

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.2 フルアジホップ酸のラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性／
発がん性併合試験（資料 No. T-5.2）

試験機関

報告書作成年 1981年

検体純度： フルアジホップ酸4ロットを使用、それぞれ

供試動物： SD系ラット、発がん性群：1群雌雄各60匹、中間計画殺群：1群雌雄各10匹
投与開始時5～6週齢
投与52週後に各群雌雄10匹を中間計画殺した。

投与期間： 発がん性群：105～106週間（1978年2月1日～1980年2月21日）
中間計画殺群：52週間（1978年2月1日～1979年1月31日）

投与方法： 検体の摂取量が0、0.1、0.3、1.0及び3.0 mg/kg/dayとなるように、その都度計算した濃度に検体を配合した飼料を最大106週間まで、随時摂食させた。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

死亡率： 生死を毎日観察した。

対照群と比べ有意差の認められた週の死亡率、ならびに最終死亡率を下表に示す。

性 別	雄					雌				
	0	0.1	0.3	1.0	3.0	0	0.1	0.3	1.0	3.0
52週中間殺群 最終死亡率	0/10	0/10	2/10	0/10	4/10*	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10

χ 二乗検定 * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

性 別	雄					雌					
	0	0.1	0.3	1.0	3.0	0	0.1	0.3	1.0	3.0	
主群	70週	11/60	10/60	12/60	12/60	23/60*	6/60	4/60	12/60	8/60	10/60
	71週	11/60	10/60	12/60	12/60	24/60*	6/60	4/60	12/60	8/60	11/60
	75週	12/60	10/60	15/60	15/60	24/60*	9/60	6/60	14/60	11/60	13/60
	80週	15/60	12/60	17/60	23/60	27/60*	14/60	11/60	16/60	14/60	13/60
	100週	36/60	33/60	35/60	41/60	38/60	28/60	40/60*	28/60	30/60	36/60
	101週	36/60	33/60	38/60	41/60	40/60	28/60	41/60*	30/60	31/60	36/60
	最終死亡率 (%)	40/60 (67)	39/60 (65)	46/60 (77)	46/60 (77)	50/60 (83)	36/60 (60)	45/60 (75)	38/60 (63)	34/60 (57)	41/60 (68)

χ 二乗検定 * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

3.0 mg/kg/day 投与群の雄では、中間計画殺群の累積死亡率、ならびに主群において 70、71、75 および 80 週に対照群と比べ有意な増加が認められ、検体投与の影響と考えられた。0.1 mg/kg/day 投与群の雌にみられた有意な増加は用量との関連性が無く、偶発性のものと判断した。【申請者注：3.0 mg/kg/day 投与群の雄では慢性腎症の発生頻度の増加および程度の増強が認められており、死亡率増加の原因と考えられた。】

一般状態；一般状態を毎日観察した。

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 投与量 (mg/kg/day)	雄				
	0	0.1	0.3	1.0	3.0
柔軟な被毛状態					
85 週	8/40	4/43	13/41	14/34*	18/32**
95 週	12/29	16/36	16/31	19/23	23/26**
105 週	12/23	9/21	10/20	12/27	14/15*

χ^2 二乗検定 * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

1.0 mg/kg/day 以上の投与群の雄で柔軟な被毛状態(短く細い体毛で皮脂を失った部分が斑状となる)を呈する動物の頻度が統計学的に有意に増加したが、検体投与との関係を裏付ける皮膚の病理組織学的変化はなく、毒性学的意義は不明であった。雌にはこの所見は認められなかった。

体重変化；投与開始から 24 週目までは週 1 回、40 週までは 4 週間隔、41 週目以降は週 1 回、全生存動物について測定した。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた変動を下表に示す。

性 別 投与量 (mg/kg/day)	雄				雌			
	0.1	0.3	1.0	3.0	0.1	0.3	1.0	3.0
18 週		↑104						
22 週		↑104		↑104				
23 週				↑103				
28 週				↑105				
60 週								↑108
80 週					↑110	↑112		↑114

Student の t 検定、 ↑↓, $P < 0.05$, ↑↓, $P < 0.01$

検体投与群では対照群値を上回る週が散見されたが、有害作用ではないと判断した。

摂餌量および食餌効率；毎週ケージ毎に測定し、摂餌量を体重増加量で除して食餌効率も計算した。

検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表のとおりであった。

設定投与量 (mg/kg/day)		0.1	0.3	1.0	3.0
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.10	0.30	1.00	3.01
	雌	0.10	0.30	1.01	3.02

飲水量；毎週ケージ毎に測定した。

検体投与に起因する変化はなかった。

眼科学的検査；投与開始前に全動物、投与 25、53、78 および 101 週時に対照群および 3.0 mg/kg/day 投与群の雌雄各 20 匹について、更に 102 週後に 101 週時に検査を実施しなかった残りの全動物について実施した。

対照群と比べ統計学的有意差のみられた所見を以下に示す。

101 または 102 週後の検査で、3.0 mg/kg/day 投与群の雄、ならびに 1.0 mg/kg/day 投与群の雌において、網膜蒼白の発生頻度が有意に増加したが、この所見は老齡ラットの貧血時に随伴してみられるものであり、当該時期の血液学的検査で検体投与に関連する貧血はみられず、雌では用量との関連性もないことから、いずれも偶発性のものと判断した。

尿検査；投与開始 25、51(雄)、52(雌)、103(雄)および 105(雌)週後に各群雌雄最大 10 匹について採取した尿について以下の項目を検査し、沈渣を鏡検した。

比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリルン、尿量、血色素、胆汁色素、還元物質

検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

血液学的検査；投与 11、24 (雄)、25 (雌)、39 および 51 週後に各群雌雄最大 15 匹について、投与 69、87 および 102 週後には各群雌雄最大 10 匹について眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球数(WBC)、白血球分類(N, 好中球; L, リンパ球; E, 好酸球; B, 好塩基球; M, 単球)、網状赤血球(Reti) (但し 11、25 (雌)、39 (雄)および 69 週後は測定せず)、正赤芽球数(Norm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

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。

検体投与による影響はなかった。【申請者注：認められた変動は、一時的なもの、用

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

量との関連性の無いもの、あるいは関連する検査項目に異常が認められないものであることから、いずれも偶発性変化と解釈した。】

血液生化学検査；投与 24 (雄)、25 (雌)、51 および 102 週後に各群雌雄最大 10 匹について、眼窩静脈叢から採血して得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、尿素(Urea)、総蛋白(TP)、グルコース(Gluc)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)

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。

認められた変動には、検査時期や用量との関連性がないか、あるいは関連する検査項目に異常が認められないことから、いずれも偶発性変化と解釈した。

臓器重量；投与 51 週後の中間計画殺および投与 105 週後の最終計画動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、甲状腺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

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。

中間計画殺および最終計画殺の臓器重量測定において、いくつかの臓器で対照群と比較して有意な変動が認められたが、投与用量との関連性のないかあるいは雌雄での一貫性を欠くため、いずれも偶発性のものと判断した。【申請者注：3.0 mg/kg/day 投与群の中間計画殺群の雄で腎臓の絶対重量および対体重比の有意な増加が認められた。病理組織検査においてこれらの動物では慢性腎症の程度の悪化傾向がみられていることから、検体投与の影響と考えられた。3.0 mg/kg/day 投与群の中間計画殺群の雄で精巣重量の有意な低値がみられたが、病理組織学的検査において関連する所見が認められないことから、偶発性のものと判断した。】

肉眼的病理検査；投与 51 週後の中間計画殺、死亡・切迫殺例および 105 週間投与終了後の計画殺を含む全動物について、常法にしたがって剖検を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

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。

3.0 mg/kg/day 投与群の雄では、死亡・切迫殺例において腎臓の表面顆粒状の発生頻度が有意に増加し、検体投与の影響と考えられたが、病理組織学的検査における慢性腎症を反映していなかった。その他の所見は一般的にSD系ラットで認められるものであり、投与用量との関連性を欠くため、偶発性と考えられた。【申請者注：3.0 mg/kg/day 投与群の雄では組織学的検査において慢性腎症の増強傾向が見られていることから、腎臓の表面顆粒状は慢性腎症によるものと判断した。腎臓の表面顆粒状の発生頻度は0.1、0.3及び1.0 mg/kg/day 投与群の雄、ならびに3.0 mg/kg/day 投与群の雌においても有意に増加したが、組織検査において検体投与との関連性を裏付ける証拠はなく、偶発性のものと判断した。腎臓の水腎症、脾臓の腫大および副腎の点に関しても、組織検査で関連付けられる所見で有意な変動がないことから、偶発性のものと判断した。】

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ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

