

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。

### 8.3 急性神経毒性

#### 8.3.1 ラットにおける急性神経毒性試験 (資料 No. T-1.17)

試験機関

報告書作成年 1995年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： SD系ラット、1群雌雄10匹、投与時7週齢

試験期間： 1回投与後14日間観察

投与方法： 1.5%メチルセルロース水溶液を媒体として用い、10 mL/kgの容量で一晩絶食後に50、1000および2000 mg/kgの用量で経口投与を実施した。

観察・検査項目および結果：死亡率；生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg)		0	50	1000	2000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

一般状態；一般状態を毎日観察した。投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；投与前、投与直前、投与1週間後および投与2週間後に全ての動物の体重を測定した。

その結果、投与に起因する体重の変化は認められなかった。

詳細な状態の観察；

投与開始前、投与5~7時間後、7日後および14日後に全ての生存動物について、以下の項目の測定を盲検法にて行った。

尚、投与5~7時間後の測定に関しては、事前に実施した予備試験において、投与後に軟便などの症状が最も認められた時間から設定された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

- ホームケージ内観察 (姿勢、発声、咬癖、眼瞼下垂、不随意運動)
- 動物処置時の観察  
(取り出し易さ、扱い易さ、流涙、涙色、流涎、立毛、毛並み、眼瞼下垂、眼瞼突出、呼吸音)
- オープンフィールド観察  
(運動能、姿勢、不随意運動、歩行異常、常同行動、覚醒反応、奇怪行動、起立回数、糞便回数、尿回数、発声)
- 処置観察  
(接近反応、接触反応、驚愕反応、尾痛反応、瞬目反応、正向反射、後肢進展反応、瞳孔検査、前肢と後肢握力、着地開脚度、体重)
- 運動能テスト (歩行移動距離、休息时间)

その結果、投与に起因する統計学的に有意な変動は認められなかった。

#### 肉眼的病理検査；

試験終了時に全ての生存動物を対象に検査した。その内の各群、最初の5匹に対して神経病理学的検査を行った。

その結果、投与に起因する肉眼的病理変化は認められなかった。

#### 病理組織学的検査；

試験終了時に各群、最初の5匹の剖検動物を対象に、McDowell-Trumps 固定液を用いて灌流固定を実施後、以下の組織について病理標本を作成し鏡検した。

大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、脊髄(頸部、胸部、腰部)、視神経、網膜を含む眼球はパラフィン包埋し、HE染色を施した。ガッセル小体、背側根を伴う頸髄神経節、腹側根を伴う頸髄神経節、背側根を伴う腰髄神経節、腹側根を伴う腰髄神経節、坐骨神経、頸骨神経および腓腹神経に関しては、GMA樹脂に包埋しHE染色を実施した。

その結果、投与に起因する病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験における検体投与に起因する神経毒性的な影響は認められなかった。

よって、一般毒性、神経行動作用、および神経病理作用に関する無影響量 (NOEL)は、雌雄ラット共に 2000 mg/kg 以上と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.4 亜急性毒性

##### 8.4.1 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. T-2.1)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 4~6 週齢

試験期間： 13 週間 (1984 年 4 月 25 日~7 月 25 日)

試験方法： 検体を 0、2、10、50 及び 500 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率：生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	2	10	50	500
死亡率(%)	雄	0	0	0	0	0
	雌	20	0	0	0	0

2 匹の雌が投与 8 週目の採血時に死亡した。

これらの動物は対照群であり、検体投与とは無関係であった。

一般状態；一般状態を毎日観察した。

いずれの投与群においても検体投与に関連する所見はなかった。

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；投与開始時および1週間毎に、すべての動物の体重を測定した。

雌雄ともに500 ppm群で軽度の増加抑制が認められたが、統計学的な有意差はなかった。

0～13週時の群平均体重増加量

群 (ppm)	雄				雌			
	2	10	50	500	2	10	50	500
平均体重増加量	104	98	104	96	106	98	94	93

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

摂餌量； 全ケージについて、毎週1回、ケージ別摂餌量を測定した。

検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

摂水量； 全ケージについて、毎週1回、ケージ別摂水量を測定した。

検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

飼料要求率；各週毎に、群平均摂餌量をそれぞれの群平均体重増加量で除して算出した。

1～13週時の群平均飼料要求率

群 (ppm)	雄				雌			
	2	10	50	500	2	10	50	500
平均飼料要求率	103	105	102	107	99	101	107	108

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

雌50及び雄雌500 ppm群で増加傾向を示した(統計学的検定は実施せず)。

検体摂取量；飼料中の検体濃度、群平均摂餌量及び群平均体重から毎週算出した。

投与期間中(13週間)の平均検体摂取量

群 (ppm)		2	10	50	500
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.15	0.77	3.8	38
	雌	0.17	0.86	4.3	44

眼検査； 投与開始前と投与12週目に全動物について検査した。

検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

尿検査； 投与開始後6及び12週目に全動物について、以下の項目を検査した。

外観、量、pH、比重、蛋白、総還元物質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリリン、亜硝酸塩、潜血及び沈渣

検体投与に起因すると考え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。

血液学的検査；投与開始後 6 及び 12 週後に全動物について眼窩静脈洞より採血し、以下の項目を検査した。

血球容積(PCV)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、網状赤血球数(Reti)、白血球数(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント ((好中球(Neu)、好酸球(Eos)、好塩基球(Baso)、リンパ球(Lym)、単核球(mono))、血小板数(Plat)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)及びプロトロンビン時間(PT)

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	雄				雌			
	2	10	50	500	2	10	50	500

投与 12 週目の雄の 500 ppm 投与群において、血球容積(PCV)、血色素量(Hb)及び赤血球数(RBC)の軽度の減少がみられた。その他の変化は用量との関連性がなく、偶発的なものと考えられた。

血液生化学的検査；投与開始後 6 及び 12 週後に全動物について眼窩静脈洞より採血して血漿を分離し、以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、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)、尿素 (Urea)、クレアチニン(Creat)、グルコース(Gluc)、総コレステロール(TCh)、総蛋白(TP)、タンパク電気泳動分画 (アルブミン(Alb)、グロブリン $\alpha$ 1 (Glb $\alpha$ 1)、グロブリン $\alpha$ 2 (Glb $\alpha$ 2)、グロブリン $\beta$  (Glb $\beta$ )、グロブリン $\gamma$  (Glb $\gamma$ )、アルブミン/グロブリン比(A/G) )、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)

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。

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

項目	雄				雌			
	2	10	50	500	2	10	50	500

いずれの項目も用量との関連性を欠くことあるいは変動の方向が毒性学的意義を欠くことから、偶発的なものと考えられた。

肝機能検査；屠殺した全動物から肝臓の一部を摘出してミクロソーム画分を採取し、アミノピリン N-脱メチル化酵素活性を測定した。検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

臓器重量；試験終了時に全生存動物の下記臓器の重量を測定し、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、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)及び子宮

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。

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

臓器	用量群 (ppm)							
	雄				雌			
	2	10	50	500	2	10	50	500

肝臓および肺については、群平均臓器重量と体重値との共分散分析も実施した。

臓器	用量群 (ppm)							
	雄				雌			
	2	10	50	500	2	10	50	500

雄 50 ppm 及び 500 ppm 群で肝臓重量の増加が認められた。これは、病理組織学的検査で観察された肝臓の小葉中心性肝細胞肥大に伴うものと判断した。[申請者注：50 ppm 投与群の雄では、小葉中心性肝細胞肥大をはじめとした肝臓の病理組織学的所見は記録されていないため、本投与用量で認められた肝臓の絶対臓器重量の増加に毒性学的な意味はないと考えられた。] その他に観察された重量の有意な増減は、用量との関連性を欠くことおよび背景データの範囲内であることから、偶発的なものと考えられた。

肉眼病理学的検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。検体の投与による所見は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

病理組織学的検査；以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

全動物：腎臓、肝臓、盲腸及び肺

対照群及び 500 ppm 群：

副腎、脳、結腸、十二指腸、精巣上体、眼及び視神経(左側)、大腿骨及び骨髄、心臓、回腸、空腸、リンパ節(頸部、腸間膜)、乳腺(尾側)、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(左側)、坐骨神経(左側)、精囊(左側)、骨格筋、皮膚、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、膀胱、子宮頸管及び子宮；脳及び脊髄は、後日対照群と最高用量群の全動物について追加検査した。

以下の表に主な所見を表す。

性別	雄					雌				
	0	2	10	50	500	0	2	10	50	500
投与量 (ppm)										

雄の 500 ppm 群で小葉中心性肝細胞肥大及び類洞の慢性炎症が統計学的に有意に増加した。また、有意ではないものの、雄雌の 500 ppm 群で慢性盲腸炎が認められた。雌の 500 ppm 群で慢性肺炎が有意に増加した。慢性肺炎は SD 系ラットで自然発生する事、また雄動物において発生数の増加が認められなかった事より、この変化は検体投与とは関連しない偶発的な所見であると考えた。その他の所見は、用量との関連性を欠くことあるいは変動の方向が毒性学的意義を欠くことから、偶発的なものと考えられた。

以上の結果から、本検体のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、500 ppm 群の雌雄における体重増加量の減少傾向、飼料要求率の増加傾向及び慢性盲腸炎、雄における軽度の貧血、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大及び類洞の慢性炎症が認められた。50 ppm 群の雄における肝臓重量の増加、雌における飼料要求率の増加傾向が認められた。2 ppm 及び 10 ppm 群の雌雄では、検体投与による毒性影響は認められなかった。

従って、本試験における最小中毒量 (LOEL)は 50 ppm (雄 3.8 mg/kg/day、雌 4.3 mg/kg/day)であり、無影響量 (NOEL)は 10 ppm (雄 0.77 mg/kg/day、雌 0.86 mg/kg/day)と判断された。

[申請者見解：雄の 50 ppm 投与群で認められた肝臓重量増加は病理組織学的所見を伴っていないため、雄の NOAEL は 50 ppm (3.8 mg/kg/day)と考えられた。]



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.4.2 ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与肝臓毒性試験および 28 日間の回復性試験 (資料 No. T-2.2)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

目的 :

検体純度 :

試験動物 : SD 系ラット、1 群雌雄各 20 匹、投与開始時 4~5 週齢

試験期間 : 投与期間 13 週間 (1984 年 4 月 25 日~7 月 25 日)  
回復期間 4 週間 (1984 年 7 月 25 日~8 月 23 日)

試験方法 : 検体を 0 及び 500 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた後、各群の動物の半数を解剖し、各種検査を実施した。残る半数には 4 週間にわたって検体を含まない飼料を随時摂食させた。検体を混入した飼料は 4 週間に 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 ; 生死を毎日観察した。  
いずれの投与群においても死亡動物の発生はなかった。

一般状態 ; 一般状態を毎日観察した。  
いずれの投与群においても検体投与に関連する所見はなかった。

体重変化 ; 投与開始時および 1 週間毎に、すべての動物の体重を測定した。  
検体投与に起因する変化はなかった。

摂餌量 ; 全ケージについて、毎週 1 回、ケージ別摂餌量を測定した。  
検体投与による変化はなかった。

飼料要求率 ; 各週毎に、群平均摂餌量をそれぞれの群平均体重増加量で除して算出した。  
検体投与による変化はなかった。

検体摂取量 ; 飼料中の検体濃度、群平均摂餌量及び群平均体重から毎週算出した。  
投与期間中 (13 週間) の平均検体摂取量は以下の通りであった。

群 (ppm)	雄	雌
	500	500
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	37.63	44.70

肝機能検査 ; 屠殺した全動物から肝臓の一部を摘出してマイクロソーム画分を採取し、アミノピリン N-脱メチル化酵素活性を測定した。

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。

検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

臓器重量；試験計画に基づき、剖検時に全動物の肝臓重量を測定し、対体重比も算出した。  
以下の表に肝臓重量を示す。

肝臓重量	用量群 (ppm)	
	雄	雌
	500	500

13 週間の投与期間終了時、500 ppm 群の雄雌ともに肝臓の対体重比の有意な増加が認められた。4 週間の回復期間終了時には、雄の 500 ppm 投与群の重量が若干高かったが統計学的有意差はなかった。

肉眼病理学的検査；試験計画に基づき、剖検時に全動物について剖検を行った。

検体投与によると考えられる所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物の肝臓について病理標本を作製し、鏡検した。

以下の表に統計学的に有意な所見を示す。

投与量 (ppm)	雄		雌	
	0	500	0	500

雄の 500 ppm13 週間投与群では、小葉中心性肝細胞肥大が統計学的に有意に増加した。雌には同様の所見は認められなかった。回復期間終了後の動物には、雌雄共に検体投与に起因すると見られる変化はなかった。

