

Ⅶ. 使用時安全上の注意, 解毒法等

1. 使用時安全上の注意事項

ダニサラバフロアブル (シフルメトフェン 20%水和剤, 第 22034 号)

- (1) 散布の際は農業用マスク、手袋、長ズボン・長袖の作業衣などを着用すること。
作業後は直ちに手足、顔などを石けんでよく洗い、うがいをするとともに衣服を交換すること。
- (2) 作業時に着用していた衣服等は他のものとは分けて洗濯すること。
- (3) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

2. 解毒法および治療法

特定の解毒法はなく、本剤を体外に排除し対症療法による治療を行う。

3. 製造時, 使用時等における事故例

現在まで製造時, 散布時ともに事故例や中毒症例は報告されていない。

VIII. 毒性

<毒性試験一覧表>

1. 原体を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
1-1 (GLP)	急性毒性 (14 日間観察)	ラット	♀ : 5	経口	♀ : 2000	♀ : >2000	(2003 年)	114	
1-2 (GLP)		ラット	♂ : 5 ♀ : 5	経皮	♂ : 5000 ♀ : 5000	♂ : >5000 ♀ : >5000		115	
1-3 (GLP)		ラット	♂ : 5 ♀ : 5	吸入	♂ : 2.65 mg/ℓ ♀ : 2.65 mg/ℓ	♂ : >2.65 mg/ℓ ♀ : >2.65 mg/ℓ		116	
2-1 (GLP)	眼刺激性 (72 時間観察)	ウサギ	非洗眼 ♀ : 3 洗眼 ♀ : 1	点眼	0.1 ml/眼	軽微な刺激性	(2005 年)	118	
2-2 (GLP)	皮膚刺激性 (72 時間観察)	ウサギ	♂ : 3	塗布	0.5 g/部位	刺激性なし	(2003 年)	120	
3 (GLP)	皮膚感作性 Maximization 法 惹起後 3 日間観察	モルモット	被験物質 : 10	皮内・塗布	感作 : 皮内 塗布 惹起 : 塗布	陽性	(2003 年)	121	
4 省略	急性神経毒性	急性経口毒性試験および 90 日間反復経口投与毒性試験等で神経毒性を示唆する所見が認められなかったことならびに既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため、試験省略。							123
5-1 (GLP)	反復経口投与毒性 (90 日間)	ラット	♂ : 10 ♀ : 10	飼料混入	0, 100, 300, 1000, 3000 ppm ♂ : 5.40, 16.5, 54.5, 167 ♀ : 6.28, 19.0, 62.8, 193	♂♀ : 300 ppm ♂ : 16.5 ♀ : 19.0	(2004 年)	124	
5-2 (GLP)	反復経口投与毒性 (90 日間)	マウス	♂ : 10 ♀ : 10	飼料混入	0, 300, 1000, 3000, 10000 ppm ♂ : 35.4, 117, 348, 1200 ♀ : 45.0, 150, 447, 1509	♂♀ : 1000 ppm ♂ : 117 ♀ : 150			(2004 年)
5-3 (GLP)	反復経口投与毒性 (90 日間)	イヌ	♂ : 4 ♀ : 4	経口	♂♀ : 0, 30, 300, 1000	♂ : 300 ♀ : 300	(2003 年)	135	
5-4 省略	反復経口投与神経毒性	90 日間反復経口投与毒性試験等で神経毒性を示唆する所見が認められなかったことおよび既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため、試験省略。							141

1. 原体を用いた試験成績 (続き)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
6-1 (GLP)	1年間反復経口投与毒性 (12ヶ月)	ラット	♂ : 20 ♀ : 20	飼料混入	0, 50, 150, 500, 1500 ppm ♂ : 1.90, 5.63, 18.8, 56.8 ♀ : 2.31, 6.92, 23.3, 69.2	♂♀ : 500 ppm ♂ : 18.8 ♀ : 23.3	(2004年)	143
6-2 (GLP)	発がん性 (24ヶ月)	ラット	♂ : 50 ♀ : 50	飼料混入	0, 150, 500, 1500 ppm ♂ : 4.9, 16.5, 49.5 ♀ : 6.1, 20.3, 61.9	♂♀ : 500 ppm ♂ : 16.5 ♀ : 20.3	(2004年)	158
6-3 (GLP)	発がん性 (18ヶ月)	マウス	♂ : 52 ♀ : 52	飼料混入	0, 150, 500, 1500, 5000 ppm ♂ : 15.5, 54.3, 156, 537 ♀ : 14.3, 48.1, 144, 483	♂♀ : 1500 ppm ♂ : 156 ♀ : 144	(2004年)	173
6-4 (GLP)	1年間反復経口投与毒性 (12ヶ月)	イヌ	♂ : 4 ♀ : 4	経口	♂♀ : 0, 30, 300, 1000	♂ : 30 ♀ : 30	(2004年)	186
7-1 (GLP)	繁殖毒性 (2世代)	ラット	♂ : 24 ♀ : 24	飼料混入	0, 150, 500, 1500 ppm P世代 ♂ : 9.21, 30.6, 89.4 ♀ : 13.8, 46.6, 141.1 F ₁ 世代 ♂ : 10.0, 33.2, 99.8 ♀ : 14.0, 49.3, 141.2	親動物 ♂♀ : 150 ppm ♂ : 9.21 ♀ : 13.8 繁殖に対する影響なし	(2004年)	194
7-2 (GLP)	催奇形性	妊娠ラット	♀ : 25	経口	0, 50, 250, 1000	母体 : 50 胎児 : 50 催奇形性なし	(2001年)	207
7-3 (GLP)	催奇形性	妊娠ウサギ	♀ : 25	経口	0, 50, 250, 1000	母体 : 50 胎児 : 50 催奇形性なし	(2003年)	112

1. 原体を用いた試験成績 (続き)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
8-1 (GLP)	変異原性：復帰変異	サルモネラ菌；TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌；WP2 _{uvrA}		In vitro	156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg/plate	陰性	(2001年)	218	
8-2 (GLP)	変異原性：染色体異常	CHL細胞 (チャイニーズハムスター)		In vitro	直接法：0, 6.25, 12.5, 25, 50 µg/ml 代謝活性化法：0, 25, 50, 100, 200 µg/ml	陰性	(2003年)	221	
8-3 (GLP)	変異原性：小核試験	マウス	♂：5	経口	♂：500, 1000, 2000 mg/kg (2回投与)	陰性	(2003年)	224	
9 (GLP)	影響 生体の機能に及ぼす	呼吸・循環器系		イヌ	♂：4	経口	0, 2000	影響なし (2003年)	225
		中枢神経系 一般状態		ラット Irwin法	♂：6	経口	0, 2000		
10-1	2週間回復性試験	ラット	♀：6	飼料混入	0, 10000 ppm ♀：1070.6 (主群) 1079.5 (回復群)	<10000 ppm ♀：<1070.6	(2005年)	227	
10-2	毒性発現機序に関する研究	ラット	♂：8, 10 ♀：8, 10	飼料混入	0, 100, 5000 ppm ♂：7.44, 378 ♀：7.59, 347	100 ppm ♂：7.44 ♀：7.59	(2006年)	231	

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
11-1 (GLP)	代謝物 急性毒性 14日間観察	ラット	♀ : 3	経口	♀ : 2000	♀ : >2000	(2004年)	236
11-2 (GLP)	原体混在物 急性毒性 14日間観察	ラット	♀ : 3	経口	♀ : 2000	♀ : >2000	(2004年)	237
11-3	代謝物 急性毒性 14日間観察	マウス	♀ : 3	経口	♀ : 2000	♀ : >2000	(2004年)	238
11-4	代謝物 急性毒性 14日間観察	マウス	♀ : 3	経口	♀ : 2000	♀ : >2000	(2004年)	239
11-5	原体混在物 急性毒性 14日間観察	マウス	♀ : 3	経口	♀ : 2000	♀ : >2000	(2004年)	240
11-6	原体混在物 急性毒性 14日間観察	マウス	♀ : 3	経口	♀ : 2000	♀ : >2000	(2004年)	241
11-7	原体混在物 急性毒性 14日間観察	マウス	♀ : 3	経口	♀ : 2000	♀ : >2000	(2004年)	242

2. 原体混在物及び代謝物を用いた試験成績 (続き)

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
12-1 (GLP)	代謝物 変異原性 :	復帰突然変異 サルモネラ菌 ; TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 ; WP2 _{uvrA}			100, 333, 1000, 3330, 5000 µg/plate	陰性	(2004年)	243
12-2 (GLP)	代謝物 変異原性 :	復帰突然変異 サルモネラ菌 ; TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 ; WP2 _{uvrA}			10, 33, 100, 333, 1000 µg/plate	陰性	(2004年)	246
12-3 (GLP)	代謝物 変異原性 :	復帰突然変異 サルモネラ菌 ; TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 ; WP2 _{uvrA}			3, 10, 33, 100, 333 µg/plate	陰性	(2004年)	249
12-4 (GLP)	原体混在物 変異原性 :	復帰突然変異 サルモネラ菌 ; TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 ; WP2 _{uvrA}			3, 10, 33, 100, 333 µg/plate	陰性	(2004年)	252
12-5	原体混在物 変異原性 :	復帰突然変異 サルモネラ菌 ; TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 ; WP2 _{uvrA}			78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg /plate	陰性	(2004年)	255
12-6	原体混在物 変異原性 :	復帰突然変異 サルモネラ菌 ; TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 ; WP2 _{uvrA}			78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg /plate	陰性	(2004年)	258
12-7	原体混在物 変異原性 :	復帰突然変異 サルモネラ菌 ; TA100, TA1535, TA98, TA1537 大腸菌 ; WP2 _{uvrA}			78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 µg /plate	陰性	(2004年)	261

3. 製剤を用いた試験成績

資料 No.	試験の種類・期間	供試動物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値又は最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
13-1 (GLP)	20%フロアブル急性毒性 (14日間観察)	ラット	♂ : 3 ♀ : 3	経口	♂ : 2000 ♀ : 2000	♂ : >2000 ♀ : >2000	(2003年)	264
13-2 (GLP)		ラット	♂ : 5 ♀ : 5	経皮	♂ : 2000 ♀ : 2000	♂ : >2000 ♀ : >2000	(2003年)	265
13-3 (GLP)		ラット	♂ : 5 ♀ : 5	吸入	♂ : 5.01 g/m ³ ♀ : 5.01 g/m ³	♂ : >5.01 g/m ³ ♀ : >5.01 g/m ³	(2004年)	266
13-4 (GLP)	20%フロアブル眼刺激性 (72時間観察)	ウサギ	非洗眼 ♂ : 3	点眼	0.1 ml/眼	軽微な刺激性	(2003年)	268
13-5 (GLP)	20%フロアブル皮膚刺激性 (72時間観察)	ウサギ	♀ : 2 ♂ : 1	塗布	0.5 ml/部位	刺激性なし	(2003年)	269
13-6 (GLP)	20%フロアブル皮膚感作性 Buehler 法 惹起後2日間観察	モルモット	被験物質 : 20	塗布	感作 : 塗布 惹起 : 塗布	皮膚感作性なし	(2003年)	270

1. 急性毒性

1. 1 ラットにおける急性経口毒性試験 (固定用量法)

(資料1-1)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 2003 年

検体の純度:

試験動物: Wistar Hannover 系ラット, 投与時約 5 週齢, 体重: 104.6~118.0 g, 1 群雌 5 匹

試験期間: 14 日間観察

投与方法: 検体を 5%アラビアゴム・4%Tween 80 溶液に懸濁して経口投与した。投与前に 1 晩絶食した。

2000 mg/kg の投与量で雌 1 例に経口投与した予備試験の結果, 死亡はみられなかった。そこで, 本試験では, さらに雌 4 例に検体を 2000 mg/kg の投与量で経口投与した。

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 日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	2000
LD ₅₀ (mg/kg)	>2000
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	投与後約 5 時間から発現 投与後 2 日に消失
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	2000

症状としては, 1 例に軟便がみられた。

剖検所見では, 主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。

1. 2 ラットにおける急性経皮毒性試験

(資料1-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003年

検体の純度：

試験動物： Wistar Hannover 系ラット，投与時約8～12週齢
 体重：雄 273.8～295.4 g，雌 185.7～221.1 g，1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方法： 検体を1%メチルセルロース溶液で湿らせ，剃毛した背部に24時間閉塞貼付した。

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日に体重を測定した。また，全動物について適用部位の評価を行い，試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

結果：

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄とも>5000
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも>5000
死亡例の認められなかった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも>5000

一般状態の異常はみられなかった。

剖検所見では，主要な組織器官に特記すべき変化は認められなかった。また，投与部位の皮膚に刺激性変化およびその他異常はみられなかった。

以上の結果から，Commission Directive 93/21/EEC に従い，本剤はリスクフレーズ R21 “皮膚に接触すると有害である” のラベルは不要である。

1. 3 ラットを用いた急性吸入毒性試験

(資料1-3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003年

検体の純度：

試験動物： Wistar Hannover系ラット，投与時約8～9週齢
 体重：雄 243～265 g，雌 193～235 g，1群雌雄各5匹

試験期間： 14日間観察

方法： 超遠心ミルで粉碎した検体を Wright 式ダストフィーダーによりダストを発生させ，4時間鼻部暴露した。

設定濃度： 17.9 mg/l

実測濃度： 2.65 mg/l (ダスト発生可能な最高濃度)

暴露空気をグラスファイバーフィルターにより捕集し，秤量法により実測濃度を求めた。

暴露条件：

設定濃度 (mg/l)	17.9	
実測濃度 (mg/l)	2.65	
粒子径分布 (%) [*]	<21.30	96.5
	<14.80	91.5
	<9.80	76.1
	<6.00	38.4
	<3.50	19.7
	<1.55	10.9
	<0.93	5.5
	<0.52	1.7
空気力学的質量中位径 (μm)	5.0	
吸入可能な粒子 (<7 μm) の割合 (%)	63	
吸入可能な粒子 (<4 μm) の割合 (%) [†]	40	
チャンバー内容積 (l)	30	
チャンバー内通気量 (l/分)	20	
暴露条件	ダスト 4時間 鼻部暴露	

^{*}：カスケードインパクターによる2回測定の平均値

試験項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。暴露前，暴露後7および14日に体重を測定した。試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を行った。

[†] 原報に基づき，試験責任者が算出した。

結 果：

投与方法	吸入
暴露濃度 (mg/l)	2.65
LC ₅₀ (mg/l)	雌雄とも>2.65
死亡開始時間および終了時間	死亡なし
症状発現時間および消失時間	暴露開始後 15 分から開始 暴露終了後 2 日に消失
死亡例の認められなかった最高暴露濃度 (mg/l)	雌雄とも>2.65

一般状態の異常として、雌雄に関係なく、過大呼吸ならびに鼻および下顎周囲の褐色化がみられた。

剖検では、主要な組織臓器に特記すべき変化は認められなかった。

2. 眼および皮膚に対する刺激性

2. 1 ウサギを用いた眼刺激性試験

(資料2-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2005年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ，投与時8週齢以上，体重3.69~4.09 kg，
洗眼群：1匹，非洗眼群：3匹

試験期間： 21日間観察

方 法： 検体 92 mg (0.1 ml) を右眼に適用し，1匹は 30 秒後に洗眼した。3匹については洗眼しなかった。

試験項目： 適用後1，24，48 および 72 時間，7，14 および 21 日に角膜，虹彩および結膜の刺激性変化を観察し，Draize 法に従って採点した。

結 果： 観察した刺激性変化の採点を下表に示した。

項 目			最高 評点	適 用 後 時 間						
				1時間	24時間	48時間	72時間	7日	14日	21日
非洗眼群 ¹⁾ (3匹平均)	角膜 混濁	程 度	80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面 積		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹 彩		10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	6	2.0	2.0	2.0	1.3	2.0	0.7	0.0
		浮腫	8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	6	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合 計*		110	3.3	2.0	2.0	1.3	2.0	0.7	0.0
洗眼群 (1匹)	角膜 混濁	程 度	80	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		面 積		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹 彩		10	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	6	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0	0.0
		浮腫	8	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
		分泌物	6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	合 計*		110	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0	0.0

1)：各採点の平均値は，原報に基づき申請者が算出した。

*：Draize 法による評価点（最高 110 点）

角膜および虹彩の刺激性変化は、洗眼群および非洗眼群ともに認められなかった。結膜の刺激性変化は、洗眼群で点眼後7日まで極く軽度の発赤がみられ、14日には消失した。非洗眼群では、点眼後14日まで極く軽度あるいは軽度の発赤がみられ、21日には消失した。また、点眼後1時間に分泌物がみられた。

以上の結果から、本剤は Commission Directive 2001/59/EC に従い、リスクフレーズ R36 “眼を刺激する” のラベル表示は不要である。

2. 2 ウサギを用いた皮膚刺激性試験

(資料2-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ，投与時8週齢以上，体重：3.16～3.19 kg，
1群3匹

試験期間： 72時間観察

方法： 0.5 g の検体を脱イオン水で湿らせ，刈毛した動物の背中の皮膚（2.5 cm²）に適用し，半閉塞貼付した。暴露時間は4時間とし，皮膚に残った検体は微温水を用いて拭き取った。

試験項目： 暴露終了後1，24，48 および72 時間に適用部分の刺激性変化（紅斑，痂皮，浮腫）の有無等を観察し，Draize 法に従って採点した。

結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表に示した。

項目	最高評点*	暴露後時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
紅斑・痂皮	4	0.0	0.0	0.0	0.0
浮腫	4	0.0	0.0	0.0	0.0
合計	8	0.0	0.0	0.0	0.0

注) 表の点数は3匹の平均値である。

*: 判定基準の最高評点

観察期間を通して，皮膚刺激性反応は認められなかった。

以上の結果から，本剤はウサギの皮膚に対して刺激性はないものと思われる。Commission Directive 2001/59/EC に従い，リスクフレーズ R38 “皮膚を刺激する”のラベル表示は不要である。

3. 皮膚感作性

3 モルモットを用いた皮膚感作性試験

(資料3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

試験動物：Hartley 系雌モルモット，投与時約 5 週齢，体重：302～362 g

群 構 成：検体感作群：10 匹，検体非感作群：5 匹

試験動物種の感受性は，試験施設で約 6 ヶ月に 1 度実施している中等度の感作性物質による信頼性試験により確かめられている（2002 年 11 から 12 月にかけて実施）。

観察期間：48 時間観察

試験操作：Maximization 法

投与量設定根拠：

感作：肩甲部を刈毛し，検体感作群は，1) FCA と水の乳化液，2) 検体 1 % のコーンオイル懸濁液，3) 検体 1 % の FCA 懸濁液と水の乳化液の各 0.1 ml を 2 ヶ所に皮内投与した。

さらに，皮内投与後 7 日に検体感作群には 0.5 ml の検体 50 % コーンオイル懸濁液を 48 時間閉塞貼付した。

惹起：最終感作の 2 週間後に刈毛した腹側部に 0.1 ml の検体 50 % コーンオイル懸濁液を 24 時間閉塞貼付した。

試験項目：惹起後 24 および 48 時間に適用部位の紅斑および浮腫の有無等を肉眼的に観察した。

皮膚反応の判定基準を以下に示した。

評点	反応の程度
0	肉眼的変化なし
1	散在性または斑状の紅斑
2	中等度び慢性紅斑
3	中等度紅斑および浮腫
4	強い紅斑と浮腫

結果 : 各観察時間における皮膚反応が認められた動物数を下表に示した。

試験群	使用動物数	条件		観察時間	感作反応動物数					感作陽性率 (%) *
		感作	惹起		皮膚反応評点					
					0	1	2	3	4	
検体感作群	10	1%検体 (皮内投与)	50%検体	24	0	0	4	6	0	100
				48	0	0	5	5	0	100
		50%検体 (経皮暴露)	溶媒	24	9	1	0	0	0	20
				48	10	0	0	0	0	0
検体非感作群	5	溶媒	50%検体	24	5	0	0	0	0	0
				48	5	0	0	0	0	0
			溶媒	24	5	0	0	0	0	0
				48	5	0	0	0	0	0

* 感作性陽性率 (%) = (感作陽性動物数 / 使用動物数) × 100

検体感作群の全例に評点2から3の中等度紅斑あるいは浮腫がみられた。また、検体投与群の全例に鱗片あるいは痂皮がみられた。検体非感作群においては、皮膚反応は認められなかった。

以上の結果から、本剤の皮膚感作性は陽性であると思われる。Council Directive 67/548/EEC に従い、リスクフレーズ R43 “皮膚接触により感作を引き起こすことがある” のラベル表示は必要である。

参考：試験動物種の感受性を確認する信頼性試験の結果を下表に示した。

検体名：α-ヘキシルシンナムアルデヒド

試験群	使用動物数	条件		観察時間	感作反応動物数					感作陽性率 (%) *
		感作	惹起		皮膚反応評点					
					0	1	2	3	4	
検体感作群	10	20%検体 (皮内投与)	20%検体	24	5	4	1	0	0	50
				48	8	2	0	0	0	20
		100%検体 (経皮暴露)	溶媒	24	10	0	0	0	0	0
				48	10	0	0	0	0	0
検体非感作群	5	溶媒	20%検体	24	5	0	0	0	0	0
				48	5	0	0	0	0	0
			溶媒	24	5	0	0	0	0	0
				48	5	0	0	0	0	0

* 感作性陽性率 (%) = (感作陽性動物数 / 使用動物数) × 100

4. 急性神経毒性

4 急性神経毒性試験—試験省略

(資料4)

5. 亜急性毒性

5. 1 ラットにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 5-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：

試験動物： Fischer 系 SPF ラット (F344/DuCrj) , 1 群雌雄各 10 匹, 投与開始時 6 週齢
体重：雄 112~132 g, 雌 90~102 g

投与期間： 13 週間 (雄：2001 年 6 月 12 日~9 月 11 日, 雌：2001 年 6 月 19 日~9 月 18 日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して, 0, 100, 300, 1000 および 3000 ppm の濃度で飼料に混入し, 13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

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毎日観察した。

死亡および検体投与に起因する一般状態の異常は認められなかった。

詳細な状態観察；全ての生存動物について, 投与開始前 1 回, 投与期間中毎週 1 回, 以下の項目について観察した。

ケージ内： 興奮, 沈静, 異常姿勢, 異常行動

ハンドリング： 取り扱い難さ, 筋緊張の変化, 振戦, 眼瞼閉鎖, 瞳孔径の変化, 流涎, 流涙, 分泌物, 眼球突出, 体温の変化, 呼吸異常音, 被毛の変化, 皮膚および可視粘膜の変化

オープンフィールド： 跳躍, 旋回, 痙攣, 歩様異常, 自発運動, 身づくろい動作, 立ち上がり姿勢, 呼吸, 発声, 立毛, 排尿, 排便, 異常姿勢, 異常行動

検体投与の影響は認められなかった。

神経機能検査；全ての生存動物について、投与 11 週時に以下の項目について検査した。

運動量，握力（前肢，後肢），感覚運動反応（接近反応，聴覚反応，触覚反応，痛覚反応，空中正向反射）

検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与開始から投与期間中週 1 回および剖検前に全ての生存動物の体重を測定した。

