	3 (7)	1 (6)	1 (5)	1 (6)	1 (6)
肺	変化領域	6 (14)	3 (8)	4 (10)	6 (14)	3 (18)	4 (18)	3 (17)	3 (19)
乳腺(頭側)	組織塊	27 (63)	18 (47)	24 (57)	27 (61)	11 (65)	11 (50)	9 (50)	11 (69)
卵巣	嚢胞状	6 (14)	4 (11)	7 (17)	7 (16)	5 (29)	6 (27)	6 (33)	6 (38)
下垂体	組織塊	33 (77)	27 (71)	33 (79)	32 (73)	13 (76)	15 (68)	12 (67)	12 (75)
甲状腺	組織塊	0 (0)	2 (5)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (5)	2 (11)	1 (6)
子宮	組織塊	4 (9)	1 (3)	3 (7)	2 (5)	2 (12)	3 (14)	1 (6)	1 (6)
肢	腫大	7 (16)	1 (3)	5 (12)	5 (11)	0 (0)	2 (9)	3 (17)	1 (6)
	擦過傷	1 (2)	1 (3)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	2 (9)	3 (17)	1 (6)
その他	痩せ	12 (28)	10 (26)	11 (26)	15 (34)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (13)
	肥満	0 (0)	2 (5)	1 (2)	0 (0)	1 (6)	3 (14)	2 (11)	2 (13)
皮膚/皮下	組織塊	2 (5)	4 (11)	3 (7)	6 (14)	1 (6)	4 (18)	1 (6)	2 (13)
尾	腫大	1 (2)	0 (0)	4 (10)	7 (16)	1 (6)	1 (5)	2 (11)	2 (13)

		雌-全動物			
投与量(ppm):		0	100	500	5000
検査動物数:		60	60	60	60
副腎皮質	組織塊	5 (8)	7 (12)	10 (17)	7 (12)
	変化領域	27 (45)	29 (48)	28 (47)	30 (50)
腎臓	水腎症	5 (8)	10 (17)	5 (8)	7 (12)
涙腺	変化領域	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	暗色	1 (2)	2 (3)	3 (5)	↑8 (13)
肝臓	変化領域	16 (27)	16 (27)	13 (22)	19 (32)
	腫大	8 (13)	4 (7)	11 (18)	↑21 (35)
	組織塊	2 (3)	2 (3)	4 (7)	4 (7)
肺	変化領域	9 (15)	4 (7)	7 (12)	9 (15)
乳腺(頭側)	組織塊	38 (63)	29 (48)	33 (55)	38 (63)
卵巣	嚢胞状	11 (18)	10 (17)	13 (22)	13 (22)
下垂体	組織塊	46 (77)	42 (70)	45 (75)	44 (73)
甲状腺	組織塊	0 (0)	3 (5)	2 (3)	2 (3)
子宮	組織塊	6 (10)	4 (7)	4 (7)	3 (5)
肢	腫大	7 (12)	3 (5)	8 (13)	6 (10)
	擦過傷	1 (2)	3 (5)	4 (7)	2 (3)
その他	痩せ	12 (20)	10 (17)	11 (18)	17 (28)
	肥満	1 (2)	5 (8)	3 (5)	2 (3)
皮膚/皮下	組織塊	3 (5)	8 (13)	4 (7)	8 (13)
尾	腫大	2 (3)	1 (2)	6 (10)	9 (15)

Fisher's exact test ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

( )内の数字は発生率%を示す

病理組織学的検査：肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本(ヘマトキシリン・エオジン染色)を作製し、鏡検した。なお、対照群と高用量群の全動物、他の群では途中死亡した全動物について下記の全臓器を観察した。他の群では全動物について肺、肝臓、腎臓、心臓(雌のみ)および肉眼病変を観察した。

副腎、胸部大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨と骨髄、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺および主気管支、リンパ節(顎下、腸間膜)、乳腺、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下)、坐骨神経、精囊、骨格筋(大腿)、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺および上皮小体、気管、膀胱、子宮と子宮頸管、陰

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1-1(毒性試験群)および表1-2(発がん性試験群)に示す。

毒性試験群：投与による非腫瘍性病変組織変化が心臓の心室、腎臓、肝臓および甲状腺にみられた。対照と比べて次の所見は頻度が高かった。

肝臓：肝臓の小葉中心性肝細胞肥大および小葉全域の肝細胞空胞化が 5000 ppm 群の雄および 2000 ppm 群の雌で増加し、小葉周辺性/小葉全域の肝細胞肥大が 5000 ppm 群の雌で増加した。

心臓：慢性心筋炎が 2000 ppm 群の雌で増加した。

腎臓：皮質尿細管円柱が 2000 ppm 群の雌で増加した。雄においては皮質尿細管の硝子滴および皮質尿細管の色素沈着が 500 ppm(有意差なし)および 5000 ppm 群で増加した。

甲状腺：濾胞上皮の肥大が 5000 ppm 群の雄で高頻度に見られた。この所見は 2000 ppm 群の雌の 2 匹にもみられた。

発がん性試験群：投与による非腫瘍性病変組織変化が心臓の心室、副腎、腎臓、肝臓、甲状腺、膵臓、肺および涙腺にみられた。対照と比べて次の所見は頻度が高かった。

心室：投与期間中に屠殺または死亡した動物において雌の 2000 ppm 群では対照に比べて慢性心筋炎の発生頻度が高かった。これらの動物では当該所見のグレードは対照にくらべて大きかった。

副腎：皮質出血性変性が雄の 5000 ppm 群に見られた。500 および 100 ppm でもみられたが有意な増加ではなかった。

腎臓：皮質尿細管の色素沈着が雄の 5000 ppm 群、雌の 2000 ppm 群で見られた。

肝臓：小葉中心性肝細胞肥大が雄の 5000 ppm 群および雌の 500 および 2000 ppm 群に見られた。

甲状腺：濾胞細胞嚢胞状過形成の頻度が雄の投与群で若干高かったが、有意差はいずれの群にもみられなかった。

膵臓：慢性炎症を伴う腺房萎縮が雌の 2000 ppm 群に見られた。

肺：肺泡マクロファージの集簇が雄の 5000 ppm 群で見られた。

涙腺：炎症性細胞浸潤が雄の 5000 ppm 群で見られたが有意差は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体ーラット慢毒/発がん〉

胸腺： 退縮/萎縮が雄の 5000 ppm 群で多かったが、有意差はみられなかった。

大腿筋： 慢性炎症が雌の 2000 ppm 群にみられた。本所見はこの週齢、この系統では普通にみられ、今回の発生は偶発的なもので、投与と関連するとは考えられない。

雌雄の高用量群では低体重がみられ、これにより次の病変の発生頻度が減少したと考えられた。雄では肢の潰瘍、肝臓門脈域の加齢性変化、雌では腎臓の腎盂上皮と皮髄境界部の石灰沈着、肝臓の淡明細胞小増殖巣と好酸性細胞小増殖巣が減少した。

他の全ての非腫瘍性所見は投与群と対照群の間で生物学的に同等の発生率で分布していたか、または生物学的変動内の増減であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—ラット慢毒/発がん〉

〈表 1-1-1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 毒性試験群 雄

時期:		死亡・切迫屠殺				計画屠殺(投与12ヶ月後)			
投与量(ppm):		0	100	500	5000	0	100	500	5000
副腎皮質	出血性変性	0/0	0/0	0/1	0/2	1/20	1/1	0/0	0/18
	心臓(心室)	慢性心筋炎	0/0	0/0	1/1	2/2	17/20	0/0	0/0
腎臓	皮質尿細管円柱	0/0	0/0	0/1	1/2	11/20	↓ 4/20	6/19	8/18
	皮質尿細管硝子滴	0/0	0/0	0/1	2/2	1/20	1/20	↑ 6/19	↑ 14/18
	皮質尿細管色素沈着	0/0	0/0	1/1	1/2	4/20	2/20	9/19	↑ 14/18
	皮髓境界石灰沈着					0/20	1/20	0/19	0/18
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0/0	0/0	0/1	0/2	0/20	0/20	1/19	↑ 5/18
	小葉周辺/小葉全域の肝細胞肥大	0/0	0/0	0/1	1/2	0/20	0/20	0/19	↑ 5/18
	小葉全域の肝細胞空胞化	0/0	0/0	1/1	1/2	5/20	6/20	5/19	↑ 15/18
	淡明細胞小増殖巣					9/20	8/20	8/19	9/18
	好酸性細胞小増殖巣					1/20	3/20	1/19	4/18
	胆管増生(加齢性変化)	0/0	0/0	0/1	0/2	1/20	0/20	0/19	1/18
肺	肺胞マクロファージの集簇					5/20	↓ 0/20	↓ 0/19	2/18
膵臓	慢性炎症と膵房萎縮					10/20	0/0	0/0	4/18
甲状腺	濾胞細胞嚢胞状過形成	0/0	0/0	0/1	1/2	1/20	2/20	2/19	1/18
	濾胞細胞肥大					1/20	2/20	2/19	↑ 8/18

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

全動物		0	100	500	5000
投与量(ppm):		0	100	500	5000
副腎皮質	出血性変性	1/20	1/1	0/1	0/20
心臓(心室)	慢性心筋炎	17/20	0/0	1/1	19/20
腎臓	皮質尿細管円柱	11/20	↓ 4/20	6/20	9/20
	皮質尿細管硝子滴	1/20	1/20	6/20	↑ 16/20
	皮質尿細管色素沈着	4/20	2/20	10/20	↑ 15/20
	皮髓境界石灰沈着	0/20	1/20	0/20	0/20
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0/20	0/20	1/20	↑ 5/20
	小葉周辺/小葉全域の肝細胞肥大	0/20	0/20	0/20	↑ 6/20
	小葉全域の肝細胞空胞化	5/20	6/20	6/20	↑ 16/20
	淡明細胞小増殖巣	9/20	8/20	8/20	9/20
	好酸性細胞小増殖巣	1/20	3/20	1/20	4/20
	胆管増生(加齢性変化)	1/20	0/20	0/20	1/20
肺	肺胞マクロファージの集簇	5/20	↓ 0/20	↓ 0/20	2/20
膵臓	慢性炎症と膵房萎縮	10/20	0/0	0/1	4/20
甲状腺	濾胞細胞嚢胞状過形成	1/20	2/20	2/20	2/20
	濾胞細胞肥大	1/20	2/20	2/20	↑ 8/20

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—ラット優毒/発がん〉

〈表 1-1-2〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 毒性試験群 雌

時期:		死亡・切迫屠殺				計画屠殺(投与12ヶ月後)			
投与量 (ppm):		0	100	500	2000	0	100	500	2000
副腎皮質	出血性変性	0/0	0/0	0/1	2/2	12/20	2/2	4/4	14/18
	慢性心筋炎	0/0	0/0	0/1	2/2	11/20	7/20	10/19	↑ 16/18
腎臓	皮質尿細管円柱	0/0	0/0	0/1	1/2	4/20	2/20	5/19	↑ 12/18
	皮質尿細管色素沈着					0/20	0/20	1/19	1/18
	腎盂上皮石灰沈着					5/20	8/20	7/19	2/18
	皮髄境界石灰沈着					8/20	11/20	7/19	5/18
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0/0	0/0	0/1	1/2	0/20	0/20	0/19	↑ 13/18
	小葉全域の肝細胞空胞化	0/0	0/0	0/1	2/2	5/20	4/20	5/19	↑ 17/18
	淡明細胞小増殖巣					5/20	1/20	3/19	1/18
	好酸性細胞小増殖巣					1/20	1/20	1/19	0/18
	胆管増生(加齢性変化)	0/0	0/0	0/1	1/2	2/20	3/20	2/19	3/18
肺	肺胞マクロファージの集簇					0/20	3/20	0/19	2/18
膵臓	慢性炎症と腺房萎縮					1/20	0/0	0/0	4/18
甲状腺	濾胞細胞肥大					0/20	0/20	0/19	2/18

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す  
Fisher's exact test ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

全動物		0	100	500	2000
投与量 (ppm):		0	100	500	2000
副腎皮質	出血性変性	12/20	2/2	4/5	16/20
心臓(心室)	慢性心筋炎	11/20	7/20	10/20	↑ 18/20
腎臓	皮質尿細管円柱	4/20	2/20	5/20	↑ 13/20
	皮質尿細管色素沈着	0/20	0/20	1/20	1/20
	腎盂上皮石灰沈着	5/20	8/20	7/20	2/20
	皮髄境界石灰沈着	8/20	11/20	7/20	5/20
肝臓	小葉中心性肝細胞肥大	0/20	0/20	0/20	↑ 14/20
	小葉全域の肝細胞空胞化	5/20	4/20	5/20	↑ 19/20
	淡明細胞小増殖巣	5/20	1/20	3/20	1/20
	好酸性細胞小増殖巣	1/20	1/20	1/20	0/20
	胆管増生(加齢性変化)	2/20	3/20	2/20	4/20
肺	肺胞マクロファージの集簇	0/20	3/20	0/20	2/20
膵臓	慢性炎症と腺房萎縮	1/20	0/0	0/1	4/20
甲状腺	濾胞細胞肥大	0/20	0/20	0/20	2/20

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す  
Fisher's exact test ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表1-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 非腫瘍性病変

		死亡/切迫屠殺							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
副腎 皮質	局所性肥大	13/40	10/28	6/34	5/30	7/43	7/38	12/42	5/44
	皮髄境界色素沈着	10/40	6/28	13/34	7/30	22/43	11/38	19/42	29/44
	脂肪性空胞	17/40	9/28	17/34	9/30	8/43	9/38	3/42	4/44
	出血性変性	11/40	13/28	11/34	↑17/30	38/43	35/38	41/42	40/44
副腎髓 質	過形成	15/40	6/28	10/34	10/30	5/43	10/38	6/42	↑16/44
脳	小脳の空胞化	0/40	1/28	2/34	1/30	1/43	0/38	2/42	3/44
精巣 上体	精子減少	5/40	4/28	4/34	6/30	-	-	-	-
ハート- 腺	ホルフィン凝結	20/40	14/28	15/34	13/30	10/43	9/38	11/42	17/44
心臓 (心室)	慢性心筋炎	38/40	27/28	32/34	30/30	31/43	27/38	34/42	↑40/44
腎臓	進行性加齢性腎症	26/40	22/28	27/34	22/30	23/43	25/38	31/42	31/44
	皮質尿細管色素沈着	1/40	2/28	5/34	↑10/30	8/43	8/38	10/42	15/44
	移行上皮乳頭状過形成	12/40	8/28	13/34	8/30	20/43	17/38	23/42	23/44
	皮髄境界石灰沈着	0/40	0/28	0/34	1/30	13/43	15/38	14/42	7/44
	腎盂上皮石灰沈着	2/40	4/28	3/34	3/30	18/43	22/38	25/42	12/44
腎盂水腎症	2/40	2/28	2/34	2/30	4/43	4/38	4/42	2/44	
腸管膜 リンパ節	組織球集簇	6/40	5/28	5/34	9/30	11/43	↓3/38	6/42	7/44
涙腺	炎症性細胞浸潤	9/40	5/28	7/34	10/30	0/43	0/38	1/42	1/44
	腺房拡張	7/40	5/28	7/34	5/30	1/43	0/38	0/42	0/44
肝臓	小葉周辺性肝細胞 空胞化	12/40	6/28	5/34	11/30	16/43	10/38	23/42	24/44
	胆管増生 (加齢性変化)	14/40	13/28	7/34	↓3/30	16/43	13/38	18/42	19/44
	小葉中心性肝細胞肥大	0/40	0/28	1/34	↑4/30	0/43	0/38	2/42	1/44
	淡明細胞小増殖巣	8/40	7/28	9/34	5/30	7/43	3/38	7/42	7/44
	好塩基性細胞小増殖巣	7/40	1/28	7/34	4/30	25/43	17/38	18/42	23/44
	好酸性細胞小増殖巣	14/40	7/28	11/34	10/30	7/43	3/38	7/42	7/44
	局所性毛細血管拡張	4/40	0/28	1/34	2/30	3/43	3/38	2/42	10/44
	局所性囊胞状変性	8/40	3/28	5/34	6/30	0/43	1/38	0/42	3/44
肺	肺胞マクロファージの集簇	2/40	1/28	3/34	↑8/30	3/43	3/38	0/42	1/44
	肺胞出血	5/40	2/28	0/34	2/30	2/43	3/38	3/42	1/44
乳腺 (尾側)	乳管拡張	0/40	0/28	2/34	0/30	20/43	11/38	19/42	17/44
	腺房過形成	0/40	0/28	0/34	0/30	9/43	6/38	7/42	13/44
卵巣	萎縮	-	-	-	-	8/43	11/38	12/42	11/44
	囊胞	-	-	-	-	7/43	7/38	7/42	8/44
	間質細胞過形成	-	-	-	-	6/43	7/38	9/42	8/44

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑↓: p<0.05, ↑↓↓: p<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本 達株式会社にある。

〈原体—ラット慢毒/発がん〉

〈表1-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 非腫瘍性病変 (つづき)

		死亡・切迫屠殺							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
脾臓	慢性炎症と腺房萎縮	9/40	4/27	5/34	7/30	2/42	2/38	3/42	↑12/44
副甲状腺	局所性過形成	4/39	6/28	7/32	5/27	0/41	2/37	3/41	2/42
下垂体	嚢胞	2/39	0/28	2/34	3/30	0/43	3/38	3/42	4/44
前立腺	炎症性細胞浸潤	4/40	2/28	5/34	5/30	-	-	-	-
大腿筋	慢性炎症	2/40	3/28	3/34	1/30	0/42	1/38	1/42	2/44
坐骨神経	軸索変性	18/40	12/28	13/34	9/30	16/43	9/38	8/42	10/44
脾臓	髓外造血	2/40	1/28	4/34	0/30	5/43	7/38	2/42	7/44
胃	過角化と棘細胞症	8/40	3/28	4/33	4/30	7/43	8/38	4/42	3/44
	腺拡張	4/40	2/28	2/33	0/30	4/43	3/38	1/42	5/44
精巣	精細管上皮萎縮	8/40	5/28	5/34	6/30	-	-	-	-
	間細胞過形成	1/40	0/28	1/34	1/30	-	-	-	-
胸腺	退縮/萎縮	14/38	13/28	14/33	15/30	10/43	9/38	11/42	11/44
	上皮過形成*	0/38	0/28	3/33	0/30	11/43	11/38	17/42	19/44
甲状腺	旁濾胞細胞過形成	3/40	2/28	2/34	5/30	4/42	6/38	↑15/42	8/44
	濾胞細胞嚢胞状過形成	2/40	4/28	5/34	4/30	2/42	0/38	1/42	2/44
子宮頸管	間質過形成	-	-	-	-	4/43	3/38	6/42	5/44
子宮	拡張	-	-	-	-	4/43	1/38	6/42	6/44
腔	内腔に粘液腫物質	-	-	-	-	15/43	11/38	12/42	14/44
肢	潰瘍	7/15	6/9	4/7	↓0/9	1/7	0/2	0/6	0/5
皮膚/皮下組織	局所性膠原線維沈着	3/21	6/16	2/16	6/18	0/9	0/7	0/14	0/12

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑↓: p<0.05、↑↓↓: p<0.01

\* 申請者注:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 1-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 非腫瘍性病変

		最終屠殺(24ヶ月)							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
副腎皮質	局所性肥大	9/20	13/32	10/26	13/30	3/17	↑ 11/22	6/18	2/16
	皮髓境界色素沈着	3/20	6/32	8/26	8/30	13/17	10/22	10/18	13/16
	脂肪性空胞	10/20	12/32	12/26	21/30	3/17	3/22	1/18	5/16
	出血性変性	7/20	12/32	17/26	18/30	16/17	22/22	18/18	16/16
副腎髄質	過形成	6/20	14/32	14/25	12/30	9/17	10/22	7/18	9/16
脳	小脳の空胞化	0/20	0/4	0/3	1/30	2/17	1/7	1/4	3/16
精巣上体	精子減少	5/20	0/1	0/1	5/30	-	-	-	-
ハート腺	ポルフィリン凝結	8/20	0/0	0/0	16/30	6/17	0/1	0/0	5/16
心臓(心室)	慢性心筋炎	20/20	2/2	0/0	30/30	17/17	22/22	18/18	16/16
腎臓	進行性加齢性腎症	20/20	26/32	24/26	28/30	11/17	16/22	15/18	13/16
	皮質尿細管色素沈着	1/20	2/32	1/26	7/30	3/17	3/22	2/18	5/16
	移行上皮乳頭状過形成	6/20	10/32	6/26	9/30	11/17	8/22	11/18	12/16
	皮髓境界石灰沈着	0/20	0/32	1/26	0/30	4/17	7/22	1/18	1/16
	腎盂上皮石灰沈着	1/20	2/32	0/26	0/30	11/17	14/22	11/18	↓ 3/16
	腎盂水腎症	0/20	1/32	0/26	0/30	1/17	2/22	1/18	5/16
腸管膜リンパ節	組織球集簇	0/20	1/3	0/6	3/30	2/17	0/2	1/2	2/16
涙腺	炎症性細胞浸潤	4/20	8/12	7/15	11/30	0/17	0/0	0/0	2/16
	腺房拡張	10/20	11/12	9/15	↓ 3/30	0/17	0/0	0/0	0/16
肝臓	小葉周辺性肝細胞空胞化	3/20	4/32	1/26	4/30	8/17	14/22	10/18	7/16
	胆管増生(加齢性変化)	10/20	17/32	10/26	7/30	7/17	9/22	7/18	8/16
	小葉中心性肝細胞肥大	1/20	1/32	1/26	↑ 10/30	0/17	0/22	1/18	↑ 4/16
	淡明細胞小増殖巣	13/20	↓ 11/32	14/26	16/30	9/17	8/22	8/18	↓ 2/16
	好塩基性細胞小増殖巣	8/20	17/32	12/26	6/30	14/17	20/22	16/18	13/16
	好酸性細胞小増殖巣	18/20	28/32	24/26	23/30	12/17	16/22	10/18	↓ 5/16
	局所性毛細血管拡張	2/20	4/32	6/26	6/30	6/17	4/22	2/18	7/16
	局所性囊胞状変性	4/20	13/32	↑ 15/26	12/30	2/17	1/22	3/18	1/16
肺	肺胞マクロファージの集簇	0/20	0/32	0/26	1/30	1/17	1/22	1/18	0/16
	肺胞出血	1/20	2/32	2/26	1/30	0/17	0/22	0/18	0/16
乳腺(尾側)	乳管拡張	0/20	0/1	0/6	0/30	5/17	4/10	2/9	9/16
	腺房過形成	0/20	0/1	0/6	0/30	4/17	1/10	1/9	4/16
卵巣	萎縮	-	-	-	-	3/17	2/8	2/7	3/16
	囊胞	-	-	-	-	5/17	4/8	4/7	6/16
	間質細胞過形成	-	-	-	-	3/17	2/8	2/7	6/16

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑↓: p<0.05、↑↑↓↓: p<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 1-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 非腫瘍性病変 (つづき)