以上の結果から、本検体を 500 ppm の濃度で 13 週間混餌投与したところ、雌雄共に肝臓重量の軽度の増加、および雄の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。4 週間の基礎飼料投与による回復期間後には肝臓に対する影響はほぼ消失した。従って、これらの肝臓の変化は検体投与によって引き起こされた適応作用であると考えられる。

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。

### 8.4.3 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.T-2.3)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ビーグル種イヌ、1 群雄雌各 4 匹、投与開始時 22~24 週齢

試験期間： 投与期間 13 週 (1984 年 8 月 15 日~11 月 21 日)

試験方法： 検体を直接ゼラチンカプセルに 0、1、10 及び 100 mg/kg/day となる様に封入し、1 日 1 回経口投与し、以下の項目について観察又は検査を行なった。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。死亡及び検体投与に起因する症状はなかった。

体重変化；全動物について 1 週 1 回測定した。以下に雌の個体別体重推移を示す。

性	雌																
	0 mg/kg/day				1 mg/kg/day				10 mg/kg/day				100 mg/kg/day				
群																	
番号	15	23	25	31	3	11	17	33	1	7	13	27	5	9	19	21	
週	0	6.2	7.8	6.7	7.9	6.6	7.6	7.4	6.8	7.4	5.5	7.1	8.5	5.9	6.9	8.2	9.0
	1	6.5	8.3	7.1	8.1	7.0	7.8	7.7	7.2	7.5	6.0	7.3	8.7	5.9	7.4	8.4	9.4
	2	6.9	8.6	7.5	8.3	7.4	8.1	8.0	7.9	7.7	6.5	7.6	9.0	6.1	7.7	8.9	9.6
	3	7.3	8.6	7.8	8.6	7.5	8.2	8.3	8.1	7.9	6.9	7.9	8.7	5.8	7.9	8.8	9.8
	4	7.4	8.5	8.0	8.5	7.7	8.4	8.3	8.2	8.1	7.1	7.9	8.6	5.5	8.0	8.9	10.0
	5	8.1	8.8	8.3	8.5	8.1	8.7	8.9	8.7	8.3	7.7	8.2	9.1	5.8	8.5	9.3	10.4
	6	8.3	9.0	8.7	8.8	8.4	8.8	9.1	8.8	8.8	7.9	8.3	9.1	5.7	8.5	9.5	10.7
	7	8.5	9.0	8.8	8.7	8.6	8.9	9.0	8.8	9.2	8.0	8.4	9.0	5.4	8.6	9.9	10.7
	8	8.6	9.1	9.1	8.9	8.8	9.3	9.1	9.1	9.2	8.2	8.6	9.5	5.8	9.1	9.9	10.8
	9	8.8	9.4	9.4	9.0	9.0	9.6	9.6	9.6	9.2	8.5	8.9	9.4	5.8	9.1	9.3	11.0
	10	9.0	9.2	9.6	9.2	9.2	9.9	9.8	9.3	9.8	8.9	8.9	9.4	6.3	9.3	9.8	11.1
	11	9.2	9.6	9.8	9.6	9.4	9.9	10.0	9.9	10.0	9.1	9.0	9.6	6.8	9.6	10.3	11.4
	12	9.5	9.4	10.1	9.6	9.7	10.2	10.2	9.7	10.2	9.4	9.0	9.8	6.7	9.6	10.3	11.4
13	9.6	9.6	10.1	9.6	9.8	10.1	10.1	9.6	10.4	9.5	9.4	9.6	6.7	9.4	10.3	11.4	

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

100 mg/kg/day 投与群の雌の 1 例 (動物番号 5) は投与期間中、低体重で推移し、投与に関連するものと考えられた。同群の雄ならびに他の投与群では投与に起因した変動は認められなかった。

摂餌量； 全動物について 1 週 1 回測定した。以下に雌の個体別摂餌量を示す。

性	雌																
	0 mg/kg/day				1 mg/kg/day				10 mg/kg/day				100 mg/kg/day				
群																	
番号	15	23	25	31	3	11	17	33	1	7	13	27	5	9	19	21	
週	1	1390	1990	2410	2000	2340	1860	1610	1920	1970	2060	1330	1820	1790	2030	2130	2800
	2	1690	2250	2770	2380	2300	1870	1790	2420	2000	2170	1960	2000	1710	2000	2730	2800
	3	1770	1990	2490	2400	2500	1770	2110	2460	2370	2230	2010	1550	1250	2140	2190	2750
	4	1920	2280	2500	2340	2500	2430	2040	2620	2710	2290	2100	1700	890	2060	2560	2800
	5	2500	2150	2530	2180	2800	2080	2300	2580	2800	2520	2110	2060	1180	2450	2800	2800
	6	2060	2380	2670	2350	2770	2280	2240	2050	2800	2600	1990	1910	1180	2030	2660	2620
	7	2100	2300	2620	2150	2800	2260	2280	2430	2800	2200	2100	1860	1000	2240	2560	2270
	8	2510	2590	2800	2610	2800	2800	2510	2690	2800	2800	2400	2540	1500	2660	2540	2800
	9	2250	2650	2800	2770	2800	2720	2710	2720	2800	2800	2400	1820	1560	2380	2030	2800
	10	2420	2700	2800	2680	2800	2800	2570	2010	2800	2800	2180	2230	2010	2680	2410	2800
	11	2400	2800	2800	2800	2800	2800	2800	2270	2800	2800	2510	2320	2140	2640	2800	2800
	12	2300	2250	2690	2550	2800	2570	2650	1870	2800	2800	2130	2340	1480	2290	2090	2350
	13	2280	2560	2770	2670	2800	2400	2250	1580	2800	2550	2140	2320	1630	1930	2530	2630

100 mg/kg/day 投与群の雌の 1 例 (動物番号 5) は投与期間中、摂餌量が低値で推移し、投与に関連するものと考えられた。同群の雄ならびに他の投与群では投与に起因した変動は認められなかった。

飲水量； 全動物について 1 週 1 回測定した。検体に起因する変動は認められなかった。

身体検査； 投与開始前と投与の 4、8、12 週後に実施。検体投与に起因すると見られる変化は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前と投与の 6、9、12 週後に検眼鏡を用いて実施した。以下のように眼底部壁紙の灰白色斑と網膜の軽度反射亢進が観察された。

性	雄				雌			
投与量(mg/kg/day)	0	1	10	100	0	1	10	100

100 mg/kg/day 群では各検査時期に見られていることから検体投与に関連するものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿検査； 投与開始前、投与 5 及び 11 週目に全動物について、外観、尿量、pH、比重、蛋白質、総還元物質、ブドウ糖、ケトン体、ビリルビン、ウロビリリン、亜硝酸塩、潜血及び沈渣を測定又は検査した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を以下に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)	1	10	100	1	10	100
検査時期 (週)	5					

100 mg/kg/day 群の雄で尿量が減少したが、一時的であり、他の検査項目に関連するような変化がみられないことから偶発性の変動と判断した。

血液学的検査； 投与開始前、投与 6 及び 12 週後に全動物について頸静脈より採血し、以下の項目について測定した。

血沈、ヘマトクリット、血色素量、赤血球数、網状赤血球数、白血球数、白血球分類(好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単核球)、血小板数、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度、プロトロンビン時間及び活性化トロンボプラスチン時間

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。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)	1	10	100	1	10	100

認められた変化はいずれも一時的で、他の検査項目に関連するような異常は認められなかったことより検体投与に起因するものとは考えられなかった。

骨髄検査； 剖検の数日前に全動物の腸骨稜から生検により骨髄を採取し、塗沫標本を作製して鏡検した。検体投与に起因すると見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。

生化学的検査；血液学的検査と同様に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実施した。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチターゼ( $\gamma$ -GTP)、尿素、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白、蛋白電気泳動分画、Na、K、Cl、Ca 及び P

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。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)	1	10	100	1	10	100

100 mg/kg/day 群の雌において 12 週時の検査でアルカリホスファターゼが有意に増加した。これは以下の表に示すとおり、主に本群の雌 1 例(動物番号 5)においてアルカリホスファターゼ値が背景データと比較して正常範囲を逸脱していたことによるもので、検体投与の影響と考えられた。

検査時期	投与開始前(2 週前)	6 週	12 週
動物番号 5	81	279	217
背景データ平均値 (95%信頼限界正常範囲)	105 (54~157)	83 (47~120)	70 (33~106)

単位：IU/L

その他の変動は一時的なもの、用量との関連性を欠くもの、あるいは他の検査項目との関連性を欠くことから、いずれも偶発性の変動と考えられた。

肉眼病理学的検査；

投与期間終了時に全動物を常法に従って剖検した。検体投与に起因すると見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。

臓器重量；投与 13 週後に全動物の副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体ならびに子宮の重量を測定し、体重比を算出した。

統計学的有意差を示した項目を以下に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	0	1	10	100	0	1	10	100
体重 (kg)	12.7	12.8	12.5	12.3	9.8	10.2	9.6	9.4

投与に起因した変化として 100 mg/kg/day 群で肝臓の絶対重量と体重比の増加が認められた。

その他に観察された重量の有意な増減は、用量との関連性を欠くことから、偶発的なものと考えられた。

病理組織学的検査；

全動物の次の臓器・組織について常法により HE 染色標本を作製し鏡検した。

副腎、大動脈(胸部)、脳、気管支、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上部、眼及び視神経、大腿骨及び関節表面、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部、腸間膜、気管支周囲)、乳腺(尾側、頭側)、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髓、脾臓、胸骨(骨髄を含む)、胃(幽門部、胃底部)、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮頸管ならびに子宮；脳は、後日対照群と最高用量群の全動物について追加検査した。

投与に起因した変化を次表に示す。

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	0	1	10	100	0	1	10	100
検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

100 mg/kg/day 投与群の雄雌各 2 匹の肝臓において、胆管線維症を随伴あるいは随伴しない軽度あるいは中等度（動物番号 5）の胆管増生が認められた。1 mg/kg/day 投与群の雌 1 匹に認められた同変化は、軽度かつ限局性で投与に起因したものとは考えられなかった。その他に認められた変化はいずれもビーグル犬に自然発生的に発現するものであった。なお、眼においては投与に関連した変化は認められなかった。

[申請者注] 追加検査を実施した中枢神経系組織において、小脳・橋・延髄・中脳で認められた白質空胞化には、対照群と投与群の間に明らかな差は認められなかった。大脳においては、雌雄いずれも対照群では空胞化が認められなかったが、100 mg/kg/day 投与群では雄 1/4 匹、雌 2/4 匹に軽微な空胞化が記録された。いずれも診断基準的に自然発生とみなされる軽微な所見であり、本試験において認められた白質空胞化は、検体投与に起因するものではないと判断した。

以上の結果から、本剤のビーグル犬に対する 90 日間反復投与における影響は、100 mg/kg/day 投与群の雌雄における眼と肝臓の所見であった。眼の変化は、検眼鏡検査でこの群の全例において眼底部壁紙の灰白色斑として認められ、時に軽度の反射亢進を随伴していた。

しかし、この所見が進行性であるとか、あるいはそれが正常な視覚機能を障害しているということを示唆する証拠はなかった。投与に関連した病理組織学的所見はなく、病理組織学的に認められた網膜所見の発生と検眼鏡検査所見との間に関連性があるという証拠もなかった。検眼鏡検査所見の毒性学的意義ならびにこれらの所見と背景にある網膜の病理像との間に関連性があるか否かは不明である。肝臓の変化は、肝臓重量の増加として認められ、また、病理組織学的には胆管線維症を随伴あるいは随伴しない胆管の増生として認められた。アルカリホスファターゼ値の増加もこの病理組織学的変化と関係するものと推察される。

従って、本試験における無影響量 (NOEL) は雄雌共に 10 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。

#### 8.4.4 マウス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. T-2.4)

試験機関

報告書作成年 1985 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : ICR 系 CD-1 マウス、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 5~6 週齢

試験期間 : 13 週間 (1984 年 7 月 9 日~10 月 10 日)

試験方法 : 検体を雌雄マウスに対して 0、1、10、100 及び 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は、毎週調製した。

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 ; 生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	1	10	100	1000
死亡率 (%)	雄	20	0	0	0	10
	雌	0	0	0	10	10

投与に関連したと思われる臨床所見は認められなかった。雄の対照群に 2 例、1000 ppm 投与群に 1 例、雌の 100 および 1000 ppm 投与群において、各々 1 例の死亡もしくは切迫殺例があったが、これらの大部分は闘争による外傷が原因で、その解剖所見においても投与によると考えられる所見はなかった。