投与開始から終了時までの体重を図 5-1-1 に示した。

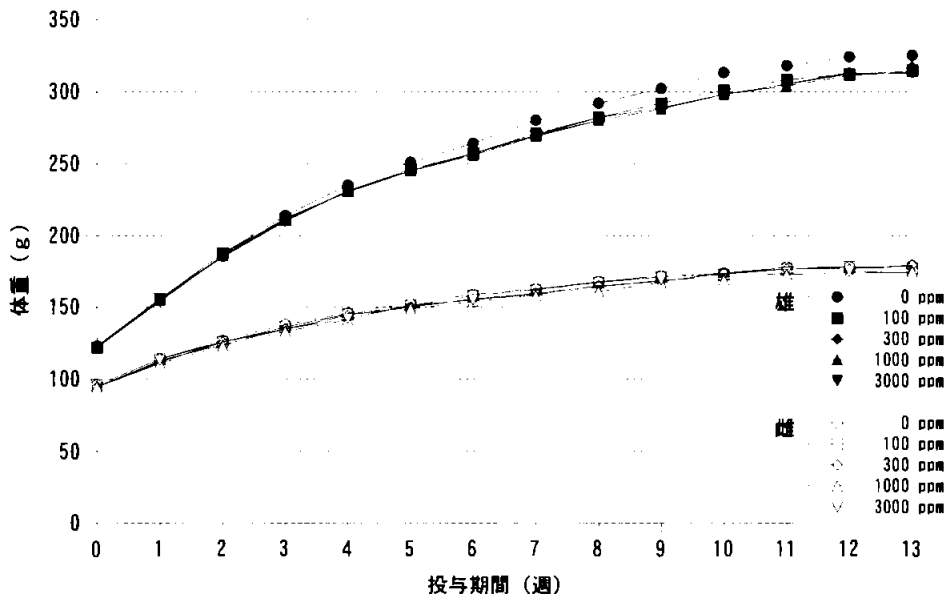


図 5-1-1 体重推移

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に摂餌量を週 1 回測定し，食餌効率も算出した。

検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表 5-1-1 に示した。

表 5-1-1 平均検体摂取量

性別	雄				雌			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
投与量 (ppm)								
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	5.40	16.5	54.5	167	6.28	19.0	62.8	193

眼科学的検査；投与開始前は全動物，投与 13 週時は 0 および 3000 ppm 群の動物についてハロゲン

検眼鏡を用いて以下の部位を検査した。

眼球，眼瞼，結膜，角膜，前眼房，瞳孔，虹彩，水晶体および硝子体，眼底
検体投与の影響は認められなかった。

尿検査： 投与 13 週時に全動物について以下の項目を検査した。

尿比重，ブドウ糖，ケトン体，潜血，pH，蛋白質，ウロビリノーゲン，ビリルビン，尿色，尿量，尿沈渣

検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査： 13 週間投与終了後に，全動物（一夜絶食）を対象として，エーテル麻酔した後，後大静脈から血液を採取し，以下の項目の測定を行った。また，雌の 1000 および 3000 ppm 群において白血球数の減少がみられたため，全ての試験群の雌において，肉眼的病理検査時に大腿骨から骨髓塗沫標本を作製し，骨髓細胞形態観察を実施した。

ヘマトクリット値，血色素量，赤血球数，平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度，血小板数，白血球数，白血球のディファレンシャルカウント（リンパ球，好中球，桿状核好中球，分葉核好中球，単球，好酸球，好塩基球，その他），網赤血球数，プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間，骨髓細胞形態検査（前赤芽球，塩基性赤芽球，多染性赤芽球，正染性赤芽球，骨髓芽球，前骨髓球，骨髓球，後骨髓球[好中性]，桿状核好中球，分節核好中球，好塩基球[幼弱を含む]，好酸球[幼弱を含む]，リンパ球，単球，形質細胞，巨核球，肥満細胞，細網細胞，識別不能，マクロファージ，核分裂細胞，顆粒球系/赤芽球系比)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-1-2 に示した。

表 5-1-2 血液学的検査結果

性別	雄				雌			
	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
投与量 (ppm)	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
プロトロンビン時間	105	101	101	↑117	99	102	102	96
白血球数	106	102	108	105	95	97	↓84	↓88
顆粒球系/赤芽球系比					90	82	↓70	75

Dunnett の多重比較法，↑↓： $p \leq 0.05$ ，↑↓： $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

3000 ppm 群の雄において，プロトロンビン時間が対照群と比較して統計学的有意な延長がみられた。

1000 および 3000 ppm 群の雌でみられた白血球数の有意な減少，1000 ppm 群の雌でみられた顆粒球系/赤芽球系比の有意な減少は，用量との明確な関連性が認められないことから，検体投与の影響でないものと考えられた。

網赤血球数については，他の血液学的検査項目で検体投与によると思われる貧血所見がみられなかったため，標本を作製したものの測定は実施しなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時にヘパリン処理して採取した血液を血漿に分離した後，以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ，グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ，グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ， γ -グルタミルトランスペプチダーゼ，クレアチニン，尿素窒素，総蛋白，アルブミン，グロブリン，アルブミン/グロブリン比，血糖，総コレステロール，トリグリセリド，総ビリルビン，カルシウム，無機リン，ナトリウム，カリウム，塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-1-3に示した。

表5-1-3 血液生化学的検査結果

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000
グロブリン	99	100	101	102	98	97	↓93	↓92
アルブミン/グロブリン比	101	100	99	101	102	103	↑110	↑112

Dunnett の多重比較法， $\uparrow\downarrow$ ： $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示した。

1000 および 3000 ppm 群の雌において，グロブリンの統計学的有意な減少およびアルブミン/グロブリン比の有意な増加がみられた。

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

脳，下垂体，甲状腺，胸腺，心臓，肺，肝臓，脾臓，腎臓，副腎，精巣，精巣上体，卵巣，子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-1-4に示した。

表5-1-4 臓器重量結果

性別	雄				雌				
投与量 (ppm)	100	300	1000	3000	100	300	1000	3000	
心臓	重量	95	↓93	95	↓94	101	103	100	101
	対体重比	100	97	97	97	100	103	100	103
肝臓	重量	97	100	100	↑108	102	101	99	102
	対体重比	100	102	↑104	↑112	102	101	102	↑106
腎臓	重量	97	100	101	103	101	103	99	101
	対体重比	100	103	105	↑107	102	102	100	↑103
副腎	重量	90	91	95	106	102	100	106	↑142
	対体重比	93	93	93	107	100	100	↑108	↑142

Dunnett の多重比較法， $\uparrow\downarrow$ ： $p \leq 0.05$ ， $\uparrow\downarrow$ ： $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示した。

3000 ppm 群の雄において，肝臓の重量および対体重比，ならびに腎臓の対体重比が統計学的有意に増加し，心臓重量が有意に減少した。雌では，副腎の重量および対体重比，ならびに肝臓および腎臓の対体重比が有意に増加した。1000 ppm 群の雄では肝臓の対体重比，雌では副腎の対体重比が有意に増加した。300 ppm 群の雄では，心臓重量の有意な減少がみられた。

300 および 3000 ppm 群でみられた雄の心臓重量の有意な減少は，対体重比に同様な変化が認められない，用量との明らかな関連性が認められない，および対応する病理組織

学的変化が認められないことから、偶発的な変化であると考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-1-5に示した。

表5-1-5 肉眼的病理検査結果

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎	白色化	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10**
	肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10**

Fisher 直接確率検定, **: p<0.01, 表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

3000 ppm 群の雌で、副腎の肥大および白色化の発生頻度に統計学的有意な増加がみられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物のうち、対照群と 3000 ppm 投与群の動物を対象として、以下に示した組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。なお、下線で記した組織・器官については、100, 300 および 1000 ppm 投与群についても同様に実施した。

脳、下垂体、脊髄、坐骨神経、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-1-6に示した。

表5-1-6 病理組織学的検査結果

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	3000	0	100	300	1000	3000
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎	び慢性皮質細胞空胞化	0	0	0	6**	10**	0	0	0	0	0
	び慢性皮質細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	10**	10**
卵巣	間質細胞空胞化						0	0	0	1	8**

Fisher 直接確率検定, **: p<0.01

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

3000 ppm 投与群の雄では、副腎のび慢性皮質細胞空胞化、雌では副腎のび慢性皮質細胞肥大および卵巣の間質細胞空胞化の発生頻度が統計学的有意に増加した。1000 ppm 投与群の雄では、副腎のび慢性皮質細胞空胞化、雌では副腎のび慢性皮質細胞肥大がみられ、その発生頻度は統計学的有意であった¹⁾。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 13 週間混餌投与による亜急性経口毒性試験における影響として、3000 ppm の雌雄において、肝臓、腎臓、および副腎の重量増加、副腎の肥大および白色化、ならびに副腎のび漫性皮質細胞空胞化／肥大および卵巣間質細胞空胞化がみられた。1000 ppm の雄では肝臓、雌では副腎重量の増加（対体重比）、および副腎のび漫性皮質細胞空胞化／肥大および卵巣間質細胞空胞化がみられた。300 ppm 以下では、検体投与に起因する影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも 300 ppm（雄：16.5 mg/ 体重 kg/日、雌：19.0 mg/kg 体重/日）であると判断される。

5. 2 マウスにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 5-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：

試験動物： ICR 系 SPF マウス (Crj:CD-1) , 1 群雌雄各 10 匹, 投与開始時 5 週齢
体重：雄 29.6~33.4 g, 雌 21.9~25.8 g

投与期間： 13 週間
(雄：2001 年 10 月 18 日~2002 年 1 月 17 日,
雌：2001 年 10 月 18 日~2002 年 1 月 18 日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して, 0, 300, 1000, 3000 および 10000 ppm の
濃度で飼料に混入し, 13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週
間に 1 回調製した。

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毎日観察した。
死亡および検体投与に起因する一般状態の異常は認められなかった。

体重変化；投与開始から投与期間中週 1 回および剖検前に全ての生存動物の体重を測定した。
投与開始から終了時までの体重推移を図 5-2-1 に示した。

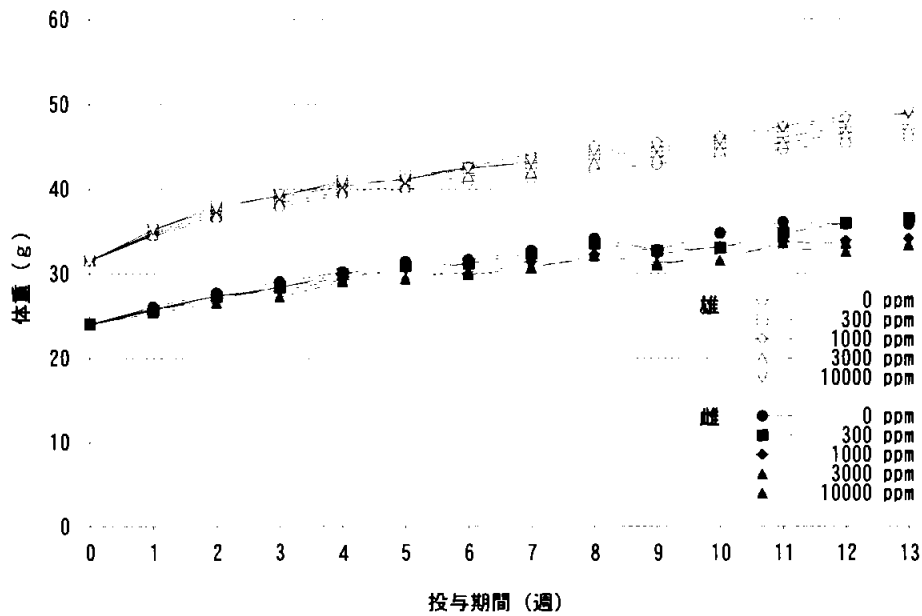


図5-2-1 体重推移

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表5-2-1に示した。

表5-2-1 平均検体摂取量

性別	雄				雌			
	300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
投与量 (ppm)	300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	35.4	117	348	1200	45.0	150	447	1509

血液学的検査；13週間投与終了後に、全動物を対象として、エーテル麻酔した後、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-2-2に示した。

表5-2-2 血液学的検査結果

性別	雄				雌			
	300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
投与量 (ppm)	300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
平均赤血球血色素濃度	99	99	100	99	101	100	↑102	101

Dunnettの多重比較法, ↑↓: p≤0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

3000 ppm 群の雌において、平均赤血球血色素濃度の統計学的有意な増加がみられたが、明確な用量との関連性がない、あるいは他の赤血球関連項目に異常がみられないことから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時にヘパリン処理して採取した血液を血漿に分離した後，以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ，グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ（G O T），グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（G P T）， γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ，クレアチニン，尿素窒素，総蛋白，アルブミン，グロブリン，アルブミン/グロブリン比，血糖，総コレステロール，トリグリセリド，総ビリルビン，カルシウム，無機リン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-2-3に示した。

表5-2-3 血液生化学的検査結果

性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	300	1000	3000	10000	300	1000	3000
G O T	54	↓48	↓47	↓50	111	107	109	102
G P T	49	↓47	↓43	51	100	100	92	92
尿素窒素	100	84	↓81	89	99	99	105	98

Dunnett の多重比較法， $\uparrow\downarrow$ ： $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示した。

1000 ppm 以上の投与群の雄にG O T，および1000と3000 ppm 群の雄にG P Tの有意な減少がみられた。しかし，これらの変動には用量との明らかな関連性が認められず，後述する病理組織学的検査においても肝毒性を示唆するような病理組織学的変化はみられなかった。対照群の雄の2ないし3例（動物番号：802，809，810）が著しい高値を示しており，これらが対照群の平均値を高くしている主たる要因と考えられた。これらの検査項目は採血等に起因する血液試料の問題により高値を示すと考えられ，これら3例の変動も血液試料の問題による可能性が高いと考えられた。そこで，G O TもしくはG P Tの高値を示した対照群の3例を除いて有意差検定を実施した結果，対照群と全ての検体投与群との間に有意な差は認められなかった（下表参照）。

G O TあるいはG P Tの検査結果

検査項目	異常値の取り扱い ¹⁾	投与量 (ppm)				
		0	300	1000	3000	10000
G O T (U/I)	包含	92±63 (10)	50±8 (9)	44±6↓ (10)	43±2↓ (10)	46±9↓ (10)
	除外	55±14 (7)	50±8 (9)	44±6 (10)	43±2 (10)	46±9 (10)
G P T (U/I)	包含	70±62 (10)	34±4 (9)	33±15↓ (10)	30±5↓ (10)	36±14 (10)
	除外	43±15 (7)	34±4 (9)	33±15 (10)	30±5 (10)	36±14 (10)

表中の数値は群平均値±標準偏差，括弧内は検査動物数を示した。

統計学的有意差：Dunnett の多重比較法， $\uparrow\downarrow$ ： $p \leq 0.05$

1) 動物番号が802，809，および810のG O TとG P Tの測定値は，それぞれ179と57，136と103，および219と235 U/Iであった。

測定機器：JCA-BM1250 自動分析装置（日本電子株式会社）

測定原理：JSCC 標準化対応法

同一週齢の雄の ICR 系 SPF マウス (Crj:CD-1) における GOT および GPT の背景データを下表に示した。

ICR 系 SPF マウス (Crj:CD-1) における GOT および GPT の背景データ

検査項目	標本数	検査値 (U/I)
GOT (U/I)	174	50±29
GPT (U/I)	174	36±37

表中の検査値は群平均値±標準偏差を示した。

測定機器：超微量多目的生化学自動分析装置 CHEM1® (Bayer Corporation, Tarrytown, New York, U. S. A.)

測定原理：IFCC 準拠法

背景データと比較し、本試験の対照群の値は明らかに高値を示した。したがって、雄でみられた GOT もしくは GPT の有意な変動は対照群の測定値が高いことに起因しており、検体投与の影響ではないものと考えられた。

3000 ppm 群の雄で尿素窒素の統計学的有意な低値がみられたが、用量との明らかな関連性がない、また尿素窒素の減少の毒性学的意義が明らかではないことから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

雌では、全ての投与群において検体投与の影響は認められなかった。

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

脳、下垂体、甲状腺、胸腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-2-4 に示した。

表 5-2-4 臓器重量結果

性別	投与量 (ppm)	雄				雌			
		300	1000	3000	10000	300	1000	3000	10000
副腎	重量	100	112	108	↑132	93	104	101	111
	対体重比	100	109	109	↑127	93	113	110	123

Dunnett の多重比較法, ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↓: $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

10000 ppm 群の雄において、副腎の重量および対体重比に統計学的有意な増加がみられた。10000 ppm 群の雌では統計学的有意な差は認められないものの、副腎重量に増加傾向が認められた。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-2-5 に示した。

表 5-2-5 肉眼的病理検査結果

性別	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎	肥大	0	0	0	0	9**	0	0	0	0	0

Fisher 直接確率検定, **: $p \leq 0.01$, 表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

10000 ppm 群の雄で副腎の肥大が 10 例中 9 例にみられた。雌では検体投与の影響と考えられる所見はみられなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物のうち、対照群と 10000 ppm 投与群の動物を対象として、以下に示した組織について病理組織標本を作製し、検鏡した。なお、下線で記した組織・器官については、300、1000 および 3000 ppm 投与群においても同様に実施した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-2-6 に示した。

表 5-2-6 病理組織学的検査結果

性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	300	1000	3000	10000	0	300	1000	3000	10000
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
副腎	び慢性皮質細胞空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7**
	び慢性皮質細胞肥大	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0

Fisher 直接確率検定, *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$, 表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

3000 および 10000 ppm 投与群の雌において、副腎のび慢性皮質細胞空胞化が 10 例中 2 および 7 例にみられ、10000 ppm 群ではその発生頻度は統計学的有意であった。また、3000 および 10000 ppm 群の雄において、副腎のび慢性皮質細胞肥大がそれぞれ 10 例中 1 例にみられた。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた 13 週間混餌投与による亜急性経口毒性試験における影響として、10000 ppm では副腎重量の増加、肥大、およびび慢性皮質細胞空胞化がみられた。また、3000 ppm の雄でも発生頻度は低いものの、副腎のび慢性皮質細胞肥大がみられた。1000 ppm 以下では、検体投与に起因する影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも 1000 ppm (雄: 117 mg/kg 体重/日, 雌: 150 mg/kg 体重/日) であると判断される。

5. 3 ビーグル犬を用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 5 - 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2003 年

検体の純度：

試験動物： 純系ビーグル犬，投与開始時 6 ヶ月齢，体重：雄 7.6～9.6 kg，雌 6.8～10.3 kg，
1 群雌雄各 4 頭

試験期間： 13 週間（2002 年 2 月 26 日～2002 年 5 月 27 日）

投与方法： 検体を 0, 30, 300, 1000 mg/kg/日の投与量でゼラチンカプセルを用いて，90 日間に
わたって 1 日 1 回経口投与した。

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；一般状態および死亡を毎日 3 回観察した（土曜および休日は 1 日 1 回）。

投与期間中に死亡は認められなかった。

白色あるいは黄色物を含む便が，300 mg/kg 群の雄 1 例と雌全例で投与期間中散発的に，1000 mg/kg 群の雌雄全例で投与期間中週 1～7 回の頻度でみられた。この便中の白色あるいは黄色物はその性状から被験物質と思われ，大量に投与された被験物質の一部が未吸収のまま排泄されたものと考えられた。

体重変化； 投与開始前 1 週，投与開始日および投与期間を通して週 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

投与開始から投与終了時までの体重推移を図 5 - 3 - 1 に示した。

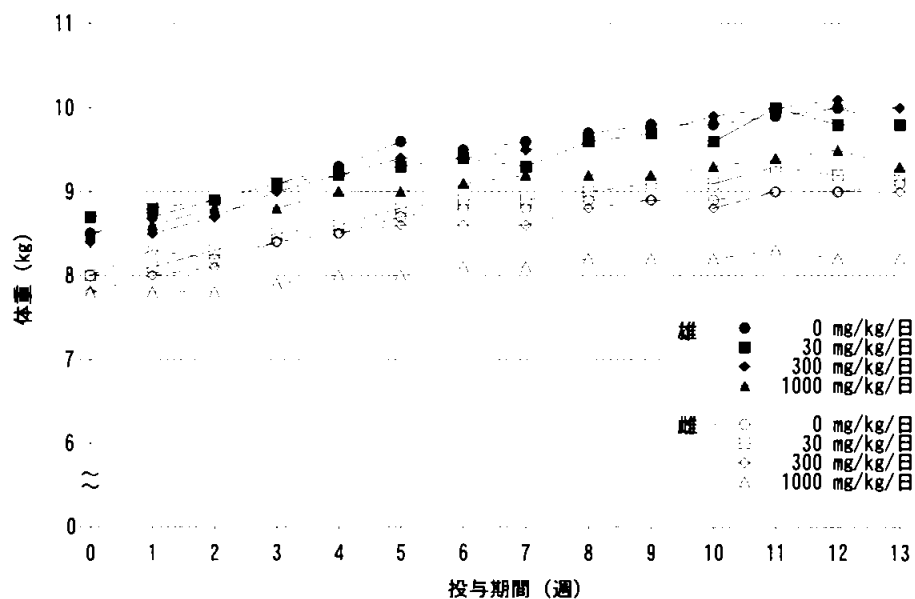


図5-3-1 体重推移

1000 mg/kg/日投与群の雌雄に、体重増加抑制傾向（投与期間の体重増加量が対照群に対し、雄 64%、雌 36%）が認められたが、統計学的有意差は認められなかった。

摂餌量； 投与開始前1週から投与期間を通して摂餌量を毎日1回測定した。
全ての投与群において、検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前2週、投与後7および12週に全動物を対象として、以下の項目の検査を実施した。

肉眼観察、前眼部、中間透光体および眼底観察
全ての検体投与群において、検体投与の影響は認められなかった。

尿検査； 投与開始前2および1週、投与後7および13週に全動物を対象として、新鮮尿あるいは蓄尿を採取し、以下の項目の測定を実施した。

蛋白質、pH、ブドウ糖、ケトン体、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、沈渣、比重、色調、尿量、ナトリウム、カリウム、塩素
全ての検体投与群において、検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前2および1週、投与後7および13週に全動物を対象として、撓側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を実施した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、網状血球率、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン量、白血球数、白血球百分率（リンパ球、桿状核好中球、分葉核好中球、好酸球、好塩基球、単球、その他）
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-3-1に示した。

表5-3-1 血液学的検査結果

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
平均赤血球血色素濃度	-2	100	100	100	99	98	99
	-1	101	100	100	99	99	99
	7	102	102	↑103	100	99	99
	14	101	101	101	100	98	100
プロトロンビン時間	-2	98	97	98	100	↑103	102
	-1	98	97	97	102	103	102
	7	100	98	98	100	100	100
	14	100	98	100	102	↑105	103
単球	-2	74	103	94	97	83	111
	-1	93	143	117	79	103	87
	7	103	106	91	135	115	112
	14	↑162	157	↑167	103	83	107

Dunnett の多重比較法, ↑↓ : $p \leq 0.05$, ⇕ : $p \leq 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

1000 mg/kg/日投与群の雄で投与後7週に平均赤血球血色素濃度の高値, 300 mg/kg/日投与群の雌で投与後13週にプロトロンビン時間の延長, 30 および 1000 mg/kg/日投与群の雄で投与後13週に単球比率に対照群と比べ統計学的有意差がみられた。しかしながら, これらの検査値はいずれも同群の投与開始前値 (-2 および -1 週) と比べ変動率は大きな差ではなく, また用量との明確な関連性が認められないことから, 検体投与の影響でないものと考えられた。