副腎、骨(骨髓共)、脳、結腸、十二指腸、眼(視神経付)、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺および主気管支、リンパ節(頸部・腸間膜)、乳腺(後部、前部)、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、腫瘤および腫瘍を有する組織およびリンパ節、肉眼的異常組織

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

3.0 mg/kg/day 投与群の雄において、肝臓の小葉中心性肝細胞空胞化が減少する傾向がみられ、検体投与の影響と考えられた。その他の変動は用量との関連性を欠き、SDラットで一般的に認められる所見であることから、偶発性のものと判断した。【申請者注：慢性腎症の総発生頻度について傾向検定を申請者が実施したところ、3.0 mg/kg/day 投与群の雄において有意な増強が認められ、また総発生頻度も有意に増加したことから、検体投与に起因するものと判断した。本病変は主に試験途中における死亡・切迫殺例で増加しており、本群の雄における試験途中での死亡率の増加と関連するものと判断した。また、肝細胞空胞化の減少は有害作用と考えない。】

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

検体投与に関連した発生頻度の増加および早期化はなかった。

【申請者注：0.1 mg/kg/day 投与群の雌での担腫瘍動物数、1.0 mg/kg/day 投与群の雌で良性担腫瘍動物数と担腫瘍動物総数に対照群と比較して有意差が認められたが、用量との関連性が認められないことから、検体投与に起因する変化とは考えられない。】

以上の結果から、フルアジホップ酸のラットを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験における影響として、3.0 mg/kg/day 投与群の雄で死亡率の増加および肝細胞空胞化減少傾向が認められた。従って無毒性量は1.0 mg/kg/dayと判断された。また、催腫瘍性はないものと判断される。【申請者注：上記所見に加え、3.0 mg/kg/day 投与群の雄では、51週時の腎臓重量の増加、腎臓の肉眼的表面顆粒状の増加と組織検査における慢性腎症の増加と悪化が認められた。肝細胞空胞化の減少は有害作用と判断しなかった。また、雌では検体投与による影響は認められなかった。従って、無毒性量は実測した平均検体摂取量に基づき雄が1.00 mg/kg/day、雌は3.02 mg/kg/dayであると判断される。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1 (主な非腫瘍性病変の発生頻度)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-1 (腫瘍性病変 (投与 51 週後中間計画殺動物))

表 2-2 (腫瘍性病変 (死亡・切迫殺動物))

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-2 (腫瘍性病変 (死亡・切迫殺動物)) 続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3 (腫瘍性病変 (最終計画殺動物))

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-4 (腫瘍性病変 (全動物))

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-4 (腫瘍性病変 (全動物)) 続き

総括

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.3 フルアジホップ酸のマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (資料 No. T-5.3)

試験機関

報告書作成年 1981年

検体純度： フルアジホップ酸 3ロットを使用、それぞれ

供試動物： ICI Alderley Park 系マウス、発がん性群：1群雌雄各60匹、中間屠殺群：1群雌雄12匹、投与開始時4~5週齢
投与後52週時に各群雌雄12匹を中間屠殺した。

投与期間： 発がん性群：84週間(1978年1月26日~1979年9月4日)

【申請者注：試験計画では104週間投与の予定であったが、投与80週で雄の3.0 mg/kg/day 投与群の死亡率が80%を超過したため、翌81週から84週の間最終解剖を実施した。】

中間屠殺群：52週間(1978年1月26日~1979年1月)【申請者注：中間屠殺日の記載はなかった】

投与方法： 検体の摂取量が0、0.1、0.3、1.0及び3.0 mg/kg/day となるように、1~24週は毎週、28週までは2週間に1回、その後は1ヵ月ごとに体重値と摂取量をもとに計算した濃度で検体を配合した粉末飼料を、前記期間中マウスに随意に摂取させた。

観察・検査項目および結果：

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。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	0.1	0.3	1.0	3.0
死亡率(%)	雄	78	67	78	75	82
	雌	62	57	70	78	78

統計検定実施なし

63~76週の間ティザー病が集団的に発生し、死亡率が雌雄とも3.0 mg/kg/day 群で他の群より高かったが、検体投与に起因するものではなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

体重変化；投与開始から 24 週までは週 1 回、25～28 週は 2 週毎に、29 週以降は 4 週毎に全ての生存動物の体重を測定した。

検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

摂餌量および食餌効率；毎週ケージ（同性 4 匹）毎に測定し、13 週まで毎週の摂餌量を体重増加量で除して食餌効率を算出した。

検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均値は以下の通りであった。

設定投与量 (mg/kg/day)		0.1	0.3	1.0	3.0
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.10	0.30	1.00	3.07
	雌	0.10	0.31	1.01	3.09

尿検査； 50/51 週に中間屠殺群の全生存動物、76 週に対照群の雄雌各 10 匹および 3.0 mg/kg/day 群の全生存動物、ならびに 80/81 週に全生存動物から採取した尿について以下の項目を検査し、沈渣を鏡検した。

比重、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリルン、尿量、血色素、胆汁色素、還元物質

検体投与に起因する変化はなかった。

血液学的検査；80 週に 1 群当たり雌雄各 8 匹について、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、白血球数(WBC)、白血球分類 (N, 好中球; L, リンパ球; E, 好酸球; B, 好塩基球; M, 単球)、正赤芽球数(Norm)

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

血液生化学的検査； 51 週に中間屠殺群の全生存動物について、また 80 週に 1 群雄雌各最大 8 匹について、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、
尿素(Urea)、総蛋白(TP)、グルコース(Gluc)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、ナ
トリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を次表に示す。

検体投与に起因する変化はなかった。【申請者注：各検体投与群において、統計学的に有意な変動が観察されたが、一時的な変動、検査時期で逆の変動、あるいは投与用量との関連性を欠くことから、毒性学的に意義の無い偶発的変化と解釈した。】

臓器重量； 51 週に中間屠殺動物、ならびに 81 週に最終屠殺動物について、以下の臓器重量を測定し、最終体重に基づいて対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣
対照群と比べ統計学的有意差を示し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石原産業株式会社にある。

3.0 mg/kg/day 投与群の雌において肝臓の絶対重量が有意に増加したが、病理組織学的検査において関連する所見がみられないことから、検体投与に関連する有害作用とは考えなかった。雌ではさらに卵巣の絶対重量が有意に増加したが、これは1例に黄体腫が認められたことによるもので、検体投与の影響ではないと判断した。

検体投与群の雄で肺の絶対及び対体重比の有意な減少が認められたが、これは対照群で肺腫瘍の動物を含んでいたことに起因するものであり、検体投与の影響ではなかった。

その他、各検体投与群において統計学的に有意な変動が観察されたが、投与用量との関連性を欠くことから、毒性学的に意義の無い偶発的变化と解釈した。

肉眼的病理検査； 51 週の間接屠殺、死亡・切迫殺例および 81 週の最終屠殺に供された全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所見を下表に示す。

認められた所見は全て本系統および週齢のマウスに通常認められるものであり、検体投与に起因する変化はなかった。【申請者注：63～76 週の死亡・切迫殺例では主に肝臓における淡色巣および中心に暗色点を有する淡色巣が多発し、死亡・切迫殺例全体

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

の発生頻度では 0.1 および 3.0 mg/kg/day 投与群の雄で有意な増加がみられた。これらの病理組織学的検査でティザー病に特徴的な肝細胞壊死が認められたことから、検体投与によるものではないと判断した。】

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、次の臓器・組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検した。

副腎、骨(骨髓共)、脳、結腸、十二指腸、眼(視神経付)、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺および主気管支、リンパ節(頸部・腸間膜)、乳腺(後部、前部)、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、腫瘤および腫瘍を有する組織およびリンパ節、肉眼的異常組織

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

中間屠殺動物では検体投与に起因するとみられる変化として、3.0 mg/kg/day 投与群の雄の肝臓において好塩基性消失を伴う小葉中心性肝細胞肥大および小胆管周囲の色素沈着がみられた。最終屠殺動物では検体投与に起因するとみられる変化はなかった。途中死亡動物でも検体投与に起因すると見られる変化はなかった。投与 63～76 週目に死亡した動物にティザー病の特徴である肝細胞壊死が 3.0 mg/kg/day 投与群の雄雌で多発したが、検体投与の直接的影響とは考えられなかった。その他、認められた有意な変動は用量との関連性が無く、あるいは減少方向へのものであり、毒性学的意義は無いものであった。

【申請者注：脾臓の髓外造血の発生頻度が 3.0 mg/kg/day 投与群の雌の全動物で有意に増加した。しかし他の検査項目において、本変化に関連する変動は認められていないことから、毒性学的意義は不明である。】