一般状態 ; 一般状態を毎日 2 回観察した。

投与に関連したと考えられる臨床所見は記録されなかった。

体重変化 : 投与開始日及びその後週 1 回全動物の体重を測定した。体重増加量の増減には対照群に対して投与群で統計学的有意差のみられるものがあったが、用量との関連性がないこと、増減の差異が僅かであることから毒性学的に意義があるものとは考えられなか

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。

った。

摂餌量： 各ケージ毎にマウスの摂餌量を週単位に測定した。対照群と投与群との数値の間に有意差は認められなかった。

検体摂取量： 各週毎に体重、摂餌量及び飼料中検体濃度から群平均検体摂取量 (mg/kg/day)を算出した。投与期間中 (90 日間)の平均検体摂取量は以下の通りであった。

群 (ppm)		1	10	100	1000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.13	1.23	14.40	135.28
	雌	0.15	1.58	15.07	152.45

臓器重量： 投与 13 週後の剖検時に全動物の肝臓と腎臓を秤量した。肝臓重量は、1000 ppm 群の雄雌で対照群に比較して高かった。また、雄に関しては他の全ての投与群で僅かながら肝臓重量が高かったが、用量との関連性はなかった。一方、雌の他の投与群では対照群と同様であった。腎臓重量は、10、100 及び 1000 ppm 群の雌で高値を示したが、雄では対照群と同様であった。

群	1 ppm		10 ppm		100 ppm		1000 ppm	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌

病理解剖学的検査； 投与 13 週終了時に全ての生存マウスを常法に従って剖検した。検体の投与に起因すると考えられる剖検所見は認められなかった。

病理組織学的検査； 全動物について、下記の器官並びに臓器を 10%緩衝ホルマリン溶液中に保存し、検査は肝臓と腎臓についてのみ行った。肝臓については全群全動物を、また腎臓については対照群と 1000 ppm 群の全動物を検査した。

副腎、消化管、大動脈、脳、眼、大腿骨、胆のう、ハーダー腺、頭部、心臓、腎臓、咽頭、肝臓、肺、リンパ節、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精のう、骨格筋、皮膚、脊柱、脾臓、胸骨、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮、膣及び他の肉眼的異常組織。

全ての組織において、検体投与と関連した病理組織学的所見は認められなかった。統計学的に有意な臓器重量増加が認められた肝臓において、全ての群で小葉中心性肝細胞肥大が記録されたが、対照群と投与群で発生頻度及び程度に差がなく、自然発生の範囲内であると考えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

臓器重量的に変動の認められた肝臓の組織所見結果を以下に示す。

性	所見	／ 群 (ppm)	0	1	10	100	1000

結 論 (申請者の見解) :

1000 ppm 群の雄雌で肝臓重量が有意に高く、検体投与による影響と考えた。100 ppm 以下の投与群雄でみられた肝臓重量の増加及び 10 ppm 以上の雌でみられた腎臓重量の増加については用量との関連性がなく、また片性のみでみられたものであり、関連する病理学的所見もみられなかったことから、毒性学的に意義のないものと考えた。病理解剖学的ならびに病理組織学的検査では投与による変化は認められなかった。以上のことから本試験における無毒性量 (NOAEL)は、雌雄ともに 100 ppm (雄 14.40、雌 15.07 mg/kg/day)であると考えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.4.5 ラットにおける混餌投与による 90 日間反復投与神経毒性試験 (資料 No. T-2.5)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : CD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 6 週齢

試験期間 : 13 週間 (1997 年 3 月 24 日~6 月 23-26 日)

試験方法 : 検体を 0、1000、2000 及び 3000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 ; 生死を毎日観察した。いずれの投与群においても、試験期間中、死亡は発生しなかった。

一般状態 ; 一般状態を毎日観察した。試験期間中、投与に関連した臨床症状は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始前の週から 1 週間毎に、全ての動物の体重を測定した。

投与開始時からの累積的な体重増加比較において、雄の 2000 及び 3000 ppm 群で統計学的に有意な体重低下が認められた。雌では、全ての検体投与群で、投与に起因する体重の低下が認められた。

摂餌量 ; 投与開始の 1 週間前から試験期間を通じ個体毎に毎週測定した。平均摂餌量は、雄では明らかに用量との関連性をもって低下していた。対照群と比較した時、2000 及び 3000 ppm 群において、雌雄共に統計学的に有意な低下が認められた。

検体摂取量 ; 検体の設定混餌濃度、摂餌量及び体重から毎週算出した。

投与期間中 (13 週間) の平均検体摂取量は以下の通りであった。

群 (ppm)		1000	2000	3000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	74	149	233
	雌	89	175	280

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。

機能観察バッテリー (FOB) ; 投与開始前と投与第4、8及び13週目に、全例を対象として、以下の項目の観察を行った。

- ・ケージ内観察：姿勢、痙攣／振戦／身震い、発声、眼瞼下垂
- ・処置時の観察：ケージからの取り出し易さ、痙攣／振戦／身震い、流涎／流涙、瞬き、眼球突出、立毛、取り扱い時の発声
- ・エリア内での観察：痙攣／振戦／身震い、活動レベル、覚醒レベル、後肢立ち回数、身づくろい回数、歩行観察、尿尿回数
- ・反応測定：近接反応、接触時の反応、驚愕反応、正向反射、尾部圧迫反応、瞳孔反応、握力ー前肢及び後肢、着地開脚度、体温、体重

FOBの結果；ケージ内観察、触診観察、感覚観察においては、対照群と投与群の間に明確な差異は認められなかった。雄の3000 ppm群では、第4週につま先歩行の有意な増加が認められ、第13週に歩行異常の有意な増加が認められた。

活動能計測では、投与第8週に3000 ppm群の雌の活動能が対照群と比べて、有意に低下した。体温については、投与第8週及び第13週に3000 ppm群の雌の直腸温が有意に低下した。

肉眼病理検査；試験終了時に全動物を安楽死させ、ヘパリン処理をした0.7%の亜硝酸ナトリウム水溶液で灌流した後、4%パラフォルムアルデヒド／1.5%グルタルアルデヒドを用いて灌流固定した。脳と脊髄は、変色や病変の有無について検査した。その後、中枢及び末梢神経系を固定液中に保存した。検体投与によると考えられる変化は認められなかった。

灌流後に、頭蓋骨を除去し、脳を取り出し、重量測定した。また解剖学的な計測として、脳を第一頸椎部の脊椎で切断し嗅球を除去した。大脳半球の脳梁部から小脳の最後部までの縦の長さを計測した。そして横の長さは、大脳半球の最も幅の広い部分を計測した。その結果、3000 ppm群の雌の平均脳重量が、対照群と比べて統計学的に有意に低下した。同様の傾向が3000 ppm群の雄でも認められたが、統計学的に有意な低下ではなかった。雌の3000 ppm群の脳重量低下を証拠付ける病理学的な所見はなかった。また、脳の長さや幅に関しては、両性共に投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；検査は、計画殺した5匹／性／群について実施した。検査した組織を下記に示す。中枢神経系で切り出された組織は、パラフィンブロックに包埋し、5～6ミクロンで薄切してヘマトキシリン・エオジン染色を実施した。末梢神経系の切り出し組織は、プラスチックブロックに包埋して薄切しトルイジンブルー染色を施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

脳	頸部背根神経節
大脳皮質 (3レベル)	頸部背根神経線維
中脳	頸部腹根神経線維
小脳	腰部背根神経節
橋	腰部背根神経線維
延髄	腰部腹根神経線維
脊髄	坐骨神経 (大腿部中央部)
頸膨大 (C3-C6)	坐骨神経 (坐骨切痕の部位)
腰膨大 (L1-L4)	腓腹神経
ガッセル小体	脛骨神経

検体投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。対照群と3000 ppm群の数匹の動物において、末梢神経、脊髄神経根、脊髄や橋の一部において、軽微な軸索の変性が認められた。また、対照群の1匹の動物には、片側のガッセル神経節に隣接する神経線維において、軽微な軸索変性が認められた。また局所的な血管周囲のリンパ球様細胞が松果体やラットの髄膜に認められた。軸索変性の頻度は、対照群と3000 ppm群で同様であったので、偶発的なものであるとみなされ、毒性学的な意義はないと判断された。

結論として、1000、2000及び3000 ppmの混餌濃度レベルで、13週間の検体投与を行ったところ、1000 ppm群の雄を除く全ての投与群に、投与に関連すると思われる一般毒性所見が認められた。

それらの影響は、2000及び3000 ppm群の雄における体重増加量の抑制と、全検体投与群における雌の体重増加量の抑制であった。摂餌量は2000及び3000 ppm群の雌雄で低下した。摂餌効率も影響を受け、雄では3000 ppm群において、雌では全ての投与群で影響が認められた。

検体投与に起因すると思われる神経病理学的な所見や、神経毒性所見と思われる行動的な変化は認められなかった。神経毒性に関する無影響量 (NOEL)は3000 ppm (雄 233 mg/kg/day、雌 280 mg/kg/day)であるとみなされた。一般毒性に関するNOELは、雄では1000 ppm (74 mg/kg/day)と判断されたが、雌では設定出来なかった。

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。

#### 8.4.6 ラットにおける混餌投与による 90 日間反復投与神経毒性試験 (資料 No. T-2.6)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : Crl:CD BR (SD)系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 6 週齢

試験期間 : 13 週間 (1997 年 4 月 15 日～7 月 15-18 日)

試験方法 : 検体を 0、300 及び 1000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 : 生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても、試験期間中、死亡は発生しなかった。

一般状態 : 一般状態を毎日観察した。

試験期間中、投与に関連した臨床症状は認められなかった。

体重変化 : 投与開始前の週から 1 週間毎に、全ての動物の体重を測定した。

投与開始時、投与終了時及び体重増加量を以下の表に示す。

性別		雄		雌	
投与量(ppm)		300	1000	300	1000
体重	0 週	101	100	101	99
	13 週	97	96	96	92
体重増加量		93	92	89	80 $\downarrow$

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Student's t-test または Williams test  $\uparrow, \downarrow$  ;  $P < 0.05$ 、 $\uparrow\uparrow, \downarrow\downarrow$  ;  $P < 0.01$

雌の 1000 ppm 投与群において、統計学的に有意な体重増加量の減少が認められた。

雌の 300 ppm 投与群及び雄では、検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

摂餌量： 投与開始の1週間前から試験期間を通じ個体毎に毎週測定した。  
総摂餌効率を以下の表に示す。

性別	雄		雌	
	300	1000	300	1000
摂餌量 (ppm)	300	1000	300	1000
摂餌量 (0-13 週)	98	98	94	95

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

雌の 1000 ppm 投与群において、投与 8 週目まで摂餌量の減少傾向が認められたが、総摂餌量は対照群と同等で有意差は認められなかった。雌の 300 ppm 投与群及び雄では、検体投与による影響は認められなかった。

摂餌効率： 摂餌量を体重増加量で除して摂餌効率を算出した。  
総摂餌効率を以下の表に示す。

性別	雄			雌		
	0	300	1000	0	300	1000
摂餌量 (ppm)	0	300	1000	0	300	1000
摂餌効率 (0-13 週)	8.2	8.6	8.7	15.1	16.0	17.9

雌の 1000 ppm 投与群では摂餌効率の低下傾向が認められた。雄及び雌の 100 ppm 投与群には検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量： 検体の設定混餌濃度、摂餌量及び体重から毎週算出した。  
投与期間中 (13 週間)の平均検体摂取量は以下の通りであった。

群 (ppm)		300	1000
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	20.7	69
	雌	23.4	81

機能観察バッテリー (FOB)： 投与開始前と投与第 4、8 及び 13 週目に、全例を対象として、以下の項目の観察を行った。

ケージ内での観察； 姿勢、痙攣／振戦／身震い、発声、眼瞼下垂

ハンドリングによる観察； ケージからの取り出し易さ、ラットの扱いやすさ、

痙攣／振戦／身震い、流涎／流涙、瞬き、眼瞼下垂、眼球突出、  
立毛、取り扱い時の発声

アリーナでの観察； 痙攣／振戦／身震い、アリーナでの活動レベル、覚醒レベル、  
立ちあがり回数、身づくろい回数、歩行観察、排泄回数

反応測定； 近接反応、接触反応、驚愕反応、正向反射、尾部圧迫反応、  
瞳孔反応、前肢及び後肢握力、着地開脚幅、体温、体重



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。

有意差の認められた項目を次の表に示す。

性別	雄			雌		
投与量(ppm)	0	300	1000	0	300	1000
検査動物数	10	10	10	10	10	10

1000 ppm投与群の雄において、4週時の排尿回数増加ならびに活動レベル及び立ち上がり回数の減少が、8週時に自発運動量の低下が、13週時に覚醒レベルの低下が記録され、300 ppm投与群の雄において8週時に自発運動量の低下が記録された。これらは通期の量やパターンで評価すると対照群と差がないため、検体投与による影響ではないと考えられた。雌では体重以外に有意な変動はなかった。