血液生化学的検査; 上記の血液学的検査実施時に採取した血液から分離した血清または血漿を用いて, 以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ, 総コレステロール, トリグリセリド, リン脂質, 遊離脂肪酸, 総ビリルビン, 血糖, 尿素窒素, クレアチニン, ナトリウム, カリウム, 塩素, カルシウム, 無機リン, 総蛋白, アルブミン/グロブリン比, 蛋白分画 (アルブミン, α_1 グロブリン, α_2 グロブリン, α_3 グロブリン, β_1 グロブリン, β_2 グロブリン, γ グロブリン), グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ, グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ, γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表5-3-2に示した。

表5-3-2 血液生化学的検査結果

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
クレアチニン	-2	89	87	87	89	91	100
	-1	85	87	87	100	98	104
	7	84	95	88	102	100	109
	13	↓80	92	84	108	108	117
尿素窒素	-2	79	93	107	92	100	108
	-1	73	100	87	92	92	115
	7	92	108	92	108	92	108
	13	86	107	86	108	117	↑142
γグロブリン比率	-2	118	113	↑132	103	109	110
	-1	123	119	↑137	101	108	112
	7	127	114	↑134	106	112	125
	13	↑122	100	↑122	100	108	117

Dunnett の多重比較法, ↑↓: $p \leq 0.05$, ⇕: $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

30 mg/kg/日投与群の雄で投与後 13 週にクレアチニンの低値, 1000 mg/kg/日の雌で投与後 13 週に尿素窒素の高値, 30 および 1000 mg/kg/日投与群の雄で投与後 7 あるいは 13 週にγグロブリン比率に対照群と比べ統計学的有意差がみられた。しかしながら, これらの検査値はいずれも同群の投与開始前値 (-2 および -1 週) と比べ変動率は大きな差ではなく, また用量との明確な関連性がみられないことから, 検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査; 投与終了後に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

表5-3-3 肉眼的病理検査結果

性別	投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
		0	30	300	1000	0	30	300	1000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎	大型化	0	0	0	1	0	0	0	0

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

1000 mg/kg/日投与群の雄で, 副腎の大型化が 4 例中 1 例にみられた。

臓器重量; 試験終了時に全動物を対象として, 以下の臓器重量を測定し, 対体重比も算出した。

脳, 下垂体, 甲状腺, 副腎, 胸腺, 脾臓, 心臓, 肺, 顎下腺, 肝臓 (胆嚢を含む), 膵臓, 腎臓, 精巣, 精巣上部, 卵巣, 子宮, 前立腺

統計学的有意差の認められた項目を表5-3-4に示した。

表5-3-4 臓器重量結果

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		30	300	1000	30	300	1000
屠殺時体重		100	102	96	102	99	90
副腎 (右)	重量	112	107	126	90	107	105
	対体重比	112	106	↑130	87	102	110
副腎 (左)	重量	116	115	137	88	102	104
	対体重比	116	114	↑140	84	98	110
下垂体	重量	79	113	98	120	↑141	↑129
	対体重比	82	114	103	119	↑140	↑140
甲状腺	重量	124	100	100	111	156	118
	対体重比	124	99	103	105	↑151	125
膵臓	重量	98	108	93	121	131	108
	対体重比	95	105	95	122	↑133	122

Dunnettの多重比較法, ↑↓: $p \leq 0.05$, ⇕: $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

1000 mg/kg/日投与群の雌雄において副腎重量に増加がみられ、雄では対体重比に統計学的有意差がみられた。

300 および 1000 mg/kg/日投与群の雌で下垂体の重量および対体重比に有意な増加、300 mg/kg/日投与群の雌で甲状腺および膵臓の対体重比に有意な増加がみられたが、後述する病理組織学的検査において、関連した所見がみられていないことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

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

大脳、小脳、延髄、脊髄、視神経、座骨神経、眼球、涙腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、大動脈、喉頭、気管、肺、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、顎下腺、舌下腺、耳下腺、肝臓、胆嚢、膵臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、胸骨、大腿骨、大腿部骨格筋、皮膚、肉眼的異常部

所見のみられた項目を表5-3-5に示した。

表5-3-5 病理組織学的検査結果

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎	皮質細胞の微細空胞化	0	0	0	4	0	0	0	2
	束状帯細胞の大型空胞	0	1	0	3	1	2	2	3

表中の数値は所見のみられた動物数を示した。

1000 mg/kg/日投与群において、副腎皮質細胞の微細空胞化が雄では4例中全例、雌では2例にみられた。また、雄の30 および 1000 mg/kg/日投与群の1 および 3例、雌の対照群、30、300 および 1000 mg/kg/日投与群のそれぞれ1、2、2 および 3例に副腎の束状帯細胞に大型空胞出現がみられた。束状帯細胞に大型空胞出現は 1000 mg/kg/日

投与群の雌2例で特に顕著であったことから、検体投与による影響と考えられた。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた90日間反復経口投与による影響として、1000 mg/kg/日において体重の増加抑制傾向、副腎の重量増加、および副腎の皮質細胞の微細空胞化ならびに束状帯細胞に大型細胞出現がみられた。300 mg/kg/日以下では検体投与の影響と考えられる変化は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄ともに300 mg/kg 体重/日と考えられる。

5. 4 反復経口投与神経毒性試験—試験省略

(資料5-4)

6. 慢性毒性および発がん性

6. 1 ラットを用いた1年間の混餌投与による慢性毒性試験

(資料6-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検体の純度：

試験動物： Fischer系 SPF ラット (F344/DuCrj)，主群：1群雌雄各20匹，衛星群：1群雌雄各30匹，投与開始時5～6週齢
体重：雄104～122g，雌89～105g
投与4，13および26週後に衛星群の各群雌雄10匹を途中計画殺した。

投与期間： 52週間

(雄：2001年11月19日～2002年11月18日，

雌：2001年11月27日～2002年11月26日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して，0，50，150，500 および 1500 ppm の濃度で飼料に混入し，52週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

投与量設定根拠：

試験項目：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

1500 ppm 群の雄1例が投与40週に死亡したが，胸腔内腫瘍（悪性胸腺腫）による死亡であり，検体投与によるものとは考えられなかった。検体投与に起因する一般状態の異常はみられなかった。

試験終了時の死亡率を表6-1-1に示した。

表6-1-1 死亡率

投与量 (ppm)		0	50	150	500	1500
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0	5
	雌	0	0	0	0	0

詳細な状態観察；主群の全動物について、投与開始前1回、投与期間中は週1回、以下の項目について検査した。

ケージ内： 興奮，沈静，異常姿勢，異常行動

ハンドリング： 取り扱い難さ，筋緊張の変化，振戦，眼瞼閉鎖，瞳孔径の変化，流涎，流涙，分泌物，眼球突出，体温の変化，呼吸異常音，被毛の変化，皮膚および可視粘膜の変化

オープンフィールド： 跳躍，旋回，痙攣，歩様異常，自発運動，身づくろい動作，立ち上がり姿勢，呼吸，発声，立毛，排尿，排便，異常姿勢，異常行動

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表6-1-2に示した。

表6-1-2 詳細な状態観察結果—オープンフィールドでの立ち上がり姿勢

(週)	検査時期	性別		雄																			
		投与群 (ppm)		0				50				150				500				1500			
		スコア		0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
0	0	4	16	0	0	2	18	0	0	2	18	0	0	3	17	0	0	4	16	0	0		
1	1	14	6	0	0	13	7	0	0	10	10	0	0	17	3	0	0	15	5	0	0		
2	2	19	1	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0		
3	3	18	2	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	18	2	0	0		
4	4	18	2	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0		
5	5	20	0	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	18	2	0	0		
6	6	19	1	0	0	18	2	0	0	18	2	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0		
7	7	19	1	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0		
8	8	18	2	0	0	18	2	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0		
9	9	20	0	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	18	2	0	0		
10	10	19	1	0	0	18	2	0	0	15	5	0	0	18	2	0	0	20	0	0	0		
11	11	18	2	0	0	19	1	0	0	18	2	0	0	18	2	0	0	18	2	0	0		
12	12	19	1	0	0	16	4	0	0	18	2	0	0	18	2	0	0	20	0	0	0		
13	13	17	3	0	0	17	3	0	0	18	2	0	0	17	3	0	0	18	2	0	0		
14	14	19	1	0	0	18	2	0	0	18	2	0	0	18	2	0	0	19	1	0	0		
15	15	18	2	0	0	17	3	0	0	18	2	0	0	18	2	0	0	17	3	0	0		
16	16	20	0	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0		
17	17	16	4	0	0	17	3	0	0	16	4	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0		
18	18	18	2	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	18	2	0	0	20	0	0	0		
19	19	17	3	0	0	19	1	0	0	17	3	0	0	15	5	0	0	18	2	0	0		
20	20	18	2	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	18	2	0	0		
21	21	18	2	0	0	17	3	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	18	2	0	0		
22	22	20	0	0	0	18	2	0	0	18	2	0	0	18	2	0	0	20	0	0	0		
23	23	18	2	0	0	18	2	0	0	17	3	0	0	19	1	0	0	17	3	0	0		
24	24	19	1	0	0	20	0	0	0	18	2	0	0	20	0	0	0	17	3	0	0		
25	25	19	1	0	0	18	2	0	0	17	3	0	0	19	1	0	0	18	2	0	0		
26	26	18	2	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	17	3	0	0	18	2	0	0		

表6-1-2 詳細な状態観察結果-オープンフィールドでの立ち上がり姿勢 (続き)

(週)	検査時期	雄																			
		0				50				150				500				1500			
		スコア	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2
27	18	2	0	0	19	1	0	0	17	3	0	0	19	1	0	0	16	4	0	0	
28	17	3	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	15	5	0	0	17	3	0	0	
29	19	1	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	12*	8	0	0	
30	20	0	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	18	2	0	0	18	2	0	0	
31	17	3	0	0	18	2	0	0	17	3	0	0	15	5	0	0	16	4	0	0	
32	19	1	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	
33	16	4	0	0	20	0	0	0	17	3	0	0	17	3	0	0	16	4	0	0	
34	19	1	0	0	18	2	0	0	19	1	0	0	17	3	0	0	18	2	0	0	
35	18	2	0	0	18	2	0	0	17	3	0	0	16	4	0	0	17	3	0	0	
36	15	5	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	16	4	0	0	15	5	0	0	
37	18	2	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	17	3	0	0	
38	13	7	0	0	19	1	0	0	18	2	0	0	15	5	0	0	13	7	0	0	
39	18	2	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	
40	18	2	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	16	4	0	0	18	1	0	0	
41	20	0	0	0	20	0	0	0	18	2	0	0	17	3	0	0	15	4	0	0	
42	16	4	0	0	19	1	0	0	20	0	0	0	17	3	0	0	17	2	0	0	
43	17	3	0	0	20	0	0	0	17	3	0	0	17	3	0	0	16	3	0	0	
44	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	20	0	0	0	17	2	0	0	
45	18	2	0	0	18	2	0	0	17	3	0	0	19	1	0	0	16	3	0	0	
46	19	1	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	15	4	0	0	
47	17	3	0	0	19	1	0	0	18	2	0	0	17	3	0	0	16	3	0	0	
48	20	0	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	18	1	0	0	
49	19	1	0	0	20	0	0	0	19	1	0	0	19	1	0	0	18	1	0	0	
50	15	5	0	0	19	1	0	0	17	3	0	0	17	3	0	0	16	3	0	0	
51	17	3	0	0	20	0	0	0	18	2	0	0	18	2	0	0	16	3	0	0	
52	16	4	0	0	20	0	0	0	17	3	0	0	19	1	0	0	17	2	0	0	

* Dunnett の多重比較法, *: $p \leq 0.01$

1500 ppm 群の雄において、投与後 29 週に立ち上がり姿勢が統計学的有意に増加したが、他の検査時期では観察されず単発的であったことから、偶発的な変化であると考えられた。

機能検査；主群の動物について、投与 49 週時に全群雌雄各 10 匹を対象として以下の項目の検査を実施した。

運動量、握力（前肢、後肢）、感覚運動反応（接近反応、聴覚反応、触覚反応、痛覚反応、空中正向反射）

検体投与の影響は認められなかった。

体重変化；投与開始から 13 週間は週 1 回、さらに投与 16 週以降は 4 週に 1 回および剖検前に全て

の生存動物の体重を測定した。

投与開始から終了時までの体重変化を図6-1-1に示した。

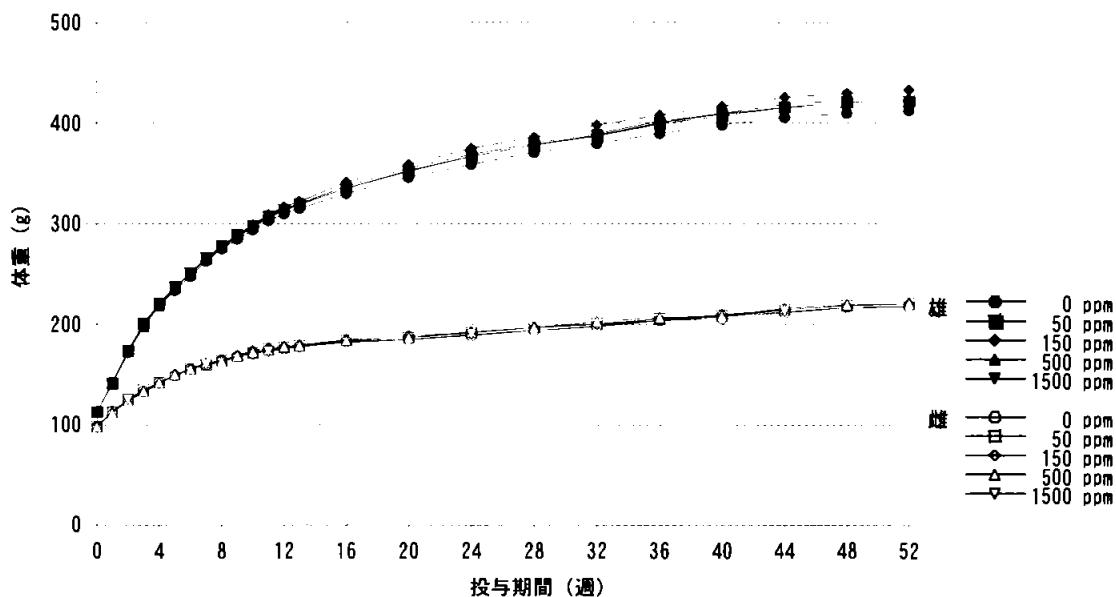


図6-1-1 体重推移

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に摂餌量を投与13週までは週1回，投与16週以降は4週に1回測定した。また，投与13週までは食餌効率も算出した。

検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表6-1-3に示した。

表6-1-3 平均検体摂取量

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	50	150	500	1500	50	150	500	1500
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	1.90	5.63	18.8	56.8	2.31	6.92	23.3	69.2

眼科学的検査；投与開始前は全動物，投与52週時は主群の0および1500 ppm群の全動物について，ハロゲン検眼鏡を用いて以下の部位を検査した。

眼球，眼瞼，結膜，角膜，前眼房，瞳孔，虹彩，水晶体および硝子体，眼底
 検体投与の影響は認められなかった。

尿検査；投与4，13および26週時は衛星群の各群雌雄各10匹，投与51週時は主群の各群雌雄各10匹を対象として，以下の項目を検査した。

尿比重，ブドウ糖，ケトン体，潜血，pH，蛋白質，ウロビリノーゲン，ビリルビン，尿色，尿量，尿沈渣
 対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表6-1-4に示した。

表6-1-4 尿検査結果

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	150	500	1500	50	150	500	1500
尿量	4	100	107	105	↑114	92	98	94	113
	13	100	104	98	109	117	105	102	107
	26	98	102	92	103	88	126	105	119
	51	94	106	107	102	108	105	97	111
pH	4	-	-	-	-	⇕	↓	⇕	↓
	13	-	-	-	-	-	-	-	-
	26	-	-	-	-	-	-	-	-
	51	-	-	-	-	-	-	-	-

Dunnett の多重比較法, ↑↓: $p \leq 0.05$, ⇕⇕: $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

-: 有意な変化なし。

1500 ppm 群の雄で、投与後4週の尿量に対照群と比較して統計学的有意な増加がみられた。全検体投与群の雌で、投与後4週に pH の有意な低下がみられたが、用量との関連性が明らかでない、また 28 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）では異常が認められなかったことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

血液学的検査；投与4、13 および 26 週後は衛星群の各群雌雄各 10 匹、試験終了時は主群の各群雌雄各 10 匹の動物（一夜絶食）を対象として、エーテル麻酔した後、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、血色素量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、白血球のディファレンシャルカウント*（リンパ球、好中球、桿状核好中球、分葉核好中球、単球、好酸球、好塩基球、その他）、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノーゲン濃度

* 投与後 26 および 52 週の検査では、リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、および大型非染色球に分類した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6-1-5 に示した。

表6-1-5 血液学的検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	150	500	1500	50	150	500	1500
赤血球数	4	100	100	100	100	100	100	99	99
	13	100	100	100	↑102	98	100	100	99
	26	100	99	100	100	99	100	99	100
	52	99	99	101	102	101	100	100	99
平均赤血球容積	4	100	100	100	100	100	101	101	101
	13	100	100	100	99	100	100	100	100
	26	100	100	100	100	100	100	100	99
	52	100	100	99	↓99	101	100	100	100
平均赤血球血色素量	4	100	99	99	99	99	101	99	101
	13	99	100	100	↓99	101	99	99	99
	26	99	100	100	100	100	100	100	99
	52	100	100	99	♁98	101	101	101	100
血小板数	4	100	97	97	↓95	101	104	103	102
	13	100	98	97	97	99	97	94	↓93
	26	96	98	96	↓92	99	98	97	98
	52	98	101	100	95	104	107	102	96
フィブリノーゲン 濃度	4	103	100	103	98	97	93	99	96
	13	98	98	96	↓93	97	95	97	94
	26	101	106	101	100	102	99	97	97
	52	99	99	98	100	94	↓93	♁91	♁93

Dunnett の多重比較法, ↑↓ : $p \leq 0.05$, ♁♁ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

1500 ppm 群の雄において、赤血球が投与後 13 週に有意に増加し、平均赤血球容積が投与後 52 週、平均赤血球血色素量が投与後 13 週および 52 週、フィブリノーゲン濃度が投与後 13 週に有意に減少した。

1500 ppm 群において、血小板数の有意な減少が投与後 4 および 26 週の雄、投与後 13 週の雌でみられたが、後述の骨髓細胞形態検査では異常が認められず、28 日間反復経口投与毒性試験（予備試験）および 90 日間反復経口投与毒性試験（資料 5-1）では血小板数に異常が認められなかったことから毒性学的意義は低いものと考えられた。

また、150 ppm 以上の投与群の雌において投与後 52 週にフィブリノーゲン濃度の有意な減少がみられたが、明らかな用量との関連性が認められないことから検体投与による影響ではないものと考えられた。

網赤血球数については、他の血液学的検査項目で検体投与によると思われる貧血所見がみられなかったため、標本を作製したものの測定は実施しなかった。

骨髓細胞形態検査：上記の血液学的検査の結果、1500 ppm 群の雌雄の血小板数に有意な減少がみられたため、対照群および 1500 ppm 群について、血小板数に有意な変動がみられた検査時期を対象に骨髓細胞を以下のように分類し、それぞれの構成比 (%) を求めた。

前赤芽球、赤芽球、骨髓芽球、前骨髓球、骨髓球、後骨髓球、成熟好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、形質細胞、巨核球、肥満細胞、細網細胞、マク

ロファージ，核分裂球，その他

また，上述の 1500 ppm 群を対象とした骨髓形態検査の結果，統計学的有意な変動がみられたため，500 ppm 群についても検査を実施した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6-1-6 に示した。

表 6-1-6 骨髓細胞形態検査結果

検査項目	検査時期 (週)	性別	投与量 (ppm)	
			500	1500
前赤芽球	4	雄	74	106
	13	雌	↑171	107
	26	雄	100	86
骨髓芽球	4	雄	100	108
	13	雌	100	78
	26	雄	↓50	92
好酸球	4	雄	↓76	97
	13	雌	95	85
	26	雄	104	108
単球	4	雄	125	↑225
	13	雌	83	↓67
	26	雄	80	87
細網細胞	4	雄	↓30	110
	13	雌	↓40	60
	26	雄	150	200

Dunnnett の多重比較法，↑↓： $p \leq 0.05$ ，⇕⇓： $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

1500 ppm 群の雄において，単球が投与後 4 週に統計学的有意に増加し，雌では投与後 13 週に有意に減少したが，単球はもともと絶対数の少ない細胞種であり，また，血液学的検査では単球に異常が認められなかったことから，1500 ppm 群でみられた有意な変動には生物学的意味はないものと考えられた。また，500 ppm 群の雄において，骨髓芽球が投与後 26 週ならびに好酸球および細網細胞が投与後 4 週に有意に減少，雌においては投与後 13 週に前赤芽球が有意に増加，細網細胞が有意に減少したが，用量との明らかな関連性が認められないことから，これらの変動は検体投与による影響ではないものと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時に採取した血液をヘパリン処理して得られる血漿を用いて，以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ，グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ，グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ， γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP)，クレアチニン，尿素窒素，総蛋白，アルブミン，グロブリン，アルブミン/グロブリン比，血糖，総コレステロール，トリグリセリド，総ビリルビン，カルシウム，無機リン，ナトリウム，カリウム，塩素

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6-1-7 に示した。

表6-1-7 血液生化学的検査結果

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	150	500	1500	50	150	500	1500
γ-GTP ^a	4	0	0	0	0	1	1	0	0
	13	100	100	100	100	100	100	100	100
	26	100	100	100	100	100	100	100	100
	52	133	100	100	100	100	♯50	100	100
クレアチニン	4	104	100	100	100	94	100	97	97
	13	97	103	100	97	100	97	92	92
	26	↑105	103	100	100	100	105	98	95
	52	100	106	103	100	103	106	100	97
尿素窒素	4	104	↑112	107	101	100	108	104	104
	13	↓92	♯91	♯89	↓91	99	96	98	96
	26	105	106	99	103	93	109	102	99
	52	99	103	103	104	98	107	99	96
総蛋白	4	100	103	101	101	99	102	101	102
	13	101	102	101	101	101	♯94	♯93	♯95
	26	99	99	98	99	97	98	100	97
	52	99	100	100	102	102	101	99	100
アルブミン	4	100	103	102	102	98	101	101	101
	13	100	102	101	↑102	101	♯93	♯93	♯95
	26	99	98	98	99	97	98	100	98
	52	99	99	100	101	102	101	99	101
グロブリン	4	99	102	100	100	101	104	103	103
	13	103	103	100	100	101	96	♯93	↓95
	26	99	99	98	99	96	97	100	97
	52	100	101	101	104	102	100	100	100
総コレステロール	4	102	102	102	100	96	100	98	96
	13	96	96	98	96	105	♯88	↓89	↓91
	26	90	93	93	93	95	92	96	93
	52	112	100	95	96	104	103	97	100
トリグリセリド	4	93	83	85	74	133	92	108	100
	13	98	95	100	81	83	↓72	↓67	72
	26	97	97	103	108	89	81	111	104
	52	100	99	95	90	81	117	87	79