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

肝臓において肝細胞腺腫の発生頻度が雄の全投与群でやや多かったが、用量との関連性が不明確であり、検体投与に起因するとは考えられなかった。

【申請者注：肝細胞腫瘍(肝細胞腺腫と肝細胞癌)の合計を申請者が統計検定で確認したが有意差は認められなかった。さらに、0.1、0.3、1.0 mg/kg/day 投与群の雄で良性担腫瘍動物数、0.1 mg/kg/day 投与群の雄で総担腫瘍動物数において対照群と比較して有意差が認められたが、用量との関連性が認められないことから、検体投与に起因する変化とは考えられない。】

以上の結果から、フルアジホップ酸のマウスに対する 81 週間混餌投与における検体投与の影響として、3.0 mg/kg/day 投与群の中間屠殺群の雄の肝臓で好塩基性消失を伴う小葉中心性肝細胞肥大および小胆管周囲の色素沈着が認められた。従って、無毒性量は、雄が 1.0 mg/kg/day、雌は 3.0 mg/kg/day であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

表 1 〔非腫瘍性病変〕

中間屠殺動物

死亡・切迫殺動物

最終屠殺動物

全動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 (腫瘍性病変)

中間屠殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

途中死亡・切迫殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

最終屠殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

全 動 物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

全 動 物 (つづき)

総 括

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.4 フルアジホップブチルのラットを用いた飼料混入投与による 52 週間反復経口投与毒性／
発がん性併合試験 (資料 No. T-5.4)

試験機関

報告書作成年

1985 年 [GLP 対応]

検体純度： フルアジホップブチル

供試動物： Wistar 系ラット、発がん性群：1 群雌雄各 60 匹、中間屠殺群：1 群雌雄各 10 匹
投与開始時 5~7 週齢
投与 52 週後に各群雌雄 10 匹を中間屠殺した。

投与期間： 発がん性群： 雄 106 週間 (1979 年 9 月 11 日~1981 年 10 月 6 日)、
雌 107 週間 (1979 年 9 月 11 日~1981 年 10 月 16 日)
中間屠殺群：52 週間 (1979 年 9 月 11 日~1980 年 9 月 15 日)

投与方法： 検体を 0、2、10、80 及び 250 ppm の濃度で飼料に混入し、24 ヶ月間にわたって随時摂食
させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

観察・検査項目および結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

対照群と比べ有意差の認められた週の累積死亡個体数を下表に示す。

性 別	雄					雌					
	0	2	10	80	250	0	2	10	80	250	
投与量 (ppm)	0	2	10	80	250	0	2	10	80	250	
検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
週	30	0	1	0	0	6*	0	1	0	0	2
	31	0	1	0	0	7**	0	1	0	0	2
	32	0	1	0	0	7**	0	1	0	0	2
	33	0	2	0	0	10**	0	1	0	0	2
	34	0	3	0	1	14**	1	1	0	0	3
	35	0	3	0	3	16**	1	1	0	0	4
	36	1	3	1	6	16**	1	1	1	0	4
	37	1	3	1	6	17**	1	1	1	0	5
	38	1	3	1	7*	18**	1	1	1	0	7*
	39	2	3	1	12**	20**	1	1	2	0	7*
	40	5	4	3	13*	22**	2	1	2	1	7
	41	6	7	5	14*	23*	2	1	3	1	8*
	42	7	7	5	16*	23**	2	1	3	1	8*
43	7	7	5	19**	23**	2	1	3	1	8*	
44	10	8	5	19*	23**	2	1	3	1	10*	
45	10	8	5	20*	23**	3	1	4	1	10*	
46	10	8	6	20*	23**	3	1	4	1	10*	

Fisher の直接確率計算法 *、 $P < 0.05$ **、 $P < 0.01$ 【申請者実施】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

前ページからの続き

性 別	雄					雌					
	投与量 (ppm)	0	2	10	80	250	0	2	10	80	250
週	47	10	8	6	21*	23**	3	1	4	1	11*
	48	10	8	6	21*	23**	3	1	4	1	11*
	49	10	8	6	22*	23**	3	1	6	1	12*
	50	10	9	6	23**	23**	3	1	6	1	12*
	51	10	9	6	23**	24**	3	1	6	1	13**
	52	10	9	6	23**	24**	3	1	6	2	15**
	53	10	9	7	23**	24**	4	2	6	3	15**
	54	10	9	7	24**	24**	4	2	6	3	15**
	55	10	9	7	25**	24**	4	2	6	3	15**
	56	10	9	7	25**	24**	4	2	6	3	15**
	57	10	9	7	25**	24**	4	2	6	3	15**
	58	10	9	7	25**	24**	4	2	6	3	15**
	59	10	9	7	25**	24**	4	2	6	3	16**
	60	10	9	9	26**	24**	4	2	6	3	16**
	61	10	9	9	27**	24**	4	2	6	3	16**
	62	11	9	9	27**	24**	4	2	6	3	16**
	63	11	9	9	27**	25**	4	2	6	3	16**
	64	11	9	9	27**	25**	4	2	6	3	16**
	65	11	9	10	27**	25**	4	2	6	3	16**
	66	11	9	10	27**	26**	4	2	6	3	16**
	67	11	9	10	28**	26**	4	2	6	3	16**
	68	11	9	10	28**	26**	4	2	6	3	16**
	69	11	9	10	28**	26**	4	2	6	3	16**
	70	11	9	10	28**	26**	4	2	7	5	16**
	71	11	11	10	28**	26**	4	2	8	5	16**
	72	11	11	10	29**	26**	4	2	8	5	16**
	73	11	11	10	29**	26**	5	3	8	5	16**
	74	11	11	11	30**	26**	5	3	8	5	16**
	75	11	11	11	30**	26**	5	4	8	5	16**
	76	11	12	11	31**	26**	5	4	8	6	16**
	77	12	14	11	33**	26**	5	6	8	6	16**
	78	12	14	12	34**	26**	5	6	8	6	16**
	79	12	15	13	34**	28**	6	6	9	6	16*
	80	14	15	15	34**	28**	6	7	10	6	16*
	81	15	15	15	34**	28*	7	7	10	6	16*
	82	15	16	15	34**	28*	7	8	11	7	16*
83	16	17	15	34**	29*	7	8	11	7	16*	
84	17	17	16	34**	29*	7	8	11	7	16*	
85	18	18	16	35**	31*	7	9	12	7	16*	
86	20	18	16	35**	33*	7	10	12	7	16*	
87	21	18	16	35*	33*	7	10	12	7	16*	
88	21	19	17	35*	34*	7	10	12	7	17*	
89	22	20	17	36*	34*	8	11	12	7	17*	
90	23	21	17	36*	34*	9	12	12	7	17	
91	23	21	18	37*	37*	9	12	12	11	17	
92	26	22	18	37*	38*	11	12	12	11	21*	
93	26	23	18	38*	39*	11	12	12	11	21*	
94	27	25	19	39*	39*	12	12	12	11	23*	
95	27	26	20	40*	41*	13	13	12	11	23*	
96	28	27	22	41*	42*	13	16	13	12	23*	

Fisher の直接確率計算法 *、 $P < 0.05$ **、 $P < 0.01$ 【申請者実施】

前ページからの続き

性別	雄					雌					
	0	2	10	80	250	0	2	10	80	250	
週	97	28	29	23	41*	42*	14	16	13	15	24*
	98	31	30	23	42*	42*	15	16	13	15	27*
	99	31	31	25	44*	43*	16	17	15	16	27*
	100	32	32	26	46*	43*	17	17	16	16	27
	101	32	32	26	46*	44*	17	18	16	16	30*
	102	32	33	28	48**	45*	18	18	16	16	33**
	103	35	37	28	49*	45	20	19	16	16	33*
	104	37	39	31	52**	45	21	20	17	18	33*
	105	38	41	34	52*	46	22	23	18	18	34*
	106	40	41	35	52*	47	23	23	20	18	35*
	107 ^a	40	41	35	53*	48	24	23	20	20	37*
	108 ^a	41	41	35	53*	48	27	24	21	20	39*
109 ^a	—	—	—	—	—	27	24	21	21	39*	
110 ^a	—	—	—	—	—	27	24	21	21	39*	

Fisher の直接確率計算法 *、 $P \leq 0.05$ **、 $P \leq 0.01$ 【申請者実施】

^a、最終屠殺期間中

—：検査動物なし

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	2	10	80	250
死亡率(%)	雄	59	59	50	76	69
	雌	39	34	30	30	56

投与期間の前半に、群を問わず 69 匹の雄と 28 匹の雌が鼻部の汚れ、眼脂、一般状態の悪化、呼吸困難、顕著な体重減少を示して死亡あるいは切迫殺され、病理学的検査でこれらの動物には感染症を示唆する肺病変が所見として認められた。