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。

病理学的検査；灌流固定及び臓器の採取は全ての動物について実施したが、神経病理学的検査は対照群及び1000 ppm 投与群の各性5匹ずつについてのみ実施した。

肉眼病理検査；試験終了時に全動物をペントバルビタール麻酔下でヘパリンを添加した0.7%の亜硝酸ナトリウム水溶液で灌流した後、4%パラホルムアルデヒド/1.5%グルタルアルデヒドを用いて灌流固定した。脳と脊髄は、変色や病変の有無について検査した。その後、中枢及び末梢神経系を固定液中に保存した。灌流後に脳重量を測定し、大脳半球の脳梁部から小脳の最後部までの縦長さ及び大脳半球の最も幅の広い部分の横幅を計測した。

雌雄共にいずれの項目にも投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；中枢神経系はパラフィンブロックに包埋して薄切し、ヘマトキシリン・エオジンで染色、末梢神経系はエポンブロックに包埋して薄切し、トルイジンブルーで染色した。検査した組織を下記に示す。

パラフィン包埋/HE染色

大脳(3レベル)、中脳、小脳及び橋、延髄、  
脊髄(頸部(C3-C6)及び腰部(L1-L4)膨大部)、ガッセル小体、  
脊髄背根神経節(頸部及び腰部)、脊髄背根神経線維(頸部及び腰部)、  
脊髄腹根神経線維(頸部及び腰部)

エポン包埋/トルイジンブルー染色

坐骨神経(坐骨切痕及び大腿部中央)、脛骨神経、腓腹神経

雌雄共にいずれの神経組織にも投与による影響は認められなかった。

結論として、検体濃度300及び1000 ppmで13週間混餌投与したところ、雌の1000 ppm群において体重増加抑制、摂餌量の低下傾向及び摂餌効率の低下が認められた。雄には検体投与による影響は認められなかった。また、検体投与に起因すると思われる神経病理学的な所見や、神経毒性所見と思われる行動の変化は認められなかった。

以上の結果から、一般毒性に関する無毒性量(NOEL)は雄で1000 ppm(69 mg/kg/day)、雌で300 ppm(23.4 mg/kg/day)と判断された。神経毒性は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### 8.4.7 ラットにおける 21 日間経皮毒性試験 (資料 No. T-2.7)

試験機関

報告書作成年 1991 年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： SD 系ラット、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時 7~8 週齢

投与期間： 21 日間 (1984 年 10 月 3 日~1984 年 10 月 23 日)

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、0、10、100 及び 1000 mg/kg/day の投与量で肢帯の間の背部に毎日 6 時間閉塞貼付した。1 日の貼付終了後、使い捨てのウェットタオルで貼付部位をぬぐった。各群の投与容量はすべて 2 mL/kg とし、対照群には 0.5%メチルセルロース水溶液を貼付した。貼付部の皮膚は、投与開始前日及び以降はほぼ 1 週間毎に剃毛した

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 毎日 4 回、生死を観察した。

試験終了時の死亡率を以下に示す。

投与量 (mg/kg/day)		0	10	100	1000
死亡率	雄	0	0	0	0
	雌	0	10	0	0

10 mg/kg/day 群の 1 匹の雌が投与 3 週目の採血時に死亡したが、前兆を示さず臓器重量に変化がなかったことから、検体投与に関連したものではないと考えた。

一般状態；毎日 4 回、一般状態を観察した。

いずれの投与群においても、貼付部の皮膚以外には検体投与に関連する所見はなかった。貼付部の皮膚において認められた所見を以下に示す。

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。

投与量 (mg/kg/day)		雄				雌			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000
11日	紅斑				3				1
12日	紅斑			3	3			1	1
13日	紅斑		1		3			2	
	弛緩				3				
14日	紅斑		1	1	3			1	
	弛緩				3				
15日	紅斑			1	3			2	3
	弛緩				3				
16日	紅斑		1	1	3			2	2
	弛緩				3				
17日	紅斑			1	3			2	1
	弛緩				3				
18日	紅斑		1	1	3			4	5
	弛緩				3				
19日	紅斑			1	4		2	3	3
	弛緩				3				
20日	紅斑				3			1	1
	弛緩				3				
21日	紅斑			1	3				
	弛緩				3				
	痂皮				3				

1000 mg/kg/day 投与群の雄において、投与 11 日目から 10 匹中 3 匹の動物に継続的な紅斑および弛緩が認められた。これらの動物の皮膚は、21 日には痂皮となった。100 mg/kg/day 投与群の雌雄及び 1000 mg/kg/day 投与群の雌において、数匹の動物で断続的に皮膚の紅斑が認められた。10 mg/kg/day 投与群の雄 1 匹及び雌 2 匹において、21 日間の投与期間中の 1 日又は数日のみ、皮膚の紅斑が認められた。

体重変化：投与開始時および 1 週間毎に、すべての動物の体重を測定した。有意差の認められた項目を以下に示す。

性別	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
投与量 (mg/kg/day)						
0-3 週：増体量			81↓			

Students' t-test ↑, ↓; P < 0.05

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

1000 mg/kg/day 投与群の雄において、投与開始から投与終了までの増体量が統計学的に有意差に減少した。

摂餌量：全動物について、毎週 1 回、摂餌量を測定した。  
検体投与に起因すると考え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。

飲水量： 全動物について、測定は行わず目視で確認した。  
検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

摂餌効率；週毎に、群平均摂餌量をそれぞれの群平均体重増加量で除して算出した。  
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 20 日目に全動物から眼窩静脈洞より採血し、以下の項目を検査した。

血球容積(PCV)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、網状赤血球数(Reti)、白血球数(WBC)、白血球のディファレンシャルカウント((好中球(Neu)、好酸球(Eos)、好塩基球(Baso)、リンパ球(Lym)、単核球(mono))、血小板数(Plat)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)及びプロトロンビン時間(PT)

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)	10	100	1000	10	100	1000

1000 mg/kg/day 投与群の雌で PCV 及び Hb が有意に減少した。これらは検体の投与に関連した変化と考えられた。同群で PT 値がわずかに増加したが、検体投与との関連は不明である。雄の 10 mg/kg/day 群でみられた PCV の有意な減少は用量との関連性がなく、毒性学的に意味のない変化であった。他に検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

血液生化学的検査；投与 20 日目に全動物から眼窩静脈洞より採血し、以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、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)、尿素 (Urea)、クレアチニン(Creat)、グルコース(Gluc)、総ビリルビン(Bili)、総コレステロール(TCh)、総蛋白(TP)、タンパク電気泳動分画 (アルブミン(Alb)、グロブリン $\alpha$ 1 (Glb $\alpha$ 1)、グロブリン $\alpha$ 2 (Glb $\alpha$ 2)、グロブリン $\beta$  (Glb $\beta$ )、グロブリン $\gamma$  (Glb $\gamma$ )、アルブミン/グロブリン比(A/G))、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)

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。

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)	10	100	1000	10	100	1000

全ての投与群の雄及び 1000 mg/kg/day 投与群の雌で、有意な GPT の上昇が認められた。100 及び 1000 mg/kg/day 投与群の雄及び 1000 mg/kg/day 投与群の雌で、有意な TCh の上昇が認められた。その他に認められた有意差は、用量との関連性がないか背景データの範囲内であり、毒性学的に意味の無い変化であると考えられた。

臓器重量；剖検時に以下の臓器の重量を測定した

副腎、脳、腎臓、肝臓、卵巣、精巣

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)	10	100	1000	10	100	1000

1000 mg/kg/day 投与群の雌雄で、有意な肝臓重量の増加が認められた。1000 mg/kg/day 投与群の雌で認められた脳重量の減少は絶対重量のみで、相対重量としては有意ではなく、投与による影響とは考えなかった。

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。

病理解剖学的検査；試験終了時に全動物について実施した。

以下の表に統計学的有意差の認められた所見及び検体投与との関連が疑われる所見を示す。

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
検査動物数	10	10	10	10	10	9	10	10

100 及び 1000 mg/kg/day 投与群の雌に統計学的に有意な肺の出血が認められたが、この所見は炭酸ガスで殺処分した際によく見られる変化であり、検体の投与による影響ではないと判断した。統計学的に有意ではないが、検体投与による影響として雌雄の 1000 mg/kg/day 投与群の数匹において、検体貼付部の皮膚の痂皮及び着色、粗毛及び被毛の着色が観察された。

病理組織学的検査；試験終了時に全動物の以下の組織について実施した。

心臓、腎臓、肝臓、肺(主気管支を含む)、卵巣、皮膚(検体貼付部及び非貼付部)、胃(前胃及び腺胃)、精巣、肉眼的異常部位

検体投与と関連する所見を示す (統計検定未実施)。

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)	0	10	100	1000	0	10	100	1000
検査動物数	10	10	10	10	10	9	10	10

1000 mg/kg/day 投与群の雌雄において、小葉中心性肝細胞肥大が認められた。この所見は雄の 100 mg/kg/day 投与群でも 1 匹のみ認められた。検体貼付部の皮膚において、雌雄とも数匹の動物で表皮肥厚、痂皮、皮膚炎及び潰瘍が認められた。表皮肥厚及び皮膚炎は全ての投与群で観察されたが、痂皮及び潰瘍は 1000 mg/kg/day 投与群及び 100 mg/kg/day 投与群の雌動物 1 匹のみでしか観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本検体のラットに対する 21 日間反復経皮毒性試験における影響として、1000 mg/kg/day 群の雄における体重増加量の減少、雌における赤血球容積及び血色素量の減少、雌雄における GPT 及び TCh の上昇、検体貼付部皮膚の紅斑・着色・表皮肥厚・皮膚炎・潰瘍、肝臓重量の増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められた。100 mg/kg/day では、雄における GPT 及び TCh の上昇、検体貼付部皮膚の紅斑・皮膚炎及び小葉中心性肝細胞肥大、雌における検体貼付部皮膚の紅斑・着色・表皮肥厚・皮膚炎・潰瘍が認められた。10 mg/kg/day では、雌雄数匹の検体貼付部皮膚に紅斑、表皮肥厚及び皮膚炎が認められたが、他に検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

以上の結果から、本試験における無毒性量 (NOAEL)は雌雄ともに 10 mg/kg/day と判断された。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

## 8.5 慢性毒性及び発がん性

### 8.5.1 イヌにおける慢性毒性試験 (資料 No. T-3.1)

試験機関

報告書作成年 1987年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ビーグル種イヌ、投与開始時 19~25 週齢、1 群雄雌各 6 匹

試験期間： 52 週 (1985 年 7 月 4 日~1986 年 7 月 8 日)

試験方法： 検体を直接ゼラチンカプセルに 0、1、10 及び 50 mg/kg/day となる様に封入し、1 日 1 回経口投与し、以下の項目について観察又は検査を行なった。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；全動物について毎日観察し詳細な検査を週 1 回行った。死亡はなかった。検体投与群では、以下の症状が目立つ個体が散見された。

性	流涎								鼻乾							
	雄				雌				雄				雌			
群 <sup>a</sup>	0	1	10	50	0	1	10	50	0	1	10	50	0	1	10	50
検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
観察週とポイント数 <sup>b</sup>	-2		7													
	-1			4												
	1				1			1	1	2	1	8	3	2	2	4
	2								7	7	10	11	6	8	9	10
	3								3	8	9	11	4	4	12	14
	4			1	8			1	5	4	2	2	3	3	11	12
	5				2				3	2	1	2	1		1	5
	6				2				4	0	1	6	0	1	5	3
	7				1			1	5	4	11	8	0	4	8	7
	8			1			1	5	0	4	4	4	1	2	1	3
9				2			1	3	9	5	5	15	4	6	8	16
10				2			1	4	7	10	6	2	3	10	12	

<sup>a</sup>: mg/kg/day

<sup>b</sup>: 所見を示した動物数×観察された日数

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	流涎								鼻乾								
	雄				雌				雄				雌				
群 <sup>a</sup>	0	1	10	50	0	1	10	50	0	1	10	50	0	1	10	50	
検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
観察週とポイント数 <sup>b</sup>	11			4		1		3	4		7	4	2	2	9	8	
	12			1				3		1	2	2			6	6	
	13							1			1				2	5	
	14									1		1		2		1	
	15	1								2		1				7	
	16															4	
	17											1				1	
	18		1					1	5			1		1	2	2	
	19				6					5	3	3	5			2	2
	20		1	1	3					3		1				1	
	21		2		1				1			2	1				
	22	1															
	23	1			1	1											
	24																
	25								2		1						
	26																
	27																1
	28				2												
	29																
	30				4		1										
	31	1			3				2	3	2		3				
	32				2				1								
	33				1												
	34								1					1			
	35												2				
	36										1	3	2	1			
	37	1	1		1							2				1	
	38						3				1		2	2			
	39	1	1						2				1				1
	40								7	1		1		3			
	41		1														1
42		1		1													
43		2		4				1	1		1	2					
44		2		3													
45			1	2							1						
46																	
47		1									2						
48												8				1	
49												2					
50	1		1	1				2			1						
51				1													