Dunnett の多重比較法, ↑↓ : $p \leq 0.05$, ♯ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

a : γ-GTP の4週データは対照群値が0のため、実数を示した。

表6-1-7 血液生化学的検査結果(続き)

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		50	150	500	1500	50	150	500	1500
カルシウム	4	98	101	101	100	101	102	103	101
	13	102	101	100	↑102	99	↓93	↓91	↓94
	26	98	↓98	↓97	↓97	97	98	98	97
	52	100	99	100	100	101	101	100	99
無機リン	4	97	101	99	99	106	105	106	105
	13	100	96	95	104	↓85	92	↓85	92
	26	94	94	92	92	84	90	90	88
	52	100	96	96	102	103	100	100	90
ナトリウム	4	100	102	101	101	100	99	99	100
	13	100	101	101	101	99	↓97	↓96	↓97
	26	100	↓98	↓99	↓98	98	100	98	99
	52	100	100	100	100	100	100	100	99
カリウム	4	101	105	104	103	99	98	96	96
	13	99	98	↓94	97	98	97	96	98
	26	102	101	98	98	95	96	94	99
	52	100	98	98	97	101	100	98	96
塩素	4	100	102	102	101	100	99	98	99
	13	100	101	101	101	99	↓98	↓97	↓98
	26	100	↓98	↓99	↓99	99	101	↓98	100
	52	100	100	101	100	100	99	100	100

Dunnett の多重比較法, ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↓: $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

1500 ppm 群の雄において、投与後 13 週にアルブミンおよびカルシウムの統計学的有意な増加がみられた。この変動は、一過性の反応であるものの最高用量群における変化であることから検体投与の影響と考えられた。

その他、種々の項目に有意な変動が認められたが、用量との明らかな関連性が認められない、あるいは毒性学的意義の乏しい変化であることから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

臓器重量；投与 4, 13 および 26 週間投与終了後に衛星群の各計画殺動物、試験終了時には各群雌雄各 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、胸腺(投与 4 および 13 週後の計画殺動物のみ)、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6-1-8 に示した。

表6-1-8 臓器重量結果

項目		検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			50	150	500	1500	50	150	500	1500
肝臓	重量	4	99	102	101	↑107	101	101	102	104
		13	97	101	96	103	101	97	99	99
		26	101	101	102	104	101	97	103	102
		52	102	104	104	105	98	98	100	102
	対体重比	4	101	101	101	↑107	99	99	100	102
		13	98	100	100	↑105	99	98	97	100
		26	100	100	101	↑105	100	101	103	102
		52	100	100	102	105	99	99	100	104
腎臓	重量	4	98	100	101	103	103	103	103	104
		13	99	102	97	103	99	98	101	101
		26	101	99	103	100	102	98	102	103
		52	101	102	102	104	101	101	102	105
	対体重比	4	100	100	101	104	101	101	101	103
		13	100	100	100	↑105	95	98	98	102
		26	100	98	104	102	100	102	102	102
		52	102	98	100	104	102	103	105	↑108
脾臓	重量	4	98	101	98	99	105	101	104	102
		13	101	102	↓93	99	98	95	97	97
		26	99	99	102	97	98	98	100	102
		52	104	101	109	103	96	100	98	100
	対体重比	4	100	100	100	100	104	100	100	100
		13	100	100	95	100	96	96	96	100
		26	100	100	106	100	96	100	100	100
		52	106	100	106	106	95	105	100	100
副腎	重量	4	95	98	97	102	99	100	101	↑111
		13	97	↓92	97	100	98	97	104	109
		26	97	95	97	101	101	103	106	↑114
		52	136	107	102	108	105	100	107	↑115
	対体重比	4	100	100	100	106	97	97	100	↑109
		13	100	↓87	100	100	96	100	104	↑111
		26	100	100	100	108	100	108	104	↑112
		52	136	109	100	109	104	100	108	↑117

Dunnett の多重比較法, ↑↓: $p \leq 0.05$, ↑↓: $p \leq 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

表6-1-8 臓器重量 (続き)

項目		検査 時期 (週)	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			50	150	500	1500	50	150	500	1500
精巢	重量	4	97	98	98	101	/			
		13	102	104	101	103				
		26	92	94	94	89				
		52	103	100	103	104				
	対体重比	4	99	98	99	101				
		13	103	101	105	104				
		26	↓91	94	94	91				
		52	103	97	101	104				
精巢 上部	重量	4	95	97	97	97				
		13	101	102	98	101				
		26	96	94	94	↓89				
		52	104	99	101	101				
	対体重比	4	100	100	100	100				
		13	103	100	100	103				
		26	96	93	96	93				
		52	100	96	100	100				

Dunnett の多重比較法, $\uparrow\downarrow$: $p \leq 0.05$, $\uparrow\downarrow$: $p \leq 0.01$
 表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

1500 ppm 群において、雄の肝臓重量が投与 4 週後に統計学的有意に増加し、対体重比が投与 4, 13 および 26 週後に有意に増加した。腎臓の対体重比が投与 13 週後の雄、投与 52 週後の雌で有意に増加した。雌の副腎の重量および対体重比が全ての検査時期を通して増加あるいは有意に増加した。

また、1500 ppm 群の雄において、精巢上部重量が投与 26 週後に有意に減少したが、精巢および精巢上部に病理組織学的変化が認められなかったことから偶発的变化であると考えられた。さらに、脾臓重量の有意な減少が投与 13 週後の 500 ppm 群の雄、副腎の重量および対体重比の有意な減少が投与 13 週後の 150 ppm 群の雄、精巢重量の有意な減少が投与 26 週後の 50 ppm 群の雄でみられたが、明らかな用量との関連性が認められないことから検体投与による影響ではないものと考えられた。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺、投与 4, 13 および 26 週時の各計画殺動物および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連すると考えられる肉眼的異常所見は、いずれの投与群の雌雄においてもみられなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した衛星群および主群の動物のうち、対照群と 1500 ppm 群を対象として、以下に示した臓器・組織について病理標本を作製し、検鏡した。なお、下線を記した臓器・組織については、50、150 および 500 ppm 群についても実施した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髄、リンパ節（頸部および腸間膜）、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膈、眼球、ハーダ腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変の発現頻度を表 6-1-9 に示した。

1500 ppm 群において、雄では副腎のび慢性皮質細胞空胞化、雌ではび慢性皮質細胞肥大の発生頻度が全ての検査時期を通して統計学的有意に増加した。肝臓のび慢性肝細胞肥大が投与 4 週後の雄、卵巣の間質細胞空胞化が投与後 13、26 および 52 週の雌にそれぞれみられた。これら所見の発生頻度に統計学的有意な差は認められなかったが、28 日間試験（予備試験）および 90 日間試験（資料 5-1）で同様の所見がみられていることから、検体投与の影響であると考えられた。

また、副腎のび慢性皮質細胞肥大が投与後 52 週の雄にみられたが、1 例のみの所見であり、他の雄にはみられなかったため、検体投与の影響ではないものと考えられた。

500 ppm 以下の投与群においては、検体投与に関連した所見はみられなかった。なお、試験途中の死亡動物に上記所見はみられなかった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変の発生頻度を表 6-1-10 に示した。

腫瘍の発生頻度に対照群と検体投与群との間に差は認められなかった。投与期間中（投与 40 週）に死亡した 1500 ppm 群の雄 1 例に悪性胸腺腫が認められた。

以上の結果から、本剤のラットを用いた 52 週間飼料混入投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、1500 ppm の雄において、尿量の増加が投与後 4 週、血小板数の減少が投与後 4 および 26 週、フィブリノーゲン濃度の減少が投与後 13 週、アルブミンおよびカルシウムの増加が投与後 13 週、肝臓重量の増加が投与後 4、13 および 26 週、腎臓重量の増加が投与後 13 週、雌では血小板数の減少が投与後 13 週、副腎重量の増加が全ての検査時期に、および腎臓重量の増加が投与後 52 週にみられた。病理組織学的検査で、雄では肝臓のび慢性肝細胞肥大が投与後 4 週、および副腎のび慢性皮質細胞空胞化が全ての検査時期を通してみられた。雌では卵巣の間質細胞空胞化が投与後 13、26 および 52 週、および副腎のび慢性皮質細胞肥大が全ての検査時期を通してみられた。500 ppm 以下においては、雌雄ともに検体投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも 500 ppm（雄：18.8 mg/kg 体重/日、雌：23.3 mg/kg 体重/日）であると考えられる。

表6-1-9 非腫瘍性病変

検査 時期	性別		雄					雌				
	投与群 (ppm)		0	50	150	500	1500	0	50	150	500	1500
4週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	肝臓	び慢性肝細胞肥大	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	副腎	び慢性皮質細胞空胞化	0	0	0	0	9**	0	0	0	0	0
		び慢性皮質細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10**
	卵巣	間質細胞空胞化						0	0	0	0	0
13週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	び慢性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	び慢性皮質細胞空胞化	0	0	0	0	10**	0	0	0	0	0
		び慢性皮質細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10**
	卵巣	間質細胞空胞化						0	0	0	0	1
26週	臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	び慢性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	び慢性皮質細胞空胞化	0	0	0	0	6**	0	0	0	0	0
		び慢性皮質細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10**
	卵巣	間質細胞空胞化						0	0	0	0	3
52週	臓器	所見/検査動物数	20	20	20	20	19	20	20	20	20	20
	肝臓	び慢性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	び慢性皮質細胞空胞化	0	0	0	0	8**	0	0	0	0	0
		び慢性皮質細胞肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	20**
	卵巣	間質細胞空胞化						0	0	0	0	4
死亡動物	臓器	所見/検査動物数	0	0	0	0	1					
	肝臓	び慢性肝細胞肥大	-	-	-	-	0					
	副腎	び慢性皮質細胞空胞化	-	-	-	-	0					
		び慢性皮質細胞肥大	-	-	-	-	0					

Fisherの直接確率計算法, **: p ≤ 0.01

表6-1-10 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄					雌					
			投与群 (ppm)					投与群 (ppm)					
			0	50	150	500	1500	0	50	150	500	1500	
26週	副腎	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		褐色細胞種 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
死亡	胸腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		悪性胸腺腫 (M)	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
最終屠殺	皮膚	所見\検査動物数	20	1	0	1	19	20	1	1	1	1	20
		線維肉腫 (M)	0	0	-	0	1	0	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	0	1	-	0	0	0	0	0	0	1	0
		線維腺腫 (B)	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	20	0	0	0	19	20	0	0	0	0	20
		腺腫 (B)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0
	下垂体	所見\検査動物数	20	1	0	0	19	20	3	5	4	4	20
		前葉腺腫 (B)	0	1	-	-	0	1	0	1	2	1	1
	肝臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	19	20	20	20	20	20	20
		胆管癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査動物数	20	0	0	0	19	20	0	0	0	0	20
		濾胞細胞腺癌 (M)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	-	0
	副腎	所見\検査動物数	20	20	20	20	19	20	20	20	20	20	20
		褐色細胞種 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	大脳	所見\検査動物数	20	0	0	0	19	20	0	0	0	0	20
		悪性膠芽腫 (M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	-	0
	子宮角	所見\検査動物数						20	1	0	1	20	
		内膜間質性ポリープ (B)						1	1	-	1	2	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表6-1-10 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与群 (ppm)					投与群 (ppm)				
			0	50	150	500	1500	0	50	150	500	1500
全動物	皮膚	所見\検査動物数	20	1	0	1	20	20	1	1	1	20
		線維肉腫 (M)	0	0	-	0	1	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	0	1	-	0	0	0	0	0	1	0
		線維腺腫 (B)	0	0	-	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		胆管癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腺	所見\検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		悪性胸腺腫 (M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	肺	所見\検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		腺腫 (B)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	下垂体	所見\検査動物数	20	1	0	0	20	20	3	5	4	20
		前葉腺腫 (B)	0	1	-	-	0	1	0	1	2	1
	甲状腺	所見\検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		濾胞細胞腺癌 (M)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	副腎	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
		褐色細胞種 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	大脳	所見\検査動物数	20	0	0	0	20	20	0	0	0	20
		悪性膠芽腫 (M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	子宮角	所見\検査動物数						20	1	0	1	20
		内膜間質性ポリープ (B)						1	1	-	1	2
合計	検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	腫瘍数	良性	0	2	1	0	1	2	1	2	3	3
		悪性	1	1	0	0	3	1	0	0	1	0
	腫瘍総数		1	3	1	0	4	3	1	2	4	3
	担腫瘍動物数	良性	0	2	1	0	1	2	1	1	3	2
		悪性	1	1	0	0	3	1	0	0	1	0
担腫瘍動物数		1	3	1	0	4	3	1	1	4	2	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

6. 2 ラットを用いた2年間の混餌投与による発がん性試験

(資料6-2)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検体の純度：

試験動物： Fischer系SPFラット (F344/DuCrj) , 1群雌雄各50匹, 投与開始時5~6週齢
体重：雄104~123 g, 雌90~109 g

投与期間： 104週間

(雄：2001年11月19日~2003年11月18日,

雌：2001年11月27日~2003年11月27日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して, 0, 150, 500 および 1500 ppm の濃度で飼料に混入し, 104週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は2週間に1回調製した。

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毎日観察した。

全ての投与群において, 試験終了時の死亡率に統計学的有意な差は認められなかった。

検体投与に起因する一般状態の異常はみられなかった。

試験終了時の死亡率を表6-2-1に示した。

表6-2-1 死亡状況

投与量 (ppm)		0	150	500	1500
死亡率	雄	8/50 (16%)	10/50 (20%)	8/50 (16%)	9/50 (18%)
	雌	7/50 (14%)	8/50 (16%)	9/50 (18%)	5/50 (10%)

体重変化；投与開始時, 投与13週までは週1回, 投与16週以降は4週に1回, さらに剖検前に全ての生存動物の体重を測定した。

投与開始から終了時までの体重変化を図6-2-1に示した。

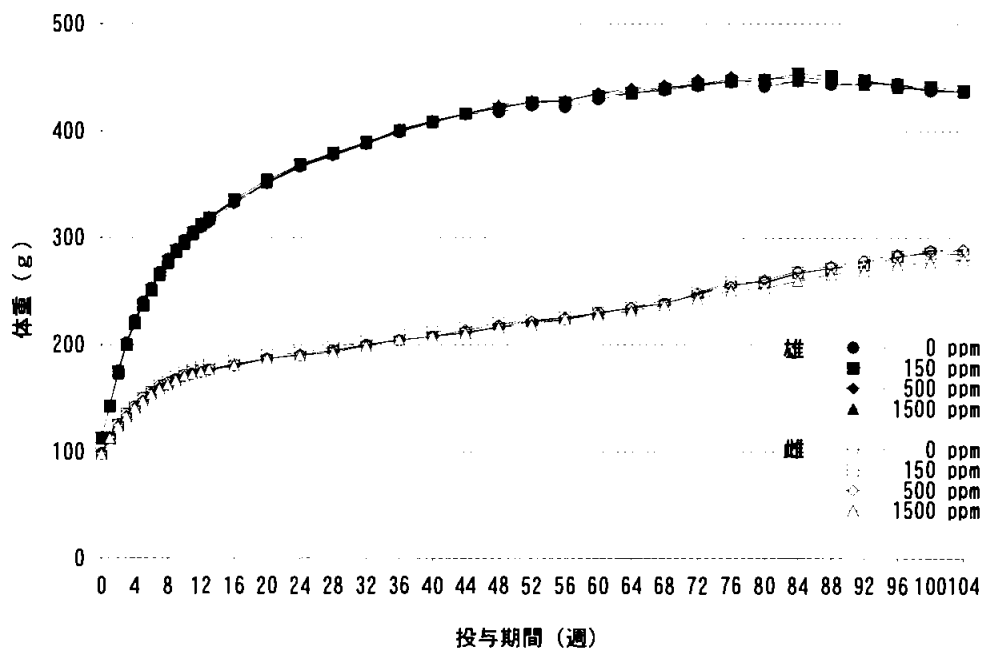


図6-2-1 体重推移

1500 ppm 群の雌では、投与2週時に統計学的有意な体重増加の抑制がみられたが、投与2週時以降において有意な変化が認められなかったことから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に摂餌量を投与13週までは週1回、投与16週以降は4週に1回測定した。

検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表6-2-2に示した。

表6-2-2 平均検体摂取量

性別	雄			雌		
	150	500	1500	150	500	1500
投与量 (ppm)	150	500	1500	150	500	1500
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	4.92	16.5	49.5	6.14	20.3	61.9

血液学的検査；104週間投与終了後の全生存動物（一夜絶食）を対象として、エーテル麻酔した後、後大静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球数、白血球のディファレンシャルカウント（リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表6-2-3に示した。

表6-2-3 血液学的検査結果

性別	雄			雌		
	150	500	1500	150	500	1500
投与量 (ppm)	150	500	1500	150	500	1500
リンパ球	↓82	124	↓79	102	80	78
好酸球	92	92	↓83	88	88	88

Dunnettの多重比較法，↑↓：p≤0.05，⇕⇓：p≤0.01
表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示した。

150 および 1500 ppm 群の雄において、リンパ球の統計学的有意な減少がみられたが、用量との明確な関連性が認められないこと、後述の病理組織学的検査において胸腺および脾臓に関連した所見がみられないことから、検体投与の影響ではないものと考えられた。また、1500 ppm 群の雄では、好酸球の有意な減少がみられたが、好酸球は絶対数の少ない細胞種であり、その減少には毒性学的意義が低いものと考えられることから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

臓器重量；104 週間投与終了後に各群雌雄各 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6-2-4 に示した。

表 6-2-4 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		150	500	1500	150	500	1500
下垂体	重量	99	276	246	211	82	95
	対体重比	97	↑294	238	233	88	100
脾臓	重量	96	91	98	67	↓35	↓35
	対体重比	96	92	96	69	37	↓37
副腎	重量	79	*93 ^a	88	101	101	109
	対体重比	76	*94 ^a	88	109	109	118

Dunnett の多重比較法, ↑↓* : $p \leq 0.05$, ↑↓** : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

^a 申請者注を参照

500 ppm 投与群の雄において、副腎の重量および対体重比が対照群よりも減少したにもかかわらず、統計学的有意に増加した。これは、対照群の 10 例中 1 例 (個体番号: 10) に発生した副腎腫瘍 (副腎重量: 222.6 mg) に起因するものであった。副腎重量の分布は分散分析の結果、不等分散であり、対照群との比較は順位変換した値をノンパラメトリック Dunnett 多重比較検定で解析した。その結果を参考表 1 に示した。

参考表 1 全例の副腎絶対重量を対象としたノンパラメトリック検定結果

投与量 (ppm)	例数	平均	標準偏差	スコア平均	中央値	統計量	p 値	検定結果
0	10	72.8000	54.1583	14.65	57.9000	---	---	---
150	10	57.1900	3.6825	14.85	57.3000	0.0383	1.0000	n. s.
500	10	67.3800	9.6523	27.30	66.7500	2.4199	0.0416	*
1500	10	64.4200	9.0219	25.20	62.9500	2.0182	0.1104	n. s.

検定結果・・・ n. s. : 有意差なし *: p < 0.05

参考表 1 全例の副腎相対重量 (対体重比) を対象としたノンパラメトリック検定結果

投与量 (ppm)	例数	平均	標準偏差	スコア平均	中央値	統計量	p 値	検定結果
0	10	0.0168	0.0128	14.80	0.0130	---	---	---
150	10	0.0132	0.0009	15.00	0.0130	-0.1360	0.9982	n. s.
500	10	0.0162	0.0029	28.10	0.0155	2.4672	0.0367	*
1500	10	0.0148	0.0019	24.10	0.0150	1.7095	0.2093	n. s.

検定結果・・・ n. s. : 有意差なし *: p < 0.05

500 ppm 投与群の副腎重量の順位変化に基づくスコア平均値および中央値が最も高く、対照群に比べその差は統計学的有意であった。従って、500 ppm 投与群の副腎重量が対照群に比べ有意に増加したと考えられた。

また、副腎は本検体の標的臓器であることから、副腎腫瘍がみられた対照群の1例ならびに500ppm 投与群における2例を除いて、同様に検定を実施した。3例の腫瘍性病変を有する個体を除いた場合も上記と同様に副腎重量の分布は不等分散であり、対照群との比較は順位変換した値をノンパラメトリック Dunnett 多重比較検定で解析した。その結果を参考表2に示した。

参考表 2 腫瘍性病変を有する個体を除外した副腎絶対重量のノンパラメトリック検定結果 :

投与量 (ppm)	例数	平均	標準偏差	スコア平均	中央値	統計量	p 値	検定結果
0	9	55.7444	5.2185	11.56	57.6000	---	---	---
150	10	57.1900	3.6825	14.45	57.3000	0.5820	0.8877	n. s.
500	8	66.9875	9.3330	26.44	66.7500	2.8298	0.0130	*
1500	10	64.4200	9.0219	24.30	62.9500	2.5628	0.0282	*

検定結果・・・ n. s. : 有意差なし *: p < 0.05

参考表 2 腫瘍性病変を有する個体を除外した副腎相対重量 (対体重比) のノンパラメトリック検定結果 :

投与量 (ppm)	例数	平均	標準偏差	スコア平均	中央値	統計量	p 値	検定結果
0	9	0.0128	0.0016	11.78	0.0130	---	---	---
150	10	0.0132	0.0009	14.90	0.0130	0.4315	0.9491	n. s.
500	8	0.0158	0.0027	26.50	0.0155	2.6631	0.0212	*
1500	10	0.0148	0.0019	23.60	0.0150	2.2861	0.0584	n. s.