80 ppm 以上の投与群の雄と 250 ppm 投与群の雌では有意な死亡率の増加が認められた。これらの群では検体投与に起因する慢性腎症が認められており、それに伴って感染性呼吸器疾患が悪化して 29 週から 53 週にかけ、これらの群で死亡数の増加をもたらした可能性がある。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

80 ppm 以上の投与群の雄と 250 ppm 投与群の雌で認められた死亡・切迫殺動物における一般状態の悪化や顕著な体重減少は検体投与に起因する慢性腎症に関連するものと考えられた。

【申請者注：臨床症状の発生頻度の表は報告書に記載なし】

体重変化；投与開始から 14 週目までは週 1 回、以降は 2 週間隔で、全ての生存動物の体重を測定した。

対照群と比べ有意差の認められた変化を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

性別	雄				雌			
	2	10	80	250	2	10	80	250
1・13 週の増体量	(102)	(101)	(101)	(97)	(99)	(100)	(103)	↑105
14・28 週の増体量	(114)	(115)	↑124	↑120	(105)	(110)	↑120	↑120
29・44 週の増体量	(112)	(112)	(102)	↑126	(112)	(118)	(121)	(118)
1・106/108 週の増体量	(97)	↑117	(116)	(106)	(105)	↑117	(110)	(104)

Student の *t* 検定 ↑↓, $P < 0.05$, ↑↓, $P < 0.01$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

括弧内の数値は有意差なし。

検体投与群で見られた変化は一時的かつ増加方向の変化であり、有害性を示唆する方向ではなかったことから、用量との関連性のないものも含め、いずれも毒性学的意義はないものと判断した。

摂餌量および食餌効率；投与開始から毎週 1 回、ケージごとに摂餌量を測定した。食餌効率は投与開始から 14 週目までは毎週、以降は 98 週までは 14 週間ごとに、その後は雄で 99～106 週、雌で 99～108 週について、摂餌量を体重増加量で除して算出した。

検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は下表のとおりであった。

投与量 (ppm)		2	10	80	250
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.09	0.44	3.59	11.06
	雌	0.11	0.57	4.57	14.22

飲水量；投与開始 1～2 週、12～13 週、25～26 週、51～52 週、77 と 79 週および 101～102 週の各 14 日間について、ケージごとに測定した。

検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

眼科学的検査；26、53、78 および 101 週に対照群と 250 ppm 投与群の雌雄各 20 匹について検眼鏡による検査を実施した。

101 週時の検査で角膜炎の発生頻度が 250 ppm 投与群の雄でやや高い傾向を示したことから、105 週に残りの全生存動物について実施した。結果を下表に要約する。

発生頻度に用量依存性が無いこと、また病理組織学的検査で関連する変化が認められないこと、雌には角膜炎が認められなかったことから、検体投与に起因するものではないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿検査； 投与 1、13、26、39、52、65、78、91 および 104 週に各群、原則として雌雄 5 匹ずつを対象に採取した尿について以下の項目を検査し、沈渣を鏡検した。

尿量、pH、比重、グルコース、蛋白、ケトン体、血色素、胆汁色素、ウロビリノーゲン、還元物質、尿沈査

概要を下表に要約する。

26 週に 80 ppm 以上の投与群の雄と 250 ppm 投与群の雌では蛋白が高値を示し、検体投与の影響と考えられた。

血液学的検査； 投与 12、25、50、78 および 100 (雄) / 101 (雌) 週に各群雌雄原則として 5 匹ずつについて眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、網赤血球(Reti)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、白血球数(WBC)、白血球分類(N, 好中球; L, リンパ球; E, 好酸球; B, 好塩基球; M, 単球)、正赤芽球数(Norm)、血小板数(Plat)

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。

前ページ表の続き

80 ppm 以上の投与群の雄において、12 および 25 週に Ht、Hb および RBC の有意な減少が認められ、検体投与の影響と考えられた。その他の変動は、一時的なもの、用量との関連性の無いもの、あるいは関連する検査項目に異常は認められないことから、いずれも偶発性変化と解釈した。

血液生化学的検査；投与 25、50、78 および 100 (雄)／101 (雌)週に各群雌雄原則として 5 匹ずつについて眼窩静脈叢から採血した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、乳酸脱水素酵素(LDH)、尿素(Urea)、グルコース(Gluc)、総ビリルビン(T.Bil)、直接型ビリルビン(D.Bil)、総コレステロール(T.Chol)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob, $\alpha 1$, $\alpha 2$, β , γ)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

前ページ表の続き

250 ppm 投与群において T. Chol の有意な増加が、雄は 25 週、雌は 50 および 78 週に認められ、検体投与の影響と考えられた。80 および 250 ppm 投与群の雌雄において Alb の減少が認められたが、他に項目に関連する変化が認められないことから、有害作用とは判断しなかった。その他の変動はいずれも、一時的なもの、用量との関連性の無いもの、あるいは関連する検査項目に異常は認められないことから、偶発性変化と解釈した。

臓器重量；投与 52 週後の中間屠殺および投与 106 週後の最終屠殺動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、脾臓、精巣、甲状腺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

最終屠殺動物の雄についてはさらに精巣上体、精嚢重量および前立腺も測定し、対体重比も算出した。

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。

250 ppm 投与群の中間屠殺群の雄で腎臓重量と対体重比の有意な増加が認められ、病理組織検査においてこれらの動物では慢性腎症の程度の悪化傾向がみられていることから検体投与の影響と考えられた。一方、同時期に精巣重量の有意な低値がみられた。これは4例中の2例で肉眼的萎縮・軟化を伴う精上皮萎縮が認められたためであるが、最終屠殺では再現しなかったことから、偶発性のものと判断した。同群の最終屠殺群の雌で卵巣重量と対体重比が有意に増加し、剖検所見の肉眼的のう胞ならびに組織所見としての卵巣のう胞あるいは卵胞/黄体のう胞の頻度が対照群に比べ高いこととあわせ、検体投与の影響と考えられた。その他の絶対重量あるいは対体重比値のみの変動、あるいは用量との関連性のない変動は、偶発性のものと判断した。雄の250 ppm 投与群で肝臓重量の有意な低下が認められたが、この変化は52週間投与群および雌の250 ppm 投与群では認められず、また病理組織学的検査で

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

認められた所見と関連するとは断定できなかった。【申請者注：肝臓の重量低下は上記理由により検体投与とは関連のない、偶発的な変化と判断した。】

肉眼的病理検査；投与 51 週後の中間屠殺、死亡・切迫殺例および 105 週間投与終了後の計画殺を含む全動物について、常法にしたがって剖検を行った。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

250 ppm 投与群では、腎臓ののう胞が、雄で 52 週の間屠殺時に、また雌では総発生頻度において有意な増加を示した。これは慢性腎症の増加に関連するもので、検体投与の影響と考えられた。同群の雌では上皮小体の腫大の総発生頻度も有意に増加した。これは主に 79 週以降の死亡・切迫殺動物で増加したことによるもので、検体投与による慢性腎症の二次的変化と考えられた。同群の雌ではさらに卵巣ののう胞が最終屠殺と総発生頻度で有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。その他の有意な変動は、総発生頻度に有意差のないもの、あるいは用量との関連性のないものであり、偶発性のものと判断した。【申請者注：報告書原本の本文表 2 では、雌の 10 ppm 投与群の卵巣嚢胞の発生頻度が 17 になっている。しかしながら個体別の所見表から数えなおしたところ、18 であった。報告書作成者が誤って記載したものと考えられる。なお、本所見に対応する組織学的所見の有意な増加はみられないことから、毒性学的意義は不明である。】

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ヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し鏡検した。

副腎、骨(骨髓共)、脳、結腸、十二指腸、眼(視神経付)、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺および主気管支、リンパ節(頸部・腸間膜)、乳腺(後部、前部)、中耳、鼻腔及び副鼻腔、鼻咽頭、食道、口腔、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、腫瘤および腫瘍が疑われる組織およびリンパ節、肉眼的異常組織

(非腫瘍性病変)

認められた主要な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

52 週までの死亡・切迫殺動物の雄では群を問わず肺に感染症を示唆する所見(線維素性化膿性気管支肺炎、胸膜炎、癒着)が多発し、これらの動物の主な死因となった。

80 ppm 以上の投与群の雄と 250 ppm 投与群の雌で、腎症の程度が増強し、検体投与の影響と考えられた。またこれらの動物では腎症の増強の二次的変化として上皮小体の過形成と線維性骨異栄養症、ならびに転移性の鉍質沈着が胃、肺、大動脈に認められた。

