

(5) 90日間反復経口投与毒性

① イヌを用いたカプセル投与による90日間反復経口投与毒性試験

(資料No. 補遺12)

試験機関 : (GLP 対応)  
報告書作成年 : 1997 年

検体の純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時約6ヵ月齢  
開始時体重 ; 雄 8.2-10.5 kg、雌 7.8-9.2 kg

投与期間 : 13週間 (1995年8月9日-1995年11月10日)

投与方法 : 投与量は0、50、250及び1250 mg/kg/日とした。検体は最新の体重をもとに必要量を算出し、ゼラチンカプセルに充填した後、1日1回、13週間にわたって強制経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルのみを同様に投与した。検体を充填したカプセルは数日ないし1週間に1回調製した。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも1日2回観察した。

投与終了時の死亡率を以下に示す。

投与量 (mg/kg/日)		0	50	250	1250
死亡率 (%)	雄	0	0	0	50*
	雌	0	0	0	50

\*: 13週での切迫殺1例を含む。

1250mg/kg/日群では雄1例が投与7週に、雌2例が投与6及び10週に死亡し、瀕死状態に陥った雄1例が投与13週に切迫屠殺された。

検体投与に起因すると考えられる主な症状として、250及び1250mg/kg/日群で軟便及び水様便が用量に対応して認められ、加えて1250mg/kg/日群の死亡あるいは瀕死例には黒褐色便、黒色便、粘液便、口腔粘膜及び結膜・上強膜の充血、瞬膜露出、眼分泌物、削瘦、体温低下、振戦、自発運動低下、よろめき歩行及び腹臥位などが認められた。

体重変化 ; 全動物について投与開始前1週、投与開始前日、投与期間中は毎週1回測定した。1250mg/kg/日群雌雄各2例の死亡あるいは瀕死例を除き、全投与群で対照群と同様に増加した。

摂餌量 ; 全動物について毎日1回測定した。

1250mg/kg/日群雌雄各2例の死亡あるいは瀕死例を除き、全投与群で対照群と同等であった。

血液学的検査; 投与開始前、投与開始後6及び13週に全動物を対象として、一晚絶食後に桡側皮静脈から採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、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、白血球百分率  
対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)			雄			雌		
			50	250	1250	50	250	1250
白血球 百分比	好中球	投与前					↑124	
		6週					↑129	
		13週					↑125	
	リンパ球	13週					↓69	

Dunnett 検定 ↑↓: p<0.05, ⇕⇓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

250mg/kg/日群雌では、好中球数が投与前、投与6週及び13週に高値を示し、リンパ球数が投与13週に低値を示したが、いずれも用量に対応しない変化であった。なお、投与7週で死亡した1250mg/kg/日群の雄1例では、白血球数の増加が認められた。

血液生化学的検査; 投与開始前、投与開始後6及び13週に全動物を対象として、一晚絶食後に桡側皮静脈から採血し、以下の項目について検査した。

総蛋白、アルブミン、血糖、リン脂質、総コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、Na、K、Cl、Ca、無機リン、血清蛋白分画 [アルブミン、 $\alpha$ 1グロブリン、 $\alpha$ 2グロブリン、 $\beta$ グロブリン、 $\gamma$ グロブリン、A/G比]

250及び1250mg/kg/日群雌雄において、アルブミン及びA/G比の減少、脂質及び免疫グロブリンの増加が認められた。さらに1250mg/kg/日群雌では投与6週にクレアチニンの高値、投与13週に総ビリルビンの高値が認められた。また、死亡例の1250mg/kg/日群雄1例は瀕死期にアルカリホスファターゼ、GPT、総ビリルビン、脂質が高値を示した。

なお、50mg/kg/日群雄では投与13週に総コレステロールの高値、アルブミン分画及びA/G比の低値並びに $\beta$ グロブリン分画の高値を示したが、これは投与前から継続する変化であった。

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		50	250	1250	50	250	1250
総蛋白	13 週		(109)	(107)			
アルブミン	6 週		(91)	(86)			
	13 週					(96)	↓89
リン脂質	6 週		(108)	(113)			↑124
	13 週		↑110	(109)			(123)
中性脂肪	6 週		(126)	(129)			↑180
	13 週		(121)	(134)			(125)
総コレステロール	-1 週	(123)					
	6 週	(125)	(117)	(140)			↑171
	13 週	↑123	↑126	↑127			↑163
総ビリルビン	13 週						↑133
クレアチニン	6 週						↑114
アルブミン分画	-1 週	(95)					
	6 週	(93)	(86)	(85)			(93)
	13 週	(90)	↓85	(88)		(89)	↓68
α <sub>1</sub> グロブリン分画	6 週			(76)			
α <sub>2</sub> グロブリン分画	6 週						(115)
	13 週						(128)
βグロブリン分画	-1 週	(104)					
	6 週	(107)					
	13 週	(111)	(119)	(112)		(116)	(133)
γグロブリン分画	6 週		(154)	(242)			
	13 週		(138)	(138)			(166)
A/G 比	-1 週	(91)					
	6 週	(88)	(76)	(77)			(86)
	13 週	(82)	↓75	(78)		(79)	(52)

Dunnett 検定 ↑ ↓: p<0.05, ↑ ↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。( ):参考値

尿検査 ; 投与開始前、投与開始後 6 及び 13 週に全動物を対象として、以下の項目について検査した。

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

対照群と比較して統計学的有意差は認められず、いずれの個体においても明らかな異常値は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前 1 週、投与開始後 6 及び 13 週に全動物を対象に実施した。

一般状態の観察で死亡・瀕死動物に認められた異常(結膜・上強膜の充血、瞬膜露出、眼分泌物)を除き、いずれの個体においても異常は認められなかった。

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

脳、顎下腺(左右)、甲状腺(左右)、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、脾臓、卵巣(左右)、精巣(左右)

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

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

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		50	250	1250	50	250	1250
最終体重				(92)			(105)
肝臓	実			↑ 115			(126)
	相対			(125)			(119)
腎臓	実			(122)			
	相対			↑ 132			

Dunnett 検定 ↑↓: p<0.05, ↑ ↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。( ):参考値

1250mg/kg/日群では雌雄ともに肝臓の実重量及び相対重量が高値または高値傾向を示し、さらに雄では腎臓の実重量及び相対重量が高値または高値傾向を示した。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、以下の項目について検査した。

外観、口腔、鼻孔及び頭蓋腔、骨格、脳及び脊髄の外観と切断面、胸腔、腹腔及び骨盤腔とその内臓、頸部組織及び器官

生存動物で観察された主な所見を下表に示す。生存動物では、検体投与に関連すると考えられる明らかな所見は認められなかった。雄の 250mg/kg/日群で胸腺小型化が 3 例に認められたが、組織学的に軽度な変化であり、また臓器重量でも用量に応じた有意な反応が認められなかったことから、毒性影響とは考えられなかった。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		0	50	250	1250	0	50	250	1250
検査動物数		4	4	4	2	4	4	4	2
脾臓	癒痕					1		1	2
胸腺	小型化		2	↑ 3	1			1	1
胆嚢	沈渣	1	1	1					

$\chi^2$  検定 ↑: p<0.05

表中の数値は発現動物数を示す。空欄は「0」を示す。

死亡・切迫殺動物に特異的に観察された所見として、1250mg/kg/日群雌雄の全例に胸腺の小型化及び全身消瘦、雄 2 例及び雌 1 例に脾臓の淡色などが認められた。

病理組織学的検査；全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。

脳、下垂体、眼（角膜、水晶体及び網膜）及び視神経（左右）、涙腺、顎下腺、耳下腺、頸部リンパ節、甲状腺（左右）及び上皮小体、舌、咽喉頭、心臓、胸腺、肺、気管及び気管支、食道、大動脈、胃（噴門部、胃底部、幽門部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、膵臓、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓（左、右）、副腎（左右）、精巣（左右）、精巣上体（左右）、膀胱、前立腺、卵巣（左右）、子宮（左右）、膣、骨格筋（下腿三頭筋）、脊髄、骨及び骨髄（大腿骨及び胸骨）、坐骨神経（左大腿部）、皮膚（右下腿部、雌は乳腺を含む）、その他肉眼的異常部位

生存動物で観察された主な所見を次表に示す。

生存動物では、1250mg/kg/日群で腎臓に尿細管上皮の好塩基化、尿細管の拡張及び線維化などの発生が、さらに腎乳頭部の移行上皮の増生が認められた。その他、同群雌 2 例に脾臓の髓外造血、腸管膜リンパ節の浮腫及び舌の細胞浸潤が認められ、

統計学的に有意であったが、いずれも軽度な変化であった。なお、肉眼的病理検査で脾臓に観察された癒痕は、限局性の線維化であり、自然発生性の変化であった。死亡・切迫殺動物における主な変化は、胸腺の高度な萎縮（雌雄全例）、腎臓の尿細管上皮好塩基化及び尿細管拡張（雌雄の全例）、線維化及び細胞浸潤（雌雄各1例）、及び腎乳頭部の移行上皮増生（雄2例、雌1例）などであった。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		0	50	250	1250	0	50	250	1250
検査動物数		4	4	4	2	4	4	4	2
下垂体	ラバ氏嚢	1	1	1	1	2	1		1
舌	細胞浸潤			1			1	1	↑2
耳下腺	細胞浸潤	1	1	1		1	1		1
甲状腺	C細胞複合体	1		1	1	1			
上皮小体	合胞細胞性変化	1			1			1	1
胸腺	萎縮		2	2	1	1		2	2
肺	肉芽巣		1		1	2	2	1	1
肝臓	肉芽巣	1	2	2	1	3	1	2	2
脾臓	髓外造血	1							↑2
	色素沈着	1	2		1	1		1	2
腸間膜リンパ	浮腫								↑2
腎臓	尿細管上皮好塩基化	1			2			1	↑2
	尿細管拡張				↑2				
	移行上皮増生				1				
	線維化				↑2				↑2
	無構造物質	4	4	4	2	3	3	4	2
	空胞化					3	3	2	
	細胞浸潤	1			2				
胎児型糸球体遺残	3	3	2	1	3	3	3	2	
副腎	空胞化			2		1	2	2	1
脊髄	石灰沈着	2	1	1	1	2	2		1
骨	軟骨基質変性	4	↓	↓1	↓	1	1	1	

$\chi^2$ 検定 ↑ ↓:  $p < 0.05$ , ⇓ ⇓:  $p < 0.01$

表中の数値は発現動物数を示す。空欄は「0」を示す。

以上、1250mg/kg/日群の雌雄で死亡、軟便及び水様便等が認められ、血液生化学的検査では雌雄でアルブミンの減少、脂質及び免疫グロブリンの増加、雌でクレアチニン及び総ビリルビンの増加が認められた。臓器重量では雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加、雄で腎臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。病理組織学的検査では雌雄で腎臓の尿細管上皮の好塩基化、尿細管の拡張及び線維化、腎乳頭部の移行上皮増生、脾臓の髓外造血、腸管膜リンパ節の浮腫及び舌の細胞浸潤が認められた。250mg/kg/日群の雌雄では軟便及び水様便が認められ、血液生化学的検査でアルブミンの減少、脂質及び免疫グロブリンの増加が認められた。50mg/kg/日群では検体投与による影響は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は雌雄ともに50mg/kg/日であると考えられた。

② ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (資料No. 補遺11)

試験機関 : (GLP 対応)  
報告書作成年 : 1994 年

検体の純度 : %

供試動物 : Fisher ラット (F344/DuCrj)、1 群雌雄各 10 匹、開始時 6 週齢  
開始時体重範囲 雄 92-109g 雌 80-91g

投与期間 : 13 週間 (1993 年 10 月 14 日-1994 年 1 月 14 日)