<sup>a</sup>: mg/kg/day

<sup>b</sup>: 所見を示した動物数×観察された日数

流涎が 50 mg/kg/day 投与群の雄雌、鼻乾が 50 mg/kg/day 投与群の雄雌と 10 mg/kg/day 投与群の雌に高い頻度でみられた。これらは毒性の非特異的な指標と考えられる。他に検体投与に起因するとみられる所見はなかった。

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。

摂餌量；完全乾燥の整粒飼料の所定量 (350 g/頭)を毎日 1 回与え、翌朝食べ残し飼料を秤量して個体別に毎日の摂餌量を求めた。

50 mg/kg/day 投与群の雌雄で投与開始の初期 3 カ月間に少量の食べ残しが散見され、検体投与の影響が示唆されたが、全期間に亘る総平均値では対照群との差はみられなかった。

飲水量；個体別に毎週 1 回 24 時間分の飲水量を記録した。明確な投与による影響は認められなかった。

体重；個体別に毎週 1 回及び剖検の直前に測定した。投与期間中、平均体重において有意な変動は見られなかった。一方、通期の増体量は 50 mg/kg/day 投与群の雌では対照群の値より統計学的に有意に減少し、同群の雄でも減少傾向がみられ、検体投与の影響が示唆された。

性	雄			雌		
	1	10	50	1	10	50
投与量(mg/kg/day)	1	10	50	1	10	50
通期の増体量	88	107	81	93	100	↓71

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

統計解析法：Student の t-検定 (↓: p<0.05)

飼料要求率；単位体重増加量当りの摂餌量として最初の 13 週間について算出した。

以下に平均飼料要求率を示す。

性	雄			雌		
	1	10	50	1	10	50
投与量(mg/kg/day)	1	10	50	1	10	50
1~13 週の総平均飼	115	101	141	96	94	133

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

50 mg/kg/day 投与群の雌雄で対照群よりも高く、検体投与の影響が示唆された。

獣医学的検査；

投与開始前、投与 12、24、38、50 週後に個体別に次の点に注意して検査した。

歯と歯齦、粘膜と皮膚、耳、表在リンパ節、腹部(触診)、外生殖器と乳腺、胸部(聴診)、歩様と姿勢、全体的挙動と外観

一般状態の観察と同様に、流涎が 50mg/kg/day 投与群において所見され、鼻乾が 50 及び 10 mg/kg/day 投与群の雌 1 例ずつにみられた。他に投与に関連するとみられる所見はなかった。

眼科学的検査；

投与開始前、投与 12、24 及び 50 週後に検眼鏡を用いて行った。投与に関連付けられる変化はなかった。

血液学的検査(末消血)

投与開始前、投与 12、23 及び 50 週後に頸静脈から採血して、以下の項目の測定を行った。

赤血球沈降率、血液容積(PCV)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、網状赤血球数、白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント ((好中球(Neu)、好酸球(Eos)、好塩基球(Baso)、リンパ球(Lym)、単核球(mono))、血小板数(Plat)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、プロトロンビン時間及び活性化トロンボプラスチン時間(PTTK)

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示す。

性	雄									雌								
	1			10			50			1			10			50		
投与量 (mg/kg/day)																		
検査時期 (週)	12	23	50	12	23	50	12	23	50	12	23	50	12	23	50	12	23	50

検体投与に関連すると考えられる変化は、50 mg/kg/day 投与群の雌雄における PCV、Hb、及び RBC の低下と WBC 及び Neu の増加ならびに 10 mg/kg/day 投与群の雌雄における WBC 及び Neu の増加であった。その他の変動は、一時的かあるいは用量との関連性を欠くもので、偶発性のものと考えた。

血液学的検査(骨髄)：

投与終了後の剖検直前に、雄では1群3~4匹、雌で全動物について麻酔下に腸骨稜から骨髄塗沫標本を採取して検査し、細胞密度及び細胞組成を調べた。

性	雄			雌		
投与量(mg/kg/day)	1	10	50	1	10	50

50 mg/kg/day 群及び 10 mg/kg/day 群の雌において骨髄球/赤芽球比の有意な増加がみられた。

血液生化学的検査；血液学的検査と同様に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実施した。

アルカリホスファターゼ(AP)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、γ-グルタミルトランスぺプチターゼ(γ-GTP)、尿素、クレアチニン(Creat)、血糖(BS)、総ビリルビン(T.Bil)、総コレステロール(TCh)、総蛋白、アルブミン(Alb)、蛋白電気泳動分画、アルブミン/グロブリン比(A/G)、Na、K、Cl、Ca 及び P

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	雄									雌								
	1			10			50			1			10			50		
投与量 (mg/kg/day)																		
検査時期 (週)	12	23	50	12	23	50	12	23	50	12	23	50	12	23	50	12	23	50

検体投与に起因するとみられる変化は、50 mg/kg/day 投与群の雄雌における AP 及び TCh の増加と A/G の減少を伴った Alb の減少とグロブリンの増加、同群雄における BS の減少、さらに 10 mg/kg/day 群の雄における 12 週後の Alb と A/G の減少であった。その他の変動はいずれも一時的か、あるいは用量との関連性を欠くもので、検体投与の影響とは考えにくい。

尿検査； 投与開始前、投与 12、24 及び 50 週後に全動物から採尿し、外観、体積、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリリン、硝酸塩、潜血を測定し、沈渣の鏡検を行った。その結果、検体投与に起因するとみられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

肉眼病理学的検査；投与 52 週後に全動物を常法に従って剖検した。検体投与に起因するとみられる所見を以下に示す。

性		雄				雌			
投与量(mg/kg/day)		0	1	10	50	0	1	10	50
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6

胃腸管の内容物液状化の程度と頻度が 50 及び 10 mg/kg/day 投与群で増大し、肝臓の肥大が 50 mg/kg/day 投与群の雌 1 匹に、胃の幽門粘膜結節が 50 mg/kg/day 群の雄 1 匹にみられた。

臓器重量；全動物の副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、前立腺、脾臓、精巣及び精巣上体、胸腺、甲状腺及び上皮小体ならびに子宮の重量を測定し、対体重比を算出した。統計学的有意差を示した項目を以下に示す。

性	雄			雌		
投与量 (mg/kg/day)	1	10	50	1	10	50

50 mg/kg/day 投与群における雌雄の肝臓が絶対重量及び対体重比で統計学的に有意に増大した。1 mg/kg/day 投与群の雌にみられた卵巣と子宮重量の減少は用量との関連性を欠き、検体投与の影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；

全動物の次の臓器・組織について常法により HE 染色標本を作製し鏡検した。

副腎、大動脈(胸部)、脳、気管支、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼及び視神経、大腿骨及び関節表面、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節(頸部、腸間膜、気管支周囲)、乳腺(尾側、頭側)、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨(骨髄を含む)、胃(幽門部、胃底部)、精巣、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮頸管ならびに子宮；脳及び脊髄は、後日全動物について追加検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

検体投与に起因するとみられる所見を次表に示した。

性		雄				雌			
投与量 (mg/kg/day)		0	1	10	50	0	1	10	50
臓器	所見\検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6

10及び50 mg/kg/day 投与群の雄において、胃粘膜リンパ球様細胞増生の程度及び頻度が増加した。また、50 mg/kg/day 投与群の雄において大脳の白質空胞化頻度および重篤度の増加、および小脳/橋/延髄/中脳の白質空胞化頻度の増加が認められ、雌において大脳および小脳/橋/延髄/中脳の白質空胞化頻度および重篤度の増加、軽微あるいは軽度の脊髄の白質空胞化の増加が認められた。

網膜の電子顕微鏡検査；

剖検時に左眼を採取してグルタルアルデヒド固定後、ICI社中央毒性研究所にて電子顕微鏡による検査に供した。結果として検体投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

以上のように、50 mg/kg/day 群の雌雄では体重増加量の減少、飼料要求率の増加、流涎及び鼻乾がみられ、鼻乾は10 mg/kg/day 群の雌にもみられた。50 mg/kg/day 群における血球容積(PVC)、血色素量(Hb)及び赤血球数(RBC)の減少は骨髓球/赤芽球比の増加となり、アルカリホスファターゼ(AP)及び総コレステロール(TCh)の増加は、肝臓重量増加と関係するものと考えられた。

骨髓球/赤芽球比の増加は10 mg/kg/day 投与群でもみられている。

また、50 mg/kg/day 投与群では、白血球数(WBC)、好中球(Neu)の増加がみられ、10 mg/kg/day 投与群においても同様の傾向がみられた。

50及び10 mg/kg/day 群で消化管内容物の液状化の程度と頻度が増大したが、試験期間中に排泄物への影響はなく、対応する病理組織学的所見もなかった。雄の10及び50 mg/kg/day 投与群で胃粘膜リンパ球様細胞増生の発生頻度が増加したが、対照群でも認められており、また雌では用量相関性がなかった。

[申請者注：これらの所見は殺菌剤である検体の腸内細菌叢に対する影響が疑われるが、胃腸管上皮への病理組織学的所見あるいは軟便等の臨床所見はないため、毒性的意義は低いと考えた。]

50 mg/kg/day 投与群の雌雄では、投与に起因する中枢神経系の白質空胞化がみられた。

従って、本試験の無影響量 (NOEL)は雌雄ともに1 mg/kg/day 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。

#### 8.5.2 ラットにおける2年間反復経口投与毒性／発がん性試験 (資料 No. T-3.2)

試験機関

報告書作成年 1988年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： SD系ラット、投与開始時約7週齢、1群雄雌各60匹 (うち50匹は主群として104週間飼育、他の10匹は衛星群とし53週後に中間屠殺した。)

試験期間： 投与期間104週 (1985年2月5日～1987年2月4日)

試験方法： 検体を0、1、10、100及び1000 ppmの濃度で均一に配合した粉末飼料を前記期間中ラットに自由摂食させて、下記の項目について観察又は検査を行った。

用量設定根拠：



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。

試験項目及び結果：

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

以下に途中死亡数および最終死亡率を示す。

主群											
性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡 動物数	1～26週	1	0	1	0	0	1	0	1	1	0
	27～52週	1	1	1	1	3	0	0	0	0	1
	53～78週	7	9	7	4	13	10	5	4	4	5
	79～104週	25	22	25	23	12	21	20	20	24	14
	105～106週	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0
最終死亡率		72%	64%	68%	56%	56%	64%	50%	52%	58%	40%

衛星群											
性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
死亡 動物数	1～26週	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	27～52週	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0

投与群、特に1000 ppm群の死亡率が低い傾向が認められた。

一般状態；全動物について一般状態を毎日観察した。

以下に主な所見を示す。

主群											
性別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
症状\検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
被毛淡黄色着色		0	0	0	0	13	0	0	0	0	33
脱毛		0	0	0	0	0	8	14	11	19	22

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。

衛星群										
性別	雄					雌				
投与量 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
症状\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
被毛淡黄色着色	0	0	0	0	9	0	0	0	0	10
脱毛	0	3	1	1	0	2	3	4	7	1

衛星群および主群の 1000 ppm の雌雄において、被毛の淡黄色着色の頻度が増加した。  
また、主群の 1000 ppm の雌における脱毛が増加傾向を示した。

体重変化；全動物について、投与開始時及び毎週 1 回測定した。統計学的解析は、投与 12~14 週、投与 25~27 週、投与 51-53 週、投与 77~79 週及び投与 102~104 週の平均体重について実施した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた週を下表に示す。

性別	雄				雌			
週\投与量 (ppm)	1	10	100	1000	1	10	100	1000
12~14				↓93				↓87
25~27				↓91				↓84
51~53				↓88				↓79
77~79				↓84				↓78
102~104								↓76
平均増体量 <sup>注</sup>	91	98	89	85	89	85	90	65

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Williams 検定 ↓, p<0.01

注：増体量は統計検定を実施せず

雌雄の 1000 ppm 群において、雄の 102~104 週時を除き継続して有意な体重増加抑制がみられた。増体量は対照群より雄で 15%、雌で 35%低かった。これらの変動は投与期間中、長期にわたって持続したことから検体投与の影響と考えた。

摂餌量；全ケージについて毎週 1 回測定した。統計学的解析は、投与 1~13 週、投与 14~26 週、投与 27~52 週、投与 53~78 週及び投与 79~104 週の総摂餌量について実施した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた週を下表に示す。