検定結果・・・ n. s. : 有意差なし *: p < 0.05

3例の腫瘍性病変を有する個体を除いた場合の検定結果を以下に示した。

用量 (ppm)	検索 例数	絶対重量 (mg)	相対重量 (比体重値)
0	9	55.7±5.2 (100)	0.013±0.002 (100)
150	10	57.2±3.7 (103)	0.013±0.001 (100)
500	8	67.0±9.3* (120)	0.016±0.003* (123)
1500	10	64.4±9.0* (116)	0.015±0.002 (115)

*:p<0.05 (ノンパラメトリック Dunnett 検定)

括弧内の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

500 ppm 投与群以上の雄で副腎重量および対体重比が、1500 ppm 投与群の雄で副腎重量の統計学的有意差が認められた。1500 ppm 投与群の雄における副腎重量の有意な増加は、後述する副腎の病理組織学的検査において重量増加に関連した所見（副腎のび慢性皮質細胞肥大）がみられていることから、検体投与の影響と考えられた。しかしながら、病理組織学的所見を欠く 500 ppm 投与群においても副腎重量の増加がみられること、1年間慢性毒性試験（資料6-1）では、1500 ppm 投与群の雌においてのみ副腎重量の増加がみられていることから、1500 ppm 投与群の雄の副腎重量の増加は、明らかな検体投与の影響とは考えられなかった。

500 ppm 投与群の雄の副腎においても有意な重量増加がみられたが、関連した病理組織所見がなかったことおよび用量相関性を伴っていないこと、明らかな検体投与の影響とは考えられなかった¹⁾。

1500 および 500 ppm 投与群の雌において、脾臓の重量もしくは対体重比に統計学的有意な減少がみられたが、これは対照群の 10 例中 1 例（個体番号：203）に発生した単核細胞性白血病に起因するものであった。

500 ppm 投与群の雄で下垂体の対体重比に有意な増加、1500 ppm 投与群の雄および 150 ppm 投与群の雌で下垂体の重量および対体重比に増加傾向がみられた。これらの統計学的有意な増加および増加傾向は、1500 ppm 投与群の雄の 10 例中 2 例（個体番号：158 および 159）、500 ppm 投与群の雄の 10 例中 1 例（個体番号：109）、150 ppm 投与群の雌の 10 例中 1 例（個体番号：258）にみられた下垂体腫瘍（前葉腺腫）に起因するものであった。なお、後述の病理組織学的検査において、前葉腺腫の発生頻度に検体投与の影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺動物および 104 週投与終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を表 6-2-5 に示した。

表6-2-5 肉眼的病理検査所見

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500
死亡・切迫殺	リンパ節	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		腫大	0	2	3	5*	0	0	1	1
	精巣	所見\検査動物数	8	10	7	9				
		腫瘤	0	5*	4*	6**				
	精巣上体	所見\検査動物数	8	10	7	9				
		萎縮	0	5*	4*	2				
最終屠殺	肝臓	所見\検査動物数	42	40	42	41	43	42	41	45
		肝横隔膜結節	3	3	5	2	5	12*	8	9
	精巣	所見\検査動物数	42	40	42	41				
		萎縮	20	20	25	9*				
	精巣上体	所見\検査動物数	42	40	42	41				
		萎縮	36	35	40	41*				
	下垂体	所見\検査動物数	42	40	42	41	43	42	41	45
		腫瘤	2	3	5	5	18	9*	12	13
	眼球	所見\検査動物数	42	40	42	41	43	42	41	45
		混濁	0	4	3	5*	1	3	2	2
全動物	リンパ節	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腫大	1	5	5	7*	2	3	2	3
	精巣上体	所見\検査動物数	50	50	49	50				
		萎縮	36	40	44*	43				
	子宮	所見\検査動物数					50	50	50	50
		腫瘤					2	10*	5	7
	下垂体	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		点・斑	4	9	2	3	7	13	15*	11
腫瘤		3	5	5	5	21	12*	13	16	

Fisher の直接確率計算法, *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$

150 ppm 以上の投与群の雄の死亡・切迫殺動物において、精巣の腫瘤の発生頻度に統計学的有意な増加がみられた。後述の病理組織学的検査において、この精巣腫瘤に対応する所見は精巣の間細胞腫であり、その発生頻度に検体投与の影響が認められなかったことから、精巣腫瘤の発生頻度の有意な増加は偶発的なものと考えられた。1500 ppm 投与群の雄の最終屠殺動物において、精巣上体の萎縮および眼球の混濁、および全動物においてリンパ節の腫大の発生頻度に有意な増加がみられたが、これらの所見に対応する病理組織学的所見がみられなかったため、偶発的なものと考えられた。

その他の有意差のみられた肉眼的病理所見は、用量との明らかな関連性が認められない、もしくは発生頻度の減少であることから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

病理組織学的検査；死亡・切迫殺動物および試験終了時の対照群と 1500 ppm 群の動物は、以下に示した全ての組織について、また、150 および 500 ppm 群では、下線で記した組織について病理標本作製し、病組織学的検査を実施した。

脳, 脊髄, 坐骨神経, 下垂体, 胸腺, 甲状腺, 上皮小体, 副腎, 脾臓, 骨および骨髓, リンパ節 (頸部および腸間膜), 心臓, 大動脈, 唾液腺, 食道, 胃, 肝臓, 膵臓, 十二指腸, 空腸, 回腸, 盲腸, 結腸, 直腸, 鼻腔, 咽頭, 喉頭, 気管, 肺, 腎臓, 膀胱, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 精囊, 凝固腺, 卵巣, 子宮 (子宮角), 膈, 眼球, ハーダー腺, 下腿三頭筋, 膝関節, 皮膚, 乳腺, 肉眼的異常部位

統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変の発生頻度を表6-2-6に示した。

1500 ppm 群の雌雄の最終屠殺動物および全動物において, 副腎のび慢性皮質細胞肥大の発生頻度に統計学的有意な増加がみられた。また, 1500 ppm 群の雌の最終屠殺動物および全動物において, 子宮角の腺腔拡張の発生頻度に統計学的有意な増加がみられた。その他の有意差の認められた全ての非腫瘍性病変は, 明らかな用量との関連性が認められない, もしくは発生頻度の減少であることから検体投与による影響ではないものと考えられた。

腫瘍性病変の発生頻度を表6-2-7に示した。また, 比較的多くみられた腫瘍性病変を以下に示した。

- 造血器系: 単核細胞性白血病 (雌雄)
- 皮膚: 線維腫 (雄)
- 乳腺: 線維腺腫 (雌)
- 精巣: 間細胞腫 (雄)
- 子宮: 内膜間質ポリープ (雌)
- 下垂体: 前葉腺腫 (雌雄)
- 甲状腺: C-細胞腺腫 (雌雄), C-細胞腺癌 (雌雄)

検体投与に関連すると考えられる腫瘍性病変はみられなかった。

各群の良性および悪性腫瘍発生数, 腫瘍発生総数, 腫瘍発生動物数は以下の通りであり, 腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はないものと考えられた。

性別	雄				雌				
	0	150	500	1500	0	150	500	1500	
投与量 (ppm)									
検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
腫瘍発生数	良性	80	83	77	83	52	46	45	59
	悪性	20	19	14	15	14	18	11	11
腫瘍発生総数	100	102	91	98	66	64	56	70	
腫瘍発生動物数	49	50	47	50	41	40	33	41	

以上の結果から、本剤のラットを用いた 104 週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、1500 ppm 群の雌雄において、副腎のび漫性皮質細胞肥大の発生頻度に統計学的有意な増加がみられた。また、1500 ppm 群の雌において、子宮角の腺腔拡張の発生頻度に有意な増加がみられた。なお、500 ppm 以下の群においては、雌雄ともに検体投与の影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄とも 500 ppm (雄：16.5 mg/kg 体重/日、雌：20.3 mg/kg 体重/日) であると考えられる。また、本剤の催腫瘍性はないものと考えられた。

表6-2-6 非腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	150	500	1500	0	150	500	1500
切迫・死亡・殺	甲状腺	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		C細胞過形成	5	1*	3	2	2	2	1	2
最終屠殺	肝臓	所見\検査動物数	42	40	42	41	43	42	41	45
		肝横隔膜結節	3	3	5	2	5	12*	8	9
	精巣	所見\検査動物数	42	39	41	41				
		精細管萎縮	20	10	17	7**				
		間細胞過形成	18	9	13	7**				
	子宮角	所見\検査動物数					43	42	41	45
		腺腔拡張					6	7	9	14*
	副腎	所見\検査動物数	42	40	42	41	43	42	41	45
		び漫性皮質細胞肥大	4	2	4	16**	3	3	1	22**
	全動物	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50
小肉芽腫			3	3	3	3	20	19	10*	17
精巣		所見\検査動物数	50	49	48	50				
		精細管萎縮	23	13	20	10**				
		間細胞過形成	22	12	16	10**				
子宮角		所見\検査動物数					50	50	50	50
		腺腔拡張					6	7	12	14*
副腎		所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		び漫性皮質細胞肥大	4	2	4	16**	3	3	1	23**

Fisherの直接確率計算法, *: p ≤ 0.05, **: p ≤ 0.01

表6-2-7 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500
死亡・ 切迫殺	造血器系	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		単核細胞性白血病 (M)	3	5	2	3	1	2	4	1
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		シュワン細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	2	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	1	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳腺	所見\検査動物数	6	10	8	9	7	8	9
	線維腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	1	1	
	脾臓	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	鼻腔	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	口腔	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	-	-	1	-	-	-	-	-
	腺胃	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	1	0
		島細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	所見\検査動物数	8	10	7	9				
間細胞腫 (B)		2	5	4	6					
包皮腺	所見\検査動物数	1	1	1	0					
	癌 (M)	1	1	1	-					
子宮角	所見\検査動物数					7	8	9	5	
	内膜間質ポリープ (B)					2	2	2	0	
子宮頸部	所見\検査動物数					7	8	9	5	
	内膜間質ポリープ (B)					0	0	1	0	
	腺癌 (M)					0	0	0	1	
	シュワン細胞腫 (M)					0	2	0	0	
膣	所見\検査動物数					7	8	9	5	
	ポリープ (B)					1	1	1	0	
陰核腺	所見\検査動物数					0	0	1	0	
	癌 (M)					-	-	1	-	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表6-2-7 腫瘍性病変(続き)

検査 時期	臓器	性別	雄				雌			
			投与量 (ppm)				投与量 (ppm)			
			0	150	500	1500	0	150	500	1500
死 亡・ 切 迫 殺	下垂体	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		前葉腺腫 (B)	1	2	0	1	2	3	2	3
	甲状腺	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		C-細胞腺腫 (B)	1	2	0	0	0	0	0	0
		C-細胞腺癌 (M)	0	1	0	1	1	0	0	1
		濾胞細胞腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		褐色細胞腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	大脳	所見\検査動物数	8	10	8	9	7	8	9	5
		膠芽腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	ジンバル 腺	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
		癌 (M)	-	-	1	-	-	-	-	-
	腹腔	所見\検査動物数	0	0	0	1	1	0	1	0
		悪性中皮腫 (M)	-	-	-	1	0	-	0	-
		シュワン細胞腫 (M)	-	-	-	0	1	-	0	-

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表6-2-7 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌			
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500
最終屠殺	造血器系	所見\検査動物数	42	40	42	41	43	42	41	45
		単核細胞性白血病 (M)	1	1	2	1	1	1	1	1
	皮膚	所見\検査動物数	42	18	14	41	43	9	13	45
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	1
		角化棘細胞腫 (B)	3	3	1	1	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	1
		線維腫 (B)	6	12	9	8	0	0	1	0
		脂肪腫 (B)	0	3	2	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		乳腺	所見\検査動物数	42	1	0	41	43	12	16
	線維腺腫 (B)		1	1	-	1	8	4	7	10
	腺腫 (B)		0	0	-	0	2	0	0	0
	腺癌 (M)		0	0	-	0	0	1	0	1
	脾臓	所見\検査動物数	42	3	8	41	43	0	0	45
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	-	-	0
	肺	所見\検査動物数	42	3	3	41	43	1	0	45
		腺腫 (B)	3	1	2	0	1	0	-	3
		腺癌 (M)	0	1	0	1	1	0	-	0
	心臓	所見\検査動物数	42	1	0	41	43	0	0	45
		シュワン細胞腫 (B)	1	0	-	1	1	-	-	0
		Atriocaval Mesothelioma (M)	1	0	-	0	0	-	-	0
	口腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	0	0	0
		乳頭腫 (B)	-	-	-	-	1	-	-	-
	肝臓	所見\検査動物数	42	40	42	41	43	42	41	45
		肝細胞腺腫 (B)	0	1	0	1	0	0	1	0
	膵臓	所見\検査動物数	42	0	0	41	43	0	0	45
島細胞癌 (M)		0	-	-	1	1	-	-	0	
腎臓	所見\検査動物数	42	40	42	41	43	42	41	45	
	腎間葉性腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
膀胱	所見\検査動物数	42	0	0	41	43	0	0	45	
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	-	-	1	0	-	-	0	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表6-2-7 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	150	500	1500	0	150	500	1500
最終屠殺	精巣	所見\検査動物数	42	39	41	41				
		間細胞腫 (B)	41	37	39	40				
	包皮線	所見\検査動物数	3	1	2	2				
		腺腫 (B)	1	1	2	2				
		癌 (M)	2	0	0	0				
	卵巣	所見\検査動物数					43	42	41	45
		セルトリ細胞腫 (B)					0	0	1	0
	子宮角	所見\検査動物数					43	42	41	45
		腺腫 (B)					0	1	0	1
		内膜間質ポリープ (B)					10	17	10	14
		腺癌 (M)					2	3	0	0
		平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数					43	0	1	45
		平滑筋腫 (B)					1	-	0	0
		内膜間質ポリープ (B)					2	-	0	3
		顆粒細胞腫 (B)					1	-	0	0
		シュワン細胞腫 (M)					0	-	1	0
	陰核腺	所見\検査動物数					1	1	0	2
		乳頭腫 (B)					0	0	-	1
		腺腫 (B)					0	1	-	1
		癌 (M)					1	0	-	0
	下垂体	所見\検査動物数	42	13	9	41	43	25	29	45
		前葉腺腫 (B)	3	4	6	5	16	12	12	16
	甲状腺	所見\検査動物数	42	13	7	41	43	10	4	45
		C-細胞腺腫 (B)	8	6	4	11	2	3	1	3
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		C-細胞腺癌 (M)	6	6	2	3	2	6	2	3
	副腎	所見\検査動物数	42	40	42	41	43	42	41	45
		褐色細胞腫 (B)	4	3	5	0	0	0	1	0
		複合型褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
皮質腺腫 (B)		0	0	0	0	0	0	2	1	
大脳	所見\検査動物数	42	0	0	41	43	0	0	45	
	膠芽腫 (M)	1	-	-	0	1	-	-	0	
ジンバル腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	
	癌 (M)	-	-	-	-	-	1	-	-	
腹腔	所見\検査動物数	1	0	3	1	0	0	0	0	
	悪性中皮腫 (M)	0	-	3	1	-	-	-	-	
	組織球性肉腫 (M)	1	-	0	0	-	-	-	-	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表6-2-7 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄				雌			
			0	150	500	1500	0	150	500	1500
全動物	造血器系	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		単核細胞性白血病 (M)	4	6	4	4	2	3	5	2
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	皮膚	所見\検査動物数	50	28	22	50	50	17	22	50
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	1	0	1
		角化棘細胞腫 (B)	3	3	2	1	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	1
		線維腫 (B)	6	12	9	10	0	0	1	0
		脂肪腫 (B)	0	3	2	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	1	0	1	1	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1
		扁平上皮癌 (M)	2	0	0	1	0	0	0	0
		骨肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
		乳腺	所見\検査動物数	48	11	8	50	50	20	25
	線維腺腫 (B)		2	1	0	1	9	4	8	11
	腺腫 (B)		0	0	0	0	2	0	0	0
	腺癌 (M)		0	0	0	0	0	1	0	1
	脾臓	所見\検査動物数	50	13	16	50	50	8	9	50
		血管肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	鼻腔	所見\検査動物数	50	10	8	50	50	8	9	50
		扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	50	13	11	50	50	9	9	50
		腺腫 (B)	3	1	2	0	1	0	1	3
		扁平上皮癌 (M)	0	1	1	1	1	0	0	0
	心臓	所見\検査動物数	50	11	8	50	50	8	9	50
		シュワン細胞腫 (B)	1	0	0	1	1	0	0	0
		Atriocaval Mesothelioma (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	口腔	所見\検査動物数	0	0	1	0	1	0	0	0
		乳頭腫 (B)	-	-	0	-	1	-	-	-
		扁平上皮癌 (M)	-	-	1	-	0	-	-	-
	腺胃	所見\検査動物数	50	10	8	50	50	8	9	50
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		肝細胞腺腫 (B)	0	2	0	1	0	0	1	0
	膵臓	所見\検査動物数	50	10	8	50	50	8	9	50
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	2	0	0	1	0
		島細胞癌 (M)	0	0	0	1	1	0	0	1
腎臓	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	
	腎間葉性腫瘍 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
膀胱	所見\検査動物数	50	10	7	50	50	8	9	50	
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表6-2-7 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄				雌							
			投与量 (ppm)	0	150	500	1500	0	150	500	1500			
全動物	精巣	所見\検査動物数	50	49	48	50								
		間細胞腫 (B)	43	42	43	46								
	包皮線	所見\検査動物数	4	2	3	2								
		腺腫 (B)	1	1	2	2								
		癌 (M)	3	1	1	0								
	卵巢	所見\検査動物数									50	50	50	50
		セルトリ細胞腫 (B)									0	0	1	0
	子宮角	所見\検査動物数									50	50	50	50
		腺腫 (B)									0	1	0	1
		内膜間質ポリープ (B)									12	19	12	14
		腺癌 (M)									2	3	0	0
		平滑筋肉腫 (M)									0	1	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数									50	8	10	50
		平滑筋腫 (B)									1	0	0	0
		内膜間質ポリープ (B)									2	0	1	3
		顆粒細胞腫 (B)									1	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)									0	2	1	0
		腺癌 (M)									0	0	0	1
	膺	所見\検査動物数									50	8	9	50
		ポリープ									1	1	1	0
	陰核腺	所見\検査動物数									1	1	1	2
		乳頭腫 (B)									0	0	0	1
		腺腫 (B)									0	1	0	1
		癌 (M)									1	0	1	0
下垂体	所見\検査動物数	50					23	17	50	50	33	38	50	
	前葉腺腫 (B)	4					6	6	6	18	15	14	19	
甲状腺	所見\検査動物数	50					23	15	50	50	18	13	50	
	C-細胞腺腫 (B)	9					8	4	11	2	3	1	3	
	濾胞細胞腺腫 (B)	0					0	0	0	0	1	0	0	
	C-細胞腺癌 (M)	6	7	2	4	3	6	2	4					
	濾胞細胞腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0					
副腎	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50					
	褐色細胞腫 (B)	4	4	6	0	0	0	1	0					
	複合型褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0					
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	1					
大脳	所見\検査動物数	50	10	8	50	50	8	9	50					
	膠芽腫 (M)	1	0	0	1	1	0	0	0					
ジンバル腺	所見\検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	0					
	癌 (M)	-	-	1	-	-	1	-	-					
腹腔	所見\検査動物数	1	0	3	2	1	1	1	0					
	悪性中皮腫 (M)	0	-	3	2	0	0	0	-					
	組織球性肉腫 (M)	1	-	0	0	0	0	0	-					
	シュワン細胞腫 (M)	0	-	0	0	1	0	0	-					

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

6. 3 マウスを用いた混餌投与による発がん性試験

(資料 6 - 3)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：

試験動物： ICR 系 SPF マウス (Crj:CD-1) , 1 群雌雄各 52 匹, 投与開始時 5 週齢
体重：雄 27.2~32.5 g, 雌 22.7~27.8 g

投与期間： 78 週間

(雄：2002 年 4 月 18 日~2003 年 10 月 19 日,

雌：2002 年 4 月 26 日~2003 年 10 月 27 日)

投与方法： 検体を少量の基本飼料中にて予備混合して, 0, 150, 500, 1500 および 5000 ppm の濃度で飼料に混入し, 78 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

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毎日観察した。

500 ppm 群の雌において, 投与 68 週時の死亡率に統計学的有意な増加がみられたが, 1500 ppm 以上の群に有意な増加はみられず, また, 一時的であることから偶発的なものと考えられた。検体投与に起因する一般状態の異常は認められなかった。

試験期間中の死亡状況を図 6 - 3 - 1 に示した。

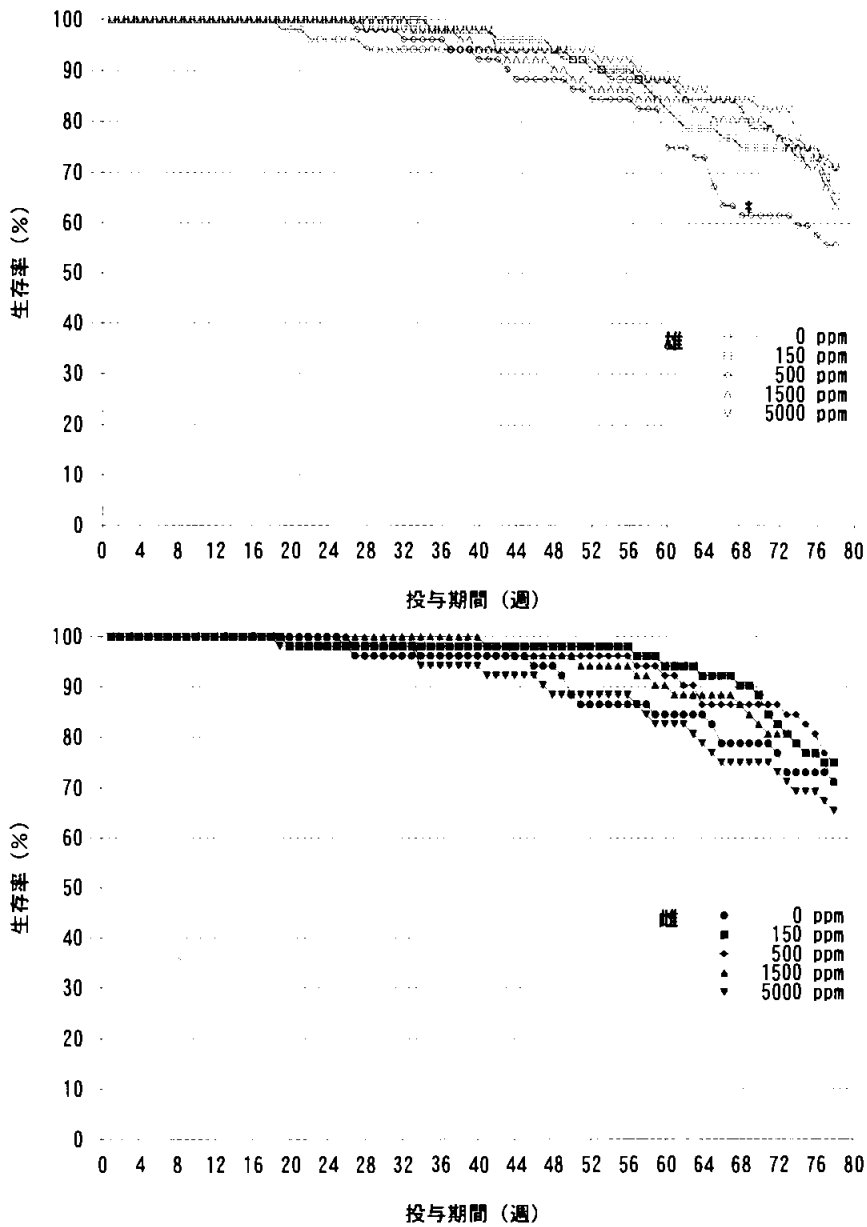


図6-3-1 死亡状況

試験終了時の死亡率を表6-3-1に示した。

表6-3-1 試験終了時の死亡率

性別	雄					雌				
	0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500	5000
投与量 (ppm)	0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500	5000
死亡数	15/52	18/52	23/52	19/52	15/52	15/52	13/52	13/52	15/52	18/52
死亡率 (%)	29	35	44	37	29	29	25	25	29	35