		最終屠殺(24ヶ月)							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
脾臓	慢性炎症と脾房萎縮	6/20	3/5	1/4	10/30	3/17	2/22	4/18	5/16
副甲状腺	局所性過形成	4/18	4/30	3/25	8/28	2/16	1/22	3/16	1/14
下垂体	嚢胞	2/20	2/12	1/9	2/30	1/17	2/15	1/13	1/16
前立腺	炎症性細胞浸潤	1/20	1/2	0/0	4/30	-	-	-	-
大腿筋	慢性炎症	3/20	0/0	2/2	6/30	0/17	0/0	0/0	↑ 4/16
坐骨神経	軸索変性	18/20	0/0	0/0	28/30	9/17	0/0	0/0	11/16
脾臓	髄外造血	0/20	0/0	0/0	0/30	1/17	0/2	0/2	1/16
胃	過角化と棘細胞症	0/20	0/2	1/5	1/30	1/17	0/1	0/2	1/16
	腺拡張	1/20	0/2	3/5	2/30	3/17	0/1	1/2	2/16
精巣	精細管上皮萎縮	5/20	3/4	11/12	4/30	-	-	-	-
	間細胞過形成	4/20	0/4	0/12	3/30	-	-	-	-
胸腺	退縮/萎縮	3/18	0/0	0/0	10/29	4/17	0/0	0/1	3/16
	上皮過形成*	0/18	0/0	0/0	1/29	6/17	0/0	0/1	8/16
甲状腺	旁濾胞細胞過形成	1/20	4/32	7/26	5/30	5/17	1/22	4/18	5/16
	濾胞細胞嚢胞状過形成	1/20	2/32	3/26	6/30	0/17	2/22	0/18	1/16
子宮頸管	間質過形成	-	-	-	-	3/17	3/3	4/4	5/16
子宮	拡張	-	-	-	-	4/17	1/4	2/4	2/16
膣	内腔に粘液膿物質	-	-	-	-	3/16	0/0	0/0	4/16
肢	潰瘍	6/6	4/5	3/4	3/4	0/0	2/2	2/4	1/1
皮膚/皮下組織	局所性膠原線維沈着	4/8	8/20	4/18	13/24	0/4	1/7	0/5	0/5

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑↓: p<0.05、↑↓↓: p<0.01

\* 申請者注:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表1-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 非腫瘍性病変

		全動物							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
副腎皮質	局所性肥大	22/60	23/60	16/60	18/60	10/60	18/60	18/60	7/60
	皮髄境界色素沈着	13/60	12/60	21/60	15/60	35/60	↓21/60	29/60	42/60
	脂肪性空胞	27/60	21/60	29/60	30/60	11/60	12/60	4/60	9/60
	出血性変性	18/60	25/60	28/60	↑35/60	54/60	57/60	59/60	56/60
副腎髄質	過形成	21/60	20/60	24/59	22/60	14/60	20/60	13/60	25/60
脳	小脳の空胞化	0/60	1/32	2/37	2/60	3/60	1/45	3/46	6/60
精巣上体	精子減少	10/60	4/29	4/35	11/60	-	-	-	-
ハート腺	ホルフィン凝結	28/60	14/28	15/34	29/60	16/60	9/39	11/42	22/60
心臓(心室)	慢性心筋炎	58/60	29/30	32/34	60/60	48/60	49/60	52/60	56/60
腎臓	進行性加齢性腎症	46/60	48/60	51/60	50/60	34/60	41/60	↑46/60	44/60
	皮質尿細管色素沈着	2/60	4/60	6/60	↑17/60	11/60	11/60	12/60	20/60
	移行上皮乳頭状過形成	18/60	18/60	19/60	17/60	31/60	25/60	34/60	35/60
	皮髄境界石灰沈着	0/60	0/60	1/60	1/60	17/60	22/60	15/60	8/60
	腎盂上皮石灰沈着	3/60	6/60	3/60	3/60	29/60	36/60	36/60	↓15/60
	腎盂水腎症	2/60	3/60	2/60	2/60	5/60	6/60	5/60	7/60
腸管膜リンパ節	組織球集簇	6/60	5/31	5/40	12/60	13/60	3/40	7/44	9/60
涙腺	炎症性細胞浸潤	13/60	13/40	14/49	21/60	0/60	0/38	1/42	3/60
	腺房拡張	17/60	16/40	16/49	8/60	1/60	0/38	0/42	0/60
肝臓	小葉周辺性肝細胞空胞化	15/60	10/60	6/60	15/60	24/60	24/60	33/60	31/60
	胆管増生(加齢性変化)	24/60	30/60	17/60	↓10/60	23/60	22/60	25/60	27/60
	小葉中心性肝細胞肥大	1/60	1/60	2/60	↑14/60	0/60	0/60	3/60	5/60
	淡明細胞小増殖巣	21/60	18/60	23/60	21/60	16/60	11/60	15/60	9/60
	好塩基性細胞小増殖巣	15/60	18/60	19/60	10/60	39/60	37/60	34/60	36/60
	好酸性細胞小増殖巣	32/60	35/60	35/60	33/60	19/60	19/60	17/60	12/60
	局所性毛細血管拡張	6/60	4/60	7/60	8/60	9/60	7/60	4/60	17/60
	局所性囊胞状変性	12/60	16/60	20/60	18/60	2/60	2/60	3/60	4/60
	肺	肺泡マクロファージの集簇	2/60	1/60	3/60	9/60	4/60	4/60	1/60
	肺泡出血	6/60	4/60	2/60	3/60	2/60	3/60	3/60	1/60
乳腺(尾側)	乳管拡張	0/60	0/29	2/40	0/60	25/60	15/48	21/51	26/60
	腺房過形成	0/60	0/29	0/40	0/60	13/60	7/48	8/51	17/60
卵巣	萎縮	-	-	-	-	11/60	13/46	14/49	14/60
	囊胞	-	-	-	-	12/60	11/46	11/49	14/60
	間質細胞過形成	-	-	-	-	9/60	9/46	11/49	14/60

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓↓:  $p < 0.01$

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表1-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 非腫瘍性病変 (つづき)

		全動物							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
脾臓	慢性炎症と腺房萎縮	15/60	7/32	6/38	17/60	5/59	4/60	7/60	↑17/60
副甲状腺	局所性過形成	8/57	10/58	10/57	13/55	2/57	3/59	6/57	3/56
下垂体	嚢胞	4/59	2/40	3/43	5/60	1/60	5/53	4/55	5/60
前立腺	炎症性細胞浸潤	5/60	3/30	5/34	9/60	-	-	-	-
大腿筋	慢性炎症	5/60	3/28	5/36	7/60	0/59	1/38	1/42	↑6/60
坐骨神経	軸索変性	36/60	12/28	13/34	37/60	25/60	9/38	8/42	21/60
脾臓	髓外造血	2/60	1/28	4/34	0/60	6/60	7/40	2/44	8/60
胃	過角化と棘細胞症	8/60	3/30	5/38	5/60	8/60	8/39	4/44	4/60
	腺拡張	5/60	2/30	5/38	2/60	7/60	3/39	2/44	7/60
精巣	精細管上皮萎縮	13/60	8/32	16/46	10/60	-	-	-	-
	間細胞過形成	5/60	0/32	1/46	4/60	-	-	-	-
胸腺	退縮/萎縮	17/56	13/28	14/33	25/59	14/60	9/38	11/43	14/60
	上皮過形成*	0/56	0/28	3/33	1/59	17/60	11/38	17/43	27/60
甲状腺	旁濾胞細胞過形成	4/60	6/60	9/60	10/60	9/59	7/60	19/60	13/60
	濾胞細胞嚢胞状過形成	3/60	6/60	8/60	10/60	2/59	2/60	1/60	3/60
子宮頸管	間質過形成	-	-	-	-	7/60	6/41	10/46	10/60
子宮	拡張	-	-	-	-	8/60	2/42	8/46	8/60
膣	内腔に粘液膿物質	-	-	-	-	18/59	11/38	12/42	18/60
肢	潰瘍	13/21	10/14	7/11	↓3/13	1/7	2/4	2/10	1/6
皮膚/皮下組織	局所性膠原線維沈着	7/29	14/36	6/34	19/42	0/13	1/14	0/19	0/17

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑↓:  $p < 0.05$ , ↑↓:  $p < 0.01$

\* 申請者注:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

**[腫瘍性病変]**

認められた全ての腫瘍性病変を表2-1(毒性試験群)、表2-2(発がん性試験群)に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表3(発がん性試験群)にそれぞれ示す。

毒性試験群：投与と関連する腫瘍性所見はみられなかった。

発がん性試験群；投与と関連した腫瘍性所見が雄の 5000 ppm 群の甲状腺にみられた。濾胞細胞腺腫が 5 匹に、濾胞細胞癌が 2 匹にみられた。

他の全ての腫瘍は投与群と対照群の間で生物学的に同等の発生率で分布していたか、または自然発生性とみなされた。

腫瘍総数は雄の5000 ppm群(甲状腺腫瘍も一因)でやや多かったが、雌では群間に差はなかった。担腫瘍動物数は雌雄とも群間に差はなかった。

〈表2-1〉 病理組織学的検査 毒性試験群 腫瘍性病変

性別:		全動物							
		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
乳腺	腺腫(B)	0/20	0/2	0/1	0/20	0/20	0/2	2/4	0/20
	線維腺腫(B)	0/20	0/2	0/1	0/20	1/20	2/2	0/4	1/20
下垂体	腺腫(B)	1/20	1/3	0/2	2/20	1/20	0/1	3/5	3/20
甲状腺	旁濾胞細胞腺腫(B)	0/20	0/20	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20
子宮	ポリープ(B)	-	-	-	-	1/20	1/1	1/4	0/20
乳腺(頭側)	腺腫(B)	0/0	0/1	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0	1/1
	線維腺腫(B)	0/0	0/1	0/0	0/1	1/1	1/1	0/0	0/1
筋骨格系	肉腫(M)	0/1	0/0	0/0	1/2	0/0	0/0	0/1	0/1
皮膚	線維腫(B)	1/1	0/4	0/3	0/1	0/2	0/1	0/1	1/2
	肉腫(M)	0/1	0/4	1/3	0/1	0/2	0/1	0/1	0/2

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す。

Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 2-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 腫瘍性病変

		死亡/切迫屠殺動物							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
副腎皮質	皮質腺腫(B)	0/40	1/28	0/34	0/30	3/43	0/38	1/42	2/44
	皮質腺癌(M)	0/40	0/28	0/34	0/30	0/43	1/38	0/42	0/44
副腎髄質	褐色細胞腫(B)	9/40	3/28	3/34	4/30	1/43	3/38	2/42	2/44
	褐色細胞腫(M)	2/40	1/28	3/34	2/30	1/43	1/38	0/42	1/44
脳	顆粒細胞腫(B)	1/40	0/28	0/34	0/30	0/43	0/38	0/42	0/44
	神経鞘腫(B)	0/40	1/28	0/34	0/30	0/43	0/38	0/42	0/44
	星細胞腫(M)	0/40	0/28	1/34	0/30	0/43	1/38	0/42	0/44
	乏突起細胞腫(M)	0/40	0/28	0/34	0/30	0/43	0/38	1/42	0/44
	細網症(M)	0/40	0/28	1/34	0/30	0/43	0/38	0/42	0/44
腎臓	脂肪肉腫(M)	1/40	0/28	0/34	0/30	1/43	2/38	0/42	0/44
腸管膜リンパ節	血管腫(B)	3/40	1/28	2/34	2/30	0/43	0/38	0/42	1/44
肝臓	胆管腫(B)	0/40	0/28	0/34	0/30	0/43	0/38	0/42	1/44
	肝細胞腺癌(M)	2/40	0/28	1/34	0/30	0/43	0/38	0/42	0/44
乳腺	線維腺腫(B)	-	-	-	-	10/43	9/38	14/42	18/44
	腺腫(B)	-	-	-	-	0/43	0/38	0/42	1/44
	腺癌(M)	-	-	-	-	3/43	2/38	3/42	3/44
卵巣	黄体腫(B)	-	-	-	-	1/43	0/38	0/42	0/44
膵臓	島細胞腺腫(B)	2/40	1/27	1/34	0/30	0/42	1/38	0/42	1/44
	腺房細胞腺腫(B)	1/40	0/27	1/34	0/30	0/42	0/38	0/42	0/44
	腺房-島細胞混合腺腫(B)	0/40	0/27	1/34	0/30	0/42	0/38	0/42	0/44
	島細胞癌(M)	1/40	1/27	1/34	0/30	0/42	0/38	1/42	2/44
副甲状腺	腺腫(B)	1/39	0/28	0/32	2/27	0/41	0/37	0/41	0/42
下垂体	腺腫-前葉(B)	19/39	10/28	19/34	15/30	34/43	28/38	35/42	33/44
精囊	腺癌(M)	3/40	0/28	0/34	0/30	-	-	-	-
脾臓	血管肉腫(M)	0/40	0/28	2/34	0/30	0/43	0/38	0/42	0/44
胃	扁平上皮乳頭腫(B)	0/40	0/28	1/33	0/30	0/43	0/38	0/42	0/44
精巣	間細胞腫(B)	0/40	0/28	2/34	0/30	-	-	-	-
胸腺	胸腺腫(B)*	0/38	0/28	0/33	1/30	0/43	0/38	0/42	0/44
	胸腺リンパ腫(B)	1/38	0/28	0/33	0/30	0/43	1/38	0/42	0/44
甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0/40	1/28	0/34	0/30	0/42	1/38	0/42	1/44
	旁濾胞細胞腺腫(B)	3/40	0/28	2/34	0/30	2/42	0/38	3/42	2/44
	濾胞細胞癌(M)	0/40	0/28	0/34	1/30	0/42	0/38	0/42	0/44
	旁濾胞細胞癌(M)	0/40	0/28	0/34	0/30	0/42	2/38	0/42	1/44
子宮頸管	扁平上皮乳頭腫(B)	-	-	-	-	0/43	0/38	0/42	1/44
	間質細胞肉腫(M)	-	-	-	-	1/43	1/38	0/42	0/44

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す  
Fisher's exact test で有意差なし

\* 申請者注:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 2-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 腫瘍性病変 (つづき)

		死亡/切迫屠殺動物							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
子宮	ホループ(B)	-	-	-	-	2/43	0/38	3/42	1/44
	腺腫(B)	-	-	-	-	1/43	0/38	0/42	0/44
	神経鞘腫(B)	-	-	-	-	0/43	0/38	0/42	1/44
	腺癌(M)	-	-	-	-	0/43	1/38	0/42	0/44
腹部	中皮腫(M)	1/2	0/0	0/3	0/0	0/3	0/2	0/1	0/0
造血器	大細胞型顆粒性リンパ球性リンパ腫(M)	1/40	2/28	0/34	1/30	0/43	0/38	1/42	0/44
	リンパ芽球/リンパ球性リンパ(M)	0/40	0/28	0/34	2/30	0/43	0/38	0/42	0/44
	組織球肉腫(M)	1/40	2/28	1/34	2/30	2/43	3/38	1/42	0/44
頭部	癌(M)	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/1	1/1	1/1
乳腺(頭側)	線維腺腫(B)	0/2	0/2	0/2	1/5	16/23	7/15	16/21	10/20
	腺癌(M)	0/2	0/2	0/2	0/5	4/23	1/15	1/21	2/20
筋骨格系	脊索腫(B)	0/2	0/5	1/4	0/5	0/3	0/3	0/6	0/2
	神経鞘腫(B)	0/2	0/5	1/4	0/5	0/3	0/3	0/6	0/2
	肉腫(M)	0/2	1/5	1/4	1/5	0/3	0/3	0/6	0/2
	脂肪肉腫(M)	0/2	0/5	0/4	0/5	0/3	0/3	1/6	0/2
皮膚/皮下組織	扁平上皮乳頭腫(B)	0/21	0/16	0/16	0/18	0/9	0/7	1/14	1/12
	線維腫(B)	5/21	2/16	2/16	5/18	0/9	2/7	2/14	0/12
	毛嚢上皮腫(B)	0/21	0/16	0/16	1/18	0/9	0/7	0/14	0/12
	神経鞘腫(B)	1/21	0/16	0/16	2/18	0/9	0/7	0/14	0/12
	角化アクトーマ(B)	4/21	1/16	5/16	2/18	0/9	0/7	0/14	0/12
	基底細胞腺腫(B)	0/21	0/16	0/16	0/18	0/9	1/7	1/14	0/12
	肉腫(M)	2/21	3/16	4/16	2/18	2/9	1/7	0/14	3/12
胸郭	脂肪腫(B)	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	1/2	0/0	0/1
	線維腫(B)	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/1

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す  
Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 2-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 腫瘍性病変 (つづき)

		最終屠殺動物							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
副腎皮質	皮質腺腫(B)	0/20	1/32	1/26	1/30	0/17	1/22	0/18	0/16
副腎髄質	褐色細胞腫(B)	6/20	8/32	6/25	8/30	1/17	2/22	1/18	4/16
	褐色細胞腫(M)	3/20	1/32	1/25	4/30	0/17	0/22	0/18	1/16
脳	星細胞腫(M)	0/20	0/4	0/3	1/30	0/17	0/7	0/4	0/16
十二指腸	平滑筋腫(B)	0/20	0/1	0/0	0/30	0/17	0/1	0/1	1/16
腎臓	血管腫(B)	0/20	0/32	0/26	0/30	0/17	0/22	0/18	1/16
	尿管細胞腺腫(B)	0/20	0/32	0/26	0/30	0/17	0/22	0/18	1/16
	脂肪肉腫(M)	0/20	0/32	1/26	0/30	0/17	0/22	0/18	0/16
腸管膜リンパ節	血管腫(B)	2/20	1/32	0/26	1/30	2/17	0/22	0/18	0/16
肝臓	肝細胞腺腫(B)	1/20	1/32	0/26	0/30	1/17	1/22	0/18	0/16
	肝細胞腺癌(M)	1/20	2/32	2/26	0/30	0/17	0/22	0/18	0/16
乳腺	線維腺腫(B)	-	-	-	-	7/17	3/22	4/18	6/16
	腺腫(B)	-	-	-	-	1/17	1/22	0/18	0/16
	腺癌(M)	-	-	-	-	2/17	2/22	3/18	0/16
膵臓	島細胞腺腫(B)	1/20	1/5	1/4	6/30	0/17	0/22	0/18	1/16
	腺房細胞腺腫(B)	1/20	0/5	0/4	1/30	0/17	0/22	0/18	0/16
	腺房-島細胞混合腺腫(B)	0/20	0/5	1/4	0/30	0/17	0/22	1/18	1/16
	島細胞癌(M)	2/20	3/5	1/4	2/30	0/17	0/22	0/18	0/16
	腺房細胞癌(M)	0/20	0/5	0/4	0/30	0/17	1/22	0/18	0/16
副甲状腺	腺腫(B)	0/18	0/30	1/25	1/28	0/16	0/22	0/16	0/14
下垂体	腺腫-前葉(B)	12/20	9/12	8/9	12/30	13/17	14/15	12/13	11/16
	腺腫-中葉(B)	0/20	1/12	0/9	0/30	0/17	0/15	0/13	0/16
脾臓	血管肉腫(M)	0/20	0/0	0/0	1/30	0/17	0/2	0/2	0/16
胃	基底細胞腺腫(B)	1/20	0/2	0/5	0/30	0/17	0/1	0/2	0/16
精巣	間細胞腫(B)	1/20	1/4	0/12	0/30	-	-	-	-
胸腺	胸腺腫(B)	1/18	0/0	0/0	0/29	0/17	0/0	0/1	0/16
	胸腺リンパ腫(B)	0/18	0/0	0/0	1/29	0/17	0/0	0/1	0/16
甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0/20	1/32	3/26	5/30	0/17	0/22	0/18	1/16
	旁濾胞細胞腺腫(B)	1/20	4/32	1/26	4/30	1/17	1/22	0/18	0/16
	濾胞細胞癌(M)	0/20	0/32	0/26	1/30	0/17	0/22	0/18	0/16
	旁濾胞細胞癌(M)	0/20	2/32	0/26	2/30	0/17	1/22	2/18	1/16
子宮頸管	間質細胞肉腫(M)	-	-	-	-	2/17	0/3	0/4	0/16
子宮	ホリ-プ(B)	-	-	-	-	2/17	4/3	2/4	1/16
腹部	中皮腫(M)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0
造血器	組織球肉腫(M)	0/20	1/32	0/26	0/30	0/17	0/22	0/18	0/16
	濾胞中心細胞リンパ腫(M)	0/20	0/32	0/26	0/30	0/17	1/22	0/18	0/16
乳腺 (頭側)	腺腫(B)	0/2	0/2	0/1	0/5	0/8	1/13	0/7	0/9
	線維腺腫(B)	1/2	0/2	0/1	1/5	6/8	10/13	6/7	7/9
	腺癌(M)	1/2	0/2	1/1	1/5	1/8	0/13	1/7	0/9

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す。

Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 2-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 腫瘍性病変 (つづき)

		最終屠殺動物							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
筋骨格系	肉腫 (M)	1/2	0/2	0/2	0/2	0/0	0/0	0/1	0/1
皮膚/皮下組織	扁平上皮乳頭腫(B)	0/8	2/20	1/18	3/24	0/4	0/7	1/5	0/5
	横紋筋腫(B)	0/8	0/20	0/18	1/24	0/4	0/7	0/5	0/5
	線維腫(B)	1/8	3/20	2/18	3/24	1/4	1/7	0/5	0/5
	角化アクトーマ(B)	1/8	2/20	7/18	5/24	0/4	0/7	0/5	0/5
	基底細胞腺腫(B)	0/8	0/20	0/18	0/24	0/4	1/7	0/5	0/5
	肉腫(M)	0/8	0/20	2/18	0/24	0/4	0/7	0/5	1/5

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す。  
Fisher's exact testで有意差なし。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 2-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 腫瘍性病変 (つづき)

		全動物							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
副腎皮質	皮質腺腫(B)	0/60	2/60	1/60	1/60	3/60	1/60	1/60	2/60
	皮質腺癌(M)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60
副腎髄質	褐色細胞腫(B)	15/60	11/60	9/59	12/60	2/60	5/60	3/60	6/60
	褐色細胞腫(M)	5/60	2/60	4/59	6/60	1/60	1/60	0/60	2/60
脳	顆粒細胞腫(B)	1/60	0/32	0/37	0/60	0/60	0/45	0/46	0/60
	神経鞘腫(B)	0/60	1/32	0/37	0/60	0/60	0/45	0/46	0/60
	星細胞腫(M)	0/60	0/32	1/37	1/60	0/60	1/45	0/46	0/60
	乏突起細胞腫(M)	0/60	0/32	0/37	0/60	0/60	0/45	1/46	0/60
	細網症(M)	0/60	0/32	1/37	0/60	0/60	0/45	0/46	0/60
十二指腸	平滑筋腫(B)	0/58	0/27	0/33	0/60	0/59	0/39	0/43	1/60
腎臓	血管腫(B)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60
	尿管細胞腺腫(B)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60
	脂肪肉腫(M)	1/60	0/60	1/60	0/60	1/60	2/60	0/60	0/60
腸管膜リンパ節	血管腫(B)	5/60	2/31	2/40	3/60	2/60	0/40	0/44	1/60
肝臓	胆管腫(B)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60
	肝細胞腺腫(B)	1/60	1/60	0/60	0/60	1/60	1/60	0/60	0/60
	肝細胞腺癌(M)	3/60	2/60	3/60	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60
乳腺	線維腺腫(B)	-	-	-	-	17/60	12/48	18/51	24/60
	腺腫(B)	-	-	-	-	1/60	1/48	0/51	1/60
	腺癌(M)	-	-	-	-	5/60	4/48	6/51	3/60
卵巣	黄体腫(B)	-	-	-	-	1/60	0/46	0/49	0/60
	顆粒膜細胞腫(M)	-	-	-	-	0/60	1/46	1/49	0/60
膵臓	島細胞腺腫(B)	3/60	2/32	2/38	6/60	0/59	1/60	0/60	2/60
	腺房細胞腺腫(B)	2/60	0/32	0/38	1/60	0/59	0/60	0/60	0/60
	腺房-島細胞混合腺腫(B)	0/60	0/32	2/38	0/60	0/59	0/60	1/60	1/60
	島細胞癌(M)	3/60	4/32	2/38	2/60	0/59	0/60	1/60	2/60
	腺房細胞癌(M)	0/60	0/32	0/38	0/60	0/59	1/60	0/60	0/60
副甲状腺	腺腫(B)	1/57	0/58	1/57	3/55	0/57	0/59	0/57	0/56
下垂体	腺腫-前葉(B)	31/59	19/40	27/43	27/60	47/60	42/53	47/55	44/60
	腺腫-中葉(B)	0/59	1/40	0/43	0/60	0/60	0/53	0/55	0/60
精囊	腺癌(M)	3/60	0/28	0/36	0/60	-	-	-	-
脾臓	血管肉腫(M)	0/60	0/28	2/34	1/60	0/60	0/40	0/44	0/60
胃	扁平上皮乳頭腫(B)	0/60	0/30	1/38	0/60	0/60	0/39	0/44	0/60
	基底細胞腺腫(B)	1/60	0/30	0/38	0/60	0/60	0/39	0/44	0/60
精巣	間細胞腫(B)	1/60	1/32	2/46	0/60	-	-	-	-
胸腺	胸腺腫(B)*	1/56	0/28	0/33	1/59	0/60	0/38	0/43	0/60
	胸腺リンパ腫(B)	1/56	0/28	0/33	1/59	0/60	1/38	0/43	0/60