投与方法 : 検体を 0、625、2500、10000 及び 20000ppm 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週 1 回調製した。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 全動物について 1 日 2 回、一般状態及び死亡を観察した。

投与 13 週に 20000ppm 群の雄 1 例で消瘦が認められたのみで、その他投与に関連した症状は認められなかった。

いずれの群においても死亡は認められなかった。

体重変化 ; 全動物について、毎週 1 回測定した。

体重及び体重増加量の変化を次表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	625	2500	10000	20000	625	2500	10000	20000
0週									
1週					↓93				
2週									↓96
3週									
4週					↓92				↓96
5週									
6週									↓95
7週									↓95
8週									
9週									
10週									
11週									
12週					↓91				
13週					↓89				
Gain 0-13週					↓83				

Dunnett, Duncan 検定      ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ⇕ ⇓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

20000ppm 群の雄で投与 1、4、12 及び 13 週に、雌で 2、4、6 及び 7 週に有意な体重増加抑制が認められた。また、雄の総体重増加量は対照群の 83% と有意に減少した。

摂餌量 ; 全動物について毎週 1 回測定した。

摂餌量の変化を下表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	625	2500	10000	20000	625	2500	10000	20000
1週					⇕82			↓94	↓93
2週				↓93	⇕92				
3週					↓91				
4週									
5週									
6週									
7週									
8週									
9週									
10週									
11週									
12週									
13週					↓85				
0-13週					↓92				

Dunnett, Duncan 検定      ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ⇕ ⇓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

雄では 10000ppm 群で投与 2 週に、20000ppm 群で投与 1、2、3 及び 13 週に対照群と比較して有意に減少した。総摂餌量は 20000ppm 群で有意に減少した。

雌では 10000 及び 20000ppm 群で投与 1 週に対照群と比較して有意な減少が認められたが、2 週以降は対照群と差が認められなかった。

食餌効率；毎週あるいは通期の摂餌量及び体重増加量から算出した。

食餌効率の変化を下表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	625	2500	10000	20000	625	2500	10000	20000
1週			↓84	↓71					⇓78
2週									
3週									
4週									
5週									
6週									
7週						⇓42			
8週									↑157
9週									
10週			↑144					↓49	⇓34
11週									
12週				(27)					
13週				(-)					
0-13週									

Dunnett, Duncan 検定      ↑↓ :  $p \leq 0.05$ , ⇓⇓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

( ) : 参考値      - : 体重減少により算出不能

20000ppm群では雌雄で投与1週に、雄で投与12及び13週に、雌で投与10週に低値を示した。10000ppm群では雄で投与1週に、雌で投与10週に低値を示した。その他、20000ppm群の雌で投与8週に高値を、10000ppm群の雄で投与10週に高値を、また2500ppm群の雌で投与7週に低値を示したが、一貫性がなく用量相関性のない変化であった。

検体摂取量；体重、摂餌量及び飼料中検体濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		625	2500	10000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	45.1	181	722	1432
	雌	50.0	199	809	1636

血液学的検査；投与期間終了時に全動物を対象として、腹部大動脈から採血し、以下の検査項目について測定した。採血するにあたり、動物は約16時間絶食させた。

白血球数、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(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数、白血球百分率、血液凝固能(プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)及びフィブリノーゲン量)

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。



性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		625	2500	10000	20000	625	2500	10000	20000
ヘマトクリット値					↓96				
ヘマトクリット量								↑104	
赤血球数					↓97				
MCV					↓99				↓99
MCH					↑103			↑103	
MCHC					↑104			↑103	↑102
白血球数			↓85						
白血球 百分比	好中球		↑141	↑123		↓81			
	リンパ球		↓88	↓92		↑106			
	好酸球		↑200						
PT		↑106 (15.1)	↑106 (15.1)	↑106 (15.1)	↑108 (15.4)		↓96	↓95	
APTT						↓95			↓97
フィブリノーゲン									↑113

Dunnett, Duncan 検定      ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

( ) 内数値は実測値。

20000ppm 群の雌雄で MCV の低値、MCHC の高値、雄でヘマトクリット値及び赤血球数の低値、MCH の高値が認められたが、いずれも軽微で用量相関性がなく、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

血液凝固能において、全投与群の雄で PT 延長が認められたが、対照群が短縮傾向にあり (14.2 sec)、また背景データ内 (14.9 ± 0.5 sec) の変動であることから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。20000ppm 群の雌ではフィブリノーゲン量が高値を示し、検体投与による影響と考えられた。

その他幾つかの項目で変化が認められたが、いずれも用量相関性を欠いていた。

血液生化学的検査；投与期間終了時に全動物を対象として、腹部大動脈から採血し、以下の検査項目について測定した。採血するにあたり、動物は約 16 時間絶食させた。

総蛋白、アルブミン、A/G、血糖、中性脂肪、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、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みられた項目を次表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	625	2500	10000	20000	625	2500	10000	20000
尿素窒素						↑119		↑118	
クレアチニン				↑114					
総コレステロール				↑117					↑119
総蛋白	↓97	↓97	↓98					↑103	
アルブミン	↓97	↓97	↓98					↑105	
血糖	↓91	↓89	↓91	↓90					
中性脂肪		↓70	↓72	↓79					
総ビリルビン		↓77	↓77	↓77		↑121			
GPT				↓71					
ALP						↓87			
ナトリウム					↑102			↑101	
カリウム				↑110					
塩素	↑102	↑102	↑102						
カルシウム	↓98	↓98			↑103			↑103	
無機リン	↓91	↓91		↓91	↑113				

Dunnett, Duncan 検定      ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

検体投与による変化として、20000ppm 群の雌雄で総コレステロールの高値、雄でクレアチニンの高値が認められた。同群の雄では GPT の低値も認められたが、毒性学的意義が乏しいと考えられた。その他幾つかの項目で変化が認められたが、用量相関性はなく、いずれも背景データ内の変動（血糖  $130 \pm 14 \text{mg/dl}$ 、中性脂肪  $53.9 \pm 20.9 \text{mg/dl}$ 、総ビリルビン  $0.20 \pm 0.08 \text{mg/dl}$ 、無機リン  $5.86 \pm 0.70 \text{mg/dl}$ 、カリウム  $4.66 \pm 0.41 \text{mmol/l}$ ）で、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

尿検査 ; 投与 13 週に全動物を対象に、絶食絶水条件下で、代謝ケージを用いて 3 時間尿及び一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

3 時間尿 ; pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン  
一夜尿 ; 尿量、色調、濁度、比重、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	625	2500	10000	20000	625	2500	10000	20000
比重			↓99	↓99				↓99	↓99
沈渣：赤血球数増加				3/10					
潜血：陽性				5/10					

Dunnett, Duncan 検定      ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) または動物数（発現動物数/検査動物数）を表す。

10000 及び 20000ppm 群の雌雄で、尿比重の低下が認められた。さらに 20000ppm 群の雄で沈渣中赤血球陽性及び潜血陽性動物が増加した。

眼科学的検査；投与開始直前に全動物を対象に、投与期間終了時に対照群及び最高用量群を対象に、ハロゲン検眼鏡及び眼底カメラを用いて検査した。

いずれの検査時期においても異常動物は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時に全動物を対象として、放血殺後解剖を行い、以下の臓器重量を測定し、体重比も算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣

統計学的に有意差の認められた検査項目を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		625	2500	10000	20000	625	2500	10000	20000
最終体重		100	99	96	↓89	102	99	99	96
脳	絶対					↓98			
	相対				↑115				
心臓	絶対				↓86				
	相対								
肝臓	絶対				↓88				
	相対		↓96						
腎臓	絶対							↓94	↓93
	相対					↓94		↓96	↓97
精巣	絶対					-	-	-	-
	相対				↑110	-	-	-	-

Dunnett あるいは Duncan の多重検定 ↑ ↓ : p ≤ 0.05, ↑ ↓ : p ≤ 0.01

表中の数字は対照群に対する変動率 (%)

- : 測定対象外

検体投与による変化として、10000 及び 20000ppm 群の雌で腎臓の絶対及び相対重量の低下が認められた。雄では脳、心臓、肝臓及び精巣で変化が認められたが、これらは体重増加抑制による二次的なものと考えられた。その他幾つかの項目で変化が認められたが、用量相関性のないものであった。

肉眼的病理検査；全動物を対象として検査した。

20000ppm 群の雄で、腎臓の萎縮及び蒼白が各 1 例、表面粗造が 3 例認められた。同群雌では、腎臓の白色斑 (区域) が 1 例観察された。

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

皮膚、脳、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、胸腺、肺 (気管含む)、心臓、胸骨、唾液腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、生殖腺、子宮及び性器付属器、雌の乳腺、筋肉、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、末梢神経、脊髄、眼、大動脈及びハーダー腺

主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	625	2500	10000	20000	0	625	2500	10000	20000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
腎臓	尿細管上皮好塩基性化	軽度	2	6	4	5	4	2			
		中等度					1				1
		高度					3				
		合計	2	6	4	5	8	2			1
	嚢胞	軽度					2				
		合計					2				
	乳頭部壊死	軽度					2				
		合計					2				
	尿細管内腔拡張	軽度					3				
		中等度									1
		合計					3				1
	線維化	軽度					1				
		中等度					2				
		合計					3				
	色素沈着	軽度					3				1
		合計					3				1
移行上皮増生	軽度					2					
	合計					2					

Fisher の直接確立法

表中の数値は発現動物数を示す。 空欄は「0」を示す。

検体投与による変化として、腎臓において 20000ppm 群の雌雄で尿細管上皮の好塩基性化の程度が増強した。また、同群の雄で嚢胞、乳頭部壊死、尿細管内腔拡張、線維化、色素沈着及び移行上皮増生が認められ、雌では尿細管内腔拡張及び色素沈着が認められた。いずれも対照群と比べ統計学的有意差は認められなかった。

雄の他の投与群においても尿細管上皮好塩基性化の発生数の増加が認められたが、用量相関性がなくまた程度の増強を伴わないことから、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

その他幾つかの臓器で変化が認められたが、対照群にも観察され、自然発生性のものと考えられた。

以上、本試験において、20000ppm 群では、雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少、総コレステロール増加、尿比重低下、尿細管上皮の好塩基性化、尿細管内腔拡張及び色素沈着が観察され、さらに雄でクレアチニン増加、潜血陽性及び沈渣中赤血球陽性動物の増加、腎臓の嚢胞/乳頭部壊死/線維化/移行上皮増生が、また雌でフィブリノーゲン量増加、腎臓の絶対及び相対重量の低下が認められた。10000ppm 群では、雌雄で投与初期の摂餌量減少及び尿比重の低下が、さらに雌で腎臓の絶対及び相対重量の低下が認められた。

従って、本検体の標的臓器は腎臓と考えられ、無毒性量は雌雄ともに 2500ppm (雄 181mg/kg/日、雌 199mg/kg/日) と判断された。

(6) 90日間反復経口神経毒性

① 90日間反復経口神経毒性

(資料No. 補遺17)

試験未実施

反復経口毒性試験成績等からの考察で対応。

ラットにおける90日間反復経口毒性試験において、神経毒性に関連する観察項目で神経毒性を示す所見がなく、90日より長期の各種試験においても特異的神経毒性を示唆する所見がなく、かつ、既知神経毒性物質と化学的構造相関がないことから、試験は実施しなかった。

以下に、90日間反復経口毒性試験における神経毒性に関連する観察内容の概要、その他長期試験における神経毒性所見、及び、反復経口神経毒性に対する総合考察を記載する。

①ラットにおける90日間反復経口毒性試験(資料No. 補遺11)