体重変化；投与開始時，投与13週までは週1回，16週以降は4週に1回および剖検前（78週）に全生存動物の体重を測定した。

投与開始から終了時までの体重推移を図6-3-2に示した。

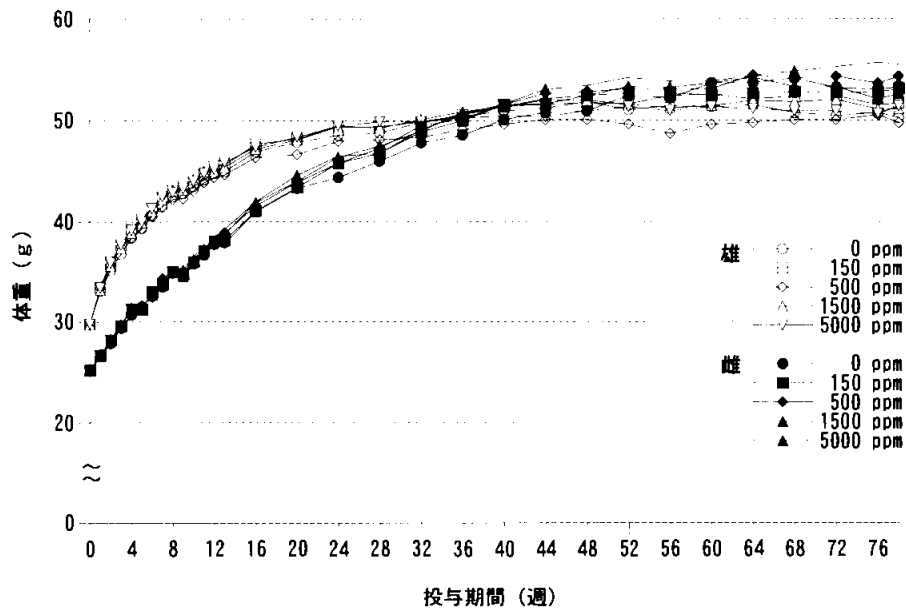


図 6-3-2 体重推移

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎に摂餌量を投与 13 週までは週 1 回，投与 16 週以降は 4 週に 1 回測定し，食餌効率も算出した。

検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量を表 6-3-2 に示した。

表 6-3-2 平均検体摂取量

性別	雄				雌			
	150	500	1500	5000	150	500	1500	5000
投与量 (ppm)	150	500	1500	5000	150	500	1500	5000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	15.5	54.3	156	537	14.3	48.1	144	483

血液学的検査；78 週間投与終了時に全生存動物を対象として，エーテル麻酔した後，後大静脈から血液を採取し，以下の項目の測定を行った。

白血球数，白血球のディファレンシャルカウント（リンパ球，好中球，単球，好酸球，好塩基球，大型非染色球）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-3-3 に示した。

表 6-3-3 血液学的検査結果

性別	雄				雌			
	150	500	1500	5000	150	500	1500	5000
投与量 (ppm)	150	500	1500	5000	150	500	1500	5000
大型非染色球	50	50	267	↓33	14	14	18	18

Dunnett の多重比較法，↑↓：p ≤ 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率（%）を示した。

5000 ppm 群の雄において、大型非染色球の統計学的有意な減少がみられた。大型非染色球はもともと変動が大きい項目であること、後述の病理組織学的検査を含めた他の検査項目に関連した異常がみられないこと、および大型非染色球の減少には毒性学的意義が乏しいと考えられることから、検体投与の影響でないものと考えられた。なお、1500 ppm 群の雄の大型非染色球の増加傾向は、1例（個体番号：175）に悪性リンパ腫細胞が増加したことに起因していた。

臓器重量；試験終了時の生存動物のうち、全群雌雄各 10 匹を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、卵巣、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-3-4 に示した。

表 6-3-4 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		150	500	1500	5000	150	500	1500	5000
心臓	重量	101	102	105	109	108	↑121	106	109
	対体重比	100	102	96	104	106	121	100	103
腎臓	重量	104	98	97	108	112	↑124	111	111
	対体重比	103	99	90	102	111	123	104	106

Dunnnett の多重比較法, ↑↓ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

500 ppm 群の雌において、心臓および腎臓の絶対重量に統計学的有意な増加がみられたが、用量との明らかな関連性が認められないことから、検体投与による影響ではないものと考えられた。

肉眼的病理検査；死亡・切迫殺動物および試験終了時の全生存動物について、肉眼的病理検査を実施した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-3-5 に示した。

表 6-3-5 肉眼的病理所見

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)	0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500	5000
死亡・切迫殺	外観	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		触毛脱毛	1	1	0	1	1	8	6	2*	3	5
	肺	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		腫瘍	4	2	0*	1	3	2	2	2	3	5
	腎臓	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		腫大	4	3	0*	4	1	0	0	0	0	0
	子宮	所見\検査動物数						15	13	13	15	18
		腫瘍						0	2	1	4*	1
	胸腔	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		腹水	0	1	0	0	4*	2	2	2	4	0

表6-3-5 肉眼的病理所見 (続き)

検査時期	臓器	性別 投与量 (ppm)	雄					雌				
			0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500	5000
最終屠殺	皮膚	所見\検査動物数	37	34	29	33	37	37	39	39	37	34
		脱毛	4	3	3	8	6	15	6*	5**	13	9
	肝臓	所見\検査動物数	37	34	29	33	37	37	39	39	37	34
		腫瘍	18	6**	13	14	9*	1	3	4	2	1
全動物	外観	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		腹部汚れ	2	8*	2	7	2	0	0	0	1	0
		触毛脱毛	2	1	0	3	3	20	20	12	10*	13
	皮膚	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		脱毛	7	8	7	13	11	22	8**	9**	19	12*
	肺	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		腫瘍	14	8	4**	10	14	5	4	8	8	8
	肝臓	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		腫瘍	22	11**	20	19	14	1	4	4	2	2
	膀胱	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		尿うっ滞	12	18	23*	18	15	2	2	0	2	0
	精囊	所見\検査動物数	52	52	52	52	52					
		肥大	14	18	24*	17	20					
	凝固腺	所見\検査動物数	52	52	52	52	52					
		肥大	14	18	24*	17	19					

Fisher 直接確率検定, *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$

5000 ppm 群では、雄の死亡・切迫殺動物において腹水の発生頻度に統計学的有意な増加、最終屠殺動物において肝臓腫瘍の発生頻度に有意な減少がみられた。雌では、全動物において皮膚の脱毛の発生頻度に有意な減少がみられた。1500 ppm 群では、雌の死亡・切迫殺動物において子宮腫瘍の発生頻度に有意な増加、全動物において触毛脱毛の発生頻度に有意な減少がみられた。500 ppm 群では、雄の死亡・切迫殺動物において肺腫瘍および腎臓腫大の発生頻度に有意な減少、雄の全動物では、肺腫瘍の発生頻度に有意な減少、膀胱の尿うっ滞、精囊および凝固腺の肥大の発生頻度に有意な増加がみられた。雌では、死亡・切迫殺動物において触毛脱毛の発生頻度に有意な減少、最終屠殺および全動物において皮膚の脱毛の発生頻度に有意な減少がみられた。150 ppm 群では、雄において最終屠殺および全動物の肝臓腫瘍の発生頻度に有意な減少、全動物では腹部被毛の汚れの発生頻度に有意な増加がみられた。雌では、最終屠殺および全動物において皮膚の脱毛の発生頻度に有意な減少がみられた。以上の統計学的有意な変動には、明らかな用量との関連性が認められない、対照群と比較して検体投与群の発生頻度が低いものである、あるいは関連臓器の病理組織学的所見に有意な変動がみられないことから検体投与の影響ではないものと考えられた。

病理組織学的検査；死亡・切迫殺動物および試験終了時の対照群と 5000 ppm 群の動物は、以下に示した全ての組織について、また、150, 500 および 1500 ppm 群では、下線で記した組織について病理標本を作製し、病組織学的検査を実施した。

脳、脊髄、座骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨および骨髄、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、凝固腺、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、膝関節、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位

統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変の発生頻度を表 6-3-6 に示した。

表 6-3-6 病理組織学的検査所見

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500
死亡・切迫殺	大腿骨	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		骨線維化病変	0	0	0	0	0	4	0	1	0*	0*
	腺胃	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		粘膜上皮過形成	0	5*	2	2	2	0	0	0	0	1
最終屠殺	副腎	所見\検査動物数	37	34	29	33	37	37	39	39	37	34
		び慢性皮質細胞空胞化	1	1	1	2	8*	2	3	2	5	18**
全動物	副腎	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		び慢性皮質細胞空胞化	1	3	2	3	8*	7	4	4	9	26**

Fisher 直接確率検定, *: $p \leq 0.05$, **: $p \leq 0.01$

5000 ppm 群の雌雄において、最終屠殺動物および全動物で副腎のび慢性皮質細胞空胞化の発生頻度に統計学的有意な増加がみられた。

1500 および 5000 ppm 群の死亡・切迫殺動物の雌でみられた大腿骨の骨線維化病変の発生頻度の有意な減少、および 150 ppm 群の死亡・切迫殺動物の雄でみられた腺胃粘膜上皮過形成の発生頻度の有意な増加は、明らかな用量との関連性が認められない、あるいは対照群と比較して検体投与群でより発生頻度の低いものであることから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

みられた全ての腫瘍性病変を表 6-3-7 に示した。

対照群と比較して、統計学的有意な変化は認められなかった。また、比較的多くみられた腫瘍性病変を以下に示した。

造血器系：悪性リンパ腫（雌雄）

肺：腺腫および腺癌（雌雄）

肝臓：肝細胞腺腫および肝細胞癌（雄）

検体投与に関連すると考えられる腫瘍性病変はみられなかった。

各群の良性および悪性腫瘍発生数，腫瘍発生総数，腫瘍発生動物数は以下の通りであり，腫瘍の発生頻度に関して検体投与による影響はないものと考えられた。

性別		雄					雌				
		0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500	5000
投与量 (ppm)		0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500	5000
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
腫瘍発生数	良性	29	19	15	21	22	17	6	21	17	16
	悪性	22	15	17	20	19	22	19	16	15	19
腫瘍発生総数		51	34	32	41	41	39	25	37	32	35
腫瘍発生動物数		30	21	25	30	29	26	20	28	29	31

以上の結果から，本剤のマウスに対する 78 週間混餌投与による発癌性試験の影響として，5000 ppm において，副腎のび慢性皮質細胞空胞化がみられた。1500 ppm 以下では，検体投与に起因すると考えられる毒性学的な影響は認められなかった。

したがって，本試験における無毒性量は，雌雄ともに 1500 ppm (雄：156 mg/kg 体重/日，雌：144 mg/kg 体重/日) と考えられる。また，本剤の催腫瘍性はないものと考えられた。

表6-3-7 腫瘍性病変

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500
死亡・切迫殺	造血器系	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		リンパ球性リンパ腫 (M)	4	1	2	3	1	4	5	3	4	6
		混合細胞性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0
		骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	皮膚	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		シュワン細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管周皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	10	11	16	14	12	15	13	13	15	18
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	0	0	3
	脾臓	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	リンパ節	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		リンパ球性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		腺腫 (B)	2	1	1	1	3	1	1	2	1	0
		腺癌 (M)	2	1	0	0	2	1	1	2	2	1
	小腸	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	大腸	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	肝臓	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		肝細胞腺腫 (B)	3	4	2	3	3	0	0	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	1	3	2	2	4	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	2	1	0	0	1	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		移行上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	卵巣	所見\検査動物数						15	13	13	15	18
		血管腫 (B)						0	0	0	0	1
	子宮角	所見\検査動物数						15	13	13	15	18
平滑筋腫 (B)		0						0	0	1	0	
内膜間質ポリープ (B)		1						0	0	0	1	
血管肉腫 (M)		0						1	0	0	0	
子宮頸部	所見\検査動物数						15	13	13	15	18	
	内膜間質ポリープ (B)						0	0	2	0	0	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表6-3-7 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500
死亡・ 切迫 殺	副腎	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		被膜下細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	延髄	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	ハート腺	所見\検査動物数	15	18	23	19	15	15	13	13	15	18
		腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0
	胸腔	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		中皮腫 (M)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	腹腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	1	4	1
		原発不明癌 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表6-3-7 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)	0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500
最終屠殺	造血器系	所見\検査動物数	37	34	29	33	37	37	39	39	37	34
		リンパ球性リンパ腫 (M)	1	1	0	1	2	3	1	1	0	2
		混合細胞性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0
	皮膚	所見\検査動物数	37	5	4	8	37	37	7	6	14	34
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	所見\検査動物数	33	0	0	0	35	37	2	1	2	34
		腺癌 (M)	0	-	-	-	0	2	2	1	2	3
	脾臓	所見\検査動物数	37	3	3	4	37	37	7	5	4	34
		血管肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0
	肺	所見\検査動物数	37	7	5	9	37	37	2	7	7	34
		腺腫 (B)	7	3	1	4	8	4	1	3	4	2
		腺癌 (M)	3	5	3	6	6	1	1	4	3	1
	口腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
	肝臓	所見\検査動物数	37	8	13	14	37	37	7	5	3	34
		肝細胞腺腫 (B)	11	5	8	9	6	0	1	2	2	1
		血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌 (M)	3	1	4	2	1	0	1	0	0	0
		血管肉腫 (M)	4	1	3	1	2	2	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査動物数	37	4	4	3	37	37	0	0	1	33
		粘膜下間質腫瘍 (B)	0	1	0	0	0	0	-	-	0	1
	精巣	所見\検査動物数	37	3	6	4	37					
		間細胞腫 (B)	0	0	1	1	1					
	精巣上体	所見\検査動物数	37	2	2	1	37					
		間細胞腫 (B)	1	0	0	0	1					
	尿道球腺	所見\検査動物数	0	0	1	0	1					
		腺腫 (B)	-	-	1	-	0					
	卵巢	所見\検査動物数						37	16	17	20	34
黄体腫 (B)		0						0	0	0	1	
顆粒膜細胞腫 (B)		1						0	0	0	0	
セルトリ細胞腫 (B)		0						0	0	0	1	
顆粒膜細胞腫 (M)		1						0	0	0	1	
血管肉腫 (M)		0						0	0	0	1	
子宮角	所見\検査動物数						37	14	19	11	34	
	平滑筋腫 (B)						1	0	0	1	1	
	内膜間質ポリープ (B)						4	0	4	2	2	
子宮頸部	所見\検査動物数						37	1	1	1	34	
	内膜間質ポリープ (B)						1	0	0	1	0	
	顆粒細胞腫 (B)						0	0	1	0	0	
	平滑筋肉腫 (M)						1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表6-3-7 腫瘍性病変 (続き)

検査 時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
			0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500	5000
最 終 屠 殺	下垂体	所見\検査動物数	37	0	0	0	37	37	1	4	1	34
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1
	甲状腺	所見\検査動物数	37	0	0	0	37	37	0	1	0	34
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	-	1	-	1
	副腎	所見\検査動物数	37	34	29	33	37	37	39	39	37	34
		被膜下細胞腺腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	1	1	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	ハーター 腺	所見\検査動物数	37	2	0	1	37	37	0	0	0	34
		腺腫 (B)	4	1	-	1	0	0	-	-	-	3
		腺癌 (M)	0	0	-	0	0	1	-	-	-	0
	腹腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	1	-	-	-
		血管腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	-	-	-

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表6-3-7 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500	5000
全動物	造血器系	投与量 (ppm)	0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500	5000
		所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		リンパ球性リンパ腫 (M)	5	2	2	4	3	7	6	4	4	8
		混合細胞性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	1	2	0	2	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0
	皮膚	骨髄性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		所見\検査動物数	52	23	27	27	52	52	20	19	29	52
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管周皮腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		所見\検査動物数	43	11	16	14	47	52	15	14	17	52
	脾臓	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	4	3	1	2	6
		所見\検査動物数	52	21	26	23	52	52	20	18	19	52
	リンパ節	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	1	0	2	0	0	1	1	1	0
	肺	所見\検査動物数	52	20	24	20	52	52	13	13	15	52
		リンパ球性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		所見\検査動物数	52	25	28	28	52	52	15	20	22	52
	口腔	腺腫 (B)	9	4	2	5	11	5	2	5	5	2
		腺癌 (M)	5	6	3	6	8	2	2	6	5	2
		所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	小腸	乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-
		所見\検査動物数	52	18	23	19	52	52	13	13	16	52
	大腸	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		所見\検査動物数	52	18	23	19	52	52	13	13	15	52
	肝臓	平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		所見\検査動物数	52	26	36	33	52	52	20	18	18	52
		肝細胞腺腫 (B)	14	9	10	12	9	0	1	2	2	1
血管腫 (B)		0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	
肝細胞癌 (M)		4	4	6	4	5	0	1	0	0	0	
膀胱	血管肉腫 (M)	5	1	5	2	2	2	1	0	0	0	
	所見\検査動物数	52	22	27	22	52	52	13	13	16	51	
	移行上皮乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	粘膜下間質腫瘍 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	
精巣	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	所見\検査動物数	52	21	29	23	52						
間細胞腫 (B)	0	0	1	1	1							
精巣上体	所見\検査動物数	52	20	25	20	52						
	間細胞腫 (B)	1	0	0	0	1						
尿道球腺	所見\検査動物数	0	0	1	0	1						
	腺腫 (B)	-	-	1	-	0						

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

表6-3-7 腫瘍性病変 (続き)

検査時期	臓器	性別	雄					雌				
			投与量 (ppm)					投与量 (ppm)				
			0	150	500	1500	5000	0	150	500	1500	5000
全動物	卵巣	所見\検査動物数						52	29	30	35	52
		黄体腫 (B)						0	0	0	0	1
		顆粒膜細胞腫 (B)						1	0	0	0	0
		セルトリ細胞腫 (B)						0	0	0	0	1
		血管腫 (B)						0	0	0	0	1
		顆粒膜細胞腫 (M)						1	0	0	0	1
		血管肉腫 (M)						0	0	0	0	1
	子宮角	所見\検査動物数						52	27	32	26	52
		平滑筋腫 (B)						1	0	0	2	1
		内膜間質ポリープ (B)						5	0	4	2	3
		血管肉腫 (M)						0	1	0	0	0
	子宮頸部	所見\検査動物数						52	14	14	16	52
		内膜間質ポリープ (B)						1	0	2	1	0
		顆粒細胞腫 (B)						0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)						1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査動物数	52	18	23	19	52	52	14	17	16	52
		前葉腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	1	1	1	1
	甲状腺	所見\検査動物数	52	18	23	19	52	52	13	14	15	52
		濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	副腎	所見\検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
		被膜下細胞腺腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	2	1	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	延髄	所見\検査動物数	52	18	23	19	52	52	13	13	15	52
		髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	ハーダー腺	所見\検査動物数	52	20	23	20	52	52	13	13	15	52
		腺腫 (B)	4	2	0	1	0	0	0	1	1	3
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	胸腔	所見\検査動物数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		中皮腫 (M)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	腹腔	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	1	2	1	4	1
血管腫 (B)		-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	
原発不明癌 (M)		-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	
未分化肉腫 (M)		-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍, (M) : 悪性腫瘍

6. 4 イヌを用いた 52 週間の強制経口投与による慢性毒性試験

(資料 6-4)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

検体の純度：

試験動物： 純系ビーグル犬，投与開始時 6 ヶ月齢，体重：雄 6.8～9.1 kg，雌：6.1～8.9 kg
1 群雌雄各 4 頭

試験期間： 1 年間 (2002 年 8 月 22 日～2003 年 8 月 21 日)

投与方法： 検体を 0, 30, 300, 1000 mg/kg/日の投与量でゼラチンカプセルを用いて，52 週間にわたって 1 日 1 回経口投与した。

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；一般状態および死亡を毎日 3 回観察した。

投与期間を通して死亡はみられなかった。

白色あるいは黄色物を含む便が，300 mg/kg/日投与群では 1 ないし 2 回/週，1000 mg/kg/日投与群では 1～7 回/週の頻度でみられた。この便中の白色あるいは黄色物はその性状から被験物質と思われ，大量に投与された被験物質の一部が未吸収のまま排泄されたものと考えられた。

1000 mg/kg/日投与群の雄 1 例 (動物番号：4001) において，軟便が投与初期，嘔吐が投与期間を通して高頻度でみられた。軟便や嘔吐はビーグル犬のカプセル投与試験において一定の頻度で観察されるものの，高頻度であることから検体投与に起因した変化であると考えられた。

その他に，無排便，粘性便，水様便あるいは発情出血が投与期間中に散発的にみられたが，出現頻度や例数に投与量との関連性が認められず，偶発的なものと考えられた。

体重変化；投与開始前 1 週，投与開始日，投与 14 週までは週 1 回，それ以降は 2 週に 1 回すべての生存動物の体重を測定した。

投与開始から投与終了時までの体重推移を図6-4-1に示した。

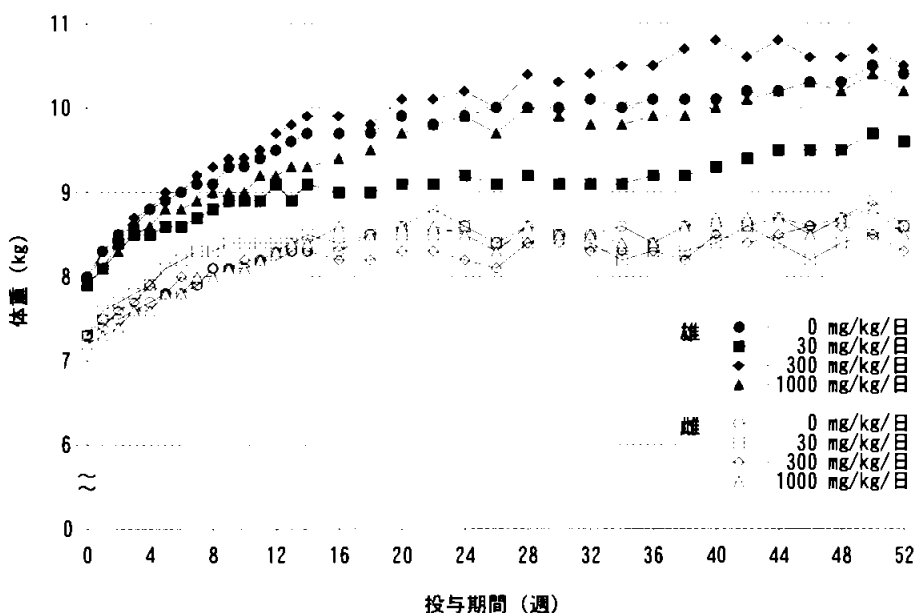


図6-4-1 体重推移

検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量；投与開始前1週から投与期間を通して摂餌量を毎日1回測定した。

検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与前2週，投与26および52週に全動物について以下の項目を検査した。

肉眼観察，前眼部，中間透光体，眼底観察

全ての検査項目に検体投与の影響は認められなかった。

尿検査；投与開始前2および1週，投与26および52週に全動物を対象として新鮮尿および蓄尿を採尿し，以下の項目の測定を行った。

新鮮尿：pH，蛋白質，ブドウ糖，ケトン体，潜血，ウロビリノーゲン，ビリルビン，沈渣，比重，色調

蓄尿：尿量，ナトリウム，カリウム，塩素

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表6-4-1に示した。

表6-4-1 尿検査結果

検査項目	検査時期(週)	投与量(mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
ナトリウム	-2	68	116	54	113	92	130
	-1	93	66	47	125	124	138
	26	115	43	↓25	82	67	74
	52	147	62	30	63	83	67

Dunnettの多重比較法，↑↓：p≤0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

1000 mg/kg/日投与群の雄において、ナトリウムの統計学的有意な減少が投与 26 週時にみられたが、これらの検査値は、いずれも同群の投与開始前値（-2 および -1 週）と比べ変動率は大きな差でないことから、検体投与の影響ではないものと考えられた。ナトリウムの測定値を下表に示した。

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)			
		雄			
		0	30	300	1000
ナトリウム (mmol/l)	-2	7.4±2.6	5.0±3.7	8.6±6.4	4.0±2.1
	-1	9.4±5.0	8.7±0.6	6.2±4.2	4.4±2.3
	26	14.6±7.3	16.8±7.4	6.3±3.6	↓3.7±2.2
	52	16.9±12.9	24.9±11.4	10.4±8.4	5.0±1.3