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す。

Fisher's exact testで有意差なし。

\* 申請者注:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット慢毒/発がん〉

〈表 2-2〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 腫瘍性病変 (つづき)

		全動物							
性別:		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	2000
甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0/60	2/60	3/60	↑5/60	0/59	1/60	0/60	2/60
	旁濾胞細胞腺腫(B)	4/60	4/60	3/60	4/60	3/59	1/60	3/60	2/60
	濾胞細胞癌(M)	0/60	0/60	0/60	2/60	0/59	0/60	0/60	0/60
	旁濾胞細胞癌(M)	0/60	2/60	0/60	2/60	0/59	3/60	2/60	2/60
子宮頸管	扁平上皮乳頭腫(B)	-	-	-	-	0/60	0/41	0/46	1/60
	間質細胞肉腫(M)	-	-	-	-	3/60	1/41	0/46	0/60
子宮	ホリープ(B)	-	-	-	-	4/60	4/42	5/46	2/60
	腺腫(B)	-	-	-	-	1/60	0/42	0/46	0/60
	神経鞘腫(B)	-	-	-	-	0/60	0/42	0/46	1/60
	腺癌(M)	-	-	-	-	0/60	1/42	0/46	0/60
腹部	中皮腫(M)	1/2	0/0	0/3	0/0	0/3	0/2	1/2	0/0
造血器	大細胞型顆粒性リンパ球性リンパ腫(M)	1/60	2/60	0/60	1/60	0/60	0/60	1/60	0/60
	リンパ芽球/リンパ球性リンパ腫(M)	0/60	0/60	0/60	2/60	0/60	0/60	0/60	0/60
	組織球肉腫(M)	1/60	3/60	1/60	2/60	2/60	3/60	1/60	0/60
	濾胞中心細胞リンパ腫(M)	0/60	0/60	0/60	0/60	0/60	1/60	0/60	0/60
頭部	癌(M)	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/1	1/1	1/1
乳腺 (頭側)	腺腫(B)	0/4	0/4	0/3	0/10	0/31	1/28	0/28	0/19
	線維腺腫(B)	1/4	0/4	0/3	2/10	22/31	17/28	22/28	17/19
	腺癌(M)	1/4	0/4	1/3	1/10	5/31	1/28	2/28	2/19
筋骨格系	脊索腫(B)	0/4	0/7	1/6	0/7	0/3	0/3	0/7	0/3
	神経鞘腫(B)	0/4	0/7	1/6	0/7	0/3	0/3	0/7	0/3
	肉腫(M)	1/4	1/7	1/6	1/7	0/3	0/3	0/7	0/3
	脂肪肉腫(M)	0/4	0/7	0/6	0/7	0/3	0/3	1/7	0/3
皮膚/皮下 組織	扁平上皮乳頭腫(B)	0/29	2/36	1/34	3/42	0/13	0/14	2/19	1/17
	横紋筋腫(B)	0/29	0/36	0/34	1/42	0/13	0/14	0/19	0/17
	線維腫(B)	6/29	5/36	4/34	8/42	1/13	3/14	2/19	0/17
	毛嚢上皮腫(B)	0/29	0/36	0/34	1/42	0/13	0/14	0/19	0/17
	神経鞘腫(B)	1/29	0/36	0/34	2/42	0/13	0/14	0/19	0/17
	角化アクトーマ(B)	5/29	3/36	12/34	7/42	0/13	0/14	0/19	0/17
	基底細胞腺腫(B)	0/29	0/36	0/34	0/42	0/13	2/14	1/19	0/17
	肉腫(M)	2/29	3/36	6/34	2/42	2/13	1/14	0/19	4/17
胸郭	脂肪腫(B)	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0	1/2	0/0	0/1
	線維腫(B)	0/0	1/1	0/0	0/0	0/0	0/2	0/0	0/1

表中の分数は病変発生数/検査動物数、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す。

Fisher's exact test ↑: p<0.05

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—ラット優毒/発がん〉

〈表3〉 病理組織学的検査 発がん性試験群 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

性別:	雄				雌				
投与量 (ppm)	0	100	500	5000	0	100	500	2000	
検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	
腫瘍数	(B)	80	57	71	88	105	94	105	111
	(M)	22	19	24	23	20	22	18	16
腫瘍総数		102	76	95	111	125	116	123	127
担腫瘍動物数 <sup>§</sup>	(B)	50	35	41	47	54	50	56	49
	(M)	17	18	22	21	18	19	16	15
担腫瘍動物数 <sup>§</sup>		53	46	49	51	56	54	57	52

§ Fisher's exact test で有意差なし

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

以上の結果からシフルフェナミド投与の影響として、明確な毒性が高用量(雌の2000 ppmおよび雄の5000 ppm)で認められ、程度は弱いものの影響は500 ppmでもみられた。標的臓器は肝臓、甲状腺、腎臓、心臓であった。

高用量群の雌雄に生殖器周囲の黄色着色、痩せの増加と肥満の減少、MCHの低下等の血液学的変化、GGT活性増加や総タンパクの増加等の血液生化学的変化、肝臓、甲状腺、腎臓の重量または対体重比の増加、剖検で肝臓腫大、病理組織で肝細胞肥大や空胞化、甲状腺濾胞上皮の肥大、尿細管の色素沈着の増加がみられた。

高用量群の雄には体重増加量および摂餌量の減少、尿量増加等の尿の変化、病理組織で尿細管の硝子滴の増加、甲状腺濾胞細胞腺腫と嚢の増加もみられた。これら腫瘍の増加は、肝臓の代謝亢進で甲状腺ホルモンの代謝が増加したことに基づいた二次性変化と考えられた(機序については資料No. 毒32の別試験で確認済)。

高用量群の雌には心筋炎や尿細管円柱の増加もみられた。

500 ppm群では雌雄にMCHCの低下等の血液学的変化、総タンパクやアルブミンの増加等の血液生化学的変化がみられた。同群の雄には尿細管の硝子滴および色素沈着の増加が、雌には甲状腺の対体重比の増加、剖検で肝臓腫大、病理組織で肝細胞肥大が更にみられた。

毒性学的に重要と考えられる所見は100 ppm群の動物にみられなかった。したがってこの濃度は無毒性量(NOEL)と考えられ、雄では4.4 mg/kg/day、雌では5.5 mg/kg/dayの投与量に相当する。

申請者の考察:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体ーラット慢毒/発がん〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

3) マウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験

(資料 No. 毒 14)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体純度 :

試験動物 : CD-1 系マウス、一群雌雄各 50 匹、開始時 6 週齢 (2 匹/ケージで飼育)

試験期間 : 18 ヶ月 (1998 年 5 月 11 日 ~ 1999 年 11 月 24 日)

投与方法 : 検体を、0、60、500、4000/2000\* の濃度で飼料に混入し、18 ヶ月間にわたって  
随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。

投与量設定根拠:

試験項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および生死を少なくとも毎日 2 回観察した。週に 1 回、総合的な臨床症状観察 (触診を含む) を追加実施した。

4000 ppm 群の動物の数匹、特に雌が試験の初期 (6 週以降) に死亡した。死亡動物にみられた症状は、痩せ、反応/活動不良、体温低下、立毛、脱毛、退色、閉眼、背彎/虚脱姿勢、呼吸困難であった。組織の病理組織検査でこれらの動物の多くに心病変 (変性を伴う心筋空胞化) がみられ、死亡は明らかに投与に関連していた。試験 20 週に飼料中の濃度を 2000 ppm に減じた。その後、被験物質による死亡はみられなかった。試験 20 週以降に頭部の脱毛発生数の減少が 500 と 2000 ppm 群の雌に、背側体表の脱毛、肥満、立毛、背彎姿勢、退色の発生数減少が 2000 ppm 群の雌雄にみられた。他の所見 (組織塊を含む) は投与群と対照群の間で等しく分布しており、従って偶発的と判断された。

試験 20 週までの死亡数と投与終了時の死亡率を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

投与量 (ppm):		0	60	500	4000/2000
試験20週までの死亡数	雄	0	0	2	2
	雌	0	1	0	7↑
試験78週までの死亡数	雄	19	15	19	10
	雌	17	13	12	14
78週 の 死亡 率 (%)	雄	38	30	38	20
	雌	34	26	24	28

Fisher's exact test ↑: P<0.01 (片側)

投与群における死亡率が対照群に比べ増加する傾向はみられなかった。

体重変化; 投与開始時および投与期間の最初の 22 週間は週 1 回、その後は 4 週おきにすべての動物の体重を測定した。

高用量群の雌雄で統計学的に有意な増加抑制がみられ、試験終了時の体重(下表)は対照群と比べて低く、平均体重増加量(0-78 週)は雄で対照の 75%、雌で 77%であった。60 および 500 ppm 群では雌雄共に投与に関連した有意な体重の変化は認められなかった。

投与量 (ppm):		0	60	500	4000/2000
平均体重 (78週、g)	雄	58.2	56.1 (96)	56.4 (97)	51.0 (88)
	雌	42.0	45.2 (108)	41.5 (99)	38.1 (91)
平均体重増加量 (0-78週、g)	雄	24.7	22.7 (92)	22.7 (92)	18.5 (75)↓
	雌	17.7	20.2 (114)	17.5 (99)	13.7 (77)↓

多重比較法 ↓: P<0.01 括弧内の数値は対照群に対する変動率%

摂餌量および摂餌効率; 投与期間の最初の 22 週間は週 1 回、その後は 4 週おきにすべての動物の摂餌量を測定した。摂餌効率は最初の 14 週間、計算した。

試験の最初の週に 4000 ppm 群の雌雄の摂餌量は少なく、摂餌効率も低値であった。試験期間を通しての摂餌量は群間に差はなかった。14 週までの平均摂餌効率は雄の 4000 ppm 群で低値であった(対照の 2.6%に対して 1.9%)が、雌では対照と同等であった。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm):		60	500	4000/2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.1	62.8	324.8
	雌	9.0	75.5	403.6

血液学的検査; 投与 12 および 18 ヶ月目に生存動物を対象として、全個体を絶食せず、麻酔薬を用いず、尾静脈から血液を採取し、血液塗抹標本を作製した。対照と高用量群の全動物について顕微鏡で白血球百分比の測定を行った。

投与による影響および統計学的有意差は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

臓器重量： 投与終了時の全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、頸管を含む子宮

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	60	500	4000/2000	60	500	4000/2000
最終体重			↓88			↓91
腎臓重量			↓92			
肝臓重量					↑112	↑125
肝臓 対体重比			↑140		↑113	↑137
子宮+頸管重量						↓61
脳対体重比			↑111			
精巣上体 対体重比			↑114			

多重比較法 ↑ ↓: P<0.05、↑↓: P<0.01 表中の数値は対照群に対する変動率%

最終体重の有意な減少が高用量群の雌雄にみられた。肝臓重量と対体重比の増加が雌の 500 および 2000 ppm 群でみられた。雄の肝臓では対体重比の増加が 2000 ppm 群でみられた。子宮と頸管を合わせた重量は雌の 2000 ppm 群で減少したが対体重比に異常はみられなかった。雄の 2000 ppm 群では対体重比に有意差が散見されたが、最終体重の低下に起因すると考えられ、病理組織学的な関連病変もなかった。

肉眼病理検査： 途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

次ページ以降に統計学的有意差の認められた病変および比較的高頻度に見られた病変を表に示す。

投与初期(19 週まで)に 4000 ppm 群の雌に途中死亡がみられ、剖検では肝臓の退色(4 匹)、皮膚の退色(3 匹)、痩せ(2 匹)がみられた。これらの病変は表には示さない。

全動物の集計では、対照と比べると 4000/2000 ppm 群の雄で肝臓の変化した領域(暗あるいは退色領域)および組織塊の発生が高頻度であった。この濃度の雌では肺の組織塊および脾臓の斑点の頻度が高かった。4000/2000 ppm 群の動物に肥満は認められず、これらの動物の皮膚組織塊の発生も低かった。4000/2000 ppm 群の雌では胆嚢拡張の発生が低かった。

他の全ての肉眼病変は対照群と投与群で生物学的には同等に分布していた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

性別:		雄				
投与量 (ppm):		0	60	500	4000/2000	
臓器・所見\検査動物数:		19	15	21	11	
死亡・ 切迫屠殺	胆嚢	拡張	2 (11)	0 (0)	2 (10)	2 (18)
	腎臓	退色	5 (26)	4 (27)	8 (38)	4 (36)
		嚢胞状	1 (5)	1 (7)	1 (5)	1 (9)
	腸間膜リンパ節	組織塊	6 (32)	3 (20)	7 (33)	2 (18)
	肝臓	変化領域	3 (16)	1 (7)	4 (19)	4 (36)
		組織塊	1 (5)	3 (20)	4 (19)	↑4 (36)
	肺	組織塊	1 (5)	3 (20)	3 (14)	3 (27)
	脾臓	変化領域	1 (5)	0 (0)	1 (5)	2 (18)
	脾臓	腫脹	10 (53)	9 (60)	9 (43)	6 (55)
		斑点	1 (5)	2 (13)	4 (19)	1 (9)
	精巣	組織塊	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
	胸腺	組織塊	2 (11)	4 (27)	4 (19)	1 (9)
	膀胱	拡張	6 (32)	4 (27)	2 (10)	3 (27)
	気管支リンパ節	肥大	1 (5)	4 (27)	4 (19)	1 (9)
	その他	肥満	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚	組織塊	2 (11)	5 (33)	2 (10)	3 (27)	
計画 屠殺	胆嚢	拡張	0 (0)	0 (0)	2 (7)	1 (3)
	腎臓	退色	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
		嚢胞状	0 (0)	↑6 (17)	3 (10)	3 (8)
	腸間膜リンパ節	組織塊	1 (3)	0 (0)	1 (3)	0 (0)
	肝臓	変化領域	3 (10)	2 (6)	1 (3)	↑13 (33)
		組織塊	8 (26)	7 (20)	11 (38)	19 (49)
	肺	組織塊	12 (39)	9 (26)	9 (31)	12 (31)
	脾臓	変化領域	6 (19)	8 (23)	5 (17)	5 (13)
	脾臓	腫脹	7 (23)	6 (17)	7 (24)	10 (26)
		斑点	1 (3)	1 (3)	3 (10)	3 (8)
	精巣	組織塊	0 (0)	0 (0)	2 (7)	1 (3)
	胸腺	組織塊	2 (6)	2 (6)	2 (7)	0 (0)
	膀胱	拡張	4 (13)	2 (6)	1 (3)	3 (8)
	気管支リンパ節	肥大	1 (3)	2 (6)	1 (3)	1 (3)
	その他	肥満	4 (13)	2 (6)	2 (7)	↓0 (0)
皮膚	組織塊	11 (35)	9 (26)	4 (14)	↓4 (10)	

Fisher's exact test ↑ ↓: P<0.05

( ) は発生率%を示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

性別:		雄				
投与量 (ppm):		0	60	500	4000/2000	
臓器・所見\検査動物数:		50	50	50	50	
全動物	胆嚢	拡張	2 (4)	0 (0)	4 (8)	3 (6)
	腎臓	退色	6 (12)	4 (8)	8 (16)	4 (8)
	腎臓	嚢胞状	1 (2)	7 (14)	4 (8)	4 (8)
	腸間膜リンパ節	組織塊	7 (14)	3 (6)	8 (16)	2 (4)
	肝臓	変化領域	6 (12)	3 (6)	5 (10)	↑17 (34)
		組織塊	9 (18)	10 (20)	15 (30)	↑23 (46)
	肺	組織塊	13 (26)	12 (24)	12 (24)	15 (30)
	脾臓	変化領域	7 (14)	8 (16)	6 (12)	7 (14)
	脾臓	腫脹	17 (34)	15 (30)	16 (32)	16 (32)
		斑点	2 (4)	3 (6)	7 (14)	4 (8)
	精巣	組織塊	0 (0)	0 (0)	3 (6)	1 (2)
	膵臓	組織塊	4 (8)	6 (12)	6 (12)	1 (2)
	膀胱	拡張	10 (20)	6 (12)	3 (6)	6 (12)
	気管支リンパ節	肥大	2 (4)	6 (12)	5 (10)	2 (4)
	その他	肥満	4 (8)	2 (4)	2 (4)	0 (0)
	皮膚	組織塊	13 (26)	14 (28)	6 (12)	7 (14)

Fisher's exact test ↑:  $p < 0.05$ , ↑↑:  $p < 0.01$

( ) は発生率%を示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

性別:		雌				
投与量 (ppm):		0	60	500	4000/2000	
臓器・所見\検査動物数:		17	14	12	15	
死亡・ 切迫層殺	胆嚢	拡張	5 (29)	3 (21)	4 (33)	1 (7)
	腎臓	退色	3 (18)	↑ 8 (57)	↑ 7 (58)	1 (7)
		嚢胞状	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腸間膜リンパ節	組織塊	2 (12)	3 (21)	5 (42)	2 (13)
	肝臓	変化領域	0 (0)	3 (21)	0 (0)	2 (13)
		組織塊	0 (0)	1 (7)	2 (17)	0 (0)
	肺	組織塊	2 (12)	2 (14)	1 (8)	3 (20)
	卵巣	嚢胞	11 (65)	12 (86)	10 (83)	↓ 4 (27)
	脾臓	変化領域	0 (0)	0 (0)	1 (8)	0 (0)
	脾臓	腫脹	10 (59)	6 (43)	9 (75)	4 (27)
		斑点	3 (18)	0 (0)	3 (25)	1 (7)
	胸腺	組織塊	3 (18)	2 (14)	2 (17)	3 (20)
	子宮	嚢胞状	9 (53)	4 (29)	4 (33)	4 (27)
		組織塊	5 (29)	1 (7)	3 (25)	2 (13)
	気管支リンパ節	肥大	0 (0)	2 (14)	↑ 4 (33)	2 (13)
	その他	肥満	1 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚	組織塊	4 (24)	4 (29)	3 (25)	0 (0)	
全動物	胆嚢	拡張	4 (12)	2 (6)	4 (11)	0 (0)
	腎臓	退色	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
		嚢胞状	0 (0)	1 (3)	1 (3)	0 (0)
	腸間膜リンパ節	組織塊	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)
	肝臓	変化領域	1 (3)	1 (3)	3 (8)	3 (9)
		組織塊	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0 (0)
	肺	組織塊	4 (12)	6 (17)	6 (16)	9 (26)
	卵巣	嚢胞	29 (88)	29 (81)	23 (61)	27 (77)
	脾臓	変化領域	2 (6)	2 (6)	7 (18)	1 (3)
	脾臓	腫脹	6 (18)	9 (25)	9 (24)	8 (23)
		斑点	1 (3)	4 (11)	3 (8)	↑ 9 (26)
	胸腺	組織塊	7 (21)	6 (17)	11 (29)	7 (20)
	子宮	嚢胞状	26 (79)	26 (72)	30 (79)	25 (71)
		組織塊	4 (12)	9 (25)	8 (21)	2 (6)
	気管支リンパ節	肥大	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (6)
	その他	肥満	3 (9)	4 (11)	4 (11)	0 (0)
皮膚	組織塊	2 (6)	3 (8)	2 (5)	0 (0)	

Fisher's exact test ↑ ↓ : P<0.05

( ) は発生率%を示す

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

性別:		雌				
投与量 (ppm):		0	60	500	4000/2000	
臓器・所見\検査動物数:		50	50	50	50	
全動物	胆嚢	拡張	9 (18)	5 (10)	8 (16)	↓ 1 (2)
	腎臓	退色	3 (6)	9 (18)	7 (14)	1 (2)
	腎臓	嚢胞状	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
	腸間膜リンパ節	組織塊	2 (4)	4 (8)	5 (10)	2 (4)
	肝臓	変化領域	1 (2)	4 (8)	3 (6)	5 (10)
		組織塊	1 (2)	2 (4)	3 (6)	0 (0)
	肺	組織塊	6 (12)	8 (16)	7 (14)	12 (24)
	卵巣	嚢胞	40 (80)	41 (82)	33 (66)	31 (62)
	脾臓	変化領域	2 (4)	2 (4)	8 (16)	1 (2)
	脾臓	腫脹	16 (32)	15 (30)	18 (36)	12 (24)
		斑点	4 (8)	4 (8)	6 (12)	10 (20)
	胸腺	組織塊	10 (20)	8 (16)	13 (26)	10 (20)
	子宮	嚢胞状	35 (70)	30 (60)	34 (68)	29 (58)
		組織塊	9 (18)	10 (20)	11 (22)	4 (8)
	気管支リンパ節	肥大	0 (0)	2 (4)	↑ 6 (12)	4 (8)
	その他	肥満	4 (8)	4 (8)	4 (8)	0 (0)
皮膚	組織塊	6 (12)	7 (14)	5 (10)	↓ 0 (0)	

Fisher's exact test ↑ ↓: P<0.05

( ) は発生率%を示す

病理組織学的検査; 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本(ヘマトキシリン・エオジン染色)を作製し、鏡検した。なお、対照群と高用量群の全動物、他の群では途中死亡した全動物について下記の全臓器を観察した。他の群では全動物について肺、肝臓、腎臓、心臓および肉眼病変を観察した。肝臓、腎臓、心臓についてはオイルレッドオー(ORO)による脂肪染色標本も観察した。

副腎、胸部大動脈、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、肺および主気管支、リンパ節(顎下、腸間膜)、乳腺、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋 - 大腿、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺および上皮小体、気管、膀胱、子宮と子宮頸管

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

投与と関係した変化は以下のように 4000/2000 ppm 群の肝臓、心臓および腎臓にみられた。

肝臓：ORO 陽性の脂肪沈着の増加が雌雄の高用量群で見られ、同群の雄には肝細胞の消失と血液貯留がみられた。

心臓：雌において、筋細胞内の空胞がみられ、脂肪沈着であることが証明された。この病変は主に途中死亡した雌、特に投与の最初の 19 週間に屠殺あるいは死亡した動物にみられた。

腎臓：皮質尿細管の空胞(ORO 陽性の脂肪)は主に途中死亡した雌、特に投与の最初の 19 週間に屠殺あるいは死亡した動物にみられた。

以降の変化は偶発所見と考えられた。

子宮内膜腺の嚢胞状過形成および腺筋症の発生は 4000/2000 ppm 群の雌マウスに低かった。同群の体重および子宮重量が対照に比べて低値なことによると考えられた。