神経毒性に関連し、一般状態観察以外に、詳細な状態観察、病理組織学的検査等を実施した。具体的項目については以下の通り。

詳細な状態観察 : 外観、異常行動等

病理組織学的検査項目 : 脳、坐骨神経、骨格筋、脊髄、眼球及びその付属器

その他の検査 : 脳重量測定、眼科学的検査

②その他長期試験

a. イヌにおける1年間反復経口投与毒性試験(資料No. 補遺14)

b. ラットにおける1年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験(資料No. 補遺13)

c. マウスにおける発がん性試験(資料No. 5)

d. ラットを用いた繁殖毒性試験(資料No. 7)

ラット90日間反復経口投与毒性試験における詳細な状態の観察、病理組織学的検査等において、いずれの項目においても致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められなかった。また、ラット、マウス、イヌを用いたより長期の上記試験においても、致死量以下の用量で特異的神経毒性を示唆する所見は認められなかった。さらに、既知神経毒性物質と化学構造に相関は認められなかった。以上のことより、総合的に考察して、90日間反復神経毒性試験の実施は不要と判断した。

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

(7) 28日間反復投与遅発性神経毒性

試験未実施

提出除外根拠条文：

13生産第3986号、4. 試験成績の除外について、(2)の⑬

具体的理由：

以下の理由で、急性遅発性神経毒性試験成績を提出する必要がないため。

- ア. コリンエステラーゼ活性を測定した試験（資料No. 4、5）において、有効成分がコリンエステラーゼ阻害性を有しないため。
- イ. 有効成分がリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬に該当するため。

(8) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料No. 補遺14)

試験機関 : (GLP 対応)  
報告書作成年 : 1998 年

検体の純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時約6ヵ月齢  
開始時体重 ; 雄 7.5-9.4 kg、雌 6.9-9.2 kg

投与期間 : 52週間 (1996年4月17日-1997年4月18日)

投与方法 : 投与量は0、17、100及び600 mg/kg/日とした。検体は最新の体重をもとに必要量を算出し、ゼラチンカプセルに充填した後、1日1回、52週間にわたって強制経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルのみを同様に投与した。検体を充填したカプセルは数日ないし1週間に1回調製した。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 少なくとも1日2回観察した。

雌雄のいずれの群においても死亡は認められなかった。

主な症状として、軟便、水様便が対照群を含む各群で認められたが、600mg/kg/日群雌雄では発生頻度が顕著に増加し、検体投与に起因する変化と考えられた。これら症状は100 mg/kg/日群雌雄でも増加傾向にあったが、各個体の発生頻度をみると対照群でも認められる範囲であった。

体重変化 ; 全動物について毎週1回測定した。

いずれの投与群においても、投与期間を通じて対照群と同等に増加した。

摂餌量 ; 全動物について毎日1回測定した。

いずれの投与群においても、投与期間を通じて対照群と同等であった。

血液学的検査 ; 投与開始前、投与13、26及び52週に全動物を対象として、一晩絶食後に橈側皮静脈から採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球色素量、平均赤血球色素濃度、血小板数、総白血球数、白血球百分率  
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		17	100	600	17	100	600
白血球数	52週					↓58	
白血球 百分比	好中球	52週				↓71	
	リンパ球	52週				↑190	
	好酸球	投与前					
13週							↑175

Dunnett 検定 ↑ ↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。( ) : 参考値

雄ではいずれの検査時期、検査項目においても、検体投与に関連した変化は認められなかった。

雌では投与 13 週に 600mg/kg/日群で好酸球が高値を示したが、軽度かつ投与前から継続した変化であった。また、投与 52 週に 100 mg/kg/日群で白血球数及び好中球比率が低値を、リンパ球比率が高値を示したが、いずれも用量に対応しない変化であった。

血液生化学的検査；投与前、投与 26 及び 52 週に全動物を対象として、一晚絶食後に撓側皮静脈から採血し、以下の項目について検査した。

総蛋白質、アルブミン、血糖、リン脂質、総コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、Na、K、Cl、Ca、無機リン、血清蛋白分画 [アルブミン、 $\alpha_1$ グロブリン、 $\alpha_2$ グロブリン、 $\beta$ グロブリン、 $\gamma$ グロブリン、A/G 比]

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		17	100	600	17	100	600
血糖	52週						↑112
総コレステロール	52週			↑152			
中性脂肪	52週				↑138		
リン脂質	52週			↑122			
カリウム	52週		↓89				
GPT	26週						↓63
アルブミン分画	26週					↓81	
$\alpha_1$ グロブリン	52週						↓83
$\alpha_2$ グロブリン	52週				↓74		
$\beta$ グロブリン	26週			↓80			
$\gamma$ グロブリン	26週					↑144	
A/G	26週					↓69	

Dunnett 検定 ↑ ↓: p<0.05、↑ ↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。



雄では、投与 52 週に 600mg/kg/日群でリン脂質及び総コレステロールの軽度の増加が認められた。その他、蛋白分画ではβグロブリン分画の低値が投与 26 週に認められたが、軽微かつ一過性の変化であった。また 100mg/kg/日群で投与 52 週にカリウムの減少が認められたが、軽微で用量に対応しない変化であった。

雌では、投与 26 週に 600 mg/kg/日群で GPT が低値を示したが、軽微で一過性の変化であった。また投与 52 週に血糖が高値を示したが、軽微で各個体の値に明らかな異常値は認められなかった(対照群の 80-87mg/dl に対して 92-96mg/dl)。蛋白分画ではα<sub>1</sub>グロブリン分画の低値が投与 52 週に認められたが、軽微で各個体の値に明らかな異常値は認められず(対照群の 41.0-48.4% に対して 35.1-49.1%)、A/G 比にも変化は認められなかった。その他、投与 26 週に 100mg/kg/日群でアルブミン分画及び A/G 比の低値並びにγグロブリン分画の高値が、投与 52 週に 17 mg/kg/日群で中性脂肪の高値及びα<sub>2</sub>グロブリン分画の低値が認められたが、いずれも用量に対応しない変化であった。

尿検査 ; 投与開始前、投与 26 及び 52 週に全動物を対象として、以下の項目について検査した。

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

対照群と比べ統計学的有意差は認められず、各個体にも明らかな異常値は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前 1 週、投与 26 及び 52 週に全動物を対象に実施した。

各検査時期のいずれの個体においても、異常は認められなかった。

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

脳、顎下腺(左右)、甲状腺(左右)、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、脾臓、卵巣(左右)、精巣(左右)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		17	100	600	17	100	600
最終体重		(103)					
甲状腺	実	↑ 146					
	相対						

Dunnett 検定 ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

17mg/kg/日群雄で左甲状腺の実重量が高値を示したが、用量に相関しない変化であった。

肉眼的病理検査 ; 全動物を対象に、以下の項目について検査した。

外観、口腔、鼻孔及び頭蓋腔、骨格、脳及び脊髄の外観と切断面、胸腔、腹腔及び骨盤腔とその内臓、頸部組織及び器官

検体投与の影響を示唆する所見は認められなかった。

観察された主な所見を次表に示す。

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

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		0	17	100	600	0	17	100	600
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
胸腺	萎縮	1		2		2	1	1	
肺	白色斑点	2		1		1	1	3	1
胆嚢	胆汁沈渣	1			1	1	1	3	

$\chi^2$ 検定

表中の数値は発現動物数を示す。 空欄は「0」を示す。

病理組織学的検査；全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。

脳、下垂体、眼（角膜、水晶体及び網膜）及び視神経（左右）、涙腺、顎下腺、耳下腺、頸部リンパ節、甲状腺（左右）及び上皮小体、舌、咽喉頭、心臓、胸腺、肺、気管及び気管支、食道、大動脈、胃（噴門部、胃底部、幽門部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、腸間膜リンパ節、膵臓、肝臓、胆嚢、脾臓、腎臓（左右）、副腎（左右）、精巣（左右）、精巣上体（左右）、膀胱、前立腺、卵巣（左右）、子宮（左右）、膣、骨格筋（下腿三頭筋）、脊髓、骨及び骨髓（大腿骨及び胸骨）、坐骨神経（左大腿部）、皮膚（右下腿部、雌は乳腺を含む）、その他肉眼的異常部位

観察された主な所見を下表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		0	17	100	600	0	17	100	600
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
下垂体	嚢胞	2	1	2		1	1	1	3
胸腺	萎縮	1		1		2	2	1	
	ケルソウイ-氏嚢胞	4	2	4	2	2	1	↑3	
肺	肺胞/細気管支上皮過形成	2		2		1	1	↑4	1
肝臓	色素沈着				1			2	2
	小肉芽種		2	2	1	1	1	2	1
脾臓	色素沈着	2		2	2	2	1	3	2
腎臓	尿細管好塩基化								2
	尿細管拡張								1
	線維化								2
	鉍質沈着	4	4	4	4	4	4	4	4
	空胞化	2		2	1	3	3	4	2
卵巣	黄体増加	-	-	-	-	2	3	3	2
子宮	粘膜増生	-	-	-	-	3	↓	↓	1
膣	増生	-	-	-	-	3	↓	↓	1
乳腺	腺管拡張・増生	-	-	-	-	2	1	2	3
脊髓	鉍質沈着	4	2	4	2	3	4	4	1

$\chi^2$ 検定 ↑↓:  $p < 0.05$

表中の数値は発現動物数を示す。 空欄は「0」を示す。 - : 検査対象外

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

検体投与との関連が示唆される所見として、600 mg/kg/日群雌雄及び100 mg/kg/日群雌の肝臓でクッパー細胞の色素沈着、並びに600 mg/kg/日群雌の腎臓で尿細管の好塩基化、拡張及び線維化が認められた。

その他、雌では600 mg/kg/日群で胸腺のケルスタイナー氏嚢胞の増加、100 mg/kg/日群で肺胞/細気管支上皮過形成の増加、17及び100 mg/kg/日群で子宮・膣の粘膜増生の減少が観察されたが、いずれも自然発生性、あるいは性周期による生理的所見と考えられた。

以上、600mg/kg/日群では雌雄で軟便及び水様便の発生頻度増加が認められ、病理組織学的検査では雌雄で肝臓のクッパー細胞の色素沈着、さらに雌で腎臓の尿細管の好塩基化、拡張及び線維化が認められた。100mg/kg/日群では雌で肝臓のクッパー細胞の色素沈着が認められた。17mg/kg/日群では検体投与による影響は認められなかった。

従って、本試験における無毒性量は雄 100mg/kg/日、雌 17mg/kg/日であると考えられた。

② ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (資料No. 補遺13)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1997 年

検体の純度 : %

供試動物 : Fischerラット (F344/DuCrj)、開始時5週齢、1群雌雄各80匹、  
開始時体重 ; 雄82-100g 雌70-90g

投与期間 : 104 週間 (1994 年 6 月 8 日-1996 年 6 月 11 日)

投与方法 : 検体を、雄には 0、500、1250、2500 及び 12500ppm、雌には 0、600、1500、3000  
及び 15000ppm 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。投与開  
始後 26、52 及び 78 週に各群雌雄各 10 匹を、投与 104 週には全生存動物を屠殺し  
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 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 全動物について一般状態及び死亡を 1 日 2 回観察した。

検体投与に起因する特異的症候は認められなかったが、死亡が多数認められた雌の 15000ppm 群では、眼分泌物、削瘦、立毛、体温低下、自発運動低下、呼吸促迫及び円背位の発生が他群に比較して多く認められた。腫瘍との関連が示唆される結節及び腫瘍の発生に関しては、雌で皮下部の腫瘍が用量が高くなるに従って減少したこと以外には、数的にも発生時期においても雌雄ともに群間で差は認められなかった。死亡は、雄で投与 45 週、雌で投与 42 週まで認められなかったが、以後雌の 15000ppm 群で高率に発現し、投与 78 週には死亡率が 48.7%にまで達した。