53 週以降の死亡・切迫殺動物では加齢ラットに好発する加齢性腎症の影響で、腎臓に対する影響が不明瞭とはなったが、250 ppm 投与群の雌において線維性骨異栄養症と上皮小体の過形成が有意に増加あるいは増加傾向を示した。

腎症および加齢性腎症の発生頻度を時期別に Kruskal-Wallis の傾向検定にて検索した結果を下表に要約する。

80 ppm 以上の投与群の雄と 250 ppm 投与群の雌で、腎症発症の有意な早期化が示唆された。10 ppm 投与群の雌雄における有意な減少は偶発性のものと判断した。

さらに、52 週までの死亡・切迫殺動物と中間屠殺動物における「腎症 (原文: Nephropathy)」と 53 週以降の死亡・切迫殺動物と最終屠殺動物における「加齢性腎症 (原文: Geriatric nephropathy)」の発生頻度を時期別および程度別に作表し申請者が統計検定を行った。全動物はこれらを合算したものである。結果を次ページの表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

52週までの死亡・切迫殺動物では、80 ppm以上の投与群の雄と250 ppm投与群の雌、中間屠殺群では250 ppm投与群の雌で統計学的有意な病変の増強が認められた。また全動物では250 ppm群の雌で有意な増強が認められた。その他の群でみられた有意差は減弱方向へのものであるため、毒性学的な意義はないものと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

また、52 週時の中間屠殺時に 250 ppm 投与群の雄で、精巢の精上皮萎縮の頻度が有意に増加したが、本群の検査例数が 4 例と少ないことに起因するもので投与との関連性は不明確であった。【申請者注：死亡・切迫殺例や最終屠殺例で本病変の頻度に検体投与の影響はなかったことから、偶発性のものと判断した。さらに、申請者が卵巣所見の左右を合計したところ、卵胞/黄体のう胞化の発生頻度が、250 ppm 投与群の雌の最終屠殺動物と全動物において有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。】

上記以外に認められた非腫瘍性病変の発生頻度における有意差はいずれも、減少方向であって有害作用とは考えられないもの、あるいは用量との関連性のない偶発性のものであった。

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

検体投与に関連した発生頻度の増加および早期化を示すことはなかった。

以上の結果から、フルアジホップチルのラットを用いた飼料混入投与による 52 週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、80 ppm 以上の投与群の雄で死亡率の増加、尿中蛋白の高値、Ht、Hb および RBC の減少、腎症の増強と早期化、上皮小体過形成、線維性骨異常栄養症、転移性鉍質沈着(胃、肺、大動脈)、250 ppm 投与群の雄で T.Chol の増加、腎臓重量の増加、肉眼的な腎臓のう胞、同群の雌で死亡率の増加、尿中蛋白の高値、T.Chol の増加、卵巣重量の増加、肉眼的な腎臓のう胞と上皮小体腫大、腎症・加齢性腎症の増強と早期化、上皮小体過形成、線維性骨異常栄養症、転移性鉍質沈着(胃、肺、大動脈)が認められたことから、無毒性量は雄が 10 ppm (0.44 mg/kg/day)、雌は 80 ppm (4.57 mg/kg/day) であると判断される。【申請者注：250 ppm 投与群の雌ではさらに卵巣の卵胞/黄体のう胞化の発生頻度が増加した。】

また、催腫瘍性はないものと判断される。

【申請者注：欧州の Draft Assessment Report において、当試験は「感染症による動物死亡が対照群を含む各群に認められ、試験結果の解釈を困難としている。従って、フルアジホップ長期毒性における無毒性量の評価に用いない。」と判断されている。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-1 〔主な非腫瘍性病変の発生頻度：52 週までの死亡・切迫殺〕

表 1-2 〔主な非腫瘍性病変の発生頻度：52 週中間屠殺〕

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-3 〔主な非腫瘍性病変の発生頻度：53週以降の死亡・切迫殺〕

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-4 〔主な非腫瘍性病変の発生頻度：最終屠殺〕

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-5 (主な非腫瘍性病変の発生頻度：全動物)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-5 [主な非腫瘍性病変の発生頻度：全動物] 前ページからの続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-1 (腫瘍性病変：52 週までの死亡・切迫殺動物)

表 2-2 (腫瘍性病変：52 週中間屠殺動物)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-1 (腫瘍性病変 : 53 週以降の死亡・切迫殺動物)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-2 (腫瘍性病変：53 週以降の死亡・切迫殺動物) 前ページからの続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3-3 [腫瘍性病変：53 週以降の死亡・切迫殺動物] 前ページからの続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-4-1 (腫瘍性病変：最終屠殺動物)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-4-2 [腫瘍性病変：最終屠殺動物] 前ページからの続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-4-3 (腫瘍性病変：最終屠殺動物) 前ページからの続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-5-1 (腫瘍性病変：全動物)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-5-2 (腫瘍性病変：全動物) 前ページからの続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-5-3 [腫瘍性病変：全動物] 前ページからの続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-5-4 (腫瘍性病変：全動物) 前ページからの続き

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-5-5 (腫瘍性病変：全動物) 前ページからの続き

表 2-6 (腫瘍性病変の発生頻度)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.5 フルアジホップブチルのマウスを用いた飼料混入投与による発がん性試験 (資料 No. T-5.5)

試験機関

報告書作成年 1983年 [GLP 対応]

検体純度： フルアジホップブチル

供試動物： Alderley Park 系マウス、発がん性群：1群雌雄各 60 匹、中間屠殺群：1群雌雄 20 匹)、開始時 4~6 週齢

投与後 52 週時に中間屠殺群雌雄各 20 匹を中間屠殺した。

投与期間： 発がん性群：雄 97 週間、雌 98 週間 (1979 年 8 月 30 日~1981 年 7 月 27 日)

中間屠殺群：52 週間 (1979 年 8 月 30 日~1980 年 9 月 1 日)

投与方法： 検体を 1、5、20 及び 80 ppm の濃度で飼料に混入し、雄は 97 週間、雌は 98 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；

観察・検査項目および結果：

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。

投与 3~9 週に呼吸困難を示す動物の発生が認められたが、群間の分布から投与に関連したものとは考えられなかった。78 週及び試験終了時 (雄 97 週、雌 98 週) の死亡率を下表に示す。

		投与量 (ppm)	0	1	5	20	80
死亡率 (%)	78 週	雄	55	43	58	53	63
		雌	53	43	46	43	47
	試験終了時	雄	82	72	85	73	85
		雌	88	75	78	72	82

Kaplan 及び Meier 法で有意差なし

死亡率に関して、検体投与の影響は認められなかった。投与 4 および 5 週目に雄 14 匹、雌 6 匹が死亡または切迫殺された。これらの動物は呼吸困難を示しており、病理組織検査の結果、肺炎が認められた。原因の確定は行なわれていないが、センダイウイルス感染症によるものと考えられた。

体重変化；投与開始から 14 週までは週 1 回、28 週までは 2 週毎に、29 週以降は 2 週毎に全ての生存動物の体重を測定した。

検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

摂餌量および食餌効率；毎週ケージ (同性 4 匹)毎に測定し、14 週までは毎週、以後 14~15 週間隔で、摂餌量を体重増加量で除して食餌効率を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査期間を以下の表に要約する。

性別		雌			
投与量 (ppm)		1	5	20	80
摂餌量	1-52 週	94 \downarrow	92 \downarrow	92 \downarrow	94 \downarrow
	53-71 週	(97)	(92)	(97)	(97)
	72-99 週	(102)	(100)	(108)	(106)
	1-99 週	(100)	(97)	(100)	(100)

Student の t 検定 $\uparrow\downarrow$: $P<0.05$, $\uparrow\downarrow$: $P<0.01$, $\uparrow\downarrow$: $P<0.001$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

括弧内の数値は有意差なし。

認められた変化は用量との関連性はなく、試験後半ならびに通期の摂餌量は有意差がないことから、偶発性のものと判断した。雄では有意な変動は認められなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		1	5	20	80
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.09	0.45	1.77	7.21
	雌	0.10	0.50	1.99	8.20

血液学的検査；50 週に中間屠殺群の各群の雌雄各 8 匹ずつ、また最終屠殺動物について雄は 87 週、雌は 93 週に各群雄雌各 8 匹ずつについて、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット(Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、網状赤血球数(Reti)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、白血球数(WBC)、白血球分類 (N, 好中球; L, リンパ球; E, 好酸球; B, 好塩基球; M, 単球)、血小板数(Plat)

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。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