大腿骨(関節を含む)の骨関節症が高用量群の雄のみに軽度な増加がみられたが、加齢マウスに普通にみられる所見が若干増えただけであり、毒性学的な意義はないと考えられた。

他の全ての非腫瘍性所見は単発であるか、投与群と対照群の間で生物学的に同等の発生率で分布していたか、または生物学的変動内の増減であった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 (死亡/切迫屠殺動物)

性別:		雄				雌				
臓器・所見\投与量(ppm):		0	60	500	2000/ 4000	0	60	500	2000/ 4000	
死亡/切迫屠殺	副腎皮質	皮髄境界部の変性	0/19	0/15	0/21	0/11	4/17	3/13	1/12	1/15
		被膜下線維芽細胞増殖	0/19	3/15	1/21	1/11	8/17	3/13	5/12	4/15
	精巣上体	精子なし	2/19	1/15	2/19	0/11	-	-	-	-
	眼球	網膜萎縮	1/19	2/15	3/21	1/11	0/17	2/14	1/11	0/15
	大腿骨(関節)	骨関節症	9/19	10/15	16/21	8/11	6/17	6/14	5/12	2/15
	心臓(心室)	筋細胞微細脂肪沈着(ORO陽性)	1/19	0/15	0/21	1/11	1/17	0/14	1/12	↑8/15
		筋細胞微細空胞化	0/19	0/15	0/21	0/11	0/17	0/14	0/12	↑8/15
		心筋線維化	1/19	0/15	5/21	2/11	1/17	0/14	2/12	2/15
		心筋変性	4/19	5/15	6/21	4/11	5/17	4/14	1/12	2/15
	腎臓	皮質尿細管上皮微細空胞	1/19	0/15	1/21	3/11	0/17	0/14	0/12	↑8/15
		皮質尿細管脂肪沈着(ORO陽性)	6/19	2/15	2/21	1/11	2/17	2/14	3/12	10/15
		好塩基性皮質尿細管	1/19	1/15	3/21	2/11	2/17	1/14	0/12	0/15
		皮質嚢胞	2/19	0/15	2/21	0/11	1/17	0/14	0/12	0/15
		間質の炎症細胞	0/19	0/15	1/21	2/11	1/17	0/14	1/12	0/15
	涙腺	炎症性細胞浸潤	1/19	0/14	1/19	0/11	0/17	0/13	0/12	0/15
	肝臓	広範な脂肪沈着(ORO陽性)	6/19	4/15	7/21	5/11	6/17	4/14	2/12	↑12/15
		小葉周辺性/中心性脂肪沈着(ORO陽性)	1/19	0/15	2/21	2/11	1/17	0/14	1/12	1/15
		小葉中心性脂肪沈着(ORO陽性)	1/19	2/15	0/21	0/11	3/17	1/14	0/12	0/15
		広範な肝細胞微細空胞	0/19	0/15	1/21	2/11	0/17	1/14	0/12	2/15
		小葉中心性肝細胞空胞	3/19	2/15	1/21	2/11	4/17	3/14	2/12	4/15
実質の炎症細胞巢		0/19	0/15	0/21	0/11	3/17	1/14	0/12	1/15	
髓外造血		0/19	2/15	2/21	1/11	5/17	4/14	4/12	2/15	
肝細胞壊死		2/19	0/15	0/21	2/11	0/17	2/14	1/12	1/15	
肝細胞の消失と血液貯留	0/19	0/15	0/21	1/11	0/17	0/14	0/12	0/15		
肺	顕著な肺泡マクロファージ	1/19	1/15	2/21	1/11	0/17	1/14	1/12	0/15	
卵巣	両側性嚢胞	-	-	-	-	3/17	6/14	2/12	2/15	
膵臓	島細胞過形成	4/19	3/15	3/21	1/11	0/17	1/14	2/12	0/15	
坐骨神経	神経線維変性	1/19	0/15	0/21	1/11	2/17	2/14	0/11	1/15	
精囊	コイトによる拡張	2/19	1/15	2/21	3/11	-	-	-	-	
脾臓	髓外造血	7/19	7/15	10/21	5/11	13/17	7/14	6/12	↓4/15	
	白脾髄の細胞密度増加-広範	0/19	0/15	0/21	0/11	2/17	2/14	1/12	0/15	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 (死亡/切迫屠殺動物) つづき

性別:		雄				雌				
臓器・所見\投与量(ppm):		0	60	500	2000/ 4000	0	60	500	2000/ 4000	
死亡 / 切迫 屠殺	胃	腺部の腺腫様過形成	0/19	1/15	1/20	0/11	1/17	0/14	1/12	0/15
	精巣	間細胞過形成	7/19	9/15	9/20	6/11	-	-	-	-
		精細管萎縮	5/19	2/15	5/20	1/11	-	-	-	-
	胸腺	リンパ球過形成	0/19	0/15	0/20	0/11	0/17	1/14	2/12	1/15
	甲状腺	濾胞拡張	2/19	4/15	3/20	2/11	2/17	0/14	2/12	0/15
	膀胱	上皮下リンパ球	2/19	0/15	1/19	0/11	2/16	1/13	0/12	0/15
	子宮頸管	扁平上皮過形成	-	-	-	-	6/17	4/14	0/12	4/15
	子宮	子宮内膜腺の嚢胞状過形成	-	-	-	-	8/17	6/13	4/12	3/15
		腺筋症	-	-	-	-	3/17	1/13	2/12	0/15
	包皮腺	膿瘍	2/2	4/4	1/1	3/3	-	-	-	-

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 (最終屠殺動物)

性別:		雄				雌				
臓器・所見\投与量(ppm):		0	60	500	2000/ 4000	0	60	500	2000/ 4000	
最終屠殺動物	副腎皮質	皮髄境界部の変性	0/31	0/2	0/2	0/39	12/33	0/0	0/2	11/35
		被膜下線維芽様細胞増殖	5/31	1/2	0/2	7/39	18/33	0/0	2/2	17/35
	精巢上体	精子なし	4/31	1/5	2/7	8/39	-	-	-	-
	眼球	網膜萎縮	5/31	0/4	0/0	4/39	1/33	0/0	0/1	0/35
	大腿骨 (関節)	骨関節症	25/31	0/0	0/0	37/39	17/33	0/0	0/0	17/35
	心臓 (心室)	筋細胞微細脂肪沈着 (ORO陽性)	0/31	0/35	0/29	1/39	0/33	0/36	0/38	1/35
		心筋線維間脂肪蓄積 (ORO陽性)	0/31	0/35	1/29	1/39	0/33	1/36	1/38	↑7/35
		心筋線維化	15/31	11/35	15/29	18/39	2/33	1/36	8/38	6/35
		心筋変性	4/31	12/35	8/29	13/39	5/33	4/36	3/38	11/35
	腎臓	皮質尿細管脂肪沈着 (ORO陽性)	0/31	1/35	0/29	0/39	0/33	0/36	0/38	0/35
		好塩基性皮質尿細管	6/31	11/35	6/29	11/39	7/33	2/36	2/38	↓1/35
		皮質嚢胞	3/31	8/35	7/29	9/39	8/33	3/36	1/38	↓1/35
		間質の炎症細胞	5/31	4/35	6/29	6/39	5/33	6/36	9/38	5/35
	涙腺	炎症性細胞浸潤	6/31	0/1	2/2	7/39	1/33	0/0	2/6	5/35
	肝臓	広範な脂肪沈着 (ORO陽性)	11/31	10/35	11/29	24/39	20/33	28/36	25/38	↓16/35
		小葉周辺性/中心性脂肪 沈着(ORO陽性)	10/31	11/35	11/29	5/39	3/33	1/36	3/38	14/35
		小葉中心性脂肪沈着 (ORO陽性)	3/31	2/35	2/29	3/39	0/33	0/36	0/38	1/35
		広範な肝細胞微細空胞	1/31	1/35	1/29	7/39	1/33	0/36	0/38	0/35
		小葉中心性肝細胞空胞	13/31	16/35	17/29	16/39	16/33	23/36	22/38	20/35
		実質の炎症細胞巢	4/31	2/35	4/29	7/39	7/33	9/36	9/38	8/35
髓外造血		1/31	1/35	3/29	4/39	3/33	5/36	1/38	0/35	
肝細胞壊死		3/31	1/35	1/29	7/39	4/33	4/36	3/38	4/35	
肝細胞の消失と血液貯留		0/31	0/35	1/29	↑7/39	0/33	0/36	0/38	0/35	
肺	顕著な肺胞マクロファージ	4/31	2/35	2/29	7/39	0/33	0/36	1/38	2/35	
卵巣	両側性嚢胞	-	-	-	-	19/33	15/29	17/23	13/35	
膵臓	島細胞過形成	12/31	6/8	5/6	7/39	1/33	1/2	4/7	1/35	
坐骨神経	神経線維変性	4/31	0/0	0/0	3/39	4/33	0/0	0/0	5/35	
精囊	コロトによる拡張	7/31	2/2	1/1	8/39	-	-	-	-	
脾臓	髓外造血	20/31	6/7	7/7	29/39	20/33	8/11	10/11	25/35	
脾臓	白脾髄の細胞密度増加 -広範	8/31	2/7	2/7	16/39	12/33	7/11	8/11	18/35	
胃	腺部の腺腫過形成	6/31	1/1	3/4	2/39	0/33	0/0	0/3	1/35	
精巢	間細胞過形成	22/31	4/6	9/12	31/39	-	-	-	-	
	精細管萎縮	7/31	3/6	8/12	9/39	-	-	-	-	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑ ↓: P<0.05, ↑↑ ↓↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 (最終屠殺動物) つづき

性別:		雄				雌				
臓器・所見\投与量(ppm):		0	60	500	2000/ 4000	0	60	500	2000/ 4000	
最終屠殺動物	胸腺	リンパ球過形成	2/30	2/2	2/2	3/37	8/33	7/9	11/12	9/35
	甲状腺	濾胞拡張	9/31	0/0	0/0	10/39	3/32	0/0	0/0	6/35
	膀胱	上皮下リンパ球	4/31	2/6	0/3	11/39	4/33	0/0	0/0	10/35
	子宮頸管	扁平上皮過形成	-	-	-	-	12/33	1/1	0/1	11/35
	子宮	子宮内膜腺の嚢胞状過形成	-	-	-	-	25/33	28/32	27/30	↓17/35
			-	-	-	-	12/33	11/32	13/30	5/35
	包皮腺	膿瘍	5/7	5/7	2/5	4/7	-	-	-	-

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑ ↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変 (全動物)

性別:		雄				雌				
臓器・所見\投与量(ppm):		0	60	500	2000/ 4000	0	60	500	2000/ 4000	
全動物	副腎皮質	皮髄境界部の変性	0/50	0/17	0/23	0/50	16/50	3/13	1/14	12/50
		被膜下線維芽細胞増殖	5/50	4/17	1/23	8/50	26/50	3/13	7/14	21/50
	精巣上体	精子なし	6/50	2/20	4/26	8/50	-	-	-	-
	眼球	網膜萎縮	6/50	2/19	3/21	5/50	1/50	2/14	1/12	0/50
	大腿骨 (関節)	骨関節症	34/50	10/15	16/21	↑45/50	23/50	6/14	5/12	19/50
	心臓 (心室)	筋細胞微細脂肪沈着 (ORO陽性)	1/50	0/50	0/50	2/50	1/50	0/50	1/50	↑9/50
		筋細胞微細空胞化	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	↑8/50
		心筋線維化	16/50	11/50	20/50	20/50	3/50	1/50	10/50	8/50
		心筋変性	8/50	17/50	14/50	17/50	10/50	8/50	4/50	13/50
	腎臓	皮質尿管上皮微細空胞	1/50	0/50	1/50	3/50	0/50	0/50	0/50	↑8/50
		皮質尿管脂肪沈着 (ORO陽性)	6/50	3/50	2/50	1/50	2/50	2/50	3/50	↑10/50
		好塩基性皮質尿管	7/50	12/50	9/50	13/50	9/50	3/50	2/50	↓1/50
		皮質囊胞	5/50	8/50	9/50	9/50	9/50	3/50	1/50	↓1/50
		間質の炎症細胞	5/50	4/50	7/50	8/50	6/50	6/50	10/50	5/50
	涙腺	炎症性細胞浸潤	7/50	0/15	3/21	7/50	1/50	0/13	2/18	5/50
	肝臓	広範な脂肪沈着 (ORO陽性)	17/50	14/50	18/50	↑29/50	26/50	32/50	27/50	28/50
		小葉周辺性/中心性脂肪沈着 (ORO陽性)	11/50	11/50	13/50	7/50	4/50	1/50	4/50	↑15/50
		小葉中心性脂肪沈着 (ORO陽性)	4/50	4/50	2/50	3/50	3/50	1/50	0/50	1/50
		広範な肝細胞微細空胞	1/50	1/50	2/50	↑9/50	1/50	1/50	0/50	2/50
		小葉中心性肝細胞空胞	16/50	18/50	18/50	18/50	20/50	26/50	24/50	24/50
		実質の炎症細胞巣	4/50	2/50	4/50	7/50	10/50	10/50	9/50	9/50
		髓外造血	1/50	3/50	5/50	5/50	8/50	9/50	5/50	2/50
		肝細胞壊死	5/50	1/50	1/50	9/50	4/50	6/50	4/50	5/50
	肝細胞の消失と血液貯留	0/50	0/50	1/50	↑8/50	0/50	0/50	0/50	0/50	
	肺	顕著な肺泡マクロファージ	5/50	3/50	4/50	8/50	0/50	1/50	2/50	2/50
	卵巣	両側性囊胞	-	-	-	-	22/50	21/43	19/35	15/50
	膵臓	島細胞過形成	16/50	9/23	8/27	8/50	1/50	2/16	6/19	1/50
	坐骨神経	神経線維変性	5/50	0/15	0/21	4/50	6/50	2/14	0/11	6/50
精囊	コイトによる拡張	9/50	3/17	3/22	11/50	-	-	-	-	
脾臓	髓外造血	27/50	13/22	17/28	34/50	33/50	15/25	16/23	29/50	
	白脾髄の細胞密度増加 -広範	8/50	2/22	2/28	16/50	14/50	9/25	9/23	18/50	
胃	腺部の腺腫様過形成	6/50	2/16	4/24	2/50	1/50	0/14	1/15	1/50	
精巣	間細胞過形成	29/50	13/21	18/32	37/50	-	-	-	-	
	精細管萎縮	12/50	5/21	13/32	10/50	-	-	-	-	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑ ↓: P<0.05, ↑↑: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表1〉 病理組織学的検査 非腫瘍性病変（全動物）つづき

性別:		雄				雌				
臓器・所見\投与量(ppm):		0	60	500	2000/ 4000	0	60	500	2000/ 4000	
全動物	胸腺	リンパ球過形成	2/49	2/17	2/22	3/48	8/50	8/23	13/24	10/50
	甲状腺	濾胞拡張	11/50	4/15	3/20	12/50	5/49	0/14	2/12	6/50
	膀胱	上皮下リンパ球	6/50	2/21	1/22	11/50	6/49	1/13	0/12	10/50
	子宮頸管	扁平上皮過形成	-	-	-	-	18/50	5/15	0/13	15/50
	子宮	子宮内膜腺の囊胞状過形成	-	-	-	-	33/50	34/45	31/42	↓20/50
			-	-	-	-	15/50	12/45	15/42	↓5/50
包皮腺	膿瘍	7/9	9/11	3/6	7/10	-	-	-	-	

表中の分数は、病変発生数/検査動物数を示す

Fisher's exact test ↑↓: P<0.05、↑↑: P<0.01

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に、総腫瘍数および担腫瘍動物数のまとめを表3にそれぞれ示す。

肝細胞腺腫の発生率は 4000/2000 ppm 群の雄マウスで統計学的に有意であり、投与と関連すると考えられた。

雌の 4000/2000 ppm 群で気管支-肺胞腺腫の発生数が若干増加したが、対照群との間に有意差はなく、背景データの範囲(0/50~10/52)内であった。従って投与によるものとは考えられなかった。

他の全ての腫瘍は投与群と対照群の間で生物学的に同等の発生率で分布していたか、または自然発生性とみなされた。

担腫瘍動物数は雄の高用量群で有意に増加し、総腫瘍数も多かった。これは肝細胞腺腫(良性)の増加によるものであった。雌には腫瘍の増加はみられなかった。

〈表2〉 病理組織学的検査 腫瘍性病変 (死亡/切迫屠殺動物)

性別:		雄				雌				
臓器・所見\投与量(ppm):		0	60	500	2000/ 4000	0	60	500	2000/ 4000	
死亡 / 切迫屠殺	副腎皮質	皮質腺癌(M)	0/19	0/15	1/21	0/11	0/17	0/13	0/12	0/15
	脳	髄膜肉腫(M)	1/19	0/15	0/21	0/11	0/17	0/14	0/12	0/15
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	0/19	2/15	2/21	1/11	0/17	0/14	0/12	0/15
		肝細胞腺癌(M)	0/19	0/15	1/21	0/11	0/17	0/14	0/12	0/15
		血管肉腫(M)	1/19	0/15	0/21	2/11	0/17	1/14	0/12	0/15
	肺	気管支-肺胞腺腫(B)	1/19	1/15	2/21	2/11	0/17	0/14	1/12	2/15
		気管支-肺胞腺癌(M)	0/19	1/15	2/21	2/11	1/17	0/14	0/12	1/15
	乳腺	腺棘細胞癌(M)	0/18	0/13	0/20	0/11	0/17	1/14	0/11	0/15
		腺癌(M)	0/18	0/13	0/20	0/11	1/17	0/14	0/11	0/15
	卵巣	黄体腫(B)	-	-	-	-	0/17	0/14	1/12	0/15
	膵臓	島細胞腺腫(B)	0/19	0/15	0/21	0/11	0/17	1/14	0/12	0/15
	下垂体	腺腫-前葉(B)	0/19	0/15	0/21	0/9	1/17	0/13	0/12	0/15
	脾臓	血管肉腫(M)	1/19	0/15	0/21	1/11	0/17	0/14	0/12	0/15
	子宮	顆粒細胞腫(B)	-	-	-	-	1/17	0/13	0/12	0/15
		間質細胞肉腫(M)	-	-	-	-	0/17	0/13	1/12	0/15
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0/17	1/13	0/12	0/15
	造血器系	リンパ芽球/リンパ球性 リンパ腫(M)	1/7	2/7	1/10	0/4	2/7	0/5	0/5	0/5
		骨髄性白血病(M)	3/7	2/7	3/10	2/4	0/7	0/5	0/5	0/5
		多形性リンパ腫(M)	3/7	1/7	4/10	2/4	2/7	3/5	5/5	1/5
		未分化リンパ腫(M)	0/7	2/7	1/10	0/4	2/7	1/5	0/5	2/5
組織球肉腫(M)		0/7	0/7	1/10	0/4	1/7	1/5	1/5	2/5	
皮膚	線維肉腫(M)	1/19	0/12	0/16	1/11	0/17	0/12	1/11	0/15	

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す  
Fisher's exact test で有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

<表2> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 最終屠殺動物 (つづき)

性別:		雄				雌				
臓器・所見\投与量(ppm):		0	60	500	2000/ 4000	0	60	500	2000/ 4000	
最終屠殺動物	副腎皮質	皮質腺腫(B)	0/31	0/2	0/2	0/39	0/33	0/0	1/2	0/35
	盲腸	平滑筋腫(B)	0/31	0/2	0/0	0/39	0/33	0/0	0/0	1/35
		腺癌(M)	1/31	0/2	0/0	0/39	0/33	0/0	0/0	0/35
	結腸	腺癌(M)	1/31	1/1	0/0	0/39	0/33	0/0	0/0	0/35
	精巣上体	神経鞘腫(B)	0/31	0/5	0/7	1/39	-	-	-	-
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	6/31	6/35	10/29	↑16/39	0/33	0/36	0/38	0/35
		肝細胞腺癌(M)	1/31	1/35	0/29	1/39	0/33	0/36	0/38	0/35
		血管肉腫(M)	0/31	0/35	0/29	0/39	0/33	1/36	1/38	0/35
		肝芽腫(M)	1/31	0/35	0/29	0/39	0/33	0/36	0/38	0/35
		血管腫(B)	0/31	0/35	0/29	0/39	0/33	0/36	1/38	0/35
	肺	気管支-肺胞腺腫(B)	12/31	8/35	8/29	10/39	4/33	3/36	4/38	6/35
		気管支-肺胞腺癌(M)	0/31	2/35	1/29	2/39	0/33	3/36	1/38	2/35
	乳腺	腺棘細胞癌(M)	0/31	0/0	0/0	0/39	0/33	0/1	1/1	0/35
		腺癌(M)	0/31	0/0	0/0	0/39	2/33	0/1	0/1	0/35
	精囊	腺癌(M)	1/31	0/2	0/1	1/39	-	-	-	-
	脾臓	血管腫(B)	0/31	0/7	1/7	0/39	0/33	0/11	0/11	0/35
	胃	腺腫(B)	0/31	0/1	1/4	0/39	0/33	0/0	1/3	0/35
	精巣	間細胞腫(B)	0/31	0/6	1/12	1/39	-	-	-	-
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0/31	0/0	0/0	0/39	1/32	0/0	0/0	0/35
	膀胱	乳頭腫	0/31	1/6	0/3	0/39	0/33	0/0	0/0	0/35
	子宮頸管	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0/33	0/1	1/1	0/35
	子宮	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0/33	0/32	1/30	1/35
		脱落膜腫(B)	-	-	-	-	0/33	0/27	1/12	0/35
		ポリープ(B)	-	-	-	-	0/33	1/27	1/12	0/35
	造血器系	リンパ芽球/ リンパ球性リンパ腫(M)	0/1	0/0	0/1	0/1	2/2	0/2	0/1	0/1
		多形性リンパ腫(M)	1/1	0/0	1/1	0/1	0/2	2/2	1/1	1/1
		組織球肉腫(M)	0/1	0/0	0/1	1/1	0/2	0/2	0/1	0/1
	ハート腺	腺腫(B)	1/1	2/3	0/0	1/1	0/0	0/0	2/2	0/0
		腺癌(M)	0/1	1/3	0/0	0/1	0/0	0/0	0/2	0/0
	骨格系	骨腫(B)	0/1	0/1	0/2	0/1	0/1	1/3	0/1	0/0
皮膚	線維肉腫(M)	0/31	0/15	0/13	0/39	0/33	1/4	0/4	0/35	
	脂肪腫(B)	3/31	1/15	0/13	0/39	0/33	0/4	0/4	0/35	
	基底細胞腫(B)	0/31	0/15	0/13	0/39	0/33	0/4	1/4	0/35	

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す  
Fisher's exact test ↑ : P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体-マウス発がん性>

<表2> 病理組織学的検査 腫瘍性病変 (全動物)