試験終了時の死亡率<sup>注1)</sup>を下表に示す。

雄	投与量 (ppm)	0	500	1250	2500	12500
	死亡率 (%)	19.2	27.0	19.7	25.7	12.0
雌	投与量 (ppm)	0	600	1500	3000	15000
	死亡率 (%)	19.7	23.7	17.8	18.0	↑79.1

Fisher 検定 $\uparrow\downarrow$  :  $p \leq 0.01$

体重変化；全動物について、投与開始から投与 26 週までは毎週 1 回、その後は隔週 1 回測定した。

体重及び体重増加量の変化を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	500	1250	2500	12500	600	1500	3000	15000
5 週			↓204 (98)	↓196 (94)				↓136 (96)
6 週			↓217 (96)	↓210 (93)				↓143 (96)
7 週			↓231 (97)	↓223 (94)				↓148 (96)
8 週			↓243 (97)	↓236 (94)				↓153 (96)
9 週			↓255 (97)	↓247 (94)				↓157 (96)
10 週			↓265 (97)	↓259 (95)				↓162 (96)
11 週			↓273 (97)	↓266 (95)				↓165 (96)
12 週			↓282 (98)	↓275 (95)				↓169 (97)
13 週			↓288 (98)	↓280 (95)				↓171 (97)
14 週		↓295 (98)	↓293 (97)	↓ (95)				↓173 (97)
15 週			↓298 (98)	↓290 (95)				↓174 (97)
16 週		↓305 (98)	↓304 (97)	↓297 (95)				↓177 (97)
17 週		↓308 (98)	↓307 (98)	↓300 (96)				↓178 (97)
18 週				↓305 (96)				↓179 (96)
19 週				↓309 (96)				↓180 (96)
20 週			↓320 (98)	↓311 (96)				↓180 (96)
0-13 週	204 (100)	↓200 (98)	↓198 (97)	↓190 (93)	97 (99)	97 (99)	98 (100)	↓92 (94)
0-26 週	255 (100)	↓248 (98)	249 (98)	↓240 (95)	116 (100)	114 (98)	116 (100)	↓108 (93)
0-52 週	299 (102)	291 (99)	292 (99)	↓274 (93)	142 (101)	141 (100)	143 (101)	↓125 (89)
0-78 週	325 (100)	319 (98)	323 (99)	↓295 (91)	177 (97)	176 (96)	186 (102)	↓158 (86)
0-104 週	301 (100)	301 (100)	307 (102)	289 (96)	203 (99)	198 (97)	205 (100)	180 (88)

Dunnett, Duncan 検定  $\uparrow\downarrow$  :  $p \leq 0.05$ ,  $\uparrow\downarrow$  :  $p \leq 0.01$

表中の数値は実測値、( ) 内の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

雄の 12500ppm 群及び雌の 15000ppm 群で、投与開始から投与後期まで有意な体重増加抑制が認められた。雄では 1250 及び 2500ppm 群でも投与 5-20 週に有意な体重低下が認められたが、これらは軽微かつ一時的なもので、背景値（投与 5-20 週：195 ± 18, 214 ± 18, 230 ± 18, 245 ± 18, 258 ± 18, 270 ± 19, 278 ± 19, 286 ± 19, 293 ± 19, 298 ± 19, 301 ± 19, 306 ± 19, 308 ± 20, 313 ± 20, 319 ± 20, 323 ± 20g）と比較すると対照群の値が高値傾向にあり、検体投与による変化とは考えなかった。

注1) 雌 15000ppm 群で 104 週時の生存率がガイドラインで規定されている 25%を下回ったが、僅か 4.1%の減少であること、78 週時の生存率は 50%を超えていること、及び病理組織学的検査が全死亡動物で実施されていることなどから、本試験成績は発癌性評価に耐え得るものと考えられる。

摂餌量及び食餌効率；全動物について週1回測定し、投与52週までの食餌効率も算出した。  
各期間における累積摂餌量の変化を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	500	1250	2500	12500	600	1500	3000	15000
0-13週			↓97.2	↓95.6				↓97.2
0-26週			↓97.5	↓96.9				↓97.6
0-39週		↓97.9	↓96.5	↓96.0				↓97.2
0-52週		↓97.9	↓96.5	↓96.0				↓97.1
0-65週		↓97.8	↓96.8	↓95.8	↓98.0			↓97.3
0-78週		↓97.6	↓96.7	↓95.6		↓97.7		↓97.3
0-91週		↓96.7	↓96.0	↓95.6	↓97.2			
0-104週		↓96.6	↓96.2	↓95.8				

Dunnett, Duncan 検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑↓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

投与期間中、多くの週で雌雄に有意な摂餌量の変動が認められたが、いずれも軽微な変化であった。雄の12500ppm群及び雌の15000ppm群における減少については、体重増加抑制との関連が示唆された。

投与52週までの食餌効率を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	500	1250	2500	12500	600	1500	3000	15000
0-13週				↓97				↓97
0-26週				↓97				↓95
0-52週			↑102	↓98				↓94

Dunnett, Duncan 検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑↓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

雄の12500ppm群では一貫性のある変化は認められなかったものの、各期間における平均食餌効率は有意な低下を示した。また、雄の2500ppm群では高値を、雌の15000ppm群では低値を示した週が散発的に認められ、各期間における平均食餌効率は有意な変化を示した。

検体摂取量；体重、摂餌量及び飼料中検体濃度から算出した1日あたりの平均検体摂取量は以下の通りであった。

雄	投与量 (ppm)	500	1250	2500	12500
	検体摂取量 (mg/kg/日)	25.8	64.8	128	659
雌	投与量 (ppm)	600	1500	3000	15000
	検体摂取量 (mg/kg/日)	37.7	95.6	190	997

血液学的検査；投与 26、52 及び 78 週に各群雌雄各 10 匹及び投与 104 週に全生存動物を対象として、腹部大動脈から採血し、以下の検査項目について測定した。

白血球数、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 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、白血球百分率、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及びフィブリノーゲン量

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	500	1250	2500	12500	600	1500	3000	15000
ヘモグロビン	26週						↓97.4	↓96.8
赤血球	26週		↓97.5					
MCV	104週							↓98.0
MCH	52週							↓97.9
	104週							↓98.2
好酸球	104週					↑125		
LUC	78週			↑200				
PT	52週		↓97.9		↑102.1			↓95.7
	78週							↓91.3
APTT	52週							↑104.3

Dunnett, Duncan 検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑↓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

LUC : 非染色性大型白血球

雌雄において、種々の項目及び時期に統計学的に有意な変化が認められたが、いずれも軽微あるいは用量に相関していないこと等から、毒性学的に意義ある変化とは考えられなかった。

血液生化学検査；投与 26、52、78 及び 104 週に各群雌雄各 10 匹を対象として、腹部大動脈より採血し、以下の検査項目について測定した。

総蛋白、アルブミン、A/G、血糖、中性脂肪、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

雄の 12500ppm 群及び雌の 15000ppm 群では、試験期間を通じて中性脂肪の低値または低値傾向が認められ、摂餌量減少による二次的変化の可能性が考えられた。また雄では、52 週以降に ALP の増加傾向が認められた。雌では 52 及び 78 週にクレアチニン、総ビリルビン及びカルシウムの高値並びに塩素の低値が認められ、これらには腎障害による変化も加わったものと考えられたが、104 週にこれら変化は認められなかった。

その他に認められた変化は、いずれも各検査期間を通じての一貫性に欠け、関連検査項目に変化が認められないこと等から、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		500	1250	2500	12500	600	1500	3000	15000
中性脂肪	26週				(84)				(86)
	52週				(77)				(87)
	78週				(70)				(67)
	104週				▽51.1				(63)
クレアチニン	78週								↑128
総ビリルビン	78週						↑107.5		↑112.5
GOT	104週						↓66.0	▽64.2	
GPT	26週								▽73.1
	104週						▽64.5	▽67.7	
ALP	52週				↑111.0				
	78週				↑129.3				
	104週				(120)				
カルシウム	52週								↑104.3
	78週						↑102.8	↑103.2	↑106.4
カリウム	104週				↑107.3				
塩素	52週								▽98.3
	78週							↓98.7	↓97.7

Dunnett, Duncan 検定 ↑↓ :  $p \leq 0.05$ ,  $\uparrow\downarrow$  :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

( ): 参考値

尿検査 ; 投与 26、52、78 及び 104 週に各群雌雄各 10 匹を対象として、以下の検査項目について測定した。

3 時間尿 ; pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン  
一夜尿 ; 尿量、色調、濁度、比重、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		500	1250	2500	12500	600	1500	3000	15000
尿量	52週								↑172.7
	104週								↑133.3
尿比重	52週			↑102.8	↑101.3				
	78週							▽99.0	▽97.8

Dunnett, Duncan 検定 ↑↓ :  $p \leq 0.05$ ,  $\uparrow\downarrow$  :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

雄では検体投与に関連した明確な変化は認められなかった。

雌の 15000ppm 群では、尿量の増加及び尿比重の低下が認められ、腎機能に対する影響が示唆された。

眼科学的検査 ; 投与開始直前に全動物を対象に、投与期間終了時に対照群及び最高用量群を対象に、ハロゲン検眼鏡及び眼底カメラを用いて以下の部位を検査した。

角膜、結膜、強膜、虹彩、眼底

雌雄において、加齢に伴う角膜あるいは水晶体の混濁は認められたが、検体投与に関連した変化は認められなかった。



臓器重量;投与 26、52 及び 78 週に各群雌雄各 10 匹及び投与 104 週に全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		500	1250	2500	12500	600	1500	3000	15000
最終 体重	26週	99.4	96.1	97.6	96.7	103.1	97.9	103.1	97.4
	52週	100.3	100.8	97.1	96.5	104.2	103.7	101.4	↓93.9
	78週	101.8	101.3	102.0	↓92.0	98.5	94.3	102.7	92.3
	104週	100	100	101.5	96.7	99.3	97.9	100	90.8
脳	52週	実 相対					↓94.5		↑105.7
	78週	実 相対			↑107.6				
	104週	実 相対			↑103.8				
心臓	52週	実 相対							↓92.3
	78週	実 相対			↓91.7				
肝臓	26週	実 相対							↑105.5
	52週	実 相対							↑107.1
	104週	実 相対			↓93.5	↓90.8 ↓94.1			↓87.8
脾臓	104週	実 相対			↓92.5				
腎臓	52週	実 相対							↓93.1
	78週	実 相対				↓87.2	↓94.9		↓85.2
	104週	実 相対				↓92.0 ↓95.1			↓88.4
副腎	26週	実 相対		↑107.7					

Dunnett, Duncan 検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑↓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

雄の 12500ppm 群及び雌の 15000ppm 群では、肝臓及び腎臓の実重量及び相対重量が低値を示し、検体投与の影響が示唆された。その他同群で認められた脳及び肝臓相対重量の高値並びに心臓及び脾臓実重量の低値は、いずれも体重増加抑制に関連した二次的变化と考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象として、以下の部位、組織を検査した

体表、開孔部、腹腔、胸腔、骨盤腔及び頭蓋腔

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を中心に、主要な所見を表1に示す。途中死亡及び切迫解剖動物では、雌の15000ppm群において、腎臓、脾臓、胸腺の萎縮が有意に認められた。腎臓の萎縮については検体投与に関連した変化と考えられたが、その他については対照群の死亡例にも観察されていることから、全身衰弱に伴う二次的変化と考えられた。