Dunnnett の多重比較法, ↑↓: $p \leq 0.05$

表中の数値は平均値±標準偏差

また、投与後 26 週に、1000 mg/kg/日投与群の雌 1 例（動物番号：4101）に尿沈査中に赤血球の出現、300 mg/kg/日投与群の雌 1 例（動物番号：3104）に尿潜血および尿沈査中に赤血球の出現が認められたが、これらの所見は、一般状態でほぼ同時期にみられた発情出血に起因するものであると考えられた。

血液学的検査；投与開始前 2 および 1 週、投与 26 および 52 週に全動物を対象として、橈側皮静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、網赤血球率、血小板数、フィブリノーゲン量、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (A P T T)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-4-2 に示した。

表6-4-2 血液学的検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
血小板数	-2	80	91	74	103	127	104
	-1	80	86	83	112	148	106
	26	89	95	83	115	↑151	105
	52	104	111	93	128	134	117
フィブリノーゲン量	-2	89	84	88	115	106	118
	-1	78	75	83	126	97	120
	26	94	↓73	83	↑136	93	109
	52	99	95	86	135	125	118
APTT	-2	85	94	88	107	125	117
	-1	91	99	91	103	122	110
	26	81	81	80	↑118	↑120	104
	52	101	106	105	98	111	117
白血球数	-2	91	94	114	94	93	100
	-1	90	94	111	100	104	112
	26	106	118	106	115	120	↑167
	52	91	110	103	106	117	113
棒状核好中球比率*	-2	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0	0.1
	-1	0.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	26	0.0	0.0	0.0	0.0	0.1	0.0
	52	0.0	0.1	0.0	0.0	↑0.4	0.1

Dunnettの多重比較法, ↑↓: $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示した。

*: 対照群あるいは投与群の数値が0のため、実数表示とした。

300 mg/kg/日投与群の雄では、投与後 26 週においてフィブリノーゲン量の統計学的有意な減少がみられた。雌では、300 mg/kg/日群の投与後 26 週に血小板数の増加、30 mg/kg/日群の投与後 26 週にフィブリノーゲン量の増加、30 および 300 mg/kg/日群の投与後 26 週に活性化部分トロンボプラスチン時間の延長、1000 mg/kg/日群の投与後 26 週に白血球数の増加が、300 mg/kg/日群の投与後 52 週に棒状核好中球比率の増加がみられた。これらの変動は統計学的有意であったものの、投与開始前の値と同等である、用量との明らかな関連性が認められない、もしくは一過性のものであることから、検体投与の影響でないものと考えられた。

血液生化学的検査；上記の血液学的検査実施時に採取した血液から分離した血清または血漿を用いて、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ、総コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、遊離脂肪酸、総ビリルビン、グルコース、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン/グロブリン比、蛋白分画(アルブミン、 α_1 グロブリン、 α_2 グロブリン、 α_3 グロブリン、 β_1 グロブリン、 β_2 グロブリン、 γ グロブリン)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダー

ゼ

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表6-4-3に示した。

表6-4-3 血液生化学的検査結果

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	300	1000	30	300	1000
トリグリセリド	-2	82	93	75	100	119	105
	-1	92	88	80	110	110	100
	26	96	84	60	135	110	90
	52	109	91	70	71	86	57
グルコース	-2	109	103	106	95	97	100
	-1	101	98	102	94	96	98
	26	98	101	98	91	93	90
	52	95	104	98	↓86	94	94
γグロブリン 比率	-2	88	94	92	121	107	123
	-1	90	91	91	123	117	125
	26	88	85	90	132	99	112
	52	84	97	104	↑155	110	115
α ₂ グロブリン 比率	-2	↓60	87	84	94	115	105
	-1	↓55	↓78	84	74	100	104
	26	↓67	86	86	100	96	101
	52	73	103	97	93	115	101
α ₃ グロブリン 比率	-2	107	97	97	107	99	106
	-1	106	100	98	94	93	↓81
	26	129	121	108	↓77	88	↓68
	52	107	119	98	96	101	82

Dunnett の多重比較法, ↑↓: p≤0.05, ↑↓: p≤0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

1000 mg/kg/日投与群の雌雄において、投与後 26 および 52 週にトリグリセリドの減少がみられ、1000 mg/kg/日投与群の雌雄各 2 例（個体番号：4001, 4003, 4101, 4102）では顕著であった。また、300 mg/kg/日投与群の雄 1 例（個体番号：3003）で投与後 52 週にトリグリセリドの減少がみられた。これらの変動には統計学的有意な差は認められないものの、投与期間を通してみられることから、検体投与の影響であると思われる。その他、種々の項目に有意な変動が認められたが、いずれも投与開始前の値と同等である、用量との明らかな関連性が認められない、もしくは一過性のものであることから検体投与の影響でないものと考えられた。

臓器重量；試験終了時に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、副腎、胸腺、脾臓、心臓、肺、顎下腺、肝臓（胆嚢を含む）、膵臓、腎臓、精巣、精巣上体、卵巣、子宮、前立腺

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表6-4-4に示した。

表6-4-4 臓器重量結果

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		30	300	1000	30	300	1000
屠殺時体重		92	99	95	99	96	98
副腎 (右)	重量	112	110	↑140	101	118	↑168
	対体重比	122	112	↑147	102	119	↑168
副腎 (左)	重量	110	113	↑143	105	111	↑164
	対体重比	119	115	↑151	105	112	↑166
肝臓	重量	96	85	↓81	120	97	99
	対体重比	105	86	85	118	99	101
前立腺	重量	84	99	↓60			
	対体重比	94	101	63			

Dunnett の多重比較法, ↑↓ : $p \leq 0.05$, ↑▽ : $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示した。

1000 mg/kg/日投与の雌雄において、副腎の重量および対体重比に統計学的有意な増加がみられた。

また、1000 mg/kg/日投与群の雄の肝臓重量および前立腺重量の有意な減少がみられたが、明らかな用量との関連性が認められない、病理組織学的検査において関連した所見がみられなかったことから検体投与の影響ではないものと考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として肉眼的病理検査を実施した。

検体投与による影響が認められた項目を表6-4-5に示した。

表6-4-5 肉眼的病理検査結果

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎	大型化	0	0	0	1	0	0	1	4

1000 mg/kg/日群の雄1例および雌の全例、ならびに300 mg/kg/日群の雌1例に副腎の大型化がみられた。

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

大脳、小脳、延髄、脊髄、視神経、坐骨神経、眼球、涙腺、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、胸腺、脾臓、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、心臓、大動脈、喉頭、気管、肺、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、顎下腺、舌下腺、耳下腺、肝臓、胆嚢、睪臓、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、膣、乳腺、胸骨、大腿骨、大腿部骨格筋、皮膚、肉眼的異常部

主要な病理組織学的所見を表6-4-6に示した。

表6-4-6 病理組織学的検査結果

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	30	300	1000	0	30	300	1000
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
副腎	皮質細胞の微細空胞形成	0	1	4	3	0	2	4	4
	皮質細胞に大型空胞出現	0	1	2	4	4	3	4	4
	束状帯から網状帯に限局性リンパ球浸潤	0	0	1	1	0	0	2	3
	皮質細胞の変性*	0	0	1	2	0	0	2	1
	間質線維化	0	0	0	1	0	0	2	3
	皮質に褐色色素含有マクロファージ浸潤	0	0	1	1	0	0	0	0
精巣	間質細胞腫大	0	0	0	1				

*: 核崩壊あるいは空胞の極度な増加・増大による細胞腫大を特徴としていた。

また、副腎皮質細胞の空胞形成のグレード分類結果を表6-4-7に示した。

表6-4-7 副腎皮質細胞空胞形成のグレード分類結果

性別	投与量 (mg/kg/日)	0				30				300				1000			
		グレード				グレード				グレード				グレード			
	所見	-	1	2	3	-	1	2	3	-	1	2	3	-	1	2	3
雄	皮質細胞の微細空胞形成	4	0	0	0	3	0	1	0	0	1	3	0	1	0	1	2
	皮質細胞に大型空胞出現	4	0	0	0	3	1	0	0	2	2	0	0	0	2	2	0
雌	皮質細胞の微細空胞形成	4	0	0	0	2	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	4
	皮質細胞に大型空胞出現	0	4	0	0	1	2	1	0	0	1	3	0	0	1	2	1

-: 著変なし, 1: 軽微, 2: 軽度, 3: 中等度

1000 mg/kg/日投与群の雌雄全例において、副腎皮質細胞に大型空胞出現がみられた。雄では、副腎皮質細胞の微細空胞形成が3例、副腎皮質細胞変性が2例、副腎皮質に限局性リンパ球浸潤、副腎皮質の間質線維化、副腎皮質に褐色色素を含むマクロファージの浸潤および精巣の間質細胞に両側性かつび慢性で軽微な腫大がそれぞれ1例にみられた。雌では副腎皮質細胞の微細空胞形成が全例、副腎皮質に限局性リンパ球浸潤および副腎皮質の間質線維化がそれぞれ3例、皮質細胞の変性が1例にみられた。300 mg/kg/日投与群雌雄全例に、副腎皮質細胞の微細空胞形成がみられた。雄では、副腎皮質細胞に大型空胞出現が2例、副腎皮質に限局性リンパ球浸潤、副腎皮質細胞変性および副腎皮質に褐色色素を含むマクロファージの浸潤がそれぞれ1例にみられた。雌では副腎皮質細胞に大型空胞出現が全例、副腎皮質に限局性リンパ球浸潤、副腎皮質細胞変性および副腎皮質の間質線維化がそれぞれ2例にみられた。30 mg/kg/日投与群において、雄では副腎皮質細胞の微細空胞形成および大型空胞出現が1例にみられた。雌では副腎皮質細胞の微細空胞形成および大型空胞出現がそれぞれ2例および3例にみられた。

300 mg/kg/日以上での投与群では、副腎皮質束状帯深部から網状帯の皮質細胞における核崩壊を思わせる像や空胞の著しい増加や増大による細胞腫大、胞体内における褐色色素沈着変性およびこれら変性所見に対する反応性変化（間質の線維化、マクロファージあるいはリンパ球の浸潤）が認められ、副腎皮質細胞の空胞形成の程度も強かったことから、これら副腎における病理組織学的所見は毒性学的に意義のあるものと考えられた。

30 mg/kg/日投与群の一部の動物にみられた副腎皮質細胞の空胞形成は、本剤の投与に起因する変化と考えられるものの、この種のビーグル犬の副腎空胞形成の背景データ（表6-4-8）と質的に大差なく、生体の生理的な範囲内の変化にとどまるものと考えられること、さらに副腎皮質細胞に変性や間質での線維化などの障害像も認められず、臨床検査の項目や器官重量も含めたいずれの検査項目にも検体投与の影響が認められなかったことから、毒性学的意義の低い所見と考えられた。

表6-4-8 副腎空胞形成の背景データ 申請者注

性別	雄			雌		
動物数	105			105		
所見 \ グレード	著変なし	軽微	軽度	著変なし	軽微	軽度
皮質細胞の微細空胞形成	71 (67.6%)	32 (30.5%)	2 (1.9%)	96 (81.4%)	9 (8.6%)	0 (0.0%)
皮質細胞に大型空胞出現	99 (94.3%)	6 (5.7%)	0 (0.0%)	69 (65.7%)	35 (33.3%)	1 (1.0%)

以上のことから、本剤のイヌを用いた52週間強制経口投与による慢性毒性試験における影響として、300 mg/kg/日以上で、トリグリセリドの減少、副腎の大型化、副腎重量の増加および副腎皮質細胞の微細空胞形成あるいは大型空胞出現、副腎皮質細胞の変性、副腎皮質間質の線維化、副腎皮質に褐色色素を含むマクロファージあるいはリンパ球の浸潤、さらに、1000 mg/kg/日では、副腎重量の増加ならびに精巣間質細胞の腫大がみられた。30 mg/kg/日では、検体投与に起因すると考えられる毒性学的な影響は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄ともに30 mg/kg 体重/日と考えられる。

7. 繁殖毒性および催奇形性

7. 1 ラットを用いた繁殖毒性試験

(資料7-1)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：2004年

検体の純度：

試験動物： Wistar Hannover系 SPF ラット (BrlHan:WIST@Jcl [GALAG])，

投与開始時5週齢，体重：雄122～135g，雌103～114g，1群雌雄各24匹

投与期間： P世代；投与開始からF₁哺育児の離乳時までの約18週間

F₁世代；離乳時からF₂哺育児の離乳時までの約18週間

投与方法： 検体を0，150，500および1500ppm含有した飼料を自由に摂食させた。所定量の被験物質を基礎飼料の一部と乳鉢内で予備混合し，次に所定濃度になるよう基礎飼料を加え，混合機で攪拌した。被験物質混合飼料の調製は1～4週間に1回行った。

投与量設定根拠：

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を表7-1-1にまとめた。

一般状態および死亡率；全試験期間を通して，全動物の一般状態および生死を毎日観察した。

体重および摂餌量；雄の体重は，投与開始日，育成期間および繁殖期間は週1回および剖検日，雌の体重は，投与開始日，育成期間は週1回，繁殖期間は妊娠0，7，14，20日および哺育0，7，14，21日ならびに剖検日に測定した。摂餌量は，雌雄ともに3あるいは4日間隔で測定した。なお，交配期間については，摂餌量の測定は行わなかった。

表7-1-1 交配・調整・選抜および観察・検査項目概要

世代	期間 (週間)	作業手順	主要な検査項目
P	育成 (10 週)		体重を週 1 回、摂餌量を 3 あるいは 4 日間隔で測定。7 週終了時から性周期を検査
	交配 (3 週)	雌雄 1 対 1 で交配。交尾は、膣栓あるいは膣垢中の精子の有無で確認 (妊娠 0 日)	交配状況の観察
	妊娠 (3 週)		妊娠 0, 7, 14, 20 日目体重、摂餌量を 3 ないし 4 日間隔で測定
	出産		出産状況の観察
	哺育 (3 週)	出産後 4 日目に各同腹児数を雄 4 匹、雌 4 匹に調整 (不可能な場合、雌雄計 8 匹)	母動物について哺育 0, 7, 14, 21 日目体重および摂餌量を測定 哺育 0, 4, 7, 14 および 21 日目に生存児数観察 哺育 0, 4, 7, 14 および 21 日目に児体重測定 途中死亡および 4 日目に選抜されなかった児動物について肉眼的病理検査
	離乳	継代用の各群雌雄 24 匹ずつを対照群、低用量群、中用量群および高用量群からそれぞれ無作為に選抜	哺育児の離乳後、全ての親動物について肉眼的病理検査、臓器重量測定および副腎ならびに検体投与の影響が疑われた臓器の病理組織学的検査。また、対照群および高用量群の全親動物雌雄各 10 匹について生殖器官および下垂体の病理組織学的検査。全ての雄親動物について精子検査 継代用以外の全ての児動物の肉眼的病理検査。また、全ての群の各腹雌雄 1 匹ずつの児動物について臓器重量測定および副腎の病理組織学的検査
F ₁	育成 (10 週)		性成熟の観察
	交配 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)		
	出産		(P 世代に準ずる)
	哺育 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる) 哺育 4 日目に全ての児動物について肛門生殖突起間距離の測定
	離乳	離乳後に全ての親動物を安楽死	(F ₁ 世代に準ずる) 各群雌雄各 10 匹の親動物について血清中ホルモン濃度の測定
F ₂			離乳後に全ての児動物について肉眼的病理検査。また、全ての群の各腹雌雄 1 匹ずつの児動物について臓器重量測定および副腎の病理組織学的検査

交配および妊娠の確認；交配は雌の発情を膣垢で調べ、雌雄1対1で同居させ、翌日、膣栓あるいは膣垢中の精子の有無により交尾を確認した。膣栓あるいは膣垢中の精子のいずれかが認められた日を妊娠0日とした。

妊娠の確認は、分娩の有無および剖検時の子宮内の着床痕の有無によって行った。

繁殖性に関する指標；交配開始前、交配および妊娠期間の観察に基づき、以下の指標を算出した。

性周期：観察期間中に発情期の膣垢像が繰り返し認められた場合、正常性発情周期と判断し、正常性発情周期を示す雌の百分率を算出した。

発情周期長：発情期から次の発情期の前日までの日数とし、観察期間中の個体別平均日数から各群の平均日数を算出した。

$$\text{雄の交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雄数}}{\text{交配に用いた雄数}} \times 100$$

$$\text{雌の交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾を認めた雌数}}{\text{交配に用いた雌数}} \times 100$$

$$\text{受胎率 (\%)} = \frac{\text{妊娠雌数}}{\text{交尾を認めた雌数}} \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{正常出産雌数}}{\text{妊娠雌数}} \times 100$$

妊娠期間：交尾を認めた日から分娩完了までの期間を日数で表した。

着床数：剖検時の子宮内の着床痕数。

産児数：哺育0日に正常に出産した腹ごとの生存児数と死亡児数の合計。

性成熟：F₁雌雄を対象に、雄では包皮分離、雌では膣開口の完了日齢および体重を記録した。

$$\text{性比} = \frac{\text{総雄産児数}}{\text{総産児数}}$$

$$\text{哺育0日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育0日の生存児数}}{\text{産児数}} \times 100$$

$$\text{哺育4日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育4日の生存児数}}{\text{哺育0日の生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育7日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育7日の生存児数}}{\text{哺育4日に選抜した児数}} \times 100$$

$$\text{哺育14日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育14日の生存児数}}{\text{哺育4日に選抜した児数}} \times 100$$

$$\text{哺育 21 日生存率 (\%)} = \frac{\text{哺育 21 日の生存児数}}{\text{哺育 4 日に選抜した児数}} \times 100$$

精巣の精子頭部数、精巣上体の精子数、運動性および形態：右側精巣および精巣上体尾部から精子頭部および精子を採取した。精子頭部数は血球計算盤により、精子数および運動性は精子自動解析装置 (CellSoft™ 3000) を用いて検査し、形態は塗沫標本を作製して検鏡した。以下に単位を示した。

精子頭部数：総数および精巣 1 g 当たりの数

精子数：総数および精巣上体 1 g 当たりの数

運動性：自動性を示す精子の百分率 (運動率)

形態：200 個当たりの正常形態精子の百分率

肉眼的病理検査；各世代とも、死亡動物を含む全ての動物について肉眼的病理検査を実施した。

臓器重量；試験途中で死亡した動物を除く全ての親動物について、脳、甲状腺、下垂体、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、卵巣、子宮（頸部と卵管を含む）、精巣、精巣上体、精囊（凝固腺とともに分泌物含む）および前立腺の重量を測定した。F₁ および F₂ 離乳児については、各腹の雌雄それぞれ 1 匹について、脳、副腎、脾臓、胸腺、卵巣および子宮の重量を測定した。

病理組織学的検査；全ての親動物について副腎の病理組織学的検査を実施した。また、哺育児を離乳できた対照群と高用量群から無作為に選抜した雌雄 10 組の生殖器官（卵巣、卵管、子宮、膣または精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、前立腺）と下垂体について病理組織学的検査を実施した。妊娠の証拠が得られなかった雌雄の組についても生殖器官と下垂体の病理組織学的検査を実施した。さらに、臓器重量測定あるいは病理組織学的検査において、検体投与との関連が疑われる変化がみられた臓器については、対照群を含む全ての動物について病理組織学的検査を実施した。重量を測定した F₁ および F₂ 離乳児の副腎についても病理組織学的検査を実施した。

血清中ホルモン濃度測定；全ての F₁ 親動物のうち全群雌雄各 10 匹について肉眼的病理検査時に採取・保存した血清を用いてラジオイムノアッセイ法により黄体形成ホルモン (LH) および卵胞刺激ホルモン (FSH) 濃度を測定した。さらに、雄についてはテストステロン、雌についてはプロゲステロン、エストラジオール濃度も測定した。

肛門生殖突起間距離の測定；500 および 1500 ppm 投与群の F₁ 世代の雌雄に性成熟の遅延が認められたため、哺育 4 日目の全 F₂ 哺育児について肛門生殖突起間距離を測定し、各腹の雌雄それぞれの平均値および群平均値を算出した。加えて、体重比（肛門生殖突起間距離を哺育 4 日における体重の三乗根で除した値）を算出し、雌雄それぞれの腹平均値および群平均値を求めた。

結果：概要を表7-1-2に示した。

一般状態に関しては、検体投与に起因する中毒症状は、いずれの投与群においてもみられなかった。また、検体投与に起因する死亡はみられなかった。

体重に関しては、雄親動物の平均体重はPおよびF₁世代ともにいずれの投与群でも対照群とほぼ同等であった。雌に関しては、全ての投与群の育成および妊娠期間中の平均体重はPおよびF₁世代ともに対照群と同等であった。1500 ppm 投与群のF₂雌雄哺育児の体重に統計学的有意な低値がみられた。

体重増加量に関しては、雄の平均体重増加量はいずれの投与群も対照群とほぼ同等であった。雌親動物についても500 ppm以下の投与群では対照群とほぼ同等であった。雌の1500 ppm投与群では、P世代の投与6～8週およびF₁世代の投与1～2週に対照群と比べ統計学的有意な低値がみられた。

摂餌量に関しては、全ての投与群において、対照群とほぼ同様であった。

繁殖能力に関しては、F₁動物の雄では包皮分離、雌では膣開口の完了を指標にした性成熟検査において、1500 ppm投与群の雄、500および1500 ppm投与群の雌に性成熟の統計学的有意な延長がみられた。1500 ppm投与群のF₁雌において、平均発情周期長の有意な延長がみられた。F₂哺育児の雄において、肛門生殖突起間距離の絶対値に統計学的有意な差は認められなかったが、150および1500 ppm投与群の体重比に有意な高値が認められた。交尾率、受胎率、妊娠率、出産率、妊娠期間、着床数、産児数、精子頭部数、精巣上体精子数ならびに正常形態精子率に統計学的有意な差はみられなかった。なお、150 ppm投与群において、P雄親動物の精子運動率、F₁哺育児の性比に統計学的有意な変動が認められたが、用量反応関係が明確ではない、および、他の世代に有意な変化がみられないことから検体投与の影響ではないものと考えられた。

生存率に関しては、F₁およびF₂のいずれの投与群においても、対照群とほぼ同様であった。

親動物の臓器重量に関しては、1500 ppm投与群において、副腎の絶対重量ならびに対体重比の統計学的有意な増加がP雌雄およびF₁雌、対体重比の有意な増加がF₁雄でみられた。また、下垂体の絶対重量ならびに対体重比の有意な増加がP雌、下垂体の対体重比の有意な増加がP雄およびF₁雌、卵巣の絶対重量ならびに対体重比の統計学的有意な増加がP雌でみられた。500 ppm投与群では、副腎の絶対重量ならびに対体重比の統計学的有意な増加がPおよびF₁雌でみられた。なお、1500 ppm群のP雌でみられた甲状腺の対体重比の有意な増加およびF₁雄の前立腺の絶対重量の有意な減少、500 ppm群のP雄でみられた肝臓の対体重比の有意な増加は、用量反応関係が明確ではない、他の世代に同様な変化がみられない、もしくは病理組織学的な変化を示さないことから偶発的な変化と考えられた。また、150 ppm投与群において、P雄の下垂体ならびに副腎の絶対重量および対体重比、P雌の甲状腺の絶対重量および対体重比、F₁雌の下垂体および子宮の絶対重量にそれぞれ統計学的有意な増加が