性別:			雄				雌			
臓器・所見\投与量(ppm):			0	60	500	2000/ 4000	0	60	500	2000/ 4000
全動物	副腎皮質	皮質腺腫(B)	0/50	0/17	0/23	0/50	0/50	0/13	1/14	0/50
		皮質腺癌(M)	0/50	0/17	1/23	0/50	0/50	0/13	0/14	0/50
	脳	髄膜肉腫(M)	1/50	0/15	0/21	0/50	0/50	0/14	0/12	0/50
	盲腸	平滑筋腫(B)	0/50	0/17	0/20	0/50	0/49	0/14	0/12	1/50
		腺癌(M)	1/50	0/17	0/20	0/50	0/49	0/14	0/12	0/50
	結腸	腺癌(M)	1/50	1/16	0/20	0/50	0/49	0/14	0/12	0/50
	精巣上体	神経鞘腫(B)	0/50	0/20	0/26	1/50	-	-	-	-
	肝臓	肝細胞腺腫(B)	6/50	8/50	12/50	↑17/50	0/50	0/50	0/50	0/50
		肝細胞腺癌(M)	1/50	1/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50
		血管肉腫(M)	1/50	0/50	0/50	2/50	0/50	2/50	1/50	0/50
		肝芽腫(M)	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
		血管腫(B)	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50
	肺	気管支-肺胞腺腫(B)	13/50	9/50	10/50	12/50	4/50	3/50	5/50	8/50
		気管支-肺胞腺癌(M)	0/50	3/50	3/50	4/50	1/50	3/50	1/50	3/50
	乳腺	腺棘細胞癌(M)	0/49	0/13	0/20	0/50	0/50	1/15	1/12	0/50
		腺癌(M)	0/49	0/13	0/20	0/50	3/50	0/15	0/12	0/50
	卵巣	黄体腫(B)	-	-	-	-	0/50	0/43	1/35	0/50
	膵臓	島細胞腺腫(B)	0/50	0/23	0/27	0/50	0/50	1/16	0/19	0/50
	下垂体	腺腫-前葉(B)	0/50	0/15	0/21	0/46	1/50	0/13	0/13	0/49
	精囊	腺癌(M)	1/50	0/17	0/22	1/50	-	-	-	-
	脾臓	血管肉腫(M)	1/50	0/22	0/28	1/50	0/50	0/25	0/23	0/50
		血管腫(B)	0/50	0/22	1/28	0/50	0/50	0/25	0/23	0/50
	胃	腺腫(B)	0/50	0/16	1/24	0/50	0/50	0/14	1/15	0/50
	精巣	間細胞腫(B)	0/50	0/21	1/32	1/50	-	-	-	-
	甲状腺	濾胞細胞腺腫(B)	0/50	0/15	0/20	0/50	1/49	0/14	0/12	0/50
	膀胱	乳頭腫	0/50	1/21	0/22	0/50	0/49	0/13	0/12	0/50
	子宮頸管	平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0/50	0/15	1/13	0/50
	子宮	顆粒細胞腫(B)	-	-	-	-	1/50	0/45	0/42	0/50
		間質細胞肉腫(M)	-	-	-	-	0/50	0/45	1/42	0/50
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	0/50	1/45	1/42	1/50
脱落膜腫(B)		-	-	-	-	0/50	0/45	1/42	0/50	
ホリープ(B)		-	-	-	-	0/50	1/45	1/42	0/50	
造血器系	リンパ芽球/	1/8	2/7	1/11	0/5	4/9	0/7	0/6	0/6	
	骨髄性白血病(M)	3/8	2/7	3/11	2/5	0/9	0/7	0/6	0/6	
	多形性リンパ腫(M)	4/8	1/7	5/11	2/5	2/9	5/7	6/6	2/6	
	未分化リンパ腫(M)	0/8	2/7	1/11	0/5	2/9	1/7	0/6	2/6	
	組織球肉腫(M)	0/8	0/8	1/11	1/5	1/9	1/7	1/6	2/6	
ハートー腺	腺腫(B)	1/1	2/3	0/0	1/2	0/1	0/0	2/2	0/0	
	腺癌(M)	0/1	1/3	0/0	0/2	0/1	0/0	0/2	0/0	
骨格系	骨腫(B)	0/2	0/1	0/6	0/3	0/2	1/4	0/2	0/0	
皮膚	線維肉腫(M)	1/50	0/27	0/29	1/50	0/50	1/16	1/15	0/50	
	脂肪腫(B)	3/50	1/27	0/29	0/50	0/50	0/16	0/15	0/50	
	基底細胞腫(B)	0/50	0/27	0/29	0/50	0/50	0/16	1/15	0/50	

表中の分数は病変発生数/検査動物数を、(B)は良性腫瘍、(M)は悪性腫瘍を示す

Fisher's exact test ↑↓: P<0.05、↑↓: P<0.01

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-マウス発がん性〉

〈表3〉 病理組織学的検査 腫瘍発生数および担腫瘍動物数

性別:		雄				雌				
所見\投与量(ppm):		0	60	500	2000/ 4000	0	60	500	2000/ 4000	
合計	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腫瘍数	(B)	23	21	25	↑32	7	7	16	10
		(M)	17	13	16	15	13	14	12	9
	腫瘍総数	40	34	41	↑47	20	21	28	19	
	担腫瘍動物数 <sup>1</sup>	(B)	19	18	16	25	6	6	14	10
		(M)	14	13	16	10	11	13	10	8
担腫瘍動物総数 <sup>1</sup>	30	28	29	31	15	17	19	14		

Fisher's exact test ↑: P<0.05

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

以上の結果からシフルフェナミドの18ヶ月間飼料混入投与による影響として、高用量群の雌雄に肝臓の脂肪沈着を、雄に肝細胞腺腫の増加を起こした。4000 ppmの投与は雌に早期死亡を誘発し、肝臓、心臓および腎臓の脂肪沈着が認められた。500 ppmでは肝臓重量の軽度な増加が雌にみられたことから、NOEL(無毒性量)は雄で500 ppm、雌で60 ppm (雄では62.8、雌では9.0 mg/kg/dayに相当)と判断される。

申請者註:

申請者の考察:

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

⑮ 繁殖毒性試験

1) ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料 No. 毒 15)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度 :

試験動物 : Cri:CD 系ラット(11 から 12 週齢)、F0 世代として 1 群雌雄各 32 匹

投与期間 : 1999 年 2 月 1 日 ~ 1999 年 10 月 19 日

F0 世代: 投与開始から F1 児出産後 28 日までの約 17 週間

F1 世代: 離乳時から F2 児出産後 28 日まで約 17 週間(選抜された動物のみ)

F2 世代: 離乳時から生後 26 日まで

投与方法 : 検体を 0、80、250、800ppm 含有した飼料を自由に摂取させた。

投与量設定根拠:

試験項目 :

方法および概要を次頁の表にまとめた。

一般状態及び死亡率; 全動物の全検査期間にわたり一般状態及び生死を毎日観察した。

交配及び妊娠の確認; 交配は、雄と雌を 1 対 1 で同居させ、翌日臨検および臨スミア一中の精子により交尾を確認し、この日を妊娠 0 日とした。妊娠の確認は出産をもって行った。

世代	期間(週間)	作業手順	試験項目
F0	生育(10週)	雌雄 1:1 で交配。交配は膣栓または精子により確認(妊娠 0 日)	体重と餌を週 1 回測定、性周期観察
	交配 (最大 3 週)		交配状況の観察
	妊娠(3週)		同居開始から交配確認までの期間 妊娠期間
	出産		妊娠 0, 6, 13, 20 日目に体重を測定 摂餌量を妊娠 0, 6, 13, 20 日目に測定 出生時の観察: 新生児数, 死産児数, 外表異常, 性別および同腹生存児体重測定
	哺乳(3週)		出産後 1, 4, 7, 14, 21, 28 日目に母動物の体重を測定 出産後 1, 4, 7, 14, 21 日目に摂餌量を測定 出生後 1, 4, 7, 14, 21 日目に児動物の生存数及び体重を測定
	離乳		出生後 1, 4, 21 日目に児動物の性別判定 途中死亡の新生児についての検査(胃内容物、外表および内臓を肉眼的に観察) 児動物の身体発育に関する観察を随時実施
F1	生後 26 日	F1 親用に各群の 28 腹から雌雄 28 匹ずつを無作為に選抜	臓器重量(脳、下垂体、甲状腺、胸腺、副腎、肝臓、脾臓、腎臓、精巣、精巣上体、精巣上体尾、前立腺、精嚢、卵巣、子宮)、精子の検査(運動性、数、形態)、着床数
	産後 28 日	F0 雌屠殺	継代用以外の児動物は屠殺後、臓器重量(脳、脾臓、腎臓、胸腺、肝臓、甲状腺)測定、肉眼病理検査
	生育(10週)	(F0 世代に準ずる)	生殖器発育の観察
	交配 (最大 3 週)		(F0 世代に準ずる)
	妊娠(3週)		(F0 世代に準ずる)
	出産		
哺乳(3週)			
離乳	F2 児屠殺		(F1 は F0 世代に準ずる) (F2 児は F1(継代用以外)に準ずる)
生後 26 日			
F2	産後 28 日	F1 雌屠殺	

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

繁殖性に関する指標；交配、妊娠及び哺育期間の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{雄（雌）の交配率（\%）} = \frac{\text{交配が確認された雄（雌）の数}}{\text{雌（雄）と同居させた雄（雌）の数}} \times 100$$

$$\text{雄（雌）の妊孕率（\%）} = \frac{\text{生殖能が証明された雄（妊娠した雌）の数}}{\text{雌（雄）と同居させた雄（雌）の数}} \times 100$$

$$\text{雄（雌）の生殖率（\%）} = \frac{\text{生殖能が証明された雄（妊娠した雌）の数}}{\text{交配が確認された雄（雌）の数}} \times 100$$

$$\text{出産率（\%）} = \frac{\text{出産日に生存児を持っていた雌の数}}{\text{妊娠した雌の数}} \times 100$$

$$\text{着床後生存率（\%）} = \frac{\text{生後1日目における児動物の総数}}{\text{子宮内の着床数}} \times 100$$

$$\text{生存児出生率（\%）} = \frac{\text{生後1日目における生存児の数}}{\text{生後1日目における児動物の総数}} \times 100$$

$$\text{生存率（\%）} = \frac{\text{生後4日目における生存児数}}{\text{生後1日目における生存児数}} \times 100$$

病理組織学的検査；各世代の雌雄の親動物を対象にして、下垂体、甲状腺、上皮小体、胸腺、副腎、肝臓、前立腺、精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、卵巣、卵管、子宮、子宮頸、膈、および肉眼的異常のみられた組織は、病理組織学的観察を行った。

結果　　：　概要を7-9頁の表にまとめた。

[親世代の死亡/症状]

F0世代：800ppm群の雌2匹は各妊娠9日目および妊娠15日目に瀕死により屠殺した。2匹ともに最終症状として、削瘦、うずくまり、体温低下、立毛、眼の濁り/蒼白化、体温低下、蒼白、腹側体表面の暗色化、臍からの血液の流出、陰部周囲/肛門周囲の尿および便による汚染がみられた。

800ppm投与群の雌2匹は産後23日目に瀕死により屠殺した。2匹ともに最終症状として、うずくまり、立毛、呼吸速迫、蒼白、腹側腹部のチアノーゼおよび頭部/背側胸部上部の褐色化がみられた。

250ppm投与群の雌1匹は鼻部の外傷により投与8週に屠殺した。

F1 世代: 800ppm 投与群の雌 2 匹は授乳 1/2 日に瀕死により屠殺した。2 匹ともに最終症状として運動性の低下、うずくまり、蒼白、眼の蒼白、呼吸不規則/速迫および臍からの血液の流出がみられた。

800ppm 投与群の雄 1 匹は 12 週に後肢の外傷により瀕死のため屠殺した。

対照群の雄 1 匹は 10 週に死亡が発見された。

以上の死亡は検体投与に起因するものではなく偶発的と考えられた。また検体投与に起因する症状はみられなかった。

#### [親世代の体重]

F0 世代: 雌の 800 ppm 投与群で授乳期間に体重増加量のわずかな上昇がみられた。F1 親世代の雌の離乳(授乳 21 日)までの体重増加量は、250 または 800ppm 投与群では対照群よりわずかに高く、80ppm 投与群では低かったが有意差はなかった。雄の総体重増加量および雌の交配前・妊娠中の体重増加量には投与の影響はみられなかった。

#### [摂餌量]

F0 世代、F1 世代とも、交配前の雌雄と妊娠・授乳中の雌の摂餌量、交配前の雌雄の摂餌効率には投与の影響はみられなかった。

#### [病理所見]

F0 世代: 妊娠 15 日目に屠殺した 800ppm 群の雌 1 匹には肉眼的観察で異常はみられなかった。妊娠 9 日目に屠殺した 800ppm 群の雌 1 匹には胃壁の穿孔とそれに付随した癒着がみられ、胃の顕微鏡的観察では、顕著な粘膜下浮腫、顕著な粘膜下炎症、顕著な壊死および顕著な角化症と角化部位の棘細胞増殖症がみられた。産後 23 日目に屠殺した 800ppm 群の雌 2 匹には、1 匹の乳房に塊がみられ、顕微鏡的観察により細菌浸潤、壊死、び慢性炎症細胞浸潤を伴う膿瘍がみられた。他の 1 匹では心臓表面に多数の周囲の不分明な淡色領域、および胃壁に腺粘膜上の黒褐色の斑点を伴う肥厚がみられ、顕微鏡的観察により、心耳のわずかな心筋炎および心室の心筋への軽度の鈣質沈着を伴うわずかな慢性心筋炎がみられ、胃の組織病理学的観察により、わずかな粘膜下浮腫および腺領域のわずかな壊死/出血がみられた。

F0 世代の解剖時の臓器重量測定で、800ppm 投与群の雌雄の甲状腺重量の対体重比、および 800ppm 投与群の雌の肝臓重量の対体重比が有意に高かった。しかしこれに関連した肉眼的病理所見はみられなかった。

F1 世代: 授乳 1/2 日に屠殺した 800ppm 投与群の雌 2 匹には、四肢の蒼白、肝臓の蒼白、並びに胃の角化粘膜の蒼白領域(1 匹)あるいは粘膜表面の黒色領域(他の 1 匹)がみられた。他の所見としては、脳と下垂体の蒼白、肝臓と副腎の外見の異常、リンパ節の黒色化、消化管内容物の黒色化、卵巣周囲脂肪に組織塊、卵巣嚢胞および黒色膠状の臍内容物がみられた。

10週に死亡が発見された対照群の雄1匹には解剖で肉眼的異常はみられなかった。

F1世代の解剖時の臓器重量測定で、800ppm群の雌の甲状腺重量の対体重比がわずかに高かったが有意差はみられなかった。その他投与の明らかな影響はみられなかった。

F0およびF1世代の飼育終了時における肉眼的および組織病理学的観察で検体投与に起因する所見は得られなかった。

#### 〔繁殖成績〕

親動物の交配能力、生殖能力、および性周期または精子の運動性、数、形態については、各世代、各交配において一定した変化はみられず、検体投与による影響はないと考えられた。

#### 〔児動物への影響〕

F1児：80ppm投与群の母獣1匹、250ppm投与群の母獣4匹および800ppm投与群の母獣2匹では児がすべて授乳2～4日目に死亡したが、この頻度は背景データから考えて自然であり、検体投与によるものではないと考えられた。投与群の1腹の児数は対照群と同程度であった。授乳4～21日目の児の生存率には投与の影響はみられなかった。児の性比には投与の影響はみられなかった。

生後1-14日の体重増加量には投与の影響はみられなかった。投与群の生後14-21日の体重増加量は、雄の全投与群で有意に低く、250および800ppmで用量反応性がみられた。雌では800ppmのみ有意に低く用量反応性がみられた。800ppm投与群の総体重増加量(生後1-21日)は対照群より低かったが有意差はなかった。

発育(耳介の展開、発毛、発歯、開眼)には母獣への検体投与による影響はみられなかった。

選抜されたF1児の陰開口および亀頭包皮分離には、検体投与(母獣経由または直接的)の影響はみられなかった。

選抜されなかったF1児(生後26日)の肝臓重量の対体重比は、800ppmで有意に高かった。

選抜されなかったF1世代の途中死亡時または飼育終了時(生後26日)における肉眼的観察および組織病理学的観察では検体投与に起因する所見は得られなかった。

F2児：対照群の母獣1匹、80ppm投与群の母獣2匹、250ppm投与群の母獣4匹および800ppm投与群の母獣3匹では児がすべて授乳2～4日目の間に死亡したが、この頻度は背景データから考えて自然であり、検体投与によるものではないと考えられた。また800ppm投与群の母獣2匹が授乳1/2日に瀕死となったため、それらの児は屠殺した。投与群の1腹の児数は対照群と同程度

であった。授乳4～21日目の児の生存率には投与の影響はみられなかった。児の性比には投与の影響はみられなかった。

雄の800ppm投与群の生後1-21日の総体重増加量は有意に低かった。雌の全投与群および雄の80、250ppm投与群では同期間の総体重増加量はわずかに低かったが有意差はなく用量反応性は明らかでなかった。

F2児の雌の800ppm投与群の肝臓重量の対体重比は有意に高かった。

F2世代で消失/共食い/自己分解した児の絶対数、および影響を受けた腹数は投与群で高かった。その頻度は800ppmで最も高く、80、250ppmでは対照よりわずかに高かった。

飼育終了前に死亡した児の数は、800ppmで対照群より多く(児の絶対数、影響を受けた腹数とも)、80、250ppmでは対照群と同程度であった。

死亡した児の肉眼的検査では、800ppmで胃内に乳のない児が対照群より多かった。解剖(生後26日)での肉眼的検査では投与によると考えられる所見は得られなかった。

F1およびF2新生児の外表観察、剖検では、投与に関連する一定した変化は認められず、発生した全ての異常は、偶発的なものと考えられる。

児動物の生存率においても、F1、F2児とも投与に関連する一定した変化はみられなかった。

以上の結果より、2世代にわたって本剤を飼料中に混入して投与した場合、800ppm(F0世代:雄で57.4mg/kg/day、雌で66.2mg/kg/day、F1世代:雄で75.2mg/kg/day、雌で78.2mg/kg/day)では、親動物でF0世代の雌雄の甲状腺および雌の肝臓に関して、重量の対体重比の有意な上昇がみられたが、F1世代には明らかな影響は認められなかった。新生児では、F1児およびF2児で授乳期後半(生後14-21日、児が検体を摂取し始める)の体重増加量が有意に低く用量反応性がみられ、またF2児の雄の生後1-21日の総体重増加量は有意に低かった。また選抜しなかったF1児の肝臓重量の対体重比が有意に高かった。F1児の雌の甲状腺重量の対体重比は有意ではないものの増加した。発育および繁殖機能については、いずれの世代の動物にも毒性的影響は認められず、800ppmが発育および繁殖機能の無毒性量(NOEL)と判断された。

250ppm(F0世代:雄で18.0mg/kg/day、雌で19.9mg/kg/day、F1世代:雄で23.0mg/kg/day、雌で24.1mg/kg/day)では、雄のF1児で授乳期後半の体重増加量が有意に低く用量反応性がみられた。しかしこれは雄のみにみられ、生後1-14日の体重増加量にも投与の影響がなく、生後1-21日の体重増加量に有意差はみられなかった。また、同様の変化はF2世代ではみられなかったことから、被験物質の摂取による非特異的影響と考えられる。したがって、親動物および児動物に対する無毒性量(NOEL)は、250ppmであると判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

表. 結果の概要(1)

世代		親:F0		児:F1		親:F1		児:F2	
投与量(ppm)		0	80	250	800	0	80	250	800
親 動 物	動物数 ♂	32	32	31	32	27	27	28	27
	♀	32	32	31	32	28	28	28	28
	一般状態								
	死亡数 ♂	0	0	0	0	1	0	0	1
	♀	0	0	1	4	0	0	0	2
	体重(g)								
	(生育期間) ♂ 1週	253	251	248	249	139	123	129	125
	7週	467	463	458	460	433	412	425	418
	14週	564	574	562	567	572	559	573	563
	17週	606	611	611	606	608	600	613	601
	♀ 1週	186	183	182	184	116	113	113	113
	4週	248	243	240	244	206	204	200	200
	10週	304	301	296	301	293	300	292	286
	(妊娠期間) 6日	333	330	328	327	325	331	327	322
	13日	366	364	365	365	358	365	363	359
	20日	443	443	445	450	436	442	443	438
	0-20日	138	139	147	148	138	139	144	144
	(哺乳期間) 7日	361	353	356	359	352	362	355	352
14日	382	373	373	385	369	371	373	369	
21日	362	357	361	368	357	362	361	368	
28日	332	322	326	334	320	333	322	327	
1-21日	35	30	39	44	31	22	38	49	
1-28日	5	-5	5	7	-6	-8	-1	8	
摂餌量(g/animal)									
(生育期間) 1-10週									
♂	1875	1871	1843	1844	1840	1776	1835	1829	
♀	1366	1365	1321	1395	1312	1343	1309	1310	
(妊娠期間) 0-19日	574	562	575	582	570	576	569	603	
(哺乳期間) 1-20日	1411	1381	1351	1465	1404	1280	1456	1356	
検体摂取量									
(mg/kg/day)									
(生育期間) 1-10週									
♂	0.0	5.8	18.0	57.4	0.0	7.4	23.0	75.2	
♀	0.0	6.5	19.9	66.2	0.0	7.8	24.1	78.2	
(妊娠期間) 0-19日	0.0	6.3	20.4	65.7	0.0	6.4	20.1	68.9	
(哺乳期間) 1-13日	0.0	12.2	36.7	124.6	0.0	11.1	41.2	124.4	

[注] 対照群との有意差 ↑: p<0.05、↑↓: p<0.01、‡: Dunnett's test、※: Williams' test

空白は異常なしを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

表. 結果の概要(2)

世代		親:F0		児:F1		親:F1		児:F2		
投与量(ppm)		0	80	250	800	0	80	250	800	
親動物	臓器重量†									
	副腎 重量 ♂	0.057	0.055	0.062↑	0.058	0.054	0.055	0.056	0.056	
	肝臓	♂体重比(%)	3.72	3.66	3.51↓	3.69	3.68	3.59	3.68	3.82
		♀重量(g)	15.5	14.8	15.1	16.7↑	15.2	15.8	16.0	16.1
		体重比(%)	4.74	4.67	4.72	5.13↑	4.78	4.77	4.95	4.98
	甲状腺	♂体重比(%)	0.0032	0.0033	0.0034	0.0036↑	0.0033	0.0033	0.0032	0.0034
		+上皮小体 ♀重量(g)	0.015	0.015	0.016	0.017↑	0.015	0.015	0.015	0.017
		体重比(%)	0.0046	0.0047	0.0049	0.0054↑	0.0047	0.0046	0.0046	0.0051
	肉眼的病理検査									
	病理組織学的検査									
	交配率(%)	♂	100	100	100	100	100	96	100	100
		♀	100	100	100	100	100	100	100	100
	妊孕率(%)	♂	100	100	100	100	96	89	93	93
		♀	100	100	100	100	96	89	93	93
妊娠率(%)	♂	100	100	100	100	96	86	93	93	
	♀	100	100	100	100	96	89	93	93	
出産率(%)		100	100	100	100	100	100	100	100	
妊娠期間(日)		22.9	22.5	22.6	22.3	22.5	22.5	22.6	22.5	
検査動物数(腹数)		32	32	31	30	27	25	26	26	
児動物	新生児総数	433	436	417	428	365	319	355	359	
	平均値	13.5	13.6	13.8	14.3	13.5	12.8	13.7	13.8	
	死産児数	6	5	19	22	11	2	6	9	
	同腹総死亡数 (生後1日、腹数)	0	1	4	2	1	2	4	3	
	性比 ♂(%)	52	52	53	52	50	50	45	50	

[注] 対照群との有意差 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01、†: Dunnett's test、※: Williams' test  
空白は異常なしを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット繁殖〉

表. 結果の概要(3)