主群								
性別	雄				雌			
週\投与量 (ppm)	1	10	100	1000	1	10	100	1000
1~13				↓94		↓97	↓97	↓92
14~26				↓95				↓93
27~52				↓95				↓92
53~78				↓94				↓91
79~104						↓92	↓92	↓88
平均総摂餌量 <sup>注</sup>	99	99	98	95	98	96	97	91

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Williams 検定 ↓, p<0.05； ↓, p<0.01、注：平均総摂餌量は統計検定を実施せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

雌雄の 1000 ppm 群において、雄の 79～104 週時を除き継続して有意な摂餌量の減少がみられた。平均総摂餌量は対照群より雄で 5%、雌で 9%低かった。これらの変動は投与期間中、長期にわたって持続したことから、検体投与の影響と考えた。

検体摂取量；主群における投与期間中の週ごとの平均体重、摂餌量及び飼料中検体濃度から平均検体摂取量を次の通り算出した。

群 (ppm)		1	10	100	1000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.04	0.38	3.82	40
	雌	0.05	0.47	4.87	53

飼料要求率；全用量群について、投与 1～13 週及び 14～26 週までの平均摂餌量を平均増体量で除して各期間の飼料要求率を算出し、さらに 26 週までの総平均飼料要求率を求めた。対照群に対する変動率を下表に示す。

性 別 週\投与量 (ppm)	雄				雌			
	1	10	100	1000	1	10	100	1000
1～13	100	101	103	108	99	101	104	130
14～26	100	99	106	117	103	100	101	143
総平均飼料要求率	101	101	103	110	102	102	104	134

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

雌雄の 1000 ppm 群において、飼料要求率の増加がみられた。その他の投与群は対照群と概ね同様に推移した。

眼検査； 投与開始前、13、26、52、78 及び 101 週目に、対照群ならびに高投与量群の雄雌各 10 匹の全動物について実施した。検体投与に起因するとみられる所見はなかった。

血液学的検査；投与開始前に雌雄各 10 匹の予備動物について、さらに 13、26、52、78 及び 102 週目に各群雌雄 10 匹について眼窩静脈洞から採血し、以下の項目を検査した。

血球容積(PCV)、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)、血小板数(PLT)、トロンボテスト(TT)、白血球のディファレンシャルカウント((好中球(Neu)、好酸球(Eos)、好塩基球(Baso)、リンパ球(Lym)、単核球(mono))、細胞形態、網状赤血球数(Reti)

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。

以下の表に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性・用量 (ppm) 検査項目\検査時期 (週)	雄				雌			
	1	10	100	1000	1	10	100	1000

13及び26週目に雌の1 ppm群を除きすべての投与群のラットに軽度の貧血の傾向が認められた。この変化は52及び78週目にもより軽度ながら認められたが、102週目の検査では投与群と対照群は同等であった。その他の変動は単発的であり毒性変化とは考えなかった。

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。

生化学的検査；前記の採取血液から血漿を分離し、下記の項目を測定した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、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)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(Creat)、血糖(Gluc)、総コレステロール(TCh)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glb)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)、カルシウム(Ca)及び無機リン(P)

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性・用量 (ppm) 検査項目\検査時期 (週)	雄				雌			
	1	10	100	1000	1	10	100	1000

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。

1000 ppm 投与群の雌雄において、試験期間を通じ継続的な TCh の有意な増加または増加傾向が認められた。同様の傾向は 52 週目の 100 ppm 群の雌雄でも認められた。その他の変動は一時的なもの、用量との関連性が明らかでないもの、変動方向が毒性学的意義を欠くもの、あるいは病理学的変化を伴わないもので、毒性作用とは考えなかった。

尿検査: 投与開始後 12、25、51、77 および 101 週時、雌雄各 10 匹ずつ、以下の項目について尿検査を実施した。

尿色、尿量、pH、尿比重、蛋白質、総還元物質、ブドウ糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血色素及び尿沈渣

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性別・用量 (ppm) 検査項目\検査週	雄				雌			
	1	10	100	1000	1	10	100	1000

101 週時に全ての投与群の雌で、蛋白が有意に減少したが、これは偶発的に対照群の値が高くなったためであり、毒性学的に意味のない変化と考えた。51 週時の雄の 1000 ppm 投与群で認められた pH の低下は一時的なものであり、偶発性の変動と考えられた。

臓器重量; 52 週間投与終了後に全ての衛星群、104 週間投与終了後に全ての主群の生存動物について下記臓器の重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、精巣、甲状腺(固定後秤量)及び脾臓(最終屠殺時のみ)

以下に統計学的有意差を示した項目を示した。

性別・用量 (ppm) 検査項目\検査週	雄				雌			
	1	10	100	1000	1	10	100	1000

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 週投与衛星群において 1000 ppm 群の雌雄、及び 100 ppm の雌の肝臓重量が有意に増加し、104 週投与の主群において 1000 ppm 群の雌の肝臓重量が有意に増加した。これらの変化は、病理組織学的検査成績と併せて検体投与の影響と考えた。その他の重量の有意な増減は、病理組織学的変化が観察されなかったため、毒性学的意義は不明であった。

肉眼病理学的検査；主群および衛星群の全動物について常法に従って剖検を実施した。

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

肉眼病理所見表：衛星群

	性別	雄					雌				
	群(ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000

肉眼病理所見表：主群

	性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000

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。

肉眼病理所見表：主群（続き）

性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100



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。

肉眼病理所見表：主群（続き）

性別 群 (ppm)	雄					雌				
	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000

1000 ppm 群の雌雄における肝臓の暗調領域の頻度の減少、雄における小葉像明瞭および腫脹の頻度の有意な増加、雌における陥没点状斑および斑状外観の頻度の有意な増加は、検体の肝臓に対する影響と考えた。1000 ppm 群の雌雄において、被毛の黄褐色着色が有意に増加した。また、1000 ppm 群の雌において限局性脱毛の頻度が有意に増加した。1000 ppm 群の雌において、下垂体の肥大の頻度が減少し、それに伴い脳の陥凹の頻度が減少した。1000 ppm 群の雄において甲状腺の腫大の発生頻度が有意に増加した。1000 ppm 群の雄において腎臓の両側性肥大が有意に減少したが、この変動は病理組織学的検査において認められた進行性糸球体腎炎の減少と関連していると考えられた。この変化は摂餌量の減少による二次的な影響と考えた。その他の変動は、減少方向への変動あるいは用量との関連性を欠くものであった。

病理組織学的検査：衛星群の 52 週後途中計画殺例の対照群と最高用量群、主群の最終計画殺時の対照群と最高用量群、全ての死亡・切迫殺動物を対象に以下の臓器・組織について常法に従って HE 染色標本を作製し鏡検した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、大腿骨、胸骨及び骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺および気管支、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、膈、眼球、骨格筋、皮膚、乳腺、肉眼的異常部位；脳及び脊髄は、後日対照群と最高用量群の全動物について追加検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

#### [非腫瘍性病変]

有意差の認められた主な非腫瘍性病変を表 1 に示した。

1000 ppm 投与群の雄において肺炎の発生頻度が有意に増加し、雌雄において肺の上皮化が有意に増加した。雌の 1000 ppm 群のリンパ節において、洞組織球症が有意に増加した。1000 ppm 群の肝臓における、好酸性肝細胞、小葉中心性肝細胞淡明化及び空胞化、小葉中心性肝細胞壊死、小葉中心性肝細胞脂肪化、小葉中心性類洞拡張の増加、並びに胆管過形成、胆管周囲炎の発生頻度の増加は、検体による毒性変化と考えた。これらの所見の一部は、100 ppm から有意に増加した。1000 ppm 群の雌において、膵臓における腺房上皮細胞空胞化が認められ、空胞の内容物は脂肪であった。また、雄の 1000 ppm 群及び雌の 100 および 1000 ppm 投与群において、膵臓の外分泌細胞萎縮が有意に増加したが、明確な用量との関連性はなかった。1000 ppm 群の雌において、腎臓の進行性糸球体腎炎の発生頻度が有意に減少した。これは摂餌量の低下による二次的な影響と考えられた。

その他の変動は、減少方向へのものか、用量との関連性がないものであった。

#### [腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示した。

認められた腫瘍性病変はいずれも SD 系ラットに自然発生するものであった。検体投与群で有意に増加した腫瘍性病変はなかった。[申請者見解：雄の 1000 ppm 投与群において、甲状腺濾胞上皮腺腫および腺癌の合計数が統計学的に有意に増加した。しかしながらメカニズム試験 (資料 No. T-7.2) の結果、これはラット特有の機序によるものであることが明らかであり、ヒトへの外挿性はないと考えた。]

結 論： 以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与における慢性毒性・発がん性試験における影響として、1000 ppm の雄雌における摂餌量、体重増加量ならびに飼料要求率の減少、軽度の貧血、肺、肝臓および膵臓に対する作用、リンパ節の組織球症の頻度の増加、100 ppm 群における肝臓に対する作用が認められた。雄雌ラットに対する発癌性は認められなかった。本試験条件下におけるフルアジナムのラットに対する無影響量 (NOEL) は 10 ppm (雄 0.38 mg/kg/day、雌 0.47 mg/kg/day) と考えられた。

[非腫瘍性病変] 表 1

		主 群									
	性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
死亡・切迫殺動物	肺／検査例数 肺炎 上皮化										
	リンパ節／検査例数 嚢胞状変性 洞組織球症										
	肝臓／検査例数 好酸性肝細胞 好塩基性肝細胞 くもり硝子変性 小葉中心性肝細胞淡明化及び空胞化 小葉中心性肝細胞空胞化 小葉中心性肝細胞壊死 門脈周囲性肝細胞空胞化 被膜下類洞拡張及びうっ血 胆管過形成 胆管周囲炎 小葉中心性類洞拡張										
	肝臓脂肪染色／検査例数 門脈周囲性脂肪化 小葉中心性脂肪化										
	脾臓／検査例数 髓外造血										
	膵臓／検査例数 腺房上皮細胞空胞化 外分泌萎縮										
	膵臓脂肪染色／検査例数 腺房上皮細胞脂肪化										
	腎臓／検査例数 進行性糸球体腎炎										
	前立腺／検査例数 前立腺炎										
	精巣／検査例数 萎縮 精子肉芽腫										
	子宮／検査例数 内腔拡張										
	卵巣／検査例数 黄体消失										

[非腫瘍性病変] 表 1 (続き)

		主 群									
	性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
死亡・切迫殺動物	副腎／検査例数 皮質出血及び変性 皮質過形成 髓質過形成										
	上皮小体／検査例数 過形成										
	乳腺／検査例数 過形成										
	脳／検査例数 圧迫による陥凹										
	尾／検査例数 膿胞										
最終計画殺動物	肺／検査例数 肺炎 上皮化										
	リンパ節／検査例数 嚢胞状変性 洞組織球症										
	肝臓／検査例数 好酸性肝細胞 好塩基性肝細胞 くもり硝子変性 小葉中心性肝細胞淡明化及び空胞化 小葉中心性肝細胞空胞化 小葉中心性肝細胞壊死 門脈周囲性肝細胞空胞化 被膜下類洞拡張及びうっ血 胆管過形成 胆管周囲炎 小葉中心性類洞拡張										
	肝臓脂肪染色／検査例数 門脈周囲性脂肪化 小葉中心性脂肪化										
	脾臓／検査例数 髓外造血										
	膵臓／検査例数 腺房上皮細胞空胞化 外分泌萎縮										
	膵臓脂肪染色／検査例数 腺房上皮細胞脂肪化										

[非腫瘍性病変] 表 1 (続き)

		主 群										
	性別	雄					雌					
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
最終計画殺動物	腎臓／検査例数 進行性糸球体腎炎											
	前立腺／検査例数 前立腺炎											
	精巣／検査例数 萎縮 精子肉芽腫											
	子宮／検査例数 内腔拡張											
	卵巣／検査例数 黄体消失											
	副腎／検査例数 皮質出血及び変性 皮質過形成 髓質過形成											
	上皮小体／検査例数 過形成											
	乳腺／検査例数 過形成											
	脳／検査例数 圧迫による陥凹											
	尾／検査例数 膿胞											
	全動物	肺／検査例数 肺炎 上皮化										
		リンパ節／検査例数 囊胞状変性 洞組織球症										
肝臓／検査例数 好酸性肝細胞 好塩基性肝細胞 くもり硝子変性 小葉中心性肝細胞淡明化及び空胞化 小葉中心性肝細胞空胞化 小葉中心性肝細胞壊死 門脈周囲性肝細胞空胞化 被膜下類洞拡張及びうっ血 胆管過形成 胆管周囲炎 小葉中心性類洞拡張												