検体投与群において、統計学的に有意な変動が散見されたが、関連する項目と連動しないものや、用量との関連性を欠くことから、毒性学的に意義の無い偶発性変化と解釈した。

血液生化学的検査；51週に中間屠殺群の各群雌雄各8匹ずつ、また最終屠殺動物について雄は88週、雌は93週に各群雌雄各8匹ずつについて、眼窩静脈叢から採血した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、尿素(BUN)、グルコース(Gluc)、総コレステロール(T.Chol)、総蛋白質(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob, α_1 , α_2 , β , γ)

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

各検体投与群において、統計学的に有意な変動が観察されたが、一時的な変動あるいは投与用量との関連性を欠くことから、毒性学的に意義の無い偶発的变化と解釈した。

尿検査；49週に中間屠殺群の各群雌雄各8匹ずつ、また最終屠殺動物について雄は89週、雌は93週に各群雌雄各8匹ずつの動物から採取した尿について以下の項目を検査し、沈渣を鏡検した。

尿量、グルコース、蛋白、沈渣

検体投与に起因するとみられる変化はなかった。

臓器重量；52週の中間屠殺動物、ならびに試験終了時の全生存動物について、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、下垂体、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓、甲状腺、副腎、精巣、卵巢

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差を示した項目を下表に示す。

投与 52 週後の剖検時に、20 ppm 以上の投与群の雄及び 80 ppm 投与群の雌で、対照群と比較して肝臓の絶対及び相対重量が統計学的有意に増加した。最終屠殺時には 80 ppm 投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量が有意に増加し、同群の雌では肝臓の相対重量が有意に増加した。病理組織学的検査においてこれらの動物の肝臓では投与に関連する影響が認められたことから、肝臓重量増加は検体投与の影響と考えられた。その他、各検体投与群において統計学的に有意な変動が観察されたが、組織検査において特定の所見を伴わないものや、明らかに投与用量との関連性を欠くものであることから、いずれも毒性学的に意義の無い偶発的变化と解釈した。

肉眼的病理検査； 52 週の間屠殺、死亡・切迫殺例および最終屠殺に供された全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所見を次表に示す。

78週以降最終屠殺までの死亡・切迫殺された雌80ppm投与群で胆嚢の膨満の発生頻度が有意に増加したが、他の転帰では対照群と同等であり、病理組織検査で関連する所見の有意な増加が認められないことから、偶発性のものと判断した。投与用量との関係は不明瞭であったが、1、20および80ppm投与群の雄で肝臓の結節・腫瘤の発生頻度が対照群に比べ高値を示した。以下に発生頻度を要約する。【申請者注：申請者による統計検定では有意差あり】

肝臓の結節・腫瘤の発生頻度

肝臓の結節・腫瘤の発生頻度の増加傾向は、対応する組織所見の肝細胞癌が対照群で偶発的に低かったことに起因するものであり、検体投与との関連性はないと判断した。

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、次の臓器・組織について、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し、鏡検した。さらに、肝臓についてはオイルレッドO染色標本も作製し、評価した。

副腎、骨(骨髓共)、脳、子宮頸部、結腸、十二指腸、眼(視神経付)、胆嚢、ハーダ一腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺および主気管支、リンパ節(頸部・腸間膜)、乳腺(後部、前部)、中耳、鼻腔および副鼻腔、鼻咽頭、食道、口腔、卵巣、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

脾臓、上皮小体、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮（子宮頸管を含む）、腫瘤および腫瘍が疑われる組織ならびに所属リンパ節、肉眼的異常組織

〔非腫瘍性病変〕

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。
非腫瘍性病変に関して、以下に転帰別に要約する。

52週までの死亡・切迫例

対照群と比べ有意差が認められた所見は用量との関連性がなく、検体投与に関連するものはなかった。

52週時中間屠殺

20 ppm 以上の投与群の雄と 80 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大の程度に有意な増強がみられ、80 ppm 投与群の雌では合計の発生頻度も有意な高値を示した。用量との関連性は明確ではないものの、20 ppm 以上の投与群の雄で小葉中心性肝細胞空胞化の程度に増強傾向がみられ、80 ppm 投与群では合計の発生頻度も有意な高値を示した。さらに、80 ppm 投与群の雄では肝細胞色素沈着が高頻度で認められた。これらの変化は検体投与によるものと考えられた。発生頻度を下表に要約する。

5 および 20 ppm 群投与群の雄において包皮腺の肉芽腫の発生頻度に有意差が認められたが、対照群に所見されなかったことによる偶発性のものと判断した。

53週以降の死亡切迫殺例

80 ppm 群の雄の肝臓において、小葉中心性肝細胞肥大と肝細胞色素沈着の発生頻度が有意に増加した。また、小葉中心性微細及び大型脂肪性空胞の発生頻度が

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

減少し、小葉周辺性微細及び大型脂肪性空胞/オイルレッド O 陽性空胞の発生頻度が増加した。これらは検体投与の影響が示唆された。5 ppm 投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度が統計学的に有意な増加を示したが、用量との関連性はなく、他の検査時期や総発生頻度で同群に有意な増加は認められないことから偶発性のものと判断した。発生頻度を下表に要約する。

その他の有意な変動は、本系統のマウスに通常認められ、たまたま対照群の発生頻度が低いことに起因するものか、用量との関連性を欠くもので、いずれも偶発性のものと判断した。

最終屠殺

20 ppm 以上の投与群の雄の肝臓において、統計学的有意差は認められないものの小葉中心性肝細胞肥大の程度が用量反応性に増強する傾向がみられた。1 ppm 群の雄においても中等度～重度の所見を示す個体が増加したが、用量との関連性がないことから、偶発性のものと判断した。程度別の発生頻度を下表に要約する。

また、80 ppm 群の雌の肝臓において、小葉周辺性微細及び大型脂肪性空胞/オイルレッド O 陽性空胞の発生頻度が有意に増加し、検体投与の影響が示唆された。発生頻度を次表に要約する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

その他、認められた有意な変動は、他の転帰で同じ所見に同様の変動がみられないもの、用量との関連性が無いもの、あるいは減少方向へのものであり、毒性学的意義は無いものと判断した。

小葉中心性肝細胞肥大の総発生頻度

20 ppm 投与群の雄と 80 ppm 投与群の雌で、対照群に比べ有意な増加が認められ、80 ppm 投与群の雄の発生頻度も他の群に比べ高い頻度であった。総発生頻度を下表に要約する。

【申請者注：申請者実施による Fisher の直接確率計算法では、80 ppm 投与群の雄の発生頻度は対照群に比べ有意な増加を示した。】

以上のことから、20 ppm 以上の投与群の雄と、80 ppm 投与群の雌でみられた小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度増加・増強は検体投与の影響と考えられた。

肝細胞/クッパー細胞色素沈着の発生頻度

80 ppm 投与群の雄では、肝細胞/クッパー細胞色素沈着の総発生頻度が対照群に比べ有意に増加し、転帰別では中間屠殺および 53 週以降の死亡・切迫殺動物で顕著な増加を認めた。本所見の増加は検体投与の影響と考えられた。発生頻度を次表に要約する。【申請者注：特殊染色等による色素の同定は行なわれていない。】

〔腫瘍性病変〕

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

対照群と比べ有意な変動は認められなかったが、1、20 および 80 ppm 投与群の雄の肝臓における肝細胞癌の発生頻度が雄の全投与群で高い頻度を示した。しかし Fisher の直接確率計算法、ならびに死亡率で補正した Tarone の検定を実施したが、対照群との間に有意差はみられなかった。

発生頻度を次表に要約する。

試験実施施設で実施した本系統のマウスを用いた発がん性試験（本試験を含め 6 試験）の雄マウスにおける肝細胞癌の発生頻度は下表のとおり 3.8% から 16.6% で、本試験の 3.8% は最も低い値であった。各投与群の雄における発生率はいずれも背景データの範囲内にあることから、上記の発生頻度の増加は対照群の発生頻度が低かったことによる見かけ上のものと判断した。

試験	A	B	C	D	E	本試験	合計
発生頻度	5/72	6/72	4/72	7/60	10/60	3/80	35/416
発生率	6.9%	8.3%	5.6%	11.7%	16.6%	3.8%	8.4%

以上の結果から、フルアジホップブチルのマウスに対する 97 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、20 ppm 以上の投与群の雄で肝臓重量（20 ppm 投与群は 52 週のみ）の増加、小葉中心性肝細胞肥大、小葉中心性肝細胞空胞化（52 週のみ）、80 ppm 投与群の雄で肝細胞/クッパー細胞色素沈着、小葉周辺性脂肪性空胞（53 週以降）、同群の雌で肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、小葉周辺性脂肪性空胞（最終屠殺のみ）が認められた。従って、無毒性量は、雄が 5 ppm（0.45 mg/kg/day）、雌は 20 ppm（1.99 mg/kg/day）であると判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。