投与52、78及び104週の計画解剖動物では、統計学的有意差は認められなかったが、検体投与に関連した肉眼的異常所見として、雌の15000ppm群で腎臓の萎縮が各々2例、1例及び1例に観察された。投与26週の計画解剖動物では、検体投与に関連した肉眼的異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査；投与52及び104週の解剖動物、途中死亡及び切迫解剖動物を対象として、病理組織標本を作製し、鏡検した。

皮膚、脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺(気管含む)、心臓、胸骨、唾液腺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、膵臓、生殖腺、子宮及び性器付属器、雌の乳腺、筋肉、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、末梢神経、脊髄、眼、大動脈及び肉眼的病変部

〔非腫瘍性病変〕

主要な非腫瘍性病変を表2に示す。

投与52週時の計画解剖動物では、有意な発生数の増加は示さなかったものの、検体投与に関連した組織所見として、雄の12500ppm群で腎臓の乳頭部壊死、管腔拡張、線維化が、雌の15000ppm群で腎臓の乳頭部壊死、管腔拡張、萎縮、線維化、移行上皮増生；副腎の球状帯肥大が各々1～3例認められた。

投与104週時の計画解剖動物では、検体投与に関連した組織所見として、雌の15000ppmで腎臓の乳頭部壊死、管腔拡張、萎縮；副腎の球状帯肥大が1～3例認められた。なお雌の15000ppm群では、腎臓の糸球体硬化、鉍質沈着、硝子円柱及び慢性腎症の発生数が、対照群に比較して減少した。

途中死亡・切迫解剖動物では、検体投与に関連した組織所見として、雌の15000ppm群で腎臓の萎縮、管腔拡張、乳頭部壊死、線維化、移行上皮増生；副腎の球状帯肥大；心臓の鉍質沈着；動脈の鉍質沈着；脾臓の萎縮(赤脾髄/白脾髄)、色素沈着；胃の鉍質沈着、潰瘍、扁平上皮増生；唾液腺の萎縮等が多数例観察された。なお、雌の15000ppm群では、骨髄の造血亢進；脾臓の髓外造血；腎臓の硝子円柱；副腎の空胞変性等の発生数が、対照群に比較して減少した。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表3に示す。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌					
		0	500	1250	2500	12500	0	600	1500	3000	15000	
検査動物総数*		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
合計	腫瘍数	良性	111	115	112	120	122	62	65	64	57	36
		悪性	11	19	15	19	9	15	12	12	9	3
	腫瘍総数		122	134	127	139	131	77	77	76	66	39
	腫瘍動物数	良性	49	48	49	50	50	36	36	35	36	23
		悪性	11	19	14	18	8	14	10	11	9	2
	腫瘍動物総数		50	50	50	50	50	40	42	39	39	26

衛星群は除く

検体投与による、腫瘍性病変の発生の若齢化、頻度及び程度の増強は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験における影響として、雄の12500ppm群及び雌の15000ppm群で、体重増加抑制、摂餌量の減少、中性脂肪の低下、ALPの高値(雄)、尿量の増加及び尿比重の低下(雌)、肝臓及び腎臓の実重量及び相対重量の低値、腎臓の萎縮、腎臓の各種組織病変及び副腎の球状帯肥大(雌)等が認められ、無毒性量は雄で2500ppm(128mg/kg/日)、雌で3000ppm(190mg/kg/日)であると判断された。

また、検体投与による腫瘍性病変の発生の若齢化、頻度及び程度の増強が認められなかったことより、催腫瘍性はないものと判断された。

表1 主要肉眼的病理所見

性別			雄					雌					
投与群			I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
計画解剖	26週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		子宮							1	1	1	↑4	
	52週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	
		腎臓										2	
	78週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	8	10	4	
		腎臓										1	
	104週	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11	
		下垂体	結節	3	8	3	↑10	9	9	8	10	9	3
		肺	結節	1	2	1	↑7	1	2	3	2	2	2
		肝臓	赤色斑/区域	5	2	↓0	4	7	7	3	3	5	
腎臓			萎縮									1	
腎臓		表面粗造	11	8	11	5	6	4	4	7	↑11	2	
皮膚	結節	1	↑6	5	3	5	1	2		1	1		
途中解剖・切迫解剖	全期間	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	10	9	46	
		下垂体	赤色斑/区域	1	1		1		1		2		↓1
			嚢胞	1					2	2			↓0
			肥大	5	5	3	3	1	2	6	3	5	↓2
		甲状腺	結節		1		1		2				↓0
		胸腺	萎縮	9	8	8	9	5	4	9	4	5	↑43
		肺	赤色斑/区域		1	1	1		1	1		1	↓1
		脾臓	萎縮	1		2							↑26
			淡色						2				↓0
			肥大	1	2	2	2	1	4	4	5	4	↓0
		腎臓	萎縮										↑39
		副腎	肥大			1		1	1	2	1		↓1
		子宮	結節	-	-	-	-	-	1	2	1	1	↓1
		リパ節	肥大	1	2	2	↑7	2	3	2	1	2	↓0
皮下	腫瘤	1	4	2	4	2	5	3	↓0	2	↓0		
全身	削瘦	3	6	3	1	3	7	5	↓2	4	38		

Fisher 検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑ ↓ :  $p \leq 0.01$

- : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、

VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

表 2-1 主要非腫瘍性病変【52 週計画屠殺】

性別		雄					雌				
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX
剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
52 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
	腎臓	萎縮									2
		管腔拡張					1				3
		乳頭部壊死					1				2
		線維化					1				2
		移行上皮増生									2
	副腎	球状帯肥大									2
	胃	扁平上皮増生		1							
	子宮	腺腔拡張	-	-	-	-	-			1	2
内腔拡張		-	-	-	-	-	1	3	5	2	

Fisher 検定

- : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

表 2-2 主要非腫瘍性病変【104 週計画屠殺】

性別		雄					雌					
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
剖検動物数		40	36	40	37	44	40	38	42	41	11	
104 週	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11	
	下垂体	嚢腫、嚢胞	8	↓1	4	6	7	18	18	21	14	4
	肺	肺泡／細気管支 上皮過形成		1		↑4	1					
	腎臓	糸球体硬化症	39	35	39	34	39	24	19	24	20	⇓0
		萎縮										↑2
		管腔拡張		3		2				1	1	⇓3
		管上皮壊死		↑4			1	5	↓0	3	2	1
		鉍質沈着	14	13	9	6	19	28	25	22	↓20	↓4
		硝子円柱	40	36	40	37	44	40	36	40	41	⇓6
		乳頭部壊死										↑2
	慢性腎症	39	35	39	34	39	24	18	24	20	⇓0	
	副腎	球状帯肥大										1
唾液腺	萎縮			1			1		1			
胃	扁平上皮増生	5	2	3	6	6	4	4	4	8	1	

Fisher 検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、⇓ ⇓ :  $p \leq 0.01$

- : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

表 2-3 主要非腫瘍性病変【死亡・屠殺】

性別		雄					雌					
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
剖検動物数		10	14	10	13	6	10	12	8	9	40	
死亡・切迫屠殺	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40	
	下垂体	増生	2	3	2	4	1	2	2	2	1	↓2
	心臓	鉍質沈着										12
	動脈	鉍質沈着										11
	肺	マクロファージ集簇	1	1	1			1		1	1	↓1
	肝臓	髓外造血		2		2	1	2	3	1	2	↓0
		胆管増殖	9	13	9	11	6	2	4	2	3	↓2
	脾臓	色素沈着	6	11	8	5	4	4	7	4	5	↑38
		萎縮										1
		赤脾髄萎縮	1		2			1	1			↑36
		白脾髄萎縮		1				1				12
	膵臓	髓外造血	3	3	3	5	1	3	4	2	3	↓0
		腺管増殖	1	2	↑5	2	3	1	1		1	3
	腎臓	糸球体硬化症	8	9	6	9	2	2	3	3	3	↓0
		萎縮										↑39
		管腔拡張	2	1	2	1	2	1			1	↑39
		管上皮壊死	2	1	1	2		3	1	1	2	↓5
		硝子円柱	9	12	10	13	6	8	9	5	8	↓12
		乳頭部壊死										↑39
		尿細管好塩基化	10	12	9	12	5	6	9	6	6	↓4
		慢性腎症	8	9	6	8	2	2	3	3	3	↓0
		線維化	8	8	6	8	2	2	3	3	3	↑35
		移行上皮増生		1	2		1					↑13
	副腎	血管拡張						4	7	2	3	↓3
		空胞変性	4	3	6	4	3	5	4	2	3	↓4
		球状帯肥大									1	↑34
		髓質増生	2	1	4	2	1	2	2		1	↓2
	膀胱	拡張	2		2	3		2		1		↓2
	唾液腺	萎縮	2	4	3	3	1	2		2	2	15
	胃	潰瘍	3		2		2	2		2	3	22
鉍質沈着			1								↑16	
扁平上皮増生		2	1	3	2	4	2		2	4	19	
卵巢	黄体減少	-	-	-	-	-	1		1	3	↓1	
乳腺	腺腔拡張	-	-	-	-	-	1	3	2	3	↓1	
骨髄	造血亢進	2	3	3	3	2	4	4	1	2	↓1	

Fisher 検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↑↓ :  $p \leq 0.01$  (申請者が再集計して実施)

- : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、

VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

表 2-4 主要非腫瘍性病変【合計】

性別		雄					雌					
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	下垂体	增生	11	13	7	11	10	15	10	8	8	↓5
		嚢腫、嚢胞	11	5	5	9	8	29	27	28	21	21
	心臓	鈣質沈着										↑12
	動脈	鈣質沈着										↑11
	肺	マクロージ集簇	2	3	1	4		7	3	4	4	↓1
		肺胞／細気管支 上皮過形成		2		4	1					
	肝臓	髓外造血		3	1	2	1	5	3	2	4	↓0
		胆管増殖	58	56	58	57	58	19	21	12	18	↓5
	脾臓	色素沈着	6	11	8	5	4	4	7	5	5	↑39
		萎縮										1
		赤脾髄萎縮	1		2			1	1			↑36
		白脾髄萎縮		1				1				↑12
		髓外造血	5	5	6	5	2	9	9	8	6	2
	膵臓	腺管増殖	14	20	14	11	19	8	5	7	7	7
	腎臓	糸球体硬化症	47	44	45	43	41	26	22	27	23	↓0
		萎縮										↑43
		管腔拡張	2	4	2	3	3	1		1	2	↑45
		管上皮壊死	2	5	1	2	1	8	↓1	4	4	6
		鈣質沈着	17	17	9	9	21	39	38	34	33	29
		硝子円柱	56	55	56	54	53	48	46	46	50	↓18
		乳頭部壊死					1					↑43
		尿細管好塩基化	59	57	59	56	57	47	43	48	47	↓18
		慢性腎症	47	44	45	42	41	26	21	27	23	↓0
		移行上皮増生	2	1	2		7	1	1	1		↑16
	線維化	47	43	45	42	41	25	22	27	24	↑40	
	副腎	血管拡張	6	7	6	8	9	26	31	26	27	↓6
		空胞変性	19	18	17	16	17	13	10	5	7	↓4
		球状帯肥大									1	↑37
		髓質増生	14	13	13	16	13	11	10	10	5	↓2
	膀胱	拡張	2		2	3		2		1		2
唾液腺	萎縮	2	4	4	3	1	3		3	2	↑15	
胃	鈣質沈着		1								↑16	
	扁平上皮増生	7	4	6	8	10	6	4	6	12	↑20	
卵巣	黄体減少	-	-	-	-	-	4	2	1	5	3	
子宮	腺腔拡張	-	-	-	-	-	15	24	27	23	↓6	
	内腔拡張	-	-	-	-	-	3	8	7	6	1	
乳腺	腺腔拡張	-	-	-	-	-	8	7	12	7	↓1	
骨髄	造血亢進	2	4	5	4	3	4	6	3	3		