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。

[非腫瘍性病変] 表 1 (続き)

		主 群									
	性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
全動物	肝臓脂肪染色／検査例数 門脈周囲性脂肪化 小葉中心性脂肪化										
	脾臓／検査例数 髓外造血										
	膵臓／検査例数 腺房上皮細胞空胞化 外分泌萎縮										
	膵臓脂肪染色／検査例数 腺房上皮細胞脂肪化										
	腎臓／検査例数 進行性糸球体腎炎										
	前立腺／検査例数 前立腺炎										
	精巣／検査例数 萎縮 精子肉芽腫										
	子宮／検査例数 内腔拡張										
	卵巢／検査例数 黄体消失										
	副腎／検査例数 皮質出血及び変性 皮質過形成 髓質過形成										
	上皮小体／検査例数 過形成										
	乳腺／検査例数 過形成										
	脳／検査例数 圧迫による陥凹										
	尾／検査例数 膿胞										

[腫瘍性病変]

表 2-1

		衛星群									
	性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
全動物	多中心性腫瘍／検査例数 骨髄性白血病(M) リンパ性白血病(M)										
	肺／検査例数 腺腫(B)										
	甲状腺／検査例数 傍濾胞細胞癌(M)										
	下垂体／検査例数 腺腫(B)										
	皮膚／検査例数 内反性扁平上皮乳頭腫(B)										
	皮下組織／検査例数 乳腺線維腺腫(B)										

[腫瘍性病変]

表 2-2-1

		主 群									
	性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
死亡・切迫殺	多中心性腫瘍／検査例数 リンパ肉腫(M) 多形性リンパ肉腫(M) リンパ性白血病(M) 骨髄性白血病(M) 中皮腫(M)										
	胸腺／検査例数 胸腺癌(M) 傍神経節細胞腫(B)										
	肝臓／検査例数 肝細胞腺腫(B) 肝細胞癌(M)										
	脾臓／検査例数 血管肉腫(M)										
	膵臓／検査例数 外分泌細胞腺腫(B) 島細胞腺腫(B) 島細胞腺癌(M)										
	腎臓／検査例数 脂肪腫(B) 腎芽腫(M)										
	前立腺／検査例数 未分化平滑筋肉腫(M)										
	精巣／検査例数 間細胞腫(B)										
	子宮／検査例数 扁平上皮癌(M)										
	卵巣／検査例数 管状腺腫(B)										
	甲状腺／検査例数 濾胞細胞腺腫(B) 濾胞細胞腺癌(M) 濾胞上皮細胞腫瘍合計 傍濾胞細胞線癌(M)										

【申請者注】統計学的検査は申請者で実施。前立腺の所見は報告書表に記載されていないが、報告書付表の個別所見表に記載があったため、追加で記載した。



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。

[腫瘍性病変]

表 2-2-1 (続き)

		主 群									
	性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
死亡・切迫殺	上皮小体／検査例数 腺腫(B) 好酸性細胞腺腫(B)										
	副腎／検査例数 褐色細胞腫(B) 皮質腺腫(B) 皮質癌(M)										
	下垂体／検査例数 腺腫(B) 腺癌(M)										
	骨格筋／検査例数 血管腫(B)										
	胃／検査例数 線維肉腫(M)										
	回腸／検査例数 粘液腺癌(M)										
	盲腸／検査例数 粘液腫(B)										
	脳／検査例数 星状膠細胞腫(M)										
	脊髓／検査例数 星状膠細胞腫(M)										
	尾／検査例数 線維肉腫(M)										
	骨／検査例数 骨肉腫(M)										
	皮膚／検査例数 扁平上皮乳頭腫(B) 扁平上皮癌(M) 基底細胞癌(M) 線維腫(B) 線維肉腫(M)										

【申請者注】統計学的検査は申請者で実施。脊髓の所見は報告書表に記載されていないが、報告書付表の個体別所見表に記載があったため、追加で記載した。

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。

[腫瘍性病変]

表 2-2-1 (続き)

		主群 (続き)									
	性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
死亡・切迫殺	頭部／検査例数										
	扁平上皮癌(M)										
	線維肉腫(M)										
	扁平上皮癌、シノバル腺(M)										
	扁平上皮癌、口蓋(M)										
	扁平上皮癌、鼻甲介(M)										
	皮下組織／検査例数										
	扁平上皮乳頭腫(B)										
	扁平上皮癌、皮脂腺(M)										
	線維腫(B)										
	線維肉腫(M)										
	脂肪腫(B)										
血管肉腫(M)											
乳腺腺腫(B)											
乳腺腺癌(M)											
乳腺線維腺腫(B)											
乳管内乳腺腫(B)											
腹腔／検査例数											
脂肪肉腫(M)											

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。

[腫瘍性病変]

表 2-2-2

		主群											
性別		雄					雌						
群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000		
最終計画殺	多中心性腫瘍／検査例数 多形性リンパ肉腫(M) 組織球性肉腫(M)												
	肺／検査例数 腺腫(B) 腺癌(M)												
	肝臓／検査例数 肝細胞腺腫(B) 肝細胞癌(M) 組織球性肉腫(M)												
	脾臓／検査例数 血管腫(B)												
	膵臓／検査例数 外分泌細胞腺腫(B) 島細胞腺腫(B)												
	膀胱／検査例数 移行上皮乳頭腫(B)												
	精巣／検査例数 間細胞腫(B)												
	子宮／検査例数 平滑筋肉腫(M) 子宮内膜腺腫(B)												
	卵巣／検査例数 管状腺腫(B) 卵黄嚢腫瘍(M)												
	甲状腺／検査例数 濾胞細胞腺腫(B) 嚢胞状濾胞細胞腺腫(B) 濾胞細胞腺癌(M) 濾胞上皮細胞腫瘍合計 傍濾胞細胞腺癌(M)												
	副腎／検査例数 褐色細胞腫(B) 皮質腺腫(B) 皮質癌(M)												
	下垂体／検査例数 腺腫(B) 腺癌(M)												

[腫瘍性病変]

表 2-2-2 (続き)

		主群									
	性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
最終計画殺	骨格筋／検査例数 血管腫(B)										
	回腸／検査例数 腺腫(B)										
	皮膚／検査例数 扁平上皮乳頭腫(B) 内反性扁平上皮乳頭腫(B) 基底細胞腫(B) 線維腫(B) 線維肉腫(M) 脂肪腫(B)										
	脳／検査例数 星状膠細胞腫(M)										
	四肢／検査例数 線維腫(B) 線維肉腫(M)										
	舌／検査例数 扁平上皮癌(M)										
	頭部／検査例数 扁平上皮癌、皮脂腺(M) 扁平上皮乳頭腫(B) 線維肉腫、耳介(M)										
	皮下組織／検査例数 線維腫(B) 粘液腫型線維腫(B) 線維肉腫(M) 未分化線維肉腫(M) 脂肪腫(B) 乳腺腺腫(B) 乳腺腺癌(M) 乳腺線維腺腫(B) 乳管内乳腺腫(B) 乳管内乳腺癌(M)										
	腹腔／検査例数 平滑筋腫(B)										

[腫瘍性病変]

表 2-2-3

		主群											
性別		雄					雌						
群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000		
全動物	多中心性腫瘍／検査例数 リンパ肉腫(M) 多形性リンパ肉腫(M) リンパ性白血病(M) 骨髄性白血病(M) 組織球性肉腫(M) 中皮腫(M)												
	肺／検査例数 腺腫(B) 腺癌(M)												
	胸腺／検査例数 胸腺癌(M) 傍神経節細胞腫(B)												
	肝臓／検査例数 肝細胞腺腫(B) 肝細胞癌(M) 肝細胞腫瘍合計 組織球性肉腫(M)												
	脾臓／検査例数 血管腫(B) 血管肉腫(M)												
	膵臓／検査例数 外分泌細胞腺腫(B) 島細胞腺腫(B) 島細胞腺癌(M)												
	腎臓／検査例数 脂肪腫(B) 腎芽腫(M)												
	膀胱／検査例数 移行上皮乳頭腫(B)												
	前立腺／検査例数 未分化平滑筋肉腫(M)												
	精巣／検査例数 間細胞腫(B)												
	子宮／検査例数 子宮内膜腺腫(B) 平滑筋肉腫(M) 扁平上皮癌(M)												

[腫瘍性病変]

表 2-2-3 (続き)

主群(続き)												
	性別	雄					雌					
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000	
全動物	卵巣／検査例数 管状腺腫(B) 卵黄囊腫瘍(M)											
	甲状腺／検査例数 濾胞細胞腺腫(B) 濾胞細胞腺癌(M) 嚢胞状濾胞細胞腺腫(B) 濾胞上皮細胞腫瘍合計 傍濾胞細胞腺癌(M)											
	上皮小体／検査例数 腺腫(B) 好酸性細胞腺腫(B)											
	副腎／検査例数 褐色細胞腫(B) 皮質腺腫(B) 皮質癌(M)											
	下垂体／検査例数 腺腫(B) 腺癌(M)											
	骨格筋／検査例数 血管腫(B)											
	胃／検査例数 線維肉腫(M)											
	回腸／検査例数 腺腫(B) 粘液腺癌(M)											
	盲腸／検査例数 粘液腫(B)											
	皮膚／検査例数 扁平上皮乳頭腫(B) 内反性扁平上皮乳頭腫(B) 扁平上皮癌(M) 基底細胞腫(B) 基底細胞癌(M) 線維腫(B) 線維肉腫(M) 脂肪腫(B)											

[腫瘍性病変]

表 2-2-3 (続き)

主群(続き)											
	性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
全動物	脳／検査例数 星状膠細胞腫(M)										
	脊椎／検査例数 星状膠細胞腫(M)										
	尾／検査例数 線維肉腫(M)										
	骨／検査例数 骨肉腫(M)										
	四肢／検査例数 線維腫(B) 線維肉腫(M)										
	頭部／検査例数 扁平上皮乳頭腫(B) 扁平上皮癌(M) 扁平上皮癌、皮脂腺(M) 扁平上皮癌、シバル腺(M) 扁平上皮癌、口蓋(M) 扁平上皮癌、鼻甲介(M) 線維肉腫(M) 線維肉腫、耳介(M)										
	舌／検査例数 扁平上皮癌(M)										
	皮下組織／検査例数 扁平上皮乳頭腫(B) 扁平上皮癌、皮脂腺(M) 線維腫(B) 粘液腫型線維腫(B) 線維肉腫(M) 未分化線維肉腫(M) 脂肪腫(B) 血管肉腫 乳腺腺腫(B) 乳腺腺癌(M) 乳腺線維腺腫(B) 乳管内乳腺腫(B) 乳管内乳腺癌(M)										
	腹腔／検査例数 脂肪肉腫(M) 平滑筋腫(B)										

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。

[腫瘍性病変]

表 2-3

		主群									
性別		雄					雌				
群 (ppm)		0	1	10	100	1000	0	1	10	100	1000
担腫瘍動物数	良性										
	悪性										
	総数										
腫瘍総数	良性										
	悪性										
	総数										



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 ラットにおける2年間混餌投与毒性試験 (資料 No. T-3.3)

試験機関

報告書作成年 1993年 [GLP 対応]

目的：

検体純度：

試験動物： Sprague-Dawley (CrI:CD(SD)BR)系ラット、投与開始時5～6週齢、1群雄雌各25匹

試験期間： 投与期間104週 (1989年11月13日～1991年11月15日)

試験方法： 検体を雄0、25、50及び100 ppmの濃度で均一に配合した粉末飼料を前記期間中ラットに摂食させて下記の項目について観察又は検査を行った。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡；全動物について毎日観察し詳細な検査を週1回行った。

検体投与に起因する臨床徴候及び死亡は認められなかった。

投与終了時の主群の生存率を次表に示した。

投与量 (ppm)		0	25	50	100
生存率 (%)	雄	32	52	28	36
	雌	72	56	72	52

体重変化： 全動物について、毎週1回体重値を測定した。

全投与期間を通じ、雌雄共にいずれの投与群の体重も対照群との間に有意差を生じなかった。

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。

増体量を以下の表に要約する。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	25	50	100	0	25	50	100
0～75週	712	668	642	634	401	378	406	390
75～104週	-71	-63	10	14	60	36	54	-14↓
0～104週	573	602	643	560	462	417	450	356↓

単位、g

Williams' test ↓: p<0.05

100 ppm 群の雌で75週から試験終了時までと全試験期間を通じた増体量に統計学的に有意な減少がみられた。しかし、この変動は加齢動物にみられる自然発生的なもので、この群の平均体重値には死亡率も影響していたため、偶発性のものと考えられた。