世代		親:F0		児:F1		親:F1		児:F2	
投与量(ppm)		0	80	250	800	0	80	250	800
児 動 物	同腹生存児体重 (g)※								
	♂ 1日	6.4	6.1	6.1	6.0	6.4	6.3	6.2	6.0
	4日	8.6	8.3	8.6	8.1	8.6	8.1	8.9	8.1
	7日	13.0	12.7	12.9	12.3	13.6	12.5	13.4	12.1
	14日	27.2	26.4	26.6	26.3	27.4	26.3	27.7	25.6
	21日	45.8	42.7	43.6	41.9	46.6	44.0	45.6	40.4↓
	増加量(g) (生後14-21日)※	18.7	16.3↓	17.0↓	15.6↓	19.2	17.7	17.9	14.7↓
	増加量(g) (生後1-21日)※	39.4	36.6	37.4	35.9	40.1	37.6	39.2	34.3↓
	♀ 1日	5.9	5.6	5.7	5.6	6.0	6.0	5.8	5.6
	4日	8.2	7.8	8.1	7.7	8.0	7.7	8.4	7.6
	7日	12.2	11.9	12.1	11.7	12.9	11.8	12.6	11.5
	14日	25.6	24.8	25.7	25.2	26.0	25.0	26.1	25.2
	21日	43.0	40.9	41.6	40.0	43.7	41.5	42.6	40.1
	14-21日※	17.4	16.1	15.9	14.8↓	17.7	16.6	16.5	14.9↓
	1-21日※	37.1	35.2	35.7	34.3	37.7	35.5	36.6	34.4
	着床後生存率(%)	91	91	91	92	93	92	93	95
	生存児出生率(%)	99	99	95	95	97	99	98	97
4日目生存率(%)*	93	96	93	94	95	90	98	92	
離乳時生存率(%)*	90	93	90	93	95	88	98	91	
消失/共食い/自己融解 した児数(腹数)	9 (2)	29 (12)	53 (13)	16 (8)	12 (5)	26 (8)	21 (5)	28 (10)	
臓器重量‡									
肝臓 ♂体重比(%)	5.85	5.83	5.93	6.41↑	6.38	6.40	6.38	6.77	
♀体重比(%)	6.22	6.06	6.16	6.68↑	6.59	6.57	6.65	6.96↑	
肉眼的病理検査									
病理組織学的検査									

[注]\*: 同腹総死亡を除外した値。

対照群との有意差 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01、‡: Dunnett's test、※: Williams' test  
空白は異常なしを示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット奇形〉

## ⑩ 催奇形性試験

### 1) ラットを用いた催奇形性試験

(資料 No. 毒 16)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体純度 :

試験動物 : CrI:CD 系妊娠ラット(10~11 週齢)、1 群 22 匹

試験期間 : 器官形成期間 14 日間投与(1998 年 5 月 28 日~6 月 11 日)

投与方法 : 検体を 0.01% Tween 80 添加 5 %アラビアゴム水溶液に懸濁し、0、100、300 及び 1000 mg/kg/day の投与レベルで、妊娠後 6 日から 19 日目までの 14 日間、毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.01% Tween 80 添加 5 %アラビアゴム水溶液を同様にして投与した。本試験の一部として投与懸濁液の分析を行ない、8 日間の冷蔵保存安定性と懸濁液中での均一性を確認した。

妊娠 0 日目; 膈内に精子を確認した日または膈栓が 3 つ以上みられた日と定義した。

投与量設定根拠;

試験項目 :

親動物 : 一般状態及び投与の影響の有無を毎日観察し、妊娠 0 日、3 日、投与期間中は毎日及び屠殺日に体重を測定した。摂餌量は妊娠 0-2、3-5、6-9、10-13、14-17 及び 18-19 日分について測定した。妊娠 20 日目に帝王切開し、肝臓重量、妊娠子宮重量、黄体数、着床数、吸収胎児数、子宮角内の胎児の生存及び死亡と分布を記録した。

生存胎児 : 性別、体重、外表観察、胎盤重量、胎盤の外表異常の観察を行なった。各同腹児群のおよそ 1/2 を剖検時の内臓検査とその後の骨格観察に、残りを内臓観察に用いた。

結果 : 結果を次頁以降の表に示した。

親動物 : 流涎が 1000 及び 300mg/kg/day 群で投与後に増加した。被毛の汚れ(特に頭部)、毛繕いをしない動物及び立毛の発生率が 1000 mg/kg/day 群で増加した。100 mg/kg/day 群では投与による一般状態に対する影響はみられなかった。体重、摂餌量及び妊娠子宮重量への投与の影響はみられなかった。肉眼病理検査では 1000 mg/kg/day 群で被毛の汚れが増加した以外には、投与の影響はみられなかった。1000 及び 300mg/kg/day 群で肝臓重量及び補正体重(補正体重=最終体重-妊娠子宮重量)に対する相対重量が有意に増加した。肝臓の補正体重に対する相対重量は 100 mg/kg/day 群でもわずかに高値であったが、投与

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット奇形〉

に対する適応反応であり、毒性的意義は低いと考えられた。黄体数、着床数、生存胎児数、吸収胎児数、着床前及び着床後の損失、胎児重量及び胎盤重量には投与の影響はみられなかった。

生存胎児；

剖検時の内臓検査とその後の骨格観察、及び内臓観察(粗大連続切片法)では、投与と関連する異常はみられなかった。

#### [奇形]

外表および内臓奇形として、小眼球症、口蓋異常を合併した胎児(視束交叉及び下垂体の欠損、小さい第三脳室、嗅球異常、内臓逆位、心房/心室中隔欠損、弁に異常のある大型または小型の心室と心房、不完全な基本静脈のある下大静脈、顕著な水腫も認められた)、小眼窩、口蓋異常を合併した胎児(顎間骨癒合、蝶形骨基底奇形、顕著な水腫)、及び舌癒着の胎児が対照群に各1匹(各0.3%)観察された。また、舌の奇形、無名動脈欠損、心室中隔欠損、横隔膜の薄化(肝臓突出)、肝臓の付加葉、左臍帯動脈、先端が鉤状の尾が投与量と関連なくみられた。統計学的有意差も認められなかった。

骨格奇形として、1000 mg/kg/day 投与群の1例(0.3%)に腰仙椎の2分椎体、平面状頭蓋骨、上後頭骨に突出部がみられ、100 mg/kg/day 群の2例(0.6%)には、脊柱終端の仙骨部に糸状尾がみられた。これらの所見に投与量との関連及び統計学的有意差はなく、何れも偶発的なものであった。頭骨の斑点(Bone Plaque)、椎骨の異常(欠損/2分/半椎体/奇形/小さい/癒合)、胸骨の分岐、肩甲骨の先端欠損、18 胸腰椎骨、20 胸腰椎骨、骨盤帯の分岐がみられたが、投与量との関連はみられなかった。

#### [変異]

内臓変異として、甲状腺痕跡、胸腺停留、肺未成熟、肝臓未成熟、腎乳頭痕跡/欠損、尿管拡張、精巣変位、膈開口が投与量と関連なくみられた。統計学的有意差も認められなかった。種々の臓器(脳/脊髄、眼球周囲、皮下、脂肪組織、腹腔、胸腔、肝臓)に出血がみられたが投与量との関連はみられなかった。

骨格変異として、頸肋骨、13 肋骨短小、13/14 または 14/14 肋骨、完全な 14 肋骨がみられたが、投与量との関連はみられなかった。

#### [化骨遅延]

化骨遅延が種々の骨(頭骨、椎骨、胸骨、骨盤骨)にみられたが、投与量との関連はみられなかった。頸椎の早期骨化、剖検時の他所見(腎の空洞化と尿管拡張)に投与と関連した発生数の変化はなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット奇形〉

以上の結果より、シフルフェナミドを妊娠ラットに投与したときの親動物における無毒性量 (NOEL) は 100 mg/kg/day であった。胎児への無毒性量 (NOEL) は 1000 mg/kg/day であり、僅奇形性は及ぼさないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット奇形〉

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000	
1 群当りの動物数		22	22	22	22	
親動物	一般症状					
	流涎 (被毛の汚れ)			3 (14)	22 (100)	
	褐色					
	頭部	1 (5)	1 (5)	2 (9)	11	
	背部				2 (9)	
	胸部				2 (9)	
	仙骨				5 (23)	
	前足				2 (9)	
	耳介				1 (5)	
	(被毛)					
	毛繒いをしない				3 (14)	
	立毛				2 (9)	
	脱毛 前足				1 (5)	
	死亡数(%)		0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	体重変化					
	(g)	0-6 日	33	33	35	31
		6-13 日	38	41	42	43
		13-20 日	90	96	93	94
		6-20 日	128	137	135	137
		0-20 日	161	170	171	168
	摂餌量					
	(g)	0-2 日	29	29	29	29
		3-5 日	28	29	30	29
	6-9 日	30	30	30	28	
	10-13 日	31	32	32	32	
	14-17 日	33	33	34	34	
	18-19 日	33	34	34	34	
妊娠数(%)		22 (100)	22 (100)	22 (100)	22 (100)	
剖検所見 (%)						
	褐色被毛, 頭部	1 (5)	2 (9)	1 (5)	9 (41)	
臓器重量	肝臓	重量 (g)	18.7	19.8 (106)	21.4 $\uparrow$ (114)	22.8 $\uparrow$ (122)
		対体重比	5.66	5.95 $\uparrow$ (105)	6.34 $\uparrow$ (112)	6.83 $\uparrow$ (121)
着床所見	検査動物数	22	22	22	22	
	黄体数/母体	15.2	15.9	16.1	16.2	
	着床数/母体	14.4	15.4	15.0	15.1	
	生存胎児数 /母体	13.6	14.6	13.9	14.5	
	吸収胚数(%)	0.73 (0.85)	0.77 (0.88)	1.09 (1.04)	0.59 (0.77)	
	着床前損失数 /母体	7.72	4.02	7.29	6.97	
	着床後損失数 /母体	5.03	5.00	7.26	3.93	

Williams の検定 ↓,  $\uparrow$ :  $p < 0.05$ ,  $\uparrow$ :  $p < 0.01$

空欄は正常あるいは該当する動物なしを意味する。括弧内の数値は観察胎児数に対する%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット奇形〉

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000
平均胎児重量 (g)	雄	3.76	3.83	3.79	3.83
	雌	3.63	3.63	3.59	3.64
性比 (雄/雌)		1.3	1.2	1.0	1.0
外表異常	検査胎児数	300	321	306	320
	奇形				
	小眼球症	1 (0.3)			
	小眼窩	1 (0.3)			
	舌癒着	1 (0.3)			
	腰椎 2 分椎体、平面状頭蓋骨、上後頭骨突出部				1 (0.3)
	仙骨部に糸状尾		2 (0.6)		
胎児動物 内臓異常	検査胎児数	149	160	152	159
	奇形				
	舌の奇形	1 (1)			
	無名動脈欠損			1 (1)	
	心室中隔欠損			1 (1)	
	横隔膜薄化 (肝臓突出)	6 (4)	5 (3)	3 (2)	9 (6)
	肝臓の付加葉				1 (1)
	臍帯動脈、左			1 (1)	1 (1)
	先端が鉤状の尾	1 (1)		1 (1)	
	変異				
	甲状腺痕跡		1 (1)		
	胸腺停留	2 (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
	未成熟な肺	1 (1)			
	未成熟な肝臓	1 (1)			
	腎乳頭痕跡/欠損	1 (1)		1 (1)	5 (3)
	尿管拡張	14 (9)	10 (6)	5 (3)	19 (12)
	精巣変位	5 (3)	1 (1)	5 (3)	2 (1)
	臍開口			1 (1)	
	出血その他				
	脳/脊髄の出血	1 (1)	4 (3)	3 (2)	2 (1)
	眼/周囲組織の出血	1 (1)		1 (1)	
	皮下出血	5 (3)	12 (8)	8 (5)	4 (3)
	背部脂肪織の出血		3 (2)	3 (2)	3 (2)
胸腔内出血		1 (1)			
腹腔内出血	4 (3)	8 (5)	8 (5)	6 (4)	
肝臓内出血	2 (1)	3 (2)	1 (1)		
皮膚光沢あり、ドーム状頭	1 (1)				

空欄は正常あるいは該当動物なしを意味する  
括弧内の数値は観察胎児数に対する%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ラット奇形〉

投与量 (mg/kg/day)		0	100	300	1000	
胎 児 動 物	骨 格 異 常	検査胎児数	149	159	154	160
		奇形				
		頭骨の斑点	1 (1)		1 (1)	2 (1)
		胸椎:欠損/2分/半椎体/奇形/小さい/癒合	6 (4)	4 (3)	4 (3)	2 (1)
		腰/仙/尾椎:欠損/2分/半椎体/奇形/小さい/癒合			1 (1)	
		胸骨の分岐			1 (1)	2 (1)
		肩甲骨の先端欠損			1 (1)	
		18 胸腰椎骨	2 (1)			
		20 胸腰椎骨			1 (1)	
		骨盤帯の分岐	3 (2)	1 (1)	1 (1)	
		変異:肋骨と椎骨の配置				
		頸肋骨	1 (1)	1 (1)		
		13 肋骨短小		1 (1)		1 (1)
		13/14,14/14 肋骨	24 (16)	12 (8)	9 (6)	10 (6)
		完全な 14 肋骨	3 (2)			
		不完全な骨化				
		頭骨	5 (3)	5 (3)	4 (3)	3 (2)
		脊椎:頸椎	1 (1)	1 (1)		1 (1)
		脊椎:胸/腰椎	6 (4)	9 (6)	7 (5)	12 (8)
		脊椎:仙尾骨	2 (1)	2 (1)	4 (3)	1 (1)
		胸骨:第 5 または第 6	95 (64)	94 (59)	90 (58)	98 (61)
		胸骨:上記以外	3 (2)	4 (3)	9 (6)	6 (4)
		胸骨:総数	95 (64)	95 (60)	91 (59)	99 (62)
		骨盤骨	1 (1)	2 (1)	1 (1)	2 (1)
		早期骨化				
		頸椎:椎骨の骨化(>3 以上)	2 (1)	1 (1)	3 (2)	3 (2)
		剖検時の他の所見 (変異)				
		腎の空洞化	6 (4)	9 (6)	9 (6)	8 (5)
		尿管拡張	9 (6)	12 (8)	12 (8)	6 (4)

空欄は正常あるいは該当動物なしを意味する

括弧内の数値は観察胎児数に対する%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

2) ウサギにおける催奇形性試験

(資料 No. 毒 17)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体の純度:

試験動物 : HsdIfl NZW ウサギ(約 19~27 週(約 4.8~6.8 ヶ月) 齢未経産の雌)  
1 群 26 匹

試験期間 : 器官形成期間 23 日間投与(1999 年 5 月 23 日~1999 年 6 月 18 日)

投与方法 : 被験物質を 0.01% Tween 80 添加 5%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、0、10、60 および 300 mg/kg/day の投与量で、妊娠 6 日から 28 日目(交配日を妊娠 0 日)までの 23 日間、投与当日の体重に基づいて毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.01% Tween 80 添加 5%アラビアゴム水溶液のみを同様にして投与した。  
使用した被験物質懸濁液は、8 日間の冷蔵保存安定性および濃度均一性について分析し、問題ないことを確認した。

投与量設定の根拠:

試験項目 :

親動物 ; 試験期間中の一般症状や生死について毎日観察し、また体重および摂餌量についても毎日測定した。妊娠 29 日目に屠殺し、黄体数、着床数、妊娠子宮および胎盤の重量と外表所見、胎児の生存・死亡および吸収胎児数を記録した。

生存胎児 ; すべての胎児は屠殺し、性別判定、体重測定、外表観察、骨格および内臓観察を行った。

結果 : 概要を以下に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

#### [母動物への影響]

300 mg/kg/day 投与群においては、26 例中 3 例が未妊娠で、7 例が妊娠 29 日目以前に流産し、この内 4 例に初期および後期の胎児吸収がみられた。また摂餌量や体重増加量および妊娠子宮重量で補正した体重増加量が、対照群に比較して有意に低く、軟便や少量の便および腹部の脱毛がみられた。

60 mg/kg/day 投与群においては、26 例中 2 例が未妊娠で、1 例に全胎児の吸収がみられた。また摂餌量や体重増加量および妊娠子宮重量で補正した体重増加量が、対照群に比較して有意に低く、軟便や少量の便および腹部の脱毛がみられた。

10 mg/kg/day 投与群においては、摂餌量や体重増加量および妊娠子宮重量で補正した体重増加量が、対照群に比較して有意に低下した。

何れの被験物質投与群においても、体重増加量や摂餌量および妊娠子宮重量で補正した体重増加量が、対照群に比較して低下し、明らかな被験物質投与量との相関性がみられた。黄体数、着床数、総生存胎児数、胎盤重量、吸収数、着床前損失および着床後損失の程度においては被験物質投与による影響はみられなかった。

#### [胎児への影響]

##### 胎児重量

300 mg/kg/day 投与群の雌雄で有意に低く(対照群の 83 %)、60 mg/kg/day 投与群でも雌で有意に低く(対照群の 92 %)、被験物質投与量との相関性がみられた。

10 mg/kg/day 投与群では、被験物質投与による影響はみられなかった。

##### 胎児観察

300 mg/kg/day 投与群で、重篤と思われる外表異常および内臓異常(猿頭症、頭頂骨癒合、異常回転した心臓、胸腔壁破裂、腰彎、横隔膜ヘルニア、前肢彎曲、後肢屈曲、その他)の発生頻度が増加(対照群 1.1 %に対して 4.7 %)し、また泉門の拡大や頸椎/骨端/中手骨/指節骨の不完全化骨または未化骨の発生頻度が増加した。

60 mg/kg/day 投与群でも、骨端/中手骨/指節骨の不完全化骨の発生頻度がやや増加した。

10 mg/kg/day 投与群では、被験物質投与による影響はみられなかった。

300 および 60 mg/kg/day 投与群で観察された異常所見は、しばしば低胎児重量とともにみられることから胎児の発達遅延が示唆され、また対照群にもみられたことから著しい摂餌量低下と体重増加抑制にみられる母動物への毒性による二次的な影響と思われた。従ってシフルフェナミドを母動物に 300 mg/kg/day 投与しても催奇形性ないと考えられた。

本試験によって、シフルフェナミドの母動物に対する NOAEL は 10 mg/kg/day 未満であり、NOAEL を確定できなかった。しかし、胎児に対する NOAEL は 10mg/kg/day であると考えられた。

#### [結論]

本試験結果より、シフルフェナミドは妊娠ウサギに 300mg/kg/day を投与しても、胎児に対して催奇形性を有しないと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ備奇形〉

投与群 (mg/kg/day)		0	10	60	300
1 群当たりの動物数		26	26	26	26
親動物	臨床症状				
	腹部体表の脱毛	4	6	11	9
	軟便	4	3	4	4
	少量便	6	5	10	7
	体重増加量(kg) <sup>#</sup> 0-6日	0.07	0.05	0.07	0.05
	6-18日	0.18	0.10 ↓	0.10 ↓	0.01 ↓
	18-29日	0.18	0.17	0.14	0.11
	6-29日	0.36	0.26 ↓	0.24 ↓	0.12 ↓
	補正後 <sup>2)</sup>	-0.14	-0.29 ↓	-0.30 ↓	-0.38 ↓
	絶対摂餌量(g) <sup>3)</sup> 1日	140	145	141	133
	7日	147	142	122 ↓	102 ↓
	14日	134	100 ↓	97 ↓	85 ↓
	動物	21日	138	126	121 ↓
28日		110	104	90	103
人道的屠殺数		0	0	0	7
妊娠数 <sup>1)</sup>		25 (96.2)	25 (96.2)	24 (92.3)	23 (88.5)
妊娠子宮重量(g) <sup>3)</sup>		501.6	549.4 (110)	537.4 (107)	496.6 (99)
補正体重(kg) <sup>3,4)</sup>		3.58	3.61 (101)	3.67 (103)	3.55 (99)
着床所見		検査母動物数	25	25	23
	平均黄体数	10.5	11.0	10.6	11.1
	平均着床数	8.8	9.1	9.3	9.3
	平均生存胎児数	7.2	8.1	8.4	7.9
	胎児の吸収率(%)	1.6	1.0	0.9	1.4
	初期吸収(%)	0.9	0.6	0.4	0.3
後期吸収(%)	0.7	0.5	0.4	1.1	

\* : ↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01 パラメトリック検定(分散分析後に t-検定)またはノンパラメトリック検定 (Kruskal - Wallis)の後にノンパラメトリックの対比検定

1): 括弧内の数値は全母動物数に対する%

2): 体重増加量(6-29日) - 子宮重量

3): 括弧内の数値は対照群に対する%

4): 最終体重 - 子宮重量

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

投与群 (mg/kg/day)		0	10	60	300
一群当たりの母動物数		25	25	23	16
胎 児 奇 形	平均胎児重量(g) <sup>a</sup>				
	♂	44.9	45.8	43.8	39.2 ↓
	♀	46.0	44.4	42.3 ↓	37.0 ↓
	性比(♂の比率 %)	43.8	49.5	51.5	49.5
	検査胎児数	180	202	193	127
	猿頭症、右前頭骨癒合	0	0	0	1 (0.8)
	部分的頭頂骨癒合	0	0	1 (0.5)	0
	胸腔壁破裂、横隔膜ヘルニア、 他の複合異常	0	0	0	1 (0.8)
	腰椎側彎	0	0	0	1 (0.8)
	尺骨屈曲 他	1 (0.6)	0	0	0
前肢彎曲	1 (0.6)	0	0	2 (1.6)	
大腿骨、後肢屈曲	0	0	0	1 (0.8)	
異常胎児数の合計	2 (1.1)	0	1 (0.5)	6 (4.7)	

<sup>a</sup> : ↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01 パラメトリック検定(分散分析後に t-検定)またはノンパラメトリック検定 (Kruskal - Wallis)の後にノンパラメトリックの対比検定

括弧内の数値は検査胎児数に対する%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

投与群 (mg/kg/day)		0	10	60	300
一群当たりの母動物数		25	25	23	16
胎 内 臓 変 異	[頭部]				
	検査胎児数	87	103	96	60
	眼窩洞拡張	0	0	2 (2.1)	0
	網膜の褶曲	2 (2.3)	1 (1.0)	0	1 (1.7)
	硬膜下出血	0	1 (1.0)	2 (2.1)	0
	異常胎児数の合計	2 (2.3)	2 (1.9)	4 (4.2)	1 (1.7)
	[他部位]				
	検査胎児数	178	202	192	122
	眼の粒子状レンズ	0	0	1 (0.5)	0
	頸部-胸部動脈異常	1 (0.6)	0	0	0
	肺の拡張不全	0	0	0	3 (2.5)
	腹部に液体貯留	3 (1.7)	0	0	5 (4.1)
	肝の腫脹、不規則化	2 (1.1)	0	0	0
	胆嚢出血	3 (1.7)	1 (0.5)	1 (0.5)	1 (0.8)
	胆管の液性嚢胞	0	0	1 (0.5)	0
	胃にガス充満	0	0	0	1 (0.8)
	胃に暗色物残留	2 (1.1)	0	0	2 (1.6)
	膀胱の膨満	0	0	1 (0.5)	0
	浮腫	0	0	0	2 (1.6)
異常胎児数の合計	8 (4.5)	1 (0.5)	4 (2.1)	7 (5.7)	