Fisher 検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑↓ :  $p \leq 0.01$  (申請者が再集計して実施)

- : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

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

表 3-1 腫瘍性病変【52 週計画屠殺】

性別		雄					雌					
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
剖検動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	
52 週	下垂体	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
		B   腺腫				1	1					
	甲状腺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
		B   C細胞腺腫							1			
		B   濾胞細胞腺腫		1								
	肝臓	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
		B   表皮嚢腫							1			
	膀胱	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
		B   移行上皮乳頭腫			1							
	結腸	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9
		B   表皮嚢腫						1				
	精巣	検査動物数	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-
		B   間細胞腫	1		1		2	-	-	-	-	-
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	9
		B   子宮内膜間質ポリープ	-	-	-	-	-	2	1		1	1
	膣	検査動物数	-	-	-	-	-	10	10	10	10	9
		B   表皮嚢腫	-	-	-	-	-		1			
	大腿部	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
M   骨肉腫		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Fisher 検定 (申請者が再集計して実施)

B: 良性 M: 悪性 - : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)



表 3-2 腫瘍性病変【104 週計画屠殺】

性別		雄					雌					
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
剖検動物数		40	36	40	37	44	40	38	42	41	11	
104 週	下垂体	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
		B 腺腫	10	14	16	13	17	16	11	17	16	5
		B 中間部腺腫				1					1	
		M 腺癌		2							1	
	甲状腺	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
		B C細胞腺腫	7	8	4	3	7	8	5	5	6	2
		B 濾胞細胞腺腫				3	2		1	2		
		M C細胞癌	1					1				
		M 濾胞細胞癌	1	1		1						
	上皮小体	検査動物数	39	36	39	36	43	40	38	42	39	11
		B 腺腫				1						
	胸腺	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
		B 胸腺腫						1	1	1	1	
	肺	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
		B 肺泡/細気管支上皮腺腫	1	2		5	2	1	2	2	2	1
		M 肺泡/細気管支上皮腺癌				2						
	肝臓	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
		B 肝細胞腺腫	8	6	6	7	12	1	3	3	2	1
		B 表皮嚢腫									1	
		M 肝細胞癌			1							
	脾臓	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
		M 顆粒性大リンパ <sup>o</sup> 性白血病	4	5	5	6	3	3	2	2	4	
		M 組織球肉腫								1		
	膵臓	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
		B 腺腫	1	1	2	1	1				1	
		B ラ氏島腺腫	11	11	9	13	9	2	7	1	1	
	腎臓	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
		B 腺腫					1	1			1	
		B 脂肪腫								1		
	副腎	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
B 腺腫				1	1			1		1		
B 褐色細胞腫		6	2	5	3	6	1	3	4	2		
M 悪性褐色細胞腫						2						
膀胱	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11	
	B 移行上皮乳頭腫						1		1			
十二指腸	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11	
	B 腺腫									1		

Fisher 検定 (申請者が再集計して実施)

B : 良性 M : 悪性 - : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

表 3-2 腫瘍性病変【104 週計画屠殺】 - 続き -

性別		雄					雌					
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
剖検動物数		40	36	40	37	44	40	38	42	41	11	
104 週	盲腸	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
		B   平滑筋腫								1		
	精巣	検査動物数	40	36	40	37	44	-	-	-	-	-
		B   間細胞腫	39	36	38	36	43	-	-	-	-	-
	包皮腺	検査動物数	1	0	1	1	0	-	-	-	-	-
		B   腺腫	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
	陰囊	検査動物数	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-
		M   中皮腫	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	40	38	42	41	11
		M   悪性顆粒膜/莢膜細胞腫	-	-	-	-	-	1				
		M   卵黄囊腫	-	-	-	-	-					1
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	40	38	42	41	11
		B   腺腫	-	-	-	-	-	1				1
		B   子宮内膜間質ポリープ	-	-	-	-	-	7	12	11	6	2
		M   腺癌	-	-	-	-	-	1		3		
	陰核腺	検査動物数	-	-	-	-	-	0	1	1	1	0
		B   腺腫	-	-	-	-	-	-	1	1	1	-
	皮膚	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
		B   表皮嚢腫	3	2		2	2					
		B   角化棘細胞腫		3	2		2	1	1			
		B   皮脂腺腺腫		1								
		B   扁平上皮乳頭腫			2							1
		B   毛嚢上皮腫			1							
		B   皮膚線維腫					1					
		B   神経鞘腫			1	1						
		B   基底細胞腫							1	1		
		M   扁平上皮癌										1
	皮下組織	検査動物数	0	2	4	0	5	1	2	2	1	0
B   表皮嚢腫		-	1		-						-	
B   線維腫		-	1	2	-	2			1	1	-	
B   脂肪腫		-			-			1			-	
M   線維肉腫		-			-	2					-	
M   悪性神経鞘腫		-		2	-						-	
M   組織球肉腫		-			-		1				-	
乳腺	検査動物数	1	1	4	1	2	40	38	41	41	11	
	B   腺腫	1				1		1	1			
	B   線維腺腫			3		1	7	3	5	3		
	B   線維腫				1			1				

Fisher 検定 (申請者が再集計して実施)

B : 良性 M : 悪性 - : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

表 3-2 腫瘍性病変【104 週計画屠殺】 - 続き -

性別		雄					雌					
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
剖検動物数		40	36	40	37	44	40	38	42	41	11	
104 週	舌	検査動物数	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0
		B 扁平上皮乳頭腫	-	1	-	-	-	-	-	1	1	-
	口 (唇)	検査動物数	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		B 扁平上皮乳頭腫	1	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	眼	検査動物数	40	36	40	37	44	40	38	42	41	11
		B 無色素性黒色腫	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	眼瞼	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		B 神経鞘腫	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
	耳	検査動物数	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		B 扁平上皮乳頭腫	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
		B 無色素性黒色腫	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	椎骨	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		M 悪性脊索腫	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-

Fisher 検定 (申請者が再集計して実施)

B : 良性 M : 悪性 - : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

表 3-3 腫瘍性病変【死亡・屠殺】

性別		雄					雌					
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
剖検動物数		10	14	10	13	6	10	12	8	9	40	
死亡・ 切迫屠殺	脳	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40
		M 乏突起神経膠腫			1							
		M 髓芽腫						1				
	下垂体	検査動物数	10	14	10	13	5	10	12	8	9	40
		B 腺腫	6	7	5	3	1	1	4	3	↑5	11
		M 腺癌	1	1				2	3			↓0
	甲状腺	検査動物数	9	13	9	12	5	10	12	8	9	40
		B C細胞腺腫		2		4		3	1			↓1
		M C細胞癌		1	1			1				
	脊髄	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40
		M 悪性神経鞘腫	1	1		1						
	胸腺	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40
		B 胸腺腫										1
		M 悪性胸腺腫								1		
	肺	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40
		B 肺泡/細気管支上皮腺腫		1								1
	肝臓	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40
		B 肝細胞腺腫	1		1	2					1	
		M 組織球肉腫			1							
	脾臓	検査動物数	10	13	10	13	6	10	12	8	9	40
		M 顆粒性大リンパ <sup>o</sup> 性白血病	2	2	1	4	1	3	3	3	3	↓0
		M 組織球肉腫				1						
	膵臓	検査動物数	10	13	9	13	6	10	12	8	9	40
		B ラ氏島腺腫	3	2	2	4	2					1
	副腎	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40
		B 腺腫						1				
B 褐色細胞腫		1			1	1					1	
M 悪性褐色細胞腫				1				2				
膀胱	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40	
	B 移行上皮乳頭腫	1				1						
胃	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40	
	M 腺癌				1							
結腸	検査動物数	10	12	9	13	5	10	12	8	9	40	
	B 腺腫			1			1					
リンパ <sup>o</sup> 節	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40	
	M 悪性リンパ <sup>o</sup> 腫					1						
精巣	検査動物数	10	14	10	13	6	-	-	-	-	-	
	B 間細胞腫	8	12	8	10	5	-	-	-	-	-	

Fisher 検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ 、↕ :  $p \leq 0.01$  (申請者が再集計して実施)

B : 良性 M : 悪性 - : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

表 3-3 腫瘍性病変【死亡・屠殺】 - 続き -

性別		雄					雌					
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
剖検動物数		10	14	10	13	6	10	12	8	9	40	
死亡・ 切迫屠殺	包皮腺	検査動物数	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-
		B   腺腫	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-
	陰囊	検査動物数	1	1	0	2	0	-	-	-	-	-
		M   中皮腫	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	10	12	8	9	40
		B   子宮内膜間質ポリープ	-	-	-	-	-	2	2	2	2	4
		M   子宮内膜肉腫	-	-	-	-	-	1	1			
		M   平滑筋肉腫	-	-	-	-	-				1	
	陰核腺	検査動物数	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
		B   腺腫	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
	皮膚	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40
		B   扁平上皮乳頭腫										1
		B   毛嚢上皮腫		1								
		B   神経鞘腫										1
		M   基底細胞癌				1						
	皮下組織	検査動物数	1	2	1	2	0	0	1	1	0	0
		B   線維腫	1		1		-	-			-	-
		B   横紋筋腫				1	-	-			-	-
		M   扁平上皮癌		1			-	-			-	-
		M   線維肉腫				1	-	-	1		-	-
		M   骨肉腫		1			-	-			-	-
	乳腺	検査動物数	0	1	1	1	1	10	12	8	9	40
		B   腺腫	-		1							
		B   腺維腺腫	-	1				3	2		1	1↓
		B   線維腫	-						1			
	大動脈	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		B   加付物	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	舌	検査動物数	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
B   扁平上皮乳頭腫		-		-	-	-	-	1	-	-	-	
M   扁平上皮癌		-	1	-	-	-	-		-	-	-	
口腔	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	
	M   扁平上皮癌	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	
骨髄	検査動物数	10	14	10	13	6	10	12	8	9	40	
	M   骨肉腫		1									

Fisher 検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$ , ♯ :  $p \leq 0.01$  (申請者が再集計して実施)

B : 良性 M : 悪性 - : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、

VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

表 3-4 腫瘍性病変【合計】

性別		雄					雌				
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX
剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	脳	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		M 乏突起神経膠腫			1						
		M 髄芽腫						1			
	下垂体	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		B 腺腫	16	21	21	17	19	17	15	20	21
		B 中間部腺腫				1					1
		M 腺癌	1	3				2	3		1
	甲状腺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		B C細胞腺腫	7	10	4	7	7	11	7	5	6
		B 濾胞細胞腺腫		1		3	2		1	2	
		M C細胞癌	1	1	1			2			
		M 濾胞細胞癌	1	1		1					
	上皮小体	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		B 腺腫				1					
	脊髓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		M 悪性神経鞘腫	1	1		1					
	胸腺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		B 胸腺腫						1	1	1	1
		M 悪性胸腺腫								1	
	肺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		B 肺胞/細気管支上皮腺腫	1	3		5	2	1	2	2	2
		M 肺胞/細気管支上皮腺癌				2					
	肝臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		B 肝細胞腺腫	9	6	7	9	12	1	3	3	3
		B 表皮嚢腫							1		1
		M 肝細胞癌			1						
		M 組織球肉腫			1						
	脾臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
M 顆粒性大リンパ性白血病		6	7	6	10	4	6	5	5	7	
M 組織球肉腫					1				1		
膵臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	B 腺腫	1	1	2	1	1				1	
	B ラ氏島腺腫	14	13	11	17	11	2	7	1	1	
腎臓	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	B 腺腫					1	1			1	
	B 脂肪腫								1		

Fisher 検定 ↑ ↓ :  $p \leq 0.05$  (申請者が再集計して実施)