摂餌量： 全ケージについて体重と同じ頻度で測定した。検体投与に起因する変動はみられなかった。投与期間中の週ごとの平均体重、摂餌量及び飼料中検体濃度から平均検体摂取量を次の通り算出した。

投与量 (ppm)		25	50	100
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	1.0	1.9	3.9
	雌	1.2	2.4	4.9

食餌効率： 投与開始後26週間における各週の食餌効率を算出した。雌雄共に各投与群の食餌効率は対照群と同等であった。

投与量 (ppm)		25	50	100
食餌効率	雄	104	103	104
	雌	104	104	101

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

飲水量： 全ケージについて、12、25、51、77 および 103 週時に測定した。検体投与に起因する変動はみられなかった。

眼検査： 投与開始前、投与13、52 および 103 週時に対照群と最高用量群の生存動物全例について行った。投与に起因するとみられる所見はなかった。

血液学的検査： 13、26、52、78 及び 104 週間時に各用量群から雌雄各 10 匹について採血を実施した。一晚絶食後、動物をエーテル麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、ヘマトクリット値 (Ht)、血色素量(Hb)、赤血球数(RBC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(Plts)、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)を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		25	50	100	25	50	100
項 目	週						

100 ppm 群の雌において認められた赤血球数の有意な減少を伴う赤血球関連項目の有意な変動は検体投与に関連するものと考えられた。同群の雄およびその他における投与群の雌雄でも赤血球関連項目に有意な変動が散見されたが、赤血球数に有意な変動はみられないため、毒性変化とは判断しなかった。その他の変動は一時的で偶発性のものであった。

血液生化学的検査；前記の採取血液から血漿を分離し、アルカリホスファターゼ(ALP)、グルタミン酸オキサ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)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、血糖(Gluc)、コレステロール(Chol)、ビリルビン(Bil)、Ca、P、Na、K 及び Cl を検査した。

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

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。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		25	50	100	25	50	100
項 目	週						

100 ppm 群の雌雄で Gluc の増加が散見されたが、投与期間を通じ一貫した変動ではなく、病理検査で関連する異常は認められなかったため、明らかな中毒性変化とは解釈されなかった。その他の変動も一時的であり、用量との関連性のないもので、検体投与に起因するものではなかった。

尿検査： 13、26、52、78 及び 104 週間時に各用量群から雌雄各 10 匹について実施した。総還元物質、グルコース、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、潜血、pH、蛋白質、尿量及び沈渣を検査した。以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		25	50	100	25	50	100
項 目	週						
pH	78						
蛋白質	78						

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。

投与群の雌雄で有意な変動が認められたが、投与期間を通じ一貫した変動ではなく、病理検査で関連する異常は認められなかったため、偶発性のものと解釈した。

臓器重量：104 週間投与終了後に全生存動物について脳、肝臓、腎臓、副腎、脾臓及び精巣・精巣上体の重量を秤量した。以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性 別	雄			雌		
投与量 (ppm)	25	50	100	25	50	100

100 ppm 群において雄の精巣・精巣上体が有意に増加し、また同群雌の肝臓の相対重量が統計学的に有意に増加し、検体投与の影響と考えられた。

肉眼病理学的検査；投与期間中の死亡・切迫殺動物ならびに 104 週間投与終了後計画殺動物を常法に従って剖検した。

主な変化を以下に示す。

検査時期	性別	雄							
	投与量 (ppm)	0	25	50	100				

雄の 100 ppm 群の試験途中死亡・切迫殺例で精巣の軟化と萎縮の頻度が増加し、投与の影響が示唆されたが、最終屠殺例では差はみられなかった。

病理組織学的検査；104 週間投与後の対照群と最高用量群の剖検動物と、投与期間中の各用量群の死亡・切迫殺動物を対照に以下の臓器・組織について常法に従って HE 染色標本作製し鏡検した。肝臓についてはオイルレッド O 染色標本も作製し鏡検した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓、膝関節、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、卵巣、子宮、眼球、下腿三頭筋、皮膚、乳房、

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。

### 肉眼的異常部位

中間用量群について、雄は精巣、精巣上体、肺、肝臓、腎臓、肉眼的異常部位、雌は脾臓、膵臓、肺、肝臓、腎臓、肉眼的異常部位を鏡検した。

### [非腫瘍性病変]

投与に関連すると考えられる非腫瘍性病変を以下に掲げた。

検査 時期	性別		雄			
	臓 器	投与量 (ppm)	0	25	50	100

100 ppm 群における雄の試験途中の死亡・切迫殺動物で精細管萎縮のうち、重度にグレードされる頻度が対照群と比較して増加したが、最終屠殺及び全動物では精細管萎縮の発生頻度には対照群と投与群の間に差は認められず、重篤化の傾向もみられなかった。

### [腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 1 に示す。

対照群と比較して明らかに高い発生頻度を示す腫瘍性病変は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結論： 以上の結果から、本剤のラットに対する 104 週間飼料混入投与における慢性毒性試験における影響として、雄の 100 ppm 群の試験途中での死亡・切迫殺動物において、精巣の肉眼的な萎縮・軟化の頻度が増加し、これらの動物で精細管萎縮（重度）の頻度が増加した。雌の 100 ppm 群では、軽度の貧血と肝臓の相対重量が増加した。無毒性量は雌雄とも 50 ppm（雄：1.9 mg/kg/day、雌：2.4 mg/kg/day）であると判断される。また、本試験系において催腫瘍性は認められなかった。

#### [申請者の見解]

ラットの慢性毒性・発がん性併合試験については、1988 年に英国 Huntingdon Research Centre Ltd.で 0、1、10、100 及び 1000 ppm の投与濃度で試験を実施し（資料 No. T-3.2）、無影響量は雌雄共に 10 ppm という結果を得ているが、1993 年、同一の試験機関で、0、25、50 及び 100 ppm で試験を行い（資料 No. T-3.3）、無毒性量は雌雄共に 50 ppm という結果を得た。同時にこの条件では催腫瘍性がないことも確認された。

両試験でブリッジとなっている 100 ppm 群の投与濃度において、ほぼ同等な毒性がみられた。

以上のことから、2 年間にわたるラット慢性毒性・発がん性併合試験についての無毒性量は、雌雄共に 50 ppm（雄：1.9 mg/kg/day、雌：2.4 mg/kg/day）であると結論される。

表 1-1 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌				
	臓器	群(ppm)	0	25	50	100	0	25	50	100	
死亡・切迫殺	リンパ系・多発性	所見\検査例数									
		リンパ性白血病(M)									
		組織球性肉腫(M)									
	縦隔	所見\検査例数									
		線維肉腫(M)									
	肝臓	所見\検査例数									
		肝細胞癌(M)									
		血管肉腫(M)									
	膵臓	所見\検査例数									
		外分泌腺細胞腺腫(B)									
		島細胞腺腫(B) 島細胞癌、 原発巣不明(M)									
	精巣	所見\検査例数									
		間細胞腫(B)									
		中皮腫(M)									
	甲状腺	所見\検査例数									
		濾胞細胞腺腫(B)									
		濾胞細胞癌(M)									
		傍濾胞細胞癌(M) 神経節細胞腫(B)									
	上皮小体	所見\検査例数									
		腺腫(B)									
	副腎	所見\検査例数									
		褐色細胞腫(B)									
		皮質腺腫(B)									
		悪性褐色細胞腫(M) 神経節神経腫(B)									
	下垂体	所見\検査例数									
		腺腫(B)									
		腺癌(M)									

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍



表 1-2 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌				
	臓器	群(ppm)	0	25	50	100	0	25	50	100	
死亡・切迫殺	皮膚	所見\検査例数									
		基底細胞癌(M)									
		毛嚢上皮腫(M)									
		皮膚線維腫(B)									
	皮下	所見\検査例数									
		線維腫(B)									
		線維肉腫(M)									
		脂肪腫(B)									
		骨肉腫(M)									
		未分化肉腫(M)									
	乳腺	所見\検査例数									
		腺腫(B)									
		線維腺腫(B)									
		上皮異形を伴う線維腺腫(B)									
		腺癌(M)									
	眼球	所見\検査例数									
		シュワン細胞腫(M)									
	脳	所見\検査例数									
		星状膠細胞腫(M)									
	頭部	所見\検査例数									
		歯牙腫(B)									
卵黄嚢癌(M)											
脂肪織	所見\検査例数										
	脂肪肉腫(M)										
最終屠殺	リンパ系多発性	所見\検査例数									
		リンパ性白血病(M)									
	肺	所見\検査例数									
腺腫(B)											

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 1-3 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌				
	臓器	群(ppm)	0	25	50	100	0	25	50	100	
最終屠殺	肝臓	所見\検査例数									
		肝細胞腺腫(B)									
		肝細胞癌(M)									
	膵臓	所見\検査例数									
		外分泌腺細胞腺腫(B)									
		島細胞腺腫(B)									
		島細胞癌(M)									
	精巣	所見\検査例数									
		間細胞腫(B)									
	甲状腺	所見\検査例数									
		濾胞細胞腺腫(B)									
		傍濾胞細胞癌(M)									
		神経節細胞腫(B)									
	副腎	所見\検査例数									
		褐色細胞腫(B)									
		皮質腺腫(B)									
	下垂体	所見\検査例数									
		腺腫(B)									
		腺癌(M)									
	皮膚	所見\検査例数									
		扁平上皮乳頭腫(B)									
		基底扁平乳頭腫(B)									
		皮脂腺基底細胞癌(M)									
		基底細胞癌(M)									
	皮下	所見\検査例数									
		線維腫(B)									
		線維肉腫(M)									
		脂肪腫(B)									
	乳腺	所見\検査例数									
		上皮異形を伴う腺腫(B)									
線維腺腫(B)											

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 1-4 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌				
	臓器	群(ppm)	0	25	50	100	0	25	50	100	
最終屠殺	乳腺	所見\検査例数									
		上皮異形を伴う線維腺腫(B)									
		腺癌(M)									
	脳	所見\検査例数									
		悪性顆粒細胞性髄膜腫(M)									
	脂肪織	所見\検査例数									
脂肪腫(B)											
全動物	リンパ系・多発性	所見\検査例数									
		リンパ性白血病(M)									
		組織球性肉腫(M)									
	肺	所見\検査例数									
		腺腫(B)									
	縦隔	所見\検査例数									
		線維肉腫(M)									
	肝臓	所見\検査例数									
		肝細胞腺腫(B)									
		肝細胞癌(M)									
		血管肉腫(M)									
	膵臓	所見\検査例数									
		外分泌腺細胞腺腫(B)									
		島細胞腺腫(B)									
		島細胞癌(M)									
		島細胞癌、 原発巣不明(M)									
		島細胞/外分泌腺細胞混合腺腫(B)									
	精巣	所見\検査例数									
間細胞腫(B)											
中皮腫(M)											

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 1-5 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌			
	臓器	群(ppm)	0	25	50	100	0	25	50	100
全動物	甲状腺	所見\検査例数								
		濾胞細胞腺腫(B)								
		濾胞細胞癌(M)								
		傍濾胞細胞癌(M)								
		神経節細胞腫(B)								
	上皮小体	所見\検査例数								
		腺腫(B)								
	副腎	所見\検査例数								
		褐色細胞腫(B)								
		皮質腺腫(B)								
		悪性褐色細胞腫(M)								
		神経節細胞腫(B)								
	下垂体	所見\検査例数								
		腺腫(B)								
		腺癌(M)								
	皮膚	所見\検査例数								
		扁平上皮乳頭腫(B)								
		基底扁平乳頭腫(B)								
		皮脂腺基底細胞癌(M)								
		基底細胞癌(M)								
		毛嚢上皮腫(M)								
		皮膚線維腫(B)								
	皮下	所見\検査例数								
		線維腫(B)								
		線維肉腫(M)								
		脂肪腫(B)								
		骨肉腫(M)								
		未分化肉腫(M)								

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 1-6 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄				雌				
	臓器	群(ppm)	0	25	50	100	0	25	50	100	
全動物	乳腺	所見\検査例数									
		腺腫(B)									
		上皮異形を伴う腺腫(B)									
		線維腺腫(B)									
		上皮異形を伴う線維腺腫(B)									
		腺癌(M)									
	眼球	所見\検査例数									
		シュワン細胞腫(M)									
	脳	所見\検査例数									
		星状膠細胞腫(M)									
		悪性顆粒細胞性髄膜腫(M)									
	頭部	所見\検査例数									
		歯牙腫(B)									
		卵黄嚢癌(M)									
	脂肪織	所見\検査例数									
		脂肪腫(B)									
		脂肪肉腫(M)									
	合計	検査動物数									
		腫瘍数	良性								
			悪性								
		腫瘍総数									
担腫瘍動物数		良性									
		悪性									
担腫瘍動物総数											

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