みられたが、用量反応関係が明確ではない、他の世代に同様な変化がみられない、もしくは病理組織学的な変化を示さないことから偶発的な変化と考えられた。

児動物の臓器重量に関しては、500 および 1500 ppm 投与群の F₁ および F₂ 離乳児の雌雄で副腎の絶対重量ならびに対体重比に統計学的有意な増加あるいは増加傾向がみられた。なお、F₂ 雌離乳児の全投与群でみられた胸腺の絶対重量の統計学的有意な減少、500 ppm 群の胸腺の対体重比の有意な減少、150 および 1500 ppm 投与群でみられた脾臓の絶対重量の統計学的有意な減少、および 150 ppm 投与群の対体重比の有意な減少は、F₁ 離乳児ならびに F₂ 雄離乳児に同様な変化がみられない、用量反応関係が明確ではない、および病理組織学的検査に関連する異常がみられていないことから、偶発的な変化と考えられた。また、1500 ppm 群の F₂ 雌雄離乳児でみられた脳の対体重比の統計学的有意な増加は、絶対重量が対照群とほぼ同じであったことから、体重の低下に起因したものであると考えられた。

肉眼的病理検査に関しては、1500 ppm 投与群において、P および F₁ 雄で副腎の白色化、P および F₁ 雌で副腎の肥大、さらに、F₁ 雌では副腎の白色化の出現頻度に統計学的有意な増加がみられた。500 ppm 投与群の P および F₁ 雌においても副腎の白色化および肥大がみられた。これらの出現頻度に統計学的有意な差は認められないものの、検体投与の影響であるものと考えられた。また、1500 ppm 投与群の F₂ 離乳児に副腎の白色化がみられた。この所見の腹ごとの出現頻度の群平均値に統計学的有意な差は認められないものの、検体投与の影響であるものと考えられた。

親動物の病理組織学的検査に関しては、全ての群について実施した副腎の病理組織学的検査では、1500 ppm 投与群において、P および F₁ 雌雄に球状帯のび慢性細胞肥大、P および F₁ 雌に束状帯のび慢性細胞肥大、500 ppm 投与群では、P および F₁ 雌に球状帯のび慢性細胞肥大がみられた。また、1500 ppm 投与群の F₁ 雌の卵巣に間質細胞空胞化がみられた。これら所見の出現頻度には統計学的有意な差が認められた。なお、150 および 500 ppm 投与群の P 雄にみられた副腎束状帯のび慢性細胞空胞化は、発現頻度に統計学的有意な差が認められるものの、1500 ppm 投与群における発現頻度に有意な差が認められないこと、P および F₁ 対照群においても同様な所見がみられていることから、検体投与の影響ではないものと考えられた。

児動物の病理組織学的検査に関しては、F₁ および F₂ 離乳児について実施した副腎の病理組織学的検査では、1500 ppm 群において、F₁ および F₂ 雌雄に球状帯および束状帯のび慢性細胞肥大、500 ppm 群では、F₁ 雄に球状帯のび慢性細胞肥大、F₂ 雄に束状帯のび慢性細胞肥大がみられた。これら所見の出現頻度には統計学的有意な差が認められた。

F₁ 親動物の全群雌雄各 10 匹について実施した血清中ホルモン濃度の測定の結果、卵胞刺激ホルモン濃度の統計学的有意な低下が 500 および 1500 ppm 投与群の雌、プロゲステロンの有意な低下が 150, 500 および 1500 ppm 投与群の雌、さらに、17β-エストラジオールの有意な低下が 1500 ppm 群の雌でみられた。

全てのF₂哺育児について哺育4日に実施した肛門生殖突起間距離の測定の結果、雌雄ともに絶対値に統計学的有意な差は認められなかった。体重比においては、150 および 1500 ppm 投与群の雄で有意な高値が認められた。このことから、本剤に抗アンドロゲン作用はないものと考えられた。

以上の結果より、本剤を2世代にわたって飼料中に混入して投与した場合、500 ppm 以上の投与群の親動物にび慢性皮質細胞肥大を伴う副腎重量の増加、卵胞刺激ホルモンおよびプロゲステロン血中濃度の低下、性成熟の遅延がみられた。さらに、1500 ppm では、副腎の白色化もしくは肥大、下垂体および卵巣重量の増加、卵巣の間質細胞空胞化、発情周期長の延長、エストラジオール血中濃度の低下がみられた。児動物では、500 ppm 以上の投与群でび慢性皮質細胞肥大を伴う副腎重量の増加がみられた。さらに、1500 ppm では、副腎の白色化、哺育児の体重の低値がみられた。150 ppm 投与群では、F₁ 雌親動物に血中プロゲステロン濃度の低下が認められたが、繁殖能力を含めた他の検査項目に検体投与の影響は認められなかった。また、全投与群において、繁殖成績の実質的な低下は認められなかった。

したがって、無毒性量は、親の一般毒性的影響に関する無毒性量は 150 ppm (P: 雄 9.21 mg/kg 体重/日, 雌 13.8 mg/kg 体重/日, F₁: 雄 10.0 mg/kg 体重/日, 雌 14.0 mg/kg 体重/日) であり、親動物の繁殖能力および児動物に対する無毒性量はいずれも 150 ppm (P: 雄 9.21 mg/kg 体重/日, 雌 13.8 mg/kg 体重/日, F₁: 雄 10.0 mg/kg 体重/日, 雌 14.0 mg/kg 体重/日) と判断される。

表7-1-2 結果概要

世代		親動物：P, 児動物：F ₁					
投与群 (ppm)		0	150	500	1500		
親 動 物	動物数	雄	24	24	24	24	
		雌	24	24	24	24	
	一般状態	雄	—	—	—	—	
		雌	—	—	—	—	
	死亡率	雄	0/24	0/24	0/24	0/24	
		雌	0/24	0/24	0/24	1/24 ^a	
	体重増加量 (g)	育成期	雄	259±36	276±35	263±33	262±29
			雌	126±11	127±15	123±16	119±14
		妊娠期間	雌	110±16	104±16	108±13	108±13
		哺育期間	雌	19±17	25±17	28±14	27±10
	検体摂取量 (mg/kg/日)	育成期間	雄	0	10.4	34.6	100.3
			雌	0	12.0	39.7	121.6
		繁殖期間 (妊娠および哺育期間)	雄	0	6.72	22.6	67.6
			雌	0	17.0	58.0	173.7
		育成期間から繁殖期間の 通期 (平均)	雄	0	9.21	30.6	89.4
			雌	0	13.8	46.6	141.1
	発情周期 (日)	雌	4.0±0.1	4.0±0.2	4.0±0.0	4.1±0.2	
	交尾率 (%)	雄	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	23/23 (100)	
		雌	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	23/23 (100)	
	受胎率 (%)	雌	24/24 (100)	22/24 (91.7)	23/24 (95.8)	23/23 (100)	
	出産率 (%)	雌	24/24 (100)	22/22 (100)	23/23 (100)	23/23 (100)	
	妊娠期間 (日)	雌	22.2±0.4	22.1±0.3	22.2±0.4	22.2±0.4	
	精子頭部数 (×10 ⁶ /g 精巣)	雄	141±14	137±18	138±11	134±15	
	精子数 (×10 ⁶ /g 精巣上体)	雄	564±115	567±107	597±109	591±101	
精子運動率 (%)	雄	78.7±7.3	↓74.8±7.1	77.4±8.2	78.1±5.5		
正常形態精子率 (%)	雄	98.2±1.2	98.4±0.9	98.0±1.7	98.5±1.1		

^a：膻狹窄が認められたため、育成期間終了後に安楽死させた。

—：異常なし

Mann-Whitney の U 検定, ↑↓：p≤0.05, ↑⇓：p≤0.01

表7-1-2 結果概要 (続き)

世代			親動物：P, 児動物：F ₁					
投与群 (ppm)			0	150	500	1500		
親動物	動物数	雄	24	24	24	24		
		雌	24	24	24	24		
	肉眼的病理検査	副腎の白色化	雄	0/24	0/24	0/24	5/24*	
			雌	0/24	0/24	1/24	4/24	
		副腎の肥大	雄	0/24	0/24	0/24	0/24	
			雌	0/24	0/24	1/24	5/25*	
	臓器重量	絶対重量 (mg)	下垂体	雄	9.3±1.2	⇧10.7±1.2	9.2±1.1	10.1±1.5
				雌	13.5±1.5	14.2±1.3	13.5±1.5	↑14.9±2.2
			副腎	雄	30.0±4.3	⇧33.9±3.8	30.1±3.9	↑33.0±3.6
				雌	40.9±5.3	43.9±5.4	↑45.8±5.7	⇧50.3±6.7
			甲状腺	雄	23.7±11.6	29.4±16.3	27.7±18.8	29.6±14.5
				雌	17.9±6.0	⇧22.8±8.7	18.4±8.2	19.5±4.2
		卵巣	雌	59.3±6.4	59.0±7.7	60.3±7.1	↑65.8±9.3	
		対体重比 (%)	下垂体 (×10 ⁻³)	雄	2.10±0.28	⇧2.33±0.20	2.10±0.25	↑2.30±0.25
				雌	5.07±0.47	5.32±0.57	5.09±0.49	⇧5.65±0.67
			肝臓	雄	3.05±0.16	3.16±0.24	↑3.21±0.21	3.11±0.15
				雌	4.24±0.50	4.36±0.46	4.47±0.50	4.59±0.53
			副腎 (×10 ⁻³)	雄	6.71±0.69	⇧7.44±1.05	6.84±0.83	⇧7.54±0.73
	雌			15.4±1.9	16.3±1.9	⇧17.3±2.1	⇧19.2±2.2	
	甲状腺 (×10 ⁻³)	雄	5.38±2.91	6.46±3.62	6.24±4.25	6.78±3.42		
	雌	6.77±2.45	↑8.50±3.26	6.92±2.96	↑7.44±1.47			
	卵巣 (×10 ⁻³)	雌	22.3±2.7	22.0±3.0	22.7±2.6	⇧25.1±3.6		
	病理組織学的検査所見							
	副腎	び漫性細胞肥大 (球状帯)	雄	4/24	4/24	4/24	14/24**	
雌			4/24	4/24	13/24**	19/24***		
び漫性細胞空胞化 (束状帯)		雄	1/24	6/24*	9/24**	4/24		
び漫性細胞肥大 (束状帯)		雌	6/24	7/24	10/24	18/24***		

Dunnnett の多重比較法, ↑↓ : p ≤ 0.05, ⇧⇩ : p ≤ 0.01

Fisher の直接確率計算法, * : p ≤ 0.05, ** : p ≤ 0.01, *** : p ≤ 0.001

表7-1-2 結果概要 (続き)

世代		親動物：P, 児動物：F ₁						
投与群 (ppm)		0	150	500	1500			
動物数	雄	24	24	24	24			
	雌	24	24	24	24			
着床数 (平均±標準偏差)		12.2±2.4	12.5±2.2	13.0±2.6	12.6±2.0			
産児数 (平均±標準偏差)		11.7±2.6	11.6±2.3	12.2±2.6	11.9±2.4			
性比 (雄児数/産児数)		0.470	0.551*	0.466	0.504			
生存率 (%)	哺育0日	99.1	100	99.4	100			
	哺育4日	99.2	99.2	99.0	98.4			
	哺育7日	98.4	100	100	100			
	哺育14日	98.4	100	100	100			
	哺育21日	98.4	100	100	100			
児動物	体重	哺育0日	雄	6.1±0.5	6.0±0.4	6.1±0.6	6.1±0.6	
			雌	5.8±0.5	5.7±0.4	5.7±0.6	5.9±0.7	
	哺育4日	雄	11.0±1.2	10.7±1.1	10.9±1.6	10.9±1.4		
		雌	10.7±1.3	10.4±1.1	10.5±1.5	10.6±1.5		
	哺育7日	雄	18.0±1.6	17.2±1.3	17.7±2.1	17.5±1.6		
		雌	17.5±1.3	16.9±1.2	17.0±2.0	17.0±1.7		
	哺育14日	雄	36.7±2.2	36.3±2.1	37.5±2.8	36.1±2.7		
		雌	35.9±1.9	35.6±1.6	35.9±2.5	35.0±2.8		
	哺育21日	雄	56.7±3.5	56.1±3.3	58.3±4.2	55.8±4.5		
		雌	54.8±2.8	54.2±2.7	54.9±3.6	53.3±4.4		
	臓器重量	絶対重量	副腎 (mg)	雄	12.1±1.4	12.9±2.1	↑13.9±1.5	↑15.1±2.0
				雌	12.7±2.2	13.2±1.9	↑14.8±1.7	↑15.2±2.6
対体重比 (%)		副腎 (×10 ⁻³)	雄	15.1±1.8	16.3±2.4	↑17.0±1.5	↑19.2±2.3	
			雌	16.8±2.5	18.1±2.2	↑19.5±2.0	↑20.6±2.5	
病理組織学的検査所見								
副腎	び慢性細胞肥大 (球状帯)	雄	0/23	1/22	6/23*	11/23***		
		雌	0/23	1/22	3/23	13/23***		
	び慢性細胞肥大 (束状帯)	雄	5/23	2/22	8/23	21/23***		
		雌	3/23	3/22	7/23	17/23***		

Fisher の直接確率計算法, * : p ≤ 0.05, ** : p ≤ 0.01, *** : p ≤ 0.001

Dunnett の多重比較法, † : p ≤ 0.01

表7-1-2 結果概要 (続き)

世代		親動物：F ₁ , 児動物：F ₂					
投与群 (ppm)		0	150	500	1500		
親動物	動物数	雄	24	24	24	24	
		雌	24	24	24	24	
	一般状態	雄	—	—	—	—	
		雌	—	—	—	—	
	死亡率	雄	0/24	0/24	0/24	0/24	
		雌	0/24	0/24	0/24	0/24	
	体重増加量 (g)	育成期	雄	326±28	334±27	321±25	322±27
			雌	170±15	175±15	167±12	162±18
		妊娠期間	雌	96±19	99±14	105±17	101±18
		哺育期間	雌	28±14	32±12	23±16	33±13
	検体摂取量 (mg/kg/日)	育成期間	雄	0	11.5	38.0	114.0
			雌	0	12.6	44.1	128.6
		繁殖期間 (妊娠および哺育期間)	雄	0	7.05	23.7	71.3
			雌	0	16.4	57.9	162.3
		育成期間から繁殖期間の通期 (平均)	雄	0	10.0	33.2	99.8
			雌	0	14.0	49.3	141.2
	性成熟 (日)	雄	40.9±1.5	40.5±1.7	41.2±1.6	↑41.9±1.5	
		雌	29.5±2.2	30.0±2.0	↑30.7±2.1	⇕31.0±1.9	
	発情周期長 (日)	雌	4.0±0.2	4.0±0.1	4.0±0.1	↑4.2±0.4	
	交尾率 (%)	雄	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	23/23 (100)	
雌		24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)	24/24 (100)		
受胎率 (%)	雌	23/24 (95.8)	23/24 (95.8)	21/24 (87.5)	24/24 (100)		
出産率 (%)	雌	23/23 (100)	23/23 (100)	21/21 (100)	24/24 (100)		
妊娠期間 (日)	雌	22.2±0.4	22.1±0.3	22.0±0.3	22.1±0.4		
精子頭部数 (×10 ⁶ /g 精巢)	雄	134±15	136±14	134±13	138±15		
精子数 (×10 ⁶ /g 精巢上体)	雄	556±76	549±98	573±107	534±115		
精子運動率 (%)	雄	79.7±8.0	79.1±8.2	77.2±8.4	79.5±7.2		
正常形態精子率 (%)	雄	98.7±1.8	98.7±1.5	98.2±1.8	98.3±1.2		

— : 異常なし

Mann-Whitney の U 検定, ↑↓ : p ≤ 0.05, ⇕ : p ≤ 0.01

表7-1-2 結果概要 (続き)

世代		親動物：F ₁ , 児動物：F ₂						
投与群 (ppm)		0	150	500	1500			
親動物	動物数	雄	24	24	24	24		
		雌	24	24	24	24		
	肉眼的病理検査	副腎の白色化	雄	0/24	0/24	0/24	9/24***	
			雌	0/24	0/24	2/24	15/24***	
		副腎の肥大	雄	0/24	0/24	0/24	0/24	
			雌	0/24	0/24	1/24	9/24***	
	臓器重量	絶対重量 (mg)	下垂体	雄	9.7±1.2	10.0±1.0	10.3±1.0	10.1±1.4
				雌	13.8±1.6	↑15.0±1.7	13.9±1.6	15.0±1.7
		副腎	雄	31.0±4.8	31.5±4.0	32.2±4.1	34.0±3.6	
			雌	39.6±4.8	42.8±3.6	↑45.6±4.4	↑47.6±6.2	
		前立腺	雄	498±97	446±111	453±92	↓415±85	
		子宮	雌	980±170	↑1138±206	1073±140	1136±262	
		対体重比 (%)	下垂体 (×10 ⁻³)	雄	2.15±0.28	2.22±0.23	2.28±0.19	2.29±0.33
				雌	5.24±0.61	5.47±0.56	5.23±0.58	↑5.69±0.59
			副腎 (×10 ⁻³)	雄	6.87±0.95	6.99±0.95	7.15±0.72	↑7.67±0.80
				雌	15.0±2.0	15.6±1.2	↑17.2±1.5	↑18.1±1.8
	前立腺 (×10 ⁻³)		雄	11.09±2.34	9.84±2.18	10.17±2.50	9.35±1.74	
	子宮 (×10 ⁻¹)	雌	3.71±0.64	4.15±0.79	4.06±0.54	4.34±1.06		
	病理組織学的検査所見							
	副腎	び慢性細胞肥大 (球状帯)	雄	4/24	5/24	9/24	11/24*	
			雌	1/24	5/24	7/24*	21/24***	
		び慢性細胞肥大 (束状帯)	雌	6/24	8/24	7/24	13/24*	
	卵巣	間質細胞空胞化	雌	2/24	2/24	3/24	14/24***	
	ホルモン	卵胞刺激ホルモン (ng/ml)	雄	9.63±1.67	9.97±1.44	8.39±1.97	10.06±1.46	
雌			7.58±0.87	9.32±1.06	↓3.70±2.09	↓3.69±1.66		
プロゲステロン (ng/ml)		雌	15.7±4.1	↓10.9±4.7	↓9.9±3.5	↓8.3±2.4		
17β-エストラジオール (pg/ml)		雌	19.3±4.9	18.6±6.1	17.4±4.8	↓12.7±4.9		

Fisher の直接確率計算法, * : p ≤ 0.05, ** : p ≤ 0.01, *** : p ≤ 0.001

Dunnett の多重比較法, ↑↓ : p ≤ 0.05, ↑↓ : p ≤ 0.01

表7-1-2 結果概要 (続き)

世代		親動物：F ₁ , 児動物：F ₂					
投与群 (ppm)		0	150	500	1500		
動物数	雄	24	24	24	24		
	雌	24	24	24	24		
着床数 (平均±標準偏差)		11.0±2.9	12.2±2.2	11.9±2.0	12.3±3.5		
産児数 (平均±標準偏差)		10.4±3.1	11.3±2.5	11.2±2.1	11.5±3.5		
性比 (雄児数/産児数)		0.498	0.446	0.502	0.447		
生存率 (%)	哺育0日	100.0	100.0	100.0	99.2		
	哺育4日	99.3	100.0	99.6	100.0		
	哺育7日	100.0	100.0	100.0	100.0		
	哺育14日	100.0	100.0	100.0	100.0		
	哺育21日	100.0	100.0	100.0	100.0		
体重	哺育0日	雄	6.3±0.6	6.1±0.4	6.1±0.5	5.9±0.6	
		雌	6.0±0.6	5.8±0.4	5.7±0.4	5.6±0.5	
	哺育4日	雄	11.2±1.5	10.9±1.2	11.3±1.4	10.4±1.5	
		雌	10.8±1.5	10.6±1.2	10.8±1.2	9.9±1.5	
	哺育7日	雄	18.1±1.7	17.7±1.7	18.2±1.8	↓16.6±2.0	
		雌	17.6±1.7	17.3±1.6	17.6±1.6	↓16.0±2.0	
	哺育14日	雄	37.1±2.7	36.7±1.8	37.3±2.6	↓34.3±3.8	
		雌	36.1±2.6	35.8±2.0	36.0±2.3	↓33.8±2.8	
	哺育21日	雄	58.1±3.7	57.1±2.6	58.0±3.3	↓52.8±5.2	
		雌	55.7±3.7	55.1±2.7	55.3±2.6	↓51.6±3.8	
	肛門生殖突起間距離	絶対値 (mm)	雄	6.12±0.61	6.49±0.51	6.40±0.39	6.32±0.74
			雌	3.00±0.34	3.14±0.19	3.07±0.22	3.01±0.27
		体重比 (%)	雄	0.274±0.023	↑0.294±0.020	0.286±0.012	↑0.291±0.025
			雌	0.136±0.012	0.144±0.009	0.139±0.009	0.141±0.009
肉眼的病理検査	副腎の白色化	0/171	0/181	0/168	19/182		
臓器重量	絶対重量 (mg)	脳	雄	1546±52	1555±66	1586±57	1551±48
			雌	1512±43	1501±38	1512±38	1486±52
		脾臓	雄	309±48	299±43	317±45	300±36
			雌	300±38	↓267±29	292±37	↓263±28
		胸腺	雄	290±42	274±27	301±35	276±39
			雌	306±41	↓279±37	↓273±36	↓265±30
		副腎	雄	12.9±1.8	13.1±1.8	↑14.6±1.5	↑14.6±1.9
			雌	13.2±1.9	13.2±1.8	14.2±2.3	↑15.3±1.8
	対体重比 (%)	脳	雄	1.92±0.12	1.95±0.09	1.92±0.08	↑2.08±0.17
			雌	1.99±0.11	2.02±0.08	2.02±0.12	↑2.11±0.16
		脾臓 (×10 ⁻¹)	雄	3.81±0.47	3.75±0.48	3.84±0.52	4.02±0.56
			雌	3.93±0.49	↓3.59±0.38	3.89±0.45	3.73±0.36
		胸腺 (×10 ⁻¹)	雄	3.58±0.40	3.44±0.32	3.64±0.34	3.68±0.45
			雌	4.01±0.43	3.75±0.43	↓3.64±0.46	3.76±0.39
副腎 (×10 ⁻²)	雄	1.59±0.18	1.64±0.20	↑1.77±0.17	↑1.95±0.21		
	雌	1.72±0.18	1.77±0.21	↑1.89±0.30	↑2.17±0.22		
病理組織学的検査所見							
副腎	び慢性細胞肥大 (球状帯)	雄	3/23	2/23	6/21	14/24**	
		雌	2/23	3/23	0/21	10/23**	
	び慢性皮質肥大 (束状帯)	雄	1/23	0/23	8/21**	22/24***	
		雌	4/23	4/23	4/21	16/23***	

Dunnett の多重比較法, ↑↓ : p ≤ 0.05, ↑↓ : p ≤ 0.01

Fisher の直接確率計算法, * : p ≤ 0.05, ** : p ≤ 0.01, *** : p ≤ 0.001