B : 良性 M : 悪性 - : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

表 3-4 腫瘍性病変【合計】 - 続き -

性別		雄					雌					
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	副腎	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
		B   腺腫			1	1		1	1		1	
		B   褐色細胞腫	7	2	5	4	7	1	3	4	2	1
		M   悪性褐色細胞腫			1		2		2			
	膀胱	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		B   移行上皮乳頭腫	1		1		1	1		1		
	胃	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		M   腺癌				1						
	十二指腸	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		B   腺腫									1	
	盲腸	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		B   平滑筋腫								1		
	結腸	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		B   腺腫			1			1				
		B   表皮嚢腫						1				
	リンパ節	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		M   悪性リンパ腫					1					
	精巣	検査動物数	60	60	60	60	60	-	-	-	-	-
		B   間細胞腫	48	48	47	46	50	-	-	-	-	-
	包皮腺	検査動物数	1	0	1	2	1	-	-	-	-	-
		B   腺腫	1	-	1	2	1	-	-	-	-	-
	陰囊	検査動物数	1	2	0	2	1	-	-	-	-	-
		M   中皮腫	1	2	-	1		-	-	-	-	-
	卵巢	検査動物数	-	-	-	-	-	60	60	60	60	60
		M   悪性顆粒膜/莢膜細胞腫	-	-	-	-	-	1				
		M   卵黄嚢腫	-	-	-	-	-					1
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	60	60	60	60	60
B   腺腫		-	-	-	-	-	1				1	
B   子宮内膜間質ポリープ		-	-	-	-	-	11	15	13	9	7	
M   腺癌		-	-	-	-	-	1		3			
M   子宮内膜肉腫		-	-	-	-	-	1	1				
M   平滑筋肉腫		-	-	-	-	-				1		
膣	検査動物数	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	
	B   腺腫	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	
陰核腺	検査動物数	-	-	-	-	-	2	1	1	1	0	
	B   腺腫	-	-	-	-	-	2	1	1	1	-	

Fisher 検定 (申請者が再集計して実施)

B : 良性 M : 悪性 - : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

表 3-4 腫瘍性病変【合計】 - 続き -

性別		雄					雌					
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX	
剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
全動物	皮下	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
		B 表皮嚢腫	3	2		2	2					
		B 角化棘細胞腫		3	2		2	1	1			
		B 皮脂腺腺腫		1								
		B 扁平上皮乳頭腫			2							2
		B 毛嚢上皮腫		1	1							
		B 皮膚線維腫					1					
		B 神経鞘腫			1	1						1
		B 基底細胞腫							1	1		
		M 扁平上皮癌										1
		M 基底細胞癌					1					
	皮下組織	検査動物数	1	4	5	2	6	1	3	3	1	0
		B 表皮嚢腫		1								-
		B 線維腫	1	1	3		2			1	1	-
		B 横紋筋腫				1						-
		B 脂肪腫							1			-
		M 扁平上皮癌		1								-
		M 線維肉腫				1	2		1			-
		M 骨肉腫		1								-
		M 悪性神経鞘腫			2							-
		M 組織球肉腫						1				-
	乳腺	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		B 腺腫	1		1		1		1	1		
		B 腺維腺腫		1	3		1	10	5	5	4	↓1
		B 線維腫				1			2			
	大動脈	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		B カリノイド	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	舌	検査動物数	0	2	0	0	1	0	1	1	1	0
		B 扁平上皮乳頭腫	-	1	-	-		-	1	1	1	-
		M 扁平上皮癌	-	1	-	-		-				-
	口 (唇)	検査動物数	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		B 扁平上皮乳頭腫	1	-	-	-	1	-	-		-	-
	口腔	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
M 扁平上皮癌		-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	
眼	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
	B 無色素性黒色腫					1						
眼瞼	検査動物数	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	
	B 神経鞘腫	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	

Fisher 検定 $\uparrow\downarrow$  :  $p \leq 0.01$  (申請者が再集計して実施)

B : 良性 M : 悪性 - : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)



表 3-4 腫瘍性病変【合計】－続き－

性別		雄					雌				
投与群		I	II	III	IV	V	I	VI	VII	VIII	IX
剖検動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
全動物	耳	検査動物数	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		B 扁平上皮乳頭腫	-	-	-	1	-	-	-	-	-
		B 無色素性黒色腫	-	-	-	1	-	-	-	-	-
	骨髄	検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		M 骨肉腫		1							
	椎骨	検査動物数	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		M 悪性脊索腫	-	-	1		-	-	-	-	-
	大腿部	検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		M 骨肉腫	1	-	-	-	-	-	-	-	-

Fisher 検定 (申請者が再集計して実施)

B : 良性 M : 悪性 - : 実施せず 空欄は「0」を示す。

投与群 I : 0 (ppm)、II : 500 (ppm)、III : 1250 (ppm)、IV : 2500 (ppm)、V : 12500 (ppm)、  
VI : 600 (ppm)、VII : 1500 (ppm)、VIII : 3000 (ppm)、IX : 15000 (ppm)

③ マウスを用いた94週間発がん性試験

(資料No. 5)

試験機関 :

報告書作成年 : 1979年

検体の純度 : %

供試動物 : ICR マウス (Jcl:ICR)、1群雌雄各 50 匹、開始時 5 週齢

開始時体重範囲 : 雄 23-26g 雌 19-23g

投与期間 : 最終屠殺群 : 94 及び 96 週間 (1976年9月1日-1978年7月5日)

中間屠殺群 : 26 及び 52 週間

投与方法 : 検体を 0、200、2000 及び 20000ppm の濃度で飼料に混入し、96 週間にわたって随時摂取させた。投与開始後 26 及び 52 週に各群雌雄各 6 匹を、投与後 94 週に各群雌雄各 10 匹を屠殺し、投与後 96 週には全生存動物を最終屠殺した。検体を混入した飼料は (株) 日本クリアで調製した。

投与群の内訳を下表に示す。

投与量 (ppm)	動物数									
	開始時		中間屠殺群				最終屠殺群			
			26 週		52 週		94 週		96 週	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	50	50	6	6	6	6	10	10	4	7
200	50	50	6	6	6	6	10	10	5	4
2000	50	50	6	6	6	6	10	10	5	5
20000	50	50	6	6	6	6	10	10	2	1

投与量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

一般状態および死亡率 : 一般状態及び死亡の有無を毎日観察した。

投与 94 週時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	200	2000	20000
死亡率 (%)	雄	63.2	60.5	60.5	68.4
	雌	55.3	63.2	60.5	71.1

投与日数経過にともなって死亡率の増加が認められたが、対照群に比べて著しい差は認められなかった。20000ppm 群の雌雄で投与後 7 日から立毛、被毛の光沢欠如が認められた。

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

体重変化：投与 26 週までは毎週 1 回、その後は 2 週間に 1 回、全生存動物について測定した。  
体重の変化を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	200	2000	20000	200	2000	20000
1 週			↓92			↓96
26 週			↓93			↓96
52 週			↓94			↓93
78 週			↓93			↓95
94 週			↓91			(98)

t 検定    ↑↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑↓ :  $p \leq 0.01$ , ↑↓ :  $p < 0.001$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

( ) : 参考値

20000ppm 群の雌雄で投与期間を通して有意な体重増加抑制が認められたが、投与日数経過にともなって抑制が強まる傾向は認められなかった。

摂餌量：各ケージ毎に毎週 1 回測定し、群平均値を算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

食餌効率：投与 26、52 及び 94 週に摂餌量及び体重増加量から算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量：体重、摂餌量および飼料中検体濃度から算出した 1 日あたりの平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	26.48	264.54	2752.43
	雌	28.71	303.21	2951.63

飲水量：各ケージ毎に毎週 1 回測定し、群平均値を算出した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査：投与 26 及び 52 週に各群の雌雄各 6 匹、投与 94 週に各群の雌雄各 10 匹を対象に尾静脈より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数、白血球分画

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		200	2000	20000	200	2000	20000
赤血球数	94週			↓87			
ヘマトクリット値	94週			↓90			
ヘモグロビン量	94週			↓87			

t 検定    ↑↓ :  $p \leq 0.05$ , ↑↓ :  $p \leq 0.01$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

投与 94 週に 20000ppm 群の雄で赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン量の減少が認められたが、骨髓像より造血機能への影響は認められず、加齢化に伴う変化と考えられた。

血液生化学的検査: 上記の血液学的検査に供した動物を対象として、エーテル麻酔下で開胸し、心臓穿刺法により採血し、以下の項目について検査した。

GOT、GPT、ALP、A/G、血糖、総蛋白、尿素窒素、コレステロール、血清コリンエステラーゼ、クレアチニン、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		200	2000	20000	200	2000	20000
GOT	52週						↑185
	94週						↑126
尿素窒素	94週			↑126			
コレステロール	52週			↑121			

t検定    ↑↓ : p≤0.05, ↑↓ : p≤0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

20000ppm群の雄で投与94週に尿素窒素が、投与52週にコレステロールが増加した。同群の雌では投与52及び94週にGOTが有意に増加した。これらは腎臓、肝臓及び甲状腺機能障害を懸念するものであったが、組織学的に特記すべき変化は認められなかった。

尿検査 : 上記の血液学的検査に供した動物を対象として、腹部圧迫法により新鮮尿を採取して、以下の検査項目について測定した

潜血、ケトン体、糖、蛋白、pH、ウロビリノーゲン、ビリルビン

投与52及び94週に各群の雌雄で尿蛋白が、投与94週に20000ppm群の雄1例で潜血反応が認められたが、対照群と比べ有意な差は認められず、生理的変動範囲内の変化と考えられた。

臓器重量 : 上記の血液学的検査に供した動物を対象として、放血殺後解剖を行い、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、精巣、精囊、前立腺、卵巣及び子宮

対照群と比べ統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)			雄			雌		
			200	2000	20000	200	2000	20000
94週	脳	絶対						
		相対			↑114			
	脾臓	絶対			↑156			
		相対			↑178			
	副腎	右	絶対					↑157
			相対					↑165
		左	絶対					↑139
			相対					↑144
	下垂体	絶対						↑123
		相対						↑123

t検定    ↑↓ : p≤0.05, ↑↓ : p≤0.01, ↑↓ : p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

投与94週に20000ppm群の雄で脳及び脾臓、雌で副腎及び下垂体重量の増加が認められたが、いずれも組織学的に特記すべき変化は認められなかった。

肉眼的病理検査：全動物を対象として、頭部、胸腔内及び腹腔内の諸臓器について肉眼的検査を実施した。

所見を表1に示す。

主として、脾臓及び腸間膜リンパ節の腫大、肝臓、脾臓、腎臓及び小腸の退色並びに肺の変化が対照群を含む各群で認められた。検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査：全動物を対象として、以下の臓器について病理標本を作製し、鏡検した。

脳、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、胸腺、甲状腺、下垂体、精巣、精囊、前立腺、卵巣、子宮、胃、腸管、膵臓、腸間膜リンパ節、皮膚、骨格筋（大腿筋）、坐骨神経、骨髓（大腿骨）

[非腫瘍性病変]

本試験で認められた非腫瘍性病変を表2に示す。

死亡動物では脾臓及び腸間膜リンパ節の腫大、肝臓、脾臓及び小腸のアミロイド変性、胸腺皮質及び髄質の萎縮、肺の変化などが認められた。生存動物でも同様の変化が投与52週以降に認められたが、対照群と比較してその発生頻度に差は認められず、加齢化に伴う変化であり、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

[腫瘍性病変]