括弧内の数値は検査胎児数に対する%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

投与群 (mg/kg/day)		0	10	60	300
一群当たりの母動物数		25	25	23	16
検査胎児数		178	202	192	121
胎 骨 格 変 異 児	[頭蓋骨]				
	縫合骨	2 (1.1)	2 (1.0)	4 (2.1)	0
	亀裂/過剰縫合線	2 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.8)
	匍匐枝縫合	0	1 (0.5)	0	0
	舌骨の屈曲	2 (1.1)	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.8)
	[椎骨]				
	頸椎	1 (0.6)	0	0	3 (2.5)
	胸椎	0	1 (0.5)	0	0
	尾椎	0	0	1 (0.5)	0
	[肋骨]				
	中央部の肥厚	1 (0.6)	2 (1.0)	0	0
	分枝/癒合	0	1 (0.5)	0	0
	第13肋骨短小	2 (1.1)	1 (0.5)	0	0
	過剰	0	1 (0.5)	0	0
	[胸骨分節]				
	二分	0	1 (0.5)	0	0
	過剰	0	0	0	1 (0.8)
	部分的癒合	0	3 (1.5)	4 (2.1)	1 (0.8)
	匍匐枝	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.5)	0
	拡張/変形	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0
	[肋軟骨]				
	過剰	0	1 (0.5)	0	0
	分枝/癒合	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0
[四肢骨]					
爪、第一指の矮小	0	2 (1.0)	0	0	
肩甲骨突起の屈曲	0	0	1 (0.5)	0	
大腿骨屈曲、矮小	0	0	0	2 (1.7)	
異常胎児数の合計	12 (6.7)	17 (8.4)	13 (6.8)	8 (6.6)	

括弧内の数値は検査胎児数に対する%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

投与群 (mg/kg/day)		0	10	60	300	
一群当たりの母動物数		25	25	23	16	
検査胎児数		178	202	192	121	
胎 児	[肋骨・頸椎の配列]					
	軽 度	頸肋骨	0	0	1 (0.5)	0
		肋骨の数(12/13, 13/13)	104 (58.4)	126 (62.4)	132 (68.8)	91 (75.2)
		第 18 胸腰部頸椎	0	1 (0.5)	0	0
		第 20 胸腰部頸椎	15 (8.4)	27 (13.4)	32 (16.7)	26 (21.5)
	な	腰帯枝	7 (3.9)	5 (2.5)	9 (4.7)	4 (3.3)
	骨	[不完全化骨]				
		泉門の拡大	0	0	1 (0.5)	4 (3.3)
	格	頭蓋骨の未骨化	0	0	0	2 (1.7)
	異	頸椎	4 (2.2)	2 (1.0)	6 (3.1)	9 (7.4)
		尾椎	0	0	0	1 (0.8)
	常	第 5 胸骨	14 (7.9)	10 (5.0)	5 (2.6)	5 (4.1)
		胸骨の他部位	12 (6.7)	2 (1.0)	0	1 (0.8)
	変	骨端の未骨化	0	5 (2.5)	8 (4.2)	22 (18.2)
		恥骨の未骨化	0	0	0	1 (0.8)
		距骨の未骨化	0	0	0	1 (0.8)
異	中手骨/指節骨	0	3 (1.5)	6 (3.1)	6 (5.0)	
	[早熟化骨]					
	泉門の縮小	0	1 (0.5)	0	0	
	肘頭隆起の骨化	5 (2.8)	3 (1.5)	5 (2.6)	0	

括弧内の数値は検査胎児数に対する%

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

3) ウサギにおける催奇形性試験(追加試験) (資料 No. 毒 18)

試験実施機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2001 年

検体の純度:

試験動物 : HsdIf NZW ウサギ(約 18~26 週(約 4.5~6.5 ヶ月)齢未経産の雌)  
1 群 24 匹

試験期間 : 器官形成期間 23 日間投与(2000 年 11 月 26 日~2000 年 12 月 18 日)

投与方法 : 被験物質を 0.01% Tween 80 添加 5%アラビアゴム水溶液に懸濁させ、0、5 および 10 mg/kg/day の投与量で、妊娠 6 日から 28 日目(交配日を妊娠 0 日)までの 23 日間、投与当日の体重に基づいて毎日 1 回強制経口投与した。なお、対照群には 0.01% Tween 80 添加 5%アラビアゴム水溶液のみを同様に投与した。

使用した被験物質懸濁液は、濃度均一性について分析し、問題ないことを確認した。安定性については、本試験(資料 No. 毒 17)において、冷蔵保存で 8 日間安定であることが確認されている。

投与量設定の根拠:

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態および生死を 1 日 2 回観察した。

投与によると思われる早期の死亡はなく、シフルフェナミドを投与した母動物の一般状態は対照群のそれと同様であった。

体重 : 試験期間を通じて毎日測定した。

妊娠 6~18 日目の投与した雌の体重増加量が、対照群をわずかに越えたが明らかな投与量相関はなく、全体的な体重増加には投与による影響はみられなかった。

摂餌量 : 試験期間を通じて毎日測定した。

投与による影響はみられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

病理解剖： すべての動物について、外表と開口部、頸部と関連組織、頭蓋、胸部、腹部及び骨盤腔の臓器を検査した。また、子宮に着床がみられない動物については子宮を Salewski 染色して着床の有無を確認した。

投与による影響はみられなかった。

1 腹毎の反応：黄体数、着床数、吸収痕数(前期、後期)、各子宮角内の生存胎児数及び死亡胎児数の分布を、人道的理由で屠殺したり、流産の形跡がみられた動物のデータを除いて検討した。胎児について、これ以上の検討は行わなかった。

結論 : 以上の結果から、母動物への無毒性量(NOAEL)は 10 mg/kg/day である。

---

申請者註：

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-ウサギ催奇形〉

投与群 (mg/kg/day)		0	5	10	
母動物	1群当たりの動物数	24	24	24	
	未妊娠動物数	1	0	1	
	流産動物数	0	1	1	
	人道的理由による屠殺数	2	0	1	
	29日目の妊娠動物数	21	23	21	
	体重増加量(kg) <sup>*</sup>	0-6日	0.12	0.08	0.11
		6-18日	0.10	0.17 ↑	0.14 ↑
		18-29日	0.24	0.23	0.25
		6-29日	0.34	0.40	0.39
		0-29日	0.46	0.48	0.50
	補正体重増加量(kg) <sup>1)</sup>	-0.17	-0.16	-0.17	
	補正体重(kg) <sup>2)</sup>	3.30	3.32	3.34	
	妊娠子宮重量(g) <sup>3)</sup>	522.0	564.6 (108.2)	566.7 (108.6)	
	絶対摂餌量(g) <sup>*</sup>	1日	143	131	127
		7日	135	129	144
14日		129	124	121	
21日		134	125	138	
28日		122	102	109	
臨床症状					
尾部体表の着色(茶色)	0	1	3		
胎児	黄体数	9.6	10.3	10.6	
	着床数	8.6	9.3	9.1	
	生存胎児数	7.7	8.1	8.0	
	吸収胚	初期	0.5	0.3	0.4
		後期	0.4	0.8	0.8
	損失数	着床前	11.2	11.2	13.7
		着床後	9.6	11.3	11.9

\*: ↑: p<0.05 パラメトリック検定(分散分析後に Williams 検定)またはノンパラメトリック検定(Kruskal-Wallis)の後に Shirley 検定

<sup>1)</sup>: 体重増加量(6-29日) - 子宮重量

<sup>2)</sup>: 最終体重 - 子宮重量

<sup>3)</sup>: 括弧内の数値は対照群に対する%

⑰ 変異原性試験

1) 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No. 毒19)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体の純度:

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA/pKM101 株) を用い、Aroclor1254 で誘導したラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9Mix) の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いた 2 回の試験で変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、検体は DMSO に溶解し、試験 1 回目では 5~5000 µg/プレート の 7 用量で 3 連とし、試験 2 回目では、15~5000 µg/プレート の 6 用量で 3 連とした。陽性対照としては、ENNG (N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン)、NF (2-ニトロフルオレン)、9AC (9-アミアクリジン)、AA (2-アミアントラセン) および B[a]P (ベンツピレン) を用いた。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応関係が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。両試験とも S9 Mix の有無にかかわらず、菌株に生育阻害を起こした最高用量において、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。  
一方、陽性対照として用いた ENNG (N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン)、NF (2-ニトロフルオレン)、9AC (9-アミアクリジン)、AA (2-アミアントラセン) および B[a]P (ベンツピレン) では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

試験 1 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-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/ pKM101	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	87	15	190	26	10
シフルフェナミド	5	-	91	13	197	21	9
	15	-	90	14	205	23	7
	50	-	100	15	181	24	8
	150	-	89	16	182	21	10
	500	-	96	14	203	24	8
	1500	-	92#	11#	187#	20#	6#
5000	-	-*#	-*#	-*#	-*#	-*#	
対照 (DMSO)	-	+	91	14	192	27	12
シフルフェナミド	5	+	85	16	190	23	12
	15	+	97	14	171	25	9
	50	+	88	13	164	22	11
	150	+	86	15	192	28	8
	500	+	84	16	204	27	10
	1500	+	92#	12#	189#	22#	9#
5000	+	-*#	-*#	-*#	-*#	-*#	
陽性 対照	ENNG	2	-		2141		
		3	-	325			
		5	-		296		
	9AC	30	-				454
	NF	1	-			108	
	AA	2	+		200		
		10	+			1865	
B[a]P	5	+	437			191	72

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

NF : 2-ニトロフルオレン

9AC : 9-アミノアクリジン

AA : 2-アミノアントラセン

B[a]P : ベンツピレン

\*: 生育阻害が認められた

#: 析出が認められた

試験 2 回目 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-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/ pKM101	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	-	-	79	14	172	26	11
シフルフェナミド*	15	-	78	13	189	23	8
	50	-	94	14	198	24	9
	150	-	78	13	189	26	12
	500	-	92	15	188	22	9
	1500	-	92	11	179	23	6
	5000	-	-*#	-*#	-*#	-*#	-*#
対照 (DMSO)	-	+	85	16	177	26	13
シフルフェナミド*	15	+	78	11	167	28	11
	50	+	82	15	172	23	13
	150	+	113	14	177	27	10
	500	+	79	14	182	22	12
	1500	+	89	12	182	26	10
	5000	+	-*#	-*#	-*#	-*#	-*#
陽性 対照	ENNG	2	-		2105		
		3	-	373			
		5	-		362		
	9AC	30	-				642
	NF	1	-			142	
	AA	2	+		168		
		10	+			1975	
B[a]P	5	+	356			114	79

ENNG : N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

NF : 2-ニトロフルオレン

9AC : 9-アミノアクリジン

AA : 2-アミノアントラセン

B[a]P : ベンツピレン

\*: 生育阻害が認められた

#: 析出が認められた

2) マウスリンパ腫細胞を用いた変異原性試験

(資料 No. 毒 20)

試験機関: Covance Laboratories (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

試験方法 : マウスリンパ腫細胞 (L5178Y) を用い、代謝活性化および非代謝活性化の条件下でチミジンキナーゼ (tk) 座位に遺伝子突然変異を誘発するか否かを検定した。検体は DMSO に溶解して用いた。

突然変異試験では、

12.5、25、50、100、200 µg/ml の 5 用量を用いた。試験は 2 回行った。検体処理時間は 3 時間とした。検体処理後、細胞を 3 µg/ml の 5-trifluorothymidine (TFT) を含む選択培地に再懸濁して、96 ウェルマイクロプレートに再播種した。その後、2 日間の発現時間を設定し、コロニーを形成させた。また、検体処理後の最初の継代時および発現時間経過後の再播種時に細胞毒性試験を実施した。

試験結果 : 結果を次ページ以降に示した。両試験ともに 200 µg/ml で検体の析出が確認されたが、いずれの試験においても明らかな細胞毒性はみられなかった。両試験ともに代謝活性化の有無に係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、陽性対照として用いた 4-nitroquinoline-1-oxide (NQO) および benzo(a)pyrene (BP) では、明らかな突然変異頻度の増加を示した。

以上の結果より、検体は本試験条件下で変異誘発性は有しないものと判断される。

Table 1. 細胞毒性範囲の検討における生プレートカウントおよび補正生存率

Treatment ( $\mu\text{g/ml}$ )	-S-9				+S-9			
	Day 0 cells $\times 10^5$	Survival <sup>§</sup> (Day 0)	%S	%RS	Day 0 cells $\times 10^5$	Survival <sup>§</sup> (Day 0)	%S	%RS
0	4.85	74	92.08	100.00	4.58	78	104.62	100.00
6.25	4.71	76	95.25	103.44	4.35	75	90.22	86.23
12.5	4.51	74	85.66	93.03	4.20	76	89.86	85.89
25	4.01	74	76.24	82.80	4.30	73	83.80	80.10
50	4.04	78	87.23	94.73	4.02	60	53.88	51.50
100	4.07	73	74.94	81.38	4.00	64	59.96	57.31
200	3.78	74	71.80	77.97	3.63	60	48.61	46.46

§ プレート(96ウェル)あたりの陽性ウェル数。

%S 生存率

%RS 相対的生存率

生存数用には 1.6 細胞/ウェルで播いた。

Table 2-1. 実験 1 回目の結果

Treatment ( $\mu\text{g/ml}$ )	%RS	-S-9		Treatment ( $\mu\text{g/ml}$ )	%RS	+S-9	
		MF				MF	
0	100.00	116.26	NS	0	100.00	92.36	NS
12.5	91.97	133.87	NS	12.5	75.94	103.83	NS
25	74.95	96.09	NS	25	66.49	118.41	NS
50	83.59	101.01	NS	50	54.44	75.67	NS
100	93.02	119.82	NS	100	47.85	64.66	NS
200	82.89	91.87	NS	200	63.75	77.98	NS
NQO				BP			
0.05	90.79	551.05		2	84.24	561.51	
0.1	77.07	996.03		3	60.01	1110.17	

Dunnet 及び直線傾向検定で有意差なし

%RS 処理後の細胞数で補正した相対的生存率(%)

MF 投与後2日目の  $10^6$  細胞あたりの 5-TFT 抵抗性変異体

Table 2-2. 実験 2 回目の結果

Treatment ( $\mu\text{g/ml}$ )	%RS	-S-9		Treatment ( $\mu\text{g/ml}$ )	%RS	+S-9	
		MF <sup>§</sup>				MF <sup>§</sup>	
0	100.00	182.61	NS	0	100.00	145.21	NS
12.5	91.92	133.47	NS	12.5	65.87	156.31	NS
25	83.31	139.65	NS	25	44.19	137.29	NS
50	113.00	148.75	NS	50	41.90	156.61	NS
100	115.77	106.75	NS	100	43.01	158.37	NS
200	94.98	147.66	NS	200	39.14	170.48	NS
NQO				BP			
0.05	130.87	559.58		2	75.55	884.61	
0.1	107.09	673.71		3	43.44	1663.53	

Dunnet 及び直線傾向検定で有意差なし

%RS 処理後の細胞数で補正した相対的生存率(%)

MF 投与後2日目の  $10^6$  細胞あたりの 5-TFT 抵抗性変異体

- 3) ヒトリンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験 (資料 No. 毒21)  
試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)  
[GLP 対応]  
報告書作成年: 2000 年

検体の純度:

試験方法 : ヒトリンパ球培養細胞を用い、非代謝活性化法および代謝活性化法によって検体の染色体異常誘発性を検定した。

用量設定根拠:

試験1回目: 非代謝活性化法、代謝活性化法ともに、3 時間の暴露期間後に 18 時間の回復期間を設けて 7.8~1000 µg/ml の濃度で行った。その結果、最高濃度 (1000 µg/ml) の相対的有糸分裂指数 (溶媒対照の有糸分裂指数を 100%としたときの有糸分裂指数) は、非代謝活性化法で 41%、代謝活性化法で 82%となった。これに基づいて、非代謝活性化法、代謝活性化法ともに 250、500、1000 µg/ml の 3 用量について染色体の観察を行った。

試験2回目: 非代謝活性化法は 21 時間の連続処理を 125~1000 µg/ml の濃度で、代謝活性化法は 3 時間の暴露期間後に 18 時間の回復期間を設けて 250~1000 µg/ml の濃度で行った。その結果、非代謝活性化法では毒性のため染色体の観察が可能な 3 用量を確保できなかったため、再試験を 31.3~375 µg/ml で行い、47%の相対的有糸分裂指数となった 125 µg/ml を最高濃度として 31.3、62.5、125 µg/ml の 3 用量について染色体観察を行った。代謝活性化法では最高濃度 (1000 µg/ml) で相対的有糸分裂指数が 44%となったことから、250、500、1000 µg/ml の 3 用量について染色体観察を行った。

陽性対照には、マイトマイシン C (0.8 又は 0.4 µg/ml) およびシクロフォスファミド (25 µg/ml) を用いた。

試験結果 : 試験1回目、2回目ともに代謝活性化の有無に係わらず検体投与によるヒトリンパ球細胞に対する構造異常あるいは数的異常の誘発はみられなかった。また、各試験の両陽性対照ともに、溶媒対照と比較して統計学的に有意な ( $p < 0.001$ ) 染色体異常の誘発が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条下で染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

染色体異常試験 1 回目の結果  
(3 時間処理+18 時間回復)

代謝 活性化 の有無	投与量	観 察 細胞数	染色体異常								倍数体 (%)	有糸分 裂指数 (%)	
			染色分体型		染色体型		その他	ギャップ		合計			
			切断	交換	切断	交換		ctg	csg	-g (%)			+g (%)
-	無処理	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	-
	DMSO <sup>1</sup>	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.1	100
	250	200	0	0	0	0	0	1	0	0.0	0.5	0.2	73
	500	200	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5	0.0	46
	1000	200	0	1	4	0	1	0	0	1.5	1.5	0.3	41
	MMC <sup>2</sup> (0.8)	100	19	7	1	0	1	0	0	20.0 <sup>a</sup>	20.0 <sup>a</sup>	0.1	-
+	無処理	200	0	0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	0.1	-
	DMSO <sup>1</sup>	200	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5	0.1	100
	250	200	1	0	0	0	0	0	0	0.5	0.5	0.1	64
	500	200	3	0	0	0	0	0	0	1.5	1.5	0.1	80
	1000	200	1	0	4	0	0	0	0	2.0	2.0	0.1	82
	CP <sup>3</sup> (25)	100	17	2	10	0	1	0	0	24.0 <sup>a</sup>	24.0 <sup>a</sup>	0.1	-

a: p<0.001

1: Dimethylsulfoxide, 2: Mitomycin C, 3: Cyclophosphamide

ctg: 染色分体型ギャップ, csg: 染色体型ギャップ, -g: ギャップのみを持つ細胞を除いた総数,

+g: ギャップのみを持つ細胞を含めた総数

染色体異常試験 2 回目の結果

(非代謝活性化:連続 21 時間処理、代謝活性化:3 時間処理+18 時間回復)

代謝 活性化 の有無	投与量	観 察 細胞数	染色体異常								倍数体 (%)	有糸分 裂指数 (%)	
			染色分体型		染色体型		その他	ギャップ		合計			
			切断	交換	切断	交換		ctg	csg	-g (%)			+g (%)
-	無処理	200	3	0	2	0	0	0	0	2.0	2.0	0.5	-
	DMSO <sup>1</sup>	200	0	0	0	0	0	1	0	0.0	0.5	0.4	100
	31.3	200	0	0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	0.4	99
	62.5	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.2	77
	125	200	1	0	1	0	0	0	0	1.0	1.0	0.1	47
	MMC <sup>2</sup> (0.8)	100	38	23	23	0	0	6	2	45.0 <sup>a</sup>	48.0 <sup>a</sup>	0.2	-
+	無処理	200	0	0	1	0	0	1	0	0.5	1.0	0.1	-
	DMSO <sup>1</sup>	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	100
	250	200	0	0	0	1	0	0	0	0.5	0.5	0.0	65
	500	200	0	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.1	47
	1000	200	2	0	1	0	0	3	0	1.0	2.0	0.1	44
	CP <sup>3</sup> (25)	100	15	6	12	0	2	0	0	24.0 <sup>a</sup>	24.0 <sup>a</sup>	0.0	-

a: p<0.001

1: Dimethylsulfoxide, 2: Mitomycin C, 3: Cyclophosphamide

ctg: 染色分体型ギャップ, csg: 染色体型ギャップ, -g: ギャップのみを持つ細胞を除いた総数,

+g: ギャップのみを持つ細胞を含めた総数

4) マウスを用いた小核試験

(資料 No. 毒 22)

試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2000 年

検体の純度:

試験動物 : ICR 系 (CrI:CD-1) マウス、一群雌雄各 5 匹、6 週齢  
体重 雄: 28.5~33.2 g / 雌: 22.4~25.5 g

試験方法 : 検体を 1%メチルセルロースに懸濁し、500、1000 および 2000 mg/kg を 20 ml/kg の投与容量で単回経口投与した。陰性対照群には 1%メチルセルロースのみを同投与容量で単回経口投与し、陽性対照群には純水で調製したマイトマイシン C (0.6 mg/kg) を単回経口投与した。サンプリングは投与 24 時間および 48 時間後とした。ただし、陽性対照群は 24 時間後のサンプリングのみ設定した。動物を屠殺して大腿骨の骨髓を採取して骨髓を洗い出し、スライドガラス上に塗沫、風乾固定後、ギムザ染色し、骨髓標本を作製した。1動物あたり 2000 個の多染性赤血球を観察し、小核を有する細胞の数を記録した。また、赤血球中の多染性赤血球の割合と小核を有する正染性赤血球の割合は、赤血球を 1000 個以上観察して求めた。

用量設定根拠:

試験結果 : 骨髓標本の観察結果を次頁の要約表に示した。シフルフェナミド投与群における死亡例はみられなかった。検体に起因すると考えられる症状(うずくまり、立毛など)が中および高用量群で認められた。溶媒対照群および陽性対照群においても死亡例はみられなかった。

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。

陽性対照群であるマイトマイシン C では、小核を有する多染性赤血球の出現頻度に、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な ( $p < 0.001$ ) 増加が認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下で染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

要約表

(動物数は各群ともに匹)

採集 (時間)	処理	投与量 (mg/kg)	%PCE/(PCE+NCE)			MNPCE <sup>a)</sup>			MNNCE <sup>b)</sup>		
			雄	雌	平均	雄	雌	平均	雄	雌	平均
24	溶媒対照	-	39	36	37	0.8	0.6	0.7	1.2	0.0	0.6
	シフルフェナミド*	500	31	32	32	0.4	0.0	0.2	0.0	0.6	0.3
		1000	35	33	34	0.8	0.2	0.5	2.3	0.0	1.1
		2000	31	34	33	0.6	0.4	0.5	2.2	0.6	1.4
	マイトマイシンC	12	27	25**	26***	49.2**	33.2**	41.2***	0.5	1.0	0.7
48	溶媒対照	-	29	40	35	0.0	0.6	0.3	1.0	0.0	0.6
	シフルフェナミド*	500	33	32	33	0.6	1.2	0.9	0.0	0.0	0.0
		1000	32	32	32	0.0	0.2	0.1	0.0	0.0	0.0
		2000	37	35	36	0.0	0.2	0.1	0.0	1.1	0.6

PCE : 多染性赤血球

NCE : 正染性赤血球

a) : 赤血球 2000 個あたりの小核を有する多染性赤血球数(実観察数)

b) : 赤血球 2000 個あたりの小核を有する正染性赤血球数(換算値)

\*\* : p<0.01, \*\*\* : p<0.001 (並べ替えに基づくノンパラメトリック法)

- 5) 不定期 DNA 合成試験(シフルフェナミド原体) (資料 No. 毒 23)  
試験機関: Huntingdon Life Sciences (イギリス)  
[GLP 対応]  
報告書作成年: 1997 年

検体の純度:

- 試験動物 : Hsd/Ola: SD雄ラット、4匹/群 (陽性対照は3匹/群)  
投与開始時6週齢  
試験期間 : 1996年12月17日～1997年 1月 7日  
試験方法 : 5%アラビアゴム水溶液に懸濁した検体を、ラットに 600mg/kg および 2000mg/kg の  
投与量で単回経口投与した。陰性対照群には溶媒 (5%アラビアゴム水溶液) を単  
回経口投与し、陽性対照群には精製水に調製したジメチルニトロソアミン 4mg/kg (2  
時間曝露用) または 2-アセチルアミノフルオレン 50mg/kg (14 時間曝露用) を単回経  
口投与した。投与後 2 時間ないしは 14 時間で肝細胞を酵素的に単離し、メチル-<sup>3</sup>H  
チミジンと共に *in vitro* で 4 時間培養した後、標識していないチミジンで 24 時間追  
加培養した。培養後、それらを固定し、オートラジオグラフ用に処理した。陽性対照  
群では各発現時間について 2 匹を供し、それ以外の各実験ポイントでは 4 匹を評価  
した。DNA 修復は、通常 1 匹あたり計 150 細胞を観察し、処理動物の肝細胞の核  
の標識の程度を対照群や周囲の細胞質の標識の程度と比較して評価した。

投与量設定根拠:

- 結 果 : 結果を次頁の表に示した。  
シフルフェナミドは、いずれのサンプリング時間のどの投与量においても見かけの  
核内粒子数および真の核内粒子数 (見かけの核内粒子数から細胞質内粒子数を  
差し引いたもの) にいかなる有意な増加も起こさなかった。  
陽性対照群の動物は、見かけの核内粒子数の著しい増加とともに、真の核内粒子  
数に極めて有意な増加 ( $p < 0.001$ ) を示した。

以上の結果より、検体は本試験条件下で DNA 損傷性は陰性であると判断される。

表1. 2時間暴露の結果

処理	投与量 (mg/kg)	正味のグレイン数				群平均	統計結果
		X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	平均		
溶媒対照	-	-4.1	-4.0	-4.2	-4.1	-3.8	-
		-3.7	-4.6	-3.4	-3.9		
		-4.1	-5.7	-4.0	-4.6		
		-2.4	-3.2	-2.8	-2.8		
シフルフェナミド*	600	-3.9	-4.7	-4.2	-4.3	-3.6	ns
		-2.7	-2.4	-2.4	-2.5		
		-4.7	-3.0	-3.4	-3.7		
		-3.4	-4.4	-4.2	-4.0		
	2000	-4.3	-1.5	-4.4	-3.4	-4.3	ns
		-5.3	-3.4	-4.8	-4.5		
		-3.0	-4.5	-5.2	-4.2		
		-4.1	-5.1	-6.3	-5.2		
DMN	4	31.9	19.9	15.0	22.3	19.1	***
		11.9	19.8	16.0	15.9		

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>は各反復培養物の結果

DMN : ジメチルニトロソアミン

\*\*\* : p<0.001(片側分散分析のあと Student の t-検定)

ns : 統計学的有意差なし

表2. 14時間暴露の結果

処理	投与量 (mg/kg)	正味のグレイン数				群平均	統計結果
		X <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	X <sup>3</sup>	平均		
溶媒対照	-	-4.3	-5.7	-3.8	-4.6	-3.8	-
		-4.1	-5.2	-5.8	-5.0		
		-5.4	-3.4	-4.8	-4.5		
		-1.2	-1.5	-1.3	-1.3		
シフルフェナミド*	600	-4.5	-3.8	-3.0	-3.8	-3.9	ns
		-5.1	-5.5	-5.6	-5.4		
		-2.7	-3.7	-2.3	-2.9		
		-2.5	-4.0	-4.6	-3.7		
	2000	-5.8	-7.0	-3.9	-5.6	-4.8	ns
		-8.7	-6.8	-4.0	-6.5		
		-1.3	-1.9	-4.4	-2.5		
		-2.3	-4.9	-6.4	-4.5		
AAF	50	6.2	7.8	10.9	8.3	9.5	***
		10.1	11.0	10.6	10.6		

X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、X<sup>3</sup>は各反復培養物の結果

AAF : 2-アセチルアミノフルオレン

\*\*\* : p<0.001(片側分散分析のあと Student の t-検定)

ns : 統計学的有意差なし

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－生体機能影響〉

⑬ 生体機能への影響に関する試験

(資料 No. 毒24)

試験機関：Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP 対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：

1) 中枢神経系に対する作用

① マウスにおける毒性徴候

供試動物：CD-1 (ICR) 系 雄マウス、6週齢、体重 雄 21～27g、一群各4匹

方法：検体を1% カルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁して、0, 500, 1000, 2000 および 5000 mg/kg を強制経口投与し、行動を Irwin の多元観察法に従って観察した。この観察は、投与後 30, 90, 150, 300 分および 24 時間に行った。以後、1 日 1 回 7 日後まで生死の確認を行った。観察終了後、すべての動物を剖検した。

結果：いずれの群においても毒性徴候は認められなかった。剖検においても異常はみられなかった。

② マウスにおける自発運動量

供試動物：CD-1 (ICR) 系 雄マウス、6週齢、体重 雄 21～26g、一群各10匹

方法：検体を1% CMC 水溶液に懸濁して、0, 500, 1000 および 2000 mg/kg を経口投与し、投与 30 分後および 24 時間後からそれぞれ 1 時間、自発運動量を測定した。

結果：いずれの投与群においても自発運動の低下がみられた。

③ マウスのヘキソバルビタール睡眠に対する作用

供試動物：CD-1 (ICR) 系 雄マウス、5週齢、体重 雄 21～27g、一群各10匹

方法：検体を1% CMC 水溶液に懸濁して、0, 500, 1000 および 2000 mg/kg を経口投与した。投与 45 分後にヘキソバルビタール (100 mg/kg) を皮下投与し、正向反射の消失から回復までの時間を測定した。

結果：いずれの群においても、睡眠時間の変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—生体機能影響〉

2) ラットの呼吸、循環器系に対する作用

供試動物 : Wistar系 雄ラット、7～8週齢、体重 185～217g、一群3匹

方 法 : 検体を1% CMC水溶液に懸濁して、0 (CMC水溶液のみ) および2000 mg/kgを麻酔したラットに十二指腸内投与し、投与後2時間にわたり血圧、心拍数、心電図および呼吸数を測定した。

結 果 : いずれの測定項目においても異常は認められなかった。

3) マウスの骨格筋に対する作用

供試動物 : CD-1 (ICR)系 雄マウス、6週齢、体重 雄 23～27g、一群各5匹

方 法 : 検体を1% CMC水溶液に懸濁して、0 (CMC水溶液のみ)、500、1000 および2000 mg/kgを経口投与し、投与後0.5、1、2、4時間にマウスを45°に傾けたキャンパス上に落下させ、キャンパスから落下した個体または後肢のみでとどまったものは異常と判定した。

結 果 : いずれの用量、測定時間においても異常は認められなかった。

4) ラットの腎機能に対する作用

供試動物 : Sprague-Dawley系ラット、6週齢、体重 雄 180～231g、  
一群雄5匹

方 法 : 検体を1% CMC水溶液に懸濁して、0 (CMCのみ)、500、1000 および2000 mg/kgを経口投与し、投与後1、2、3、4、5 および24時間後に尿量を記録した。さらに投与後5時間の尿について、浸透圧、蛋白質、比重を測定した。

結 果 : 5時間以内ではいずれの投与群に尿量の低下が認められたが、24時間後ではいずれの投与群においても対照群との間に差はなかった。その他の測定項目に異常は認められなかった。

以上の結果より、検体は生体機能に対して、自発運動低下作用、尿量抑制作用を有すると考えられる。

---

【申請者注 :

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－生体機能影響〉

申請者の考察：

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－生体機能影響〉

「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 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果の概要
中枢神経系 毒性徴候 [Irwin 法] (マウス)	経口投与 (1% CMC 懸濁液)	0 500 1000 2000 5000	♂4	—	5000	異常は認められなかった。
中枢神経系 自発運動量 (マウス)	経口投与 (1% CMC 懸濁液)	0 500 1000 2000	♂10	500	< 500	自発運動低下がみとめられた。
中枢神経系 ヘキサバルタール 睡眠に対する 作用 (マウス)	経口投与 (1% CMC 懸濁液)	0 500 1000 2000	♂10	—	2000	異常はみられなかった。
呼吸・ 循環器系 血圧、心拍数 (ラット)	十二指 腸内 投与 (1% CMC 懸濁液)	0 2000	♂3	—	2000	血圧、心拍、心電図、 呼吸：いずれにおいても 異常は認められなかった。
骨格筋 握力測定 (マウス)	経口投与 (1% CMC 懸濁液)	0 500 1000 2000	♂5	—	2000	異常はみられなかった。
腎臓 (ラット)	経口投与 (1% CMC 懸濁液)	0 500 1000 2000	♂5	500	< 500	尿量の低下が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<原体－作用機序>

⑬ その他

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—作用機序〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機序〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－作用機序〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体—作用機序〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体－作用機序〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機序〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機序〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体—作用機序 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－作用機序 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－作用機序 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－作用機序 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－作用機序 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－作用機序 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－作用機序 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－作用機序 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－作用機序 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体-作用機序 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－作用機序 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-作用機作〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－作用機作 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体－作用機作 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-機序検討〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-機序検討〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-機序検討〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-機序検討〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-様序検討〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-機序検討〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈原体-機序検討〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体—機序検討 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈 原体一機序検討 〉

本資料に掲載された 報に係る権利及び内容の責任は日本曹 株式 社にある。

〈 原簿一機序検討 〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 原体－機序検討 >

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 原体－機序検討 >

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 原体—機序検討 >

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 原体－機序検討 >

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 原体－機序検討 >

## 2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

### ① 急性経口毒性

#### (1) (代謝物・原体混在物)のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No.毒43)

試験実施機関：Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：

試験動物：SD系 (Hsd:SD(CD)) ラット、5～7週齢

体重：雄 96～104 g、雌 103～109 g、一群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後4時間まで絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 5000 雌 > 5000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後6分以内から開始 投与後3日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 5000 雌 5000

中毒症状としては、立毛およびうずくまりが認められた。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、動物に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈混在物/代謝物・急毒〉

(2) (代謝物・原体混在物)のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No 毒.44)

試験実施機関：Huntingdon Life Sciences (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年：2001年

検体の純度：

試験動物：SD系 (Hsd:Sprague-Dawley(CD)) ラット、5～7週齢

体重：雄 96～134 g、雌 98～139 g、一群雌雄各 5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後4時間まで絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与前(投与1日)、投与8日および15日に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 800, 2500, 3200
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	雄 2697 (2384～3051) 雌 2993 (2618～3422)
死亡開始および終了時間	投与4時間後から開始 投与6日に終了
症状発現および消失時間	投与後13分以内から開始 投与13日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 800 雌 800

中毒症状としては、立毛、うずくまり、よろめき歩行、反応性低下、異常呼吸、四肢の蒼白、つま先立ち、閉眼、流涎、流涙、接触反応の増加、身繕いの頻度低下、振戦、痙攣などが認められた。

体重に異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、死亡動物で脳・肝臓の退色、肝臓・脾臓・腎臓の斑点、胃・消化管の拡張および液体内容物が認められた。その他の動物に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈混在物/代謝物・急毒〉

(3) (代謝物・原体混在物)のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 No. 毒 45)

試験実施機関：Safeparm Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年：2000年

検体の純度：

試験動物：Crl:CD(SD)IGS系ラット、8週齢

体重：雄 205～225 g、雌 205～235 g、一群雌雄各 5 匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を落花生油に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後 3～4 時間まで絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を 14 日間観察した。投与直前、投与後 7 および 14 日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与 4 時間後から発現 投与後 5 日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状としては、立毛およびうずくまりが認められた。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、3 例に腸管粘膜の腐肉が認められたが、その他の個体に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈混在物/代謝物・急毒〉

- (4) (代謝物)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 審 46)  
試験実施機関：Huntingdon Life Sciences (イギリス)  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：2001年

検体の純度：

試験動物：SD系 (Hsd:Sprague-Dawley(CD)) ラット、5～7週齢  
体重：雄 85～122 g、雌 85～107 g、一群雌雄各 5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を1%ポテトクロス水溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後4時間まで絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与前(投与1日)、投与8日および15日に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 500, 1000, 2500
LD <sub>50</sub> (mg/kg) 95%信頼限界	雄 1123 (732～1724) 雌 1360 (906～2042)
死亡開始および終了時間	投与4時間後から開始 投与6日に終了
症状発現および消失時間	投与後6分以内から開始 投与8日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 500 雌 500

中毒症状としては、立毛、うずくまり、よろめき歩行、反応性低下、異常呼吸、四肢の蒼白、つま先立ち、閉眼、流涎、流涙、接触反応の増加、身繕いの頻度低下、振戦、痙攣などが認められた。

体重に異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、死亡動物で脳・肝臓・消化管の退色、肝臓・脾臓の斑点、胃・消化管の拡張および液体内容物が認められた。その他の動物に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈混在物/代謝物-急毒〉

(5) (原体混在物)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒47)

試験実施機関：日本曹達(株)小田原研究所

〔G L P対応〕

報告書作成年：1999年

検体の純度：

試験動物：Crj:CD(SD)IGS系ラット、7週齢

体重：雄 212±6g、雌 154±5g、一群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を5%アラビアゴム水溶液に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3時間まで絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後1, 2, 3, 7, 14 および 21 日目に全生存動物の体重を測定した。死亡動物は発見時に生存動物は22日目に解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 500, 1000, 1500, 2250, 3000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 3281 ( - ) * 雌 > 3000
死亡開始および終了時間	投与後1日から開始 投与後7日に消失
症状発現および消失時間	投与30分後から発現 投与後22日に消失せず
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 500 雌 1000

\* 95%信頼限界は算出できなかった。

中毒症状としては、喘鳴、開口呼吸、呼吸促進、深く遅い呼吸、鼻・口周囲の赤色付着物、眼周囲の赤色付着物、脱力、尿道周囲の尿付着、軟便、自発運動低下、うずくまり、腹部膨満が各群に散見された。

体重は、雄の1500 mg/kg以上の群および雌の1000 mg/kg以上の群において、投与1～3日後に減少が認められた。

剖検所見では、雄の500および1500 mg/kg群、雌の3000 mg/kgの数例に、胃・腸管の膨満、胸腺の萎縮・消失、肺の赤色斑が認められたが、その他の動物に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈混在物/代謝物-急毒〉

(6) (原体混在物)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒48)

試験実施機関: Safepham Laboratories Ltd. (イギリス)

[GLP対応]

報告書作成年: 2000年

検体の純度:

試験動物: Crj:CD(SD)IGS系ラット、8週齢

体重: 雄 200~225 g、雌 204~224 g、一群雌雄各5匹

試験方法: 検体を落花生油に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3~4時間まで絶食した。

試験項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、5例に腸管粘膜の腐肉が認められたが、その他の個体に異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

<混在物/代謝物・急毒>

- (7) (原体混在物)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒49)  
試験実施機関: Safeparm Laboratories Ltd. (イギリス)  
〔GLP対応〕  
報告書作成年: 2000年

検体の純度:

試験動物: Crj:CD(SD)IGS系ラット、8週齢

体重: 雄 212~238g、雌 200~216g、一群雌雄各5匹

試験方法: 検体を落花生油に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3~4時間まで絶食した。

試験項目: 中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈混在物/代謝物・急毒〉

- (8) (原体混在物)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒50)  
試験実施機関：Safepharma Laboratories Ltd. (イギリス)  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：2000年

検体の純度：

試験動物：Crj:CD(SD)IGS系ラット、8週齢

体重：雄 200～219 g、雌 200～209 g、一群雌雄各5匹

試験方法：検体を落花生油に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3～4時間まで絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈混在物/代謝物・急毒〉

- (9) (原体混在物)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒51)  
試験実施機関：Safeparm Laboratories Ltd. (イギリス)  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：2000年

検体の純度：

試験動物：Crl:CD(SD)IGS系ラット、8週齢

体重：雄 200～225 g、雌 204～224 g、一群雄雌各5匹

試験方法：検体を落花生油に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3～4時間まで絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	投与後2時間から発現 投与後2日に消失
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状としては、うずくまり、下痢、呼吸数低下、呼吸緩徐、立毛、閉眼および歩行失調が認められた。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈混在物/代謝物・急毒〉

- (10) 原体混在物のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒52)  
試験実施機関：Safepharm Laboratories Ltd. (イギリス)  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：2000年

検体の純度：

試験動物：Crj:CD(SD)IGS系ラット、8週齢

体重：雄 254～276 g、雌 185～196 g、一群雌雄各5匹

試験方法：検体を落花生油に懸濁し、胃ゾンデを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与後3～4時間まで絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時の全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 >2000 雌 >2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈混在物/代謝物・急毒〉

- (11) (原体混在物)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒53)  
試験実施機関：Safepharma Laboratories Ltd. (イギリス)  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：2001年

検体の純度：

試験動物：Crj:CD(SD)IGS系ラット、8週齢

体重：雄 203 ~ 230 g、雌 201 ~ 217 g、一群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を落花生油に懸濁し、金属カニューレを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与3~4時間後まで絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈混在物/代謝物・急毒〉

- (12) (原体混在物)のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. 毒 54)  
試験実施機関：Safeparm Laboratories Ltd. (イギリス)  
〔GLP対応〕  
報告書作成年：2001年

検体の純度：

試験動物：Crj:CD(SD)IGS系ラット、8週齢

体重：雄 214 ~ 241 g、雌 219 ~ 231 g、一群雌雄各5匹

試験期間：14日間観察

試験方法：検体を落花生油に懸濁し、金属カニューレを用いて強制経口投与した。投与前日の夕方から投与3~4時間後まで絶食した。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。投与直前、投与後7および14日目に全生存動物の体重を測定した。試験終了時に全生存動物を解剖し、肉眼的病理検査を行なった。

結果：

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄共に 2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄 > 2000 雌 > 2000
死亡開始および終了時間	死亡例なし
症状発現および消失時間	症状発現なし
死亡例が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 2000 雌 2000

中毒症状は認められなかった。

体重には、異常な変化はみられなかった。

剖検所見では、異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈代謝物/混在物・変異〉

② 変異原性試験

- (1) (代謝物・原体混在物) の細菌を用いた復帰変異性試験 (資料 No. 毒 55)  
試験実施機関: Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス)  
〔GLP 対応〕  
報告書作成年: 2000 年

検体の純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA/pKM101 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、各用量につき 3 プレートで行った。検体は DMSO に溶解し、

本試験では 50 ~ 5000 µg/プレート の範囲内で公比約 3 で希釈した 5 用量とした。陽性対照としては、AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド<sup>o</sup>, NaN<sub>3</sub>: ナトリウムアジ化ナトリウム, NF: 2-ニトロフルオレン, 9AC: 9-アミアクリジン, 2AA: 2-アミアントラセン, B[a]P: ベンゾ[*a*]ピレンを用いた。

判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の 2 倍を超え、かつ用量反応性が認められる結果が再現される場合を陽性とした。

試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。本実験において、S-9 Mix の有無にかかわらず、塩基対置換型、フレームシフト型のいずれの菌株においても、検体処理による復帰変異コロニー数は、いずれの用量においても溶媒対照と比較して 2 倍以上には増加せず、用量反応性も認められなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2, NaN<sub>3</sub>, NF, 9AC, 2AA および B[a]P では、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本被験物質は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈代謝物/混在物・変異〉

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 代謝物/混在物・変異 >

本試験 (表中の数値は3反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x 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/ pKM101	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	85	13	239	18	9
	50	-					
	150	-					
	500	-					
	1500	-					
	* 5000	-					
対照(DMSO)	-	+	94	17	181	23	9
	50	+					
	150	+					
	500	+					
	1500	+					
	* 5000	+					
陽 性 対 照	AF-2	0.05	-			2120	
	NF	1.0	-				127
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	361	205		
	9AC	30.0	-				194
	B[a]P	5.0	+	554			196
	2AA	2.0	+		107		
		10.0	+			1817	

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド\*

NaN<sub>3</sub> : ナトリウムアジド

NF : 2-ニトロフルオレン

9AC : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

\* : 生育阻害が認められた。

# : 析出が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

〈代謝物/混在物・変異〉

(2) (代謝物・原体混在物) の細菌を用いた復帰変異性試験

(資料 No. 毒 56)

試験実施機関: Huntingdon Life Sciences Ltd. (イギリス)

【GLP対応】

報告書作成年: 2000年

- 検体の純度 :  
試験方法 : ヒスチジン要求性サルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA/pKM101 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9 Mix)の存在下および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。試験は、プレインキュベーション法で行ない、各用量につき3プレートで行った。検体はDMSOに溶解し、試験1では5～5000 µg/プレート の公比約3で希釈した7用量とし、本試験では15～5000 µg/プレート の範囲内で公比約3で希釈した6用量とした。陽性対照としては、AF-2: 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、NaN<sub>3</sub>: アジ化ナトリウム、NF: 2-ニトロフルオレン、9AC: 9-アミノアクリジン、2AA: 2-アミノアントラセン、B[a]P: ベンゾ[a]ピレンを用いた。
- 判定基準 : 復帰コロニー数が溶媒対照の2倍を超え、かつ用量反応性が認められる結果が再現される場合を陽性とした。
- 試験結果 : 結果を次頁以降の表に示した。本実験において、S-9 Mixの有無にかかわらず、塩基対置換型、フレームシフト型のいずれの菌株においても、検体処理による復帰変異コロニー数は、いずれの用量においても溶媒対照と比較して2倍以上には増加せず、用量反応性も認められなかった。
- 一方、陽性対照として用いたAF-2、NaN<sub>3</sub>、NF、9AC、2AA およびB[a]Pでは、すべての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、本被験物質は本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 代謝物/混在物・変異 >

試験 1 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x 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/ pKM101	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	90	12	177	25	15
	5	-					
	15	-					
	50	-					
	150	-					
	500	-					
	1500	-					
	5000	-					
対照(DMSO)	-	+	99	15	185	26	14
	5	+					
	15	+					
	50	+					
	150	+					
	500	+					
	1500	+					
	5000	+					
陽性 対 照	AF-2	0.05	-		2179		
	NF	1.0	-			182	
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	381	245		
	9AC	30.0	-				581
	B[a]P	5.0	+	653		224	73
	2AA	2.0	+		147		
		10.0	+			1932	

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド

NaN<sub>3</sub> : ナトリウムアジ化ナトリウム

NF : 2-ニトロフルオレン

9AC : 9-アミアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

\* : 生育阻害が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

< 代謝物/混在物・変異 >

試験 2 (表中の数値は 3 反復の平均値)

薬物	濃度 ( $\mu\text{g}/\text{プレート}$ )	S9-Mi x 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/ pKM101	TA98	TA1537
対照(DMSO)	-	-	85	13	239	18	9
	15	-					
	50	-					
	150	-					
	500	-					
	1500	-					
	5000	-					
対照(DMSO)	-	+	94	17	181	23	9
	15	+					
	50	+					
	150	+					
	500	+					
	1500	+					
	5000	+					
陽性 対照	AF-2	0.05	-		2120		
	NF	1.0	-			127	
	NaN <sub>3</sub>	0.5	-	361	205		
	9AC	30.0	-				194
	B[a]P	5.0	+	554		196	63
	2AA	2.0	+		107		
	10.0	+			1817		

AF-2 : 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド\*

NaN<sub>3</sub> : アジ化ナトリウム

NF : 2-ニトロフルオレン

9AC : 9-アミノアクリジン

2AA : 2-アミノアントラセン

B[a]P : ベンゾ[a]ピレン

\* : 生育阻害が認められた。