【申請者注：欧州の Draft Assessment Report において、20 ppm 投与群の雄における変化は検体投与の影響であるものの、有害作用ではないものと評価し、無毒性量を 20 ppm（1.77 mg/kg/day）としている。さらに「感染症による動物死亡が対照群を含む各群に認められ、試験結果の解釈を困難としている。従って、フルアジホップブチルの長期毒性の無毒性量の評価に用いない。」と判断している。】

表 1 (非腫瘍性病変)
52 週までの死亡・切迫殺動物

中間屠殺動物

【申請者注：報告書の表 26 では 0 ppm 群の雄における小葉中心性肝細胞肥大の軽度所見の発生頻度は 8 例と記されていたが、申請者が個別別所見から数え直したところ 9 例であった。また、80 ppm 群の雌における小葉中心性肝細胞肥大の軽度所見の発生頻度は 11 例と記されていたが、申請者が個別別所見から数え直したところ 12 例であった。】

- ・ 本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1 〔非腫瘍性病変〕(前ページからの続き)
53 週以降の死亡・切迫殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1 〔非腫瘍性病変〕(前ページからの続き)
53 週以降の死亡・切迫殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1 〔非腫瘍性病変〕（前ページからの続き）
最終屠殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 〔腫瘍性病変〕
52 週までの途中死亡・切迫殺動物

中間屠殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 〔腫瘍性病変〕(前ページからの続き)
53 週以降の途中死亡・切迫殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 〔腫瘍性病変〕（前ページからの続き）
53 週以降の途中死亡・切迫殺動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 〔腫瘍性病変〕（前ページからの続き）
最終屠殺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 〔腫瘍性病変〕（前ページからの続き）
最終屠殺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 〔腫瘍性病変〕(前ページからの続き)
全動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 〔腫瘍性病変〕(前ページからの続き)
全動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2 〔腫瘍性病変〕(前ページからの続き)
全動物

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.5.6 フルアジホップ P ブチルのハムスターを用いた飼料混入投与による発がん性試験
(資料 No. PT-5.6)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

検体純度： フルアジホップ P ブチル

供試動物： Golden Syrian ハムスター、発がん性群：雌雄各 51 匹、衛星群 1 群雌雄各 12 匹、
開始時 4~5 週齢

投与後 53 週時に各群雌雄 12 匹を中間屠殺し、血液学的検査のみに供した。

対照群を 2 群設置し、統計検定には 2 つの対照群の合計値と検体投与群を比較した。

投与期間： 発がん性群： 雄 83 週 【申請者注 (1998 年 3 月 10 日~ 1999 年 10 月 12 日)】

雌 81 週 【申請者注 (1998 年 3 月 10 日~ 1999 年 9 月 28 日)】

衛星群： 雌雄 53 週 【申請者注 (1998 年 3 月 10 日~ 1999 年 3 月 16 日)】

投与方法： 検体を粉末飼料に、0、200、750、及び 3000 ppm の濃度で飼料に混入し、80 週以上
にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 ヶ月に 1 回調製し、冷蔵保存し
た。

投与量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

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。

臨床症状で有意差の認められた所見を下表に示す。

性	雄				雌			
	0	200	750	3000	0	200	750	3000
投与量 (ppm)	0	200	750	3000	0	200	750	3000
検査動物数	102	51	51	51	51	51	51	51
削瘦	9	5	2	13**	7	5	6	15**

Fisher の直接確率計算法*：P<0.05、**：P<0.01 【対照群は 2 群の合計値として評価、申請者実施】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

3000 ppm 投与群の雌雄で消瘦を示す個体が対照群に比べ有意に増加した。【申請者注：体重値に消瘦に連動する変化が認められないため、消瘦の増加は偶発性のものとする。】

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	200	750	3000
死亡率 (%)	雄	15	10	4	8
	雌	19	27	24	29

Log-rank 検定 ↑↓: $P < 0.05$, ↑♂: $P < 0.01$ (対照群は2群の合計値として評価)

検体投与に関連する死亡率の増加は認められなかった。

体重変化；投与開始から14週間は週1回、その後は4週間に1回、全動物の体重を測定した。対照群と比べ統計学的有意差の認められた変化を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	200	750	3000	200	750	3000
2週			↓99			
3週			↓98			
4週			↓98			
5週			↓98			
8週					↑103	
11週						↑103
12週						↑104
13週						↑104
14週						↑104
18週		↑103		↑105	↑104	↑106
22週		↑104		↑105	↑104	↑106
26週		↑104		↑105	↑105	↑105
30週		↑104		↑105	↑105	↑106
34週		↑103		↑106	↑105	↑106
38週		↑103		↑107	↑106	↑106
42週	↑103	↑104		↑107	↑107	↑107
46週		↑103		↑108	↑107	↑109
50週	↑103	↑105		↑107	↑107	↑108
54週				↑109	↑108	↑108
58週		↑103		↑111	↑108	↑108
62週		↑104		↑111	↑109	↑109
66週		↑104		↑110	↑108	↑107
70週		↑104		↑109	↑108	↑104
74週		↑104		↑107	↑107	
78週		↑105		↑106	↑108	
81/83週 ^a		↑103		↑106	↑107	

a, 雄は83週、雌は81週まで

Studentのt検定 ↑↓: $P < 0.05$, ↑♂: $P < 0.01$ (対照群は2群の合計値として評価)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

3000 ppm 投与群の雄において 2~5 週に対照群と比べわずかな低値が認められたが、その後回復したことから、毒性作用と解釈しなかった。検体投与群で認められたその他の有意な変動はすべて増加方向で、毒性学的意義はないものと判断した。

摂餌量および食餌効率；投与開始から 13 週間は週 1 回、その後は 4 週間に 1 回、全動物の体重を測定した。また、食餌効率は 13 週まで毎週の体重増加量を摂餌量で除して算出した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた摂餌量の変化を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	200	750	3000	200	750	3000
1 週			↓92			
5 週		↓92				
6 週			↓89			
7 週					↑107	
9 週			↓95			
11 週				↑109	↑105	
12 週				↑107		↑105
17 週				↑105	↑105	↑105
25 週				↑107		
29 週		↑107			↑107	↑107
33 週		↑104		↑108	↑108	↑110
37 週				↑109	↑109	↑108
41 週					↑106	↑105
45 週		↑105		↑107	↑106	↑108
49 週		↑107			↑108	↑108
53 週				↑106	↑107	
57 週		↑105		↑109	↑106	
61 週		↑105		↑110	↑109	
65 週		↑106		↑108	↑107	
69 週		↑106				
77 週		↑107				

Student の *t* 検定 ↑↓ : $P < 0.05$ 、↑↓ : $P < 0.01$ (対照群は 2 群の合計値として評価)

750 および 3000 ppm 投与群の雄において 1~9 週に対照群と比べわずかな低値が散見されたが、その後回復したことから毒性作用と解釈しなかった。検体投与群で認められたその他の有意な変動はすべて増加方向で、毒性学的意義はないものと判断した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた食餌効率の変化を下表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄			雌		
	200	750	3000	200	750	3000
5-8 週		↑117				
9-13 週		↑118		↑114		↑123
1-13 週		↑109			↑105	↑107

Student の *t* 検定 ↑↓ : $P < 0.05$ 、↑↓ : $P < 0.01$ (対照群は 2 群の合計値として評価)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

検体投与に起因する毒性変化はみられなかった。

検体摂取量；体重測定と同じ間隔で、飼料濃度と摂餌量から算出した。

投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		200	750	3000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	12.5	47.4	193.6
	雌	12.1	45.5	181.4

血液学的検査；投与 53 週時に衛星群の全生存動物、最終屠殺時に発がん性群の全生存動物について心臓から採血し、以下の項目の測定を行った。

血色素量(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、赤血球数(RBC)、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(Plat)、白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント(N, 好中球; L, リンパ球; E, 好酸球; B, 好塩基球; M, 単球)

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。

3000 ppm 投与群の雌雄で認められた RBC と Hb の減少、ならびに最終屠殺時に 3000 ppm 投与群の雄でみられた MCV の増加、750 および 3000 ppm 投与群の雌でみられた Ht の減少は検体投与の影響であった。

一方、3000 ppm 投与群の中間殺時にみられた雄の Ht の減少と雌の MCV の増加はいずれも最終屠殺では再現されず、偶発性のものと判断した。その他の変動も、用量と

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

の関連性を認めないもの、あるいは雌雄で一貫性のないもので、偶発性のものと判断した。

臓器重量；最終屠殺動物全例について、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。また、最終体重を共変数として共分散分析した補正重量も算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣

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。

3000 ppm 投与群の雌雄で脳重量、腎臓重量、肝臓重量が増加し、750 および 3000 ppm 投与群で雄の精巣重量が減少した。これらは、検体投与の影響が示唆された。200 および 750 ppm 投与群の雌で肝臓重量の増加が認められたが、対体重比および補正重量に有意な変動がないことから、毒性学的意義はないものと判断した。750 ppm 投与群の雄の肝臓重量の減少は偶発性のものと判断した。

【申請者注：肝臓重量の増加(3000 ppm 投与群の雄)および精巣重量(750 ppm 以上の投与群の雄)の減少については検体投与に関連する組織所見が認められている。一方、腎臓重量(雌雄)、脳重量(雌雄)と肝臓重量(雌)の増加については組織検査との関連性が不明確で、偶発性のものと判断した。】

肉眼的病理検査；全ての死亡・切迫殺例および最終屠殺動物について、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石原産業株式会社にある。

750 および 3000 ppm 投与群の雄で精巣と精巣上体の小型が増加した。3000 ppm 投与群の雌で、眼脂と腹水増加が有意に増加した。また、全ての投与群の雌で腎臓の退色、変形(3000 ppm 投与群のみ)、表面粗造、退色・表面粗造・嚢胞を示す個体が対照群に比べ多発した。これらは検体投与に関連するものと考えられた。【申請者注：精巣の小型(750 ppm 以上の投与群の雄)と精巣上体の小型(750 ppm 以上の投与群の雄)は後述の組織学的変化に関連するものであった。一方、腎臓所見および腹水増加は関連する組織所見に対し検体投与の影響が不明確であった。また、眼脂は頻度も低く、非特異的に認められる所見でもあり検体投与に関連するとは断定できない。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

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

副腎、大動脈、骨(大腿骨、膝関節)、脳(大脳、小脳、脳幹)、盲腸、子宮頸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼球、胆嚢、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部・腸間膜)、乳腺(鼠径部、雌のみ)、坐骨神経、食道、卵巣および卵管、膵臓、上皮小体、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精嚢、皮膚、脊髄(頸部、胸部、腰部)、脾臓、胸骨(骨髄)、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、腫瘤とその周囲、膀胱、子宮、骨格筋、肉眼的異常組織

[非腫瘍性病変]

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

このうち腎臓の慢性腎症と精巣の精細管変について、程度別の頻度を次表に示す。

腎臓の慢性腎症の程度別発生頻度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

全ての投与群の雄と 3000 ppm 投与群の雌で慢性腎症の発生頻度が増加し、全ての投与群の雌雄で程度の増強が認められた。【申請者注：慢性腎症は対照群及び背景データでも高頻度で認められており（雄 35 及び 71%、雌 83 及び 86%）、ハムスターで一般的に認められる加齢性病変と考えられる。本試験の投与群において認められた慢性腎症は対照群と同じ所見であり、検体投与により加齢性変化が加速されたものと考えられる。途中死亡・切迫殺動物のうち、慢性腎症が死因となった動物は 750 ppm 投与群の雌 1 例のみであり、慢性腎症の程度の増強は生存期間に影響を与えていなかった。従って本所見の程度の増強は検体投与の影響ではあるが、直接的な有害作用とは言えず、毒性学的意義は低いと判断した。】

精巣の精細管変性の程度別発生頻度

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

精巣の精細管変性の程度別発生頻度（続き）

全ての投与群において、精巣の精細管変性（片側）の発生頻度の増加および程度の増強が認められた。また 750 ppm 以上の投与群で精巣上体の精子減少の発生頻度が増加し、3000 ppm 投与群では精細管石灰化、精巣上体の石灰化の発生頻度が増加した。精巣上体の変化は精巣における変化の二次的作用と考えられた。【申請者注：精細管変性の発生頻度と程度に関して、片側、両側ならびに合計値について申請者が統計検定を行った。その結果、対照群と比較した場合、片側および合計値では全ての投与群で有意な増加や増強が認められた。しかし、両側については 3000 ppm 投与群のみ統計学的に有意な増加と増強が認められるのみであった。一方、背景データと発生頻度を比較した場合、片側、両側ならびに合計値において、3000 ppm 投与群では統計学的有意な増加が認められたが、750 ppm 投与群は片側と合計値で増加傾向がみられるものの有意差は認められず、200 ppm 投与群の頻度はいずれも背景データと同等であった。欧州連合の Draft Assessment Report によると、200 ppm 投与群の雄の精巣の精細管変性(片側)の発生頻度及び程度は、背景データと大差ないことから投与に関連性はないものと考察されている。以上のことから、申請者は欧州連合の見解に準じ、200 ppm 投与群では検体投与の影響はないと判断した。】

さらに、全ての投与群の雌雄で胆嚢の胆石の発生頻度の増加傾向が認められ、次ページの表に発生頻度を示す。【申請者注：申請者が統計検定を実施したところ、雌の 750 ppm 投与群以外の全ての投与群で対照群との間に有意差が認められた。しかし、欧州連合の Draft Assessment Report によると、胆嚢の胆石はハムスターにおいて好発する病変であり、200 ppm 投与群の雌雄の発生頻度は、背景データ値と大差ないと評価されている。申請者が背景データ値と比較したところ、雄は 750 ppm 以上の投与群、雌は 3000 ppm 投与群で有意な増加が認められた。したがって、これらの投与群では検体投与による影響と考える。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

胆嚢胆石の程度別発生頻度

また 750 および 3000 ppm 投与群の雄で肝臓の単核細胞浸潤および眼球の白内障の発生頻度が増加し、3000 ppm 投与群の雌では卵巣の生殖索/間葉組織過形成の頻度が有増加した。これらの変動は検体投与の影響と考えられた。

その他の変動は毒性学的に意義のない減少方向へのものであった。

【腫瘍性病変】

認められたすべての腫瘍性病変を表 2 に示す。

次表のとおり、3000 ppm 投与群の雌の卵巣の良性生殖索/間葉組織腫瘍に関して、総発生頻度が対照群の合計値に対し Fisher の直接確率計算法および Peto 検定にて有意な増加を示した。しかし、2 つの対照群を個別に評価に用いた場合、有意差は認められなかった。さらに、同組織の悪性腫瘍ならびに良性と悪性腫瘍の合計はいずれの検定においても有意差は認められず、悪性腫瘍への進行は認められない。また、3000 ppm 投与群の本腫瘍の発生頻度 (10%) は、対照群値 (2%) より高かったものの、文献値 (7~11%) と大差なかった。以上のことから、良性生殖索/間葉組織腫の増加は検体投与と関連しないものと判断した。

【申請者注：1988-1996 年に英国 Huntington Life Sciences 社において実施されたハムスターの 77~91 週間試験(7 試験)における卵巣の生殖索/間葉組織腫瘍(良性・悪性合計)の背景データは 5%~10% で、当試験における発生頻度はこの範囲に含まれるものとする。】

その他の変動は毒性学的に意義のない減少方向へのものであった。

卵巢の生殖索/間葉組織腫瘍の発生頻度

生殖索/間葉組織腫瘍の文献値

Takahashi <i>et al.</i> Gann 74: 633-639 (1983)	莢膜細胞腫として 2/19 (11%)
Turusov ed. Pathology of tumors in laboratory animals Vol III Tumors of the hamster (1982)	顆粒膜細胞腫として 1/15 (7%)ならびに 3/30 (10%)
Gopinath Huntingdon Life Science 社の背景データ	顆粒膜細胞腫、莢膜細胞種、生殖索/間葉 組織腫瘍の合計値として 5%~10%

【申請者注：以上の結果から、本剤のハムスターに対する 83/81 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、750 ppm 以上の投与群では、Ht の減少(雌)、肝臓の単核細胞浸潤(雄)、胆嚢の胆石(雄)、精巣重量の減少と肉眼的小型化を伴う精細管変性(片側)(雄)、精巣上体の肉眼的小型化を伴う精子減少(雄)と眼球の白内障(雄)が認められた。3000 ppm 投与群では、RBC と Hb の減少(雌雄)、MCV の増加(雄)、肝臓重量増加(雄)、精巣の精細管石灰化(雄)、卵巢の生殖索/間葉組織過形成(雌)が認められた。

従って、無毒性量は雌雄共 200 ppm (雄, 12.5 mg/kg/day; 雌, 12.1 mg/kg/day)と判断される。

また、催腫瘍性はないものと判断される。】

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-1 [非腫瘍性病変]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-2 [非腫瘍性病変]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 1-3 [非腫瘍性病変]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-1 [腫瘍性病変]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-2 [腫瘍性病変]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-3 [腫瘍性病変]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-4 [腫瘍性病変]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-5 [腫瘍性病変]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-6 [腫瘍性病変]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 2-7 [腫瘍性病変]