本試験で認められた腫瘍性病変を表3に示す。

腫瘍の発生は投与52週から認められた。主として肺腺癌、白血病、肺腺腫及び肝腺癌などが認められたが、いずれも対照群と比較してその発生頻度に差は認められず、検体投与に関連した腫瘍とは考えられなかった。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌				
	0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
検査動物総数	50	50	50	50	50	50	50	50	
腫瘍数	良性	7	3	4	2	3	3	10	5
	悪性	16	11	7	11	13	12	6	10
腫瘍総数	23	14	11	13	16	15	16	15	
腫瘍動物数	21 (42)	12 (24)	11 (22)	13 (26)	16 (32)	15 (30)	15 (30)	14 (28)	

( )内の数値は検査動物総数に対する、腫瘍発生動物数の比率 (%) を示す。

$\chi^2$  検定

以上、本剤のマウスに対する94週間飼料混入投与による慢性毒性試験における影響として、20000ppm群で体重増加抑制、尿素窒素の増加、脾臓および副腎重量の増加等が認められた。200及び2000ppm群では投与に関連した変化は認められなかったことから、無毒性量は2000ppm（雄264.54mg/kg/日、雌303.21mg/kg/日）と判断した。また、催腫瘍性はないものと考えられた。

表 1-1 肉眼病変【生存動物】

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
26 週	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	肺			1						
	子宮	—	—	—	—	1	1			
52 週	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	肺	赤色化			1	1				
		腫瘍		1						
	肝臓		1					1		
	脾臓	退色		1					1	
		腫大					2		1	
	小腸					1				
	副腎		1							
	腸間膜リンパ節			3						
	卵巣	—	—	—	—	1		1		
子宮	—	—	—	—	2	1		1		
94 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	肺	赤色化		1	1	2	1	1		1
		赤色肝様変化		1	1					2
		嚢胞形成		1						
		出血点							1	
		結節	4	1	2	1	2	1	1	2
		腫瘍	2			1	1			1
	肝臓	退色		1			1			
		結節	1			1				
		腫瘍	1							
	脾臓	混濁								1
		腫大						1		
	腎臓				1	1				
	小腸		1			3			1	
	皮膚						1		1	
	腸間膜リンパ節						1			
	子宮	水腫	—	—	—	—			1	2
水腫		—	—	—	—	3	4	2	3	
筋腫状		—	—	—	—			1		

χ<sup>2</sup> 検定  
空欄は「0」を示す。

表 1-1 肉眼病変【生存動物】 - 続き -

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
96 週	検査動物数	4	5	5	2	7	4	5	1	
	肺	赤色化	1			1	1			
		赤色肝様変化		1		1			2	
		結節		2			1	1		
	肝臓	退色	1							
		結節	1							
		腫瘍		2	1					
	脾臓	混濁		1						
		腫大					2			
	腎臓	退色						1		
	小腸	退色		1	1		2	1		
	卵巢	水腫	-	-	-	-	2	2		
		血腫	-	-	-	-		1		
	子宮	水腫	-	-	-	-	1	1	1	1

$\chi^2$  検定  
空欄は「0」を示す。

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

表 1-2 肉眼病変【死亡動物】

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
死亡	検査動物数	24	21	23	26	21	24	23	27	
	肺	赤色化	4	2	3	1	2	2	2	3
		赤色肝様変化	1	1	2	1		1	1	3
		結節	1	2	1		1	1	2	1
		腫瘍	1	1				1	1	
	肝臓	腫大		1		2	1	1	1	1
		退色	4		4	3	3	4	2	2
		結節					1			
		腫瘍	1	1	1					
	脾臓	退色	2	1	2		2		1	
		腫大	2	2		4	2	5	1	4
		結節	1						1	
	腎臓	退色	2		1		1			
		萎縮		1						
	小腸	退色	3	1	2	1	2	2	2	2
	胸腺	萎縮	2	2	4	3	2	4	2	4
	腸間膜リンパ節	腫大	3	1	3	3	2	3	3	3
	精巣	萎縮	1		2	1	—	—	—	—
	卵巣	水腫	—	—	—	—	3	5	1	3
		血腫	—	—	—	—	1	1	2	1
子宮	水腫	—	—	—	—	3	4	4	5	
乳腺	腫瘍					1		1		

χ<sup>2</sup> 検定  
空欄は「0」を示す。



表 2-1 非腫瘍性組織病変【生存動物】

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
26 週	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	肺	肺胞壁肥厚	1		1	1	1			1
		気管支肺炎			1					
	腎臓	間質炎						1		
	子宮	嚢胞	—	—	—	—	1	1		
52 週	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	肺	肺胞壁肥厚	1		1	1	1	1	2	1
		気管支炎				1				
		気管支肺炎			1					
	肝臓	アミロイド変性		1				1		
	脾臓	アミロイド変性		1				1		
	腎臓	間質細胞浸潤								2
		腎炎		1		2	1			1
	胃	アミロイド変性						1		
	十二指腸、小腸	アミロイド変性					1	3		
	胸腺	リンパ球増生					1			
	副腎	アミロイド変性		1						
		嚢胞				1				
	皮膚	角化亢進			1					
	腸間膜リンパ節	腫大			2					
		アミロイド変性		1					1	
		リンパ節炎		1						
卵巣	黄体形成不全	—	—	—	—	1			2	
	アミロイド変性	—	—	—	—	1		1		
子宮	嚢胞	—	—	—	—	2	1		1	

$\chi^2$  検定  
空欄は「0」を示す。

表 2-1 非腫瘍性組織病変【生存動物】 - 続き -

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
94 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	肺	肺胞壁肥厚		3	2	2	1	3	3	
		気管支周囲炎	2			1		2	2	2
		気管支拡張	1							
		気管支炎				1				
		気管支肺炎		2	2	2	1	1	1	4
	肝臓	肝細胞核濃淡		1						
		肝細胞過形成				1				
		小円形細胞浸潤					1			
		アミロイド変性		1			1			
	脾臓	腫大					1	3	4	6
		アミロイド変性	1	1			2			1
	腎臓	尿細管内蛋白円柱		1			2			
		尿細管嚢胞形成					1			
		腎盂腎炎				1	2			
		腎炎	1	1		1				
		細胞浸潤					1			
		アミロイド変性				1	1			
	十二指腸、小腸	アミロイド変性	4	1	2	3	6	6	1	5
	甲状腺	濾胞大型化					1			
	胸腺	皮質・髓質萎縮	3	2	3	4	4	4	4	5
	腸間膜リンパ節	腫大	2	1		2	2	2	3	2
		アミロイド変性					1			
	精巣	石灰沈着	1	2	1		-	-	-	-
		精細管萎縮		2	1	1	-	-	-	-
	卵巢	卵胞・黄体形成不全	-	-	-	-				1
		黄体形成不全	-	-	-	-		2	3	2
		萎縮	-	-	-	-	1			
嚢胞		-	-	-	-			1	1	
アミロイド変性		-	-	-	-	7	4	2	1	
子宮	嚢胞	-	-	-	-	5	4	6	7	
皮下	出血・嚢胞・細胞浸潤								1	

x<sup>2</sup> 検定  
空欄は「0」を示す。

表 2-1 非腫瘍性組織病変【生存動物】 - 続き -

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
96 週	検査動物数	4	5	5	2	7	4	5	1	
	肺	肺胞壁肥厚	1	1	1		1	1	1	
		気管支周囲炎			1			2	1	
		気管支肺炎	2	3	1	2	2		2	
	肝臓	肝細胞空胞化							1	
		肝細胞壊死		1						
		アミロイド変性	1							
	脾臓	アミロイド変性			1					
		腫大					1	2		1
	腎臓	アミロイド変性						1		
		炎症性細胞浸潤						1		
		尿細管内蛋白円柱							1	
	十二指腸、小腸	アミロイド変性	1	1	2		4	3	1	1
	胸腺	皮質・髓質萎縮	2		1		3	2	2	1
	腸間膜リンパ節	腫大		1		1	1	1	1	
	精巣	精細管内石灰沈着			3		-	-	-	-
	卵巣	卵胞・黄体形成不全	-	-	-	-			1	
		黄体形成不全	-	-	-	-	1	1		
		アミロイド変性	-	-	-	-		3		
		嚢胞	-	-	-	-			1	
子宮	嚢胞	-	-	-	-	3	4	3	1	

$\chi^2$  検定  
空欄は「0」を示す。

表 2-2 非腫瘍性組織病変【死亡動物】

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
死亡	検査動物数	24	21	23	26	21	24	23	27	
	肺	肺胞壁肥厚	3	4	1	1	3	2	2	1
		気管支周囲炎	1	2	3	2	1	3	3	3
		気管支肺炎	4	3	5	2	2	3	3	6
		肺炎	1		1			1		
	肝臓	肝細胞空胞化				1		1		1
		アミロイド変性	5		6	3	5	3	2	2
		細胞浸潤	1	1			1	1		
		肝細胞壊死						1		
	脾臓	アミロイド変性	4	1	7	6	7	5	4	3
		腫大	2	3	7	4	4	1	7	6
	腎臓	アミロイド変性	3			4	9	5	4	5
		腎周辺部細胞浸潤	1				1			
		嚢胞	1			1	1			1
		腎萎縮		1						
		細胞浸潤			5		1		2	
		腎炎		1	2	1		1		
		尿細管内蛋白円柱	1		1		2		1	1
	十二指腸、小腸	アミロイド変性	3	3	4	4	5	5	5	3
	胸腺	皮質・髄質萎縮	5	4	5	4	3	5	3	6
	副腎	アミロイド変性	1		1	1	3	4	3	3
	腸間膜リンパ節	アミロイド変性			1		1			1
		腫大	3	2	4	5	3	3	5	4
	精巣	精細管萎縮	1		2	1	—	—	—	—
	卵巣	卵胞・黄体形成不全	—	—	—	—	2	1	2	3
		黄体形成不全	—	—	—	—	4	5	3	6
嚢胞		—	—	—	—		2		3	
アミロイド変性		—	—	—	—	2	3	3	1	
子宮	嚢胞	—	—	—	—	6	6	7	8	

χ<sup>2</sup> 検定  
空欄は「0」を示す。

表 3-1 腫瘍性組織病変【生存動物】

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
26 週	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
		発生なし								
52 週	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	
	肺		1							
	造血器					1		1	1	
	腸間膜リンパ節			1						
94 週	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
	肺	腺腫	2		1		1			1
		腺癌	4	2	2	2	3	2	1	2
	肝臓	2								
	造血器						2			
	胸腺								1	
	腸間膜リンパ節	リンパ節腫瘍						1		
		リンパ腫							1	1
	皮膚						1			
子宮	—	—	—	—			1			
96 週	検査動物数	4	5	5	2	7	4	5	1	
	肺	腺腫		1						
		腺癌		1			1	1		
	肝臓	腺腫	1							
		腺癌		2	1					
	造血器					1				
	胸腺							1		
	腸間膜リンパ節	1				1				
精巣		1	1		—	—	—	—		

$\chi^2$  検定  
空欄は「0」を示す。

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

表 3-2 腫瘍性組織病変【死亡動物】

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	200	2000	20000	0	200	2000	20000	
死亡	検査動物数									
	肺	腺腫		1		1		1	1	2
		腺癌	3	2	3	4	2	2	2	2
	肝臓	腺腫	1						1	
		腺癌	1	1	1		1			
	造血器	白血病	6	2		5	4	4	2	5
	脾臓	腫瘍	1						1	
		肝癌転移	1							
	腎臓	腫瘍	1						1	
	胸腺	腫瘍							1	
	膵臓	ラ氏島腫瘍				1				
	腸間膜リンパ節	リンパ腫						1		
	精巣	精上皮腫			1		-	-	-	-
	卵巣	腺腫	-	-	-	-			1	
乳腺	腺維腺腫					1		1		

$\chi^2$  検定  
空欄は「0」を示す。