

(6) 90 日間反復経口投与毒性

(資料 No. T-11)

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

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1984 年

報告書番号：

検体の純度：

供試動物：Wistar 系ラット (Alpk:AP)、1 群雌雄各 20 匹

開始時平均体重；雄 137.1 g、雌 115.4 g

投与期間：90 日間 (1983 年 11 月 14 日～1984 年 3 月)

投与方法：検体を 0、50、500 および 5000 ppm 含有する飼料を 90 日間にわたり自由に摂食させた。

用量設定根拠：

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、詳細な臨床観察を毎週実施した。

いずれの投与群においても、検体投与に関連する死亡はみられなかった。5000 ppm 投与群の雌雄で、鼻部周囲の汚れの発現頻度が増加した。この所見は、雌では 20 例中 15 例、雄では 20 例中 5 例で主として試験の後半にみられた。

なお、対照群の雌 1 例は、投与 7 週にケージに頭を挟まれて死亡しているのが発見された。

体重変化；全動物の体重を投与開始直前、投与開始後週 1 回測定した。

結果を表 1 に示した。

表 1. 体重推移

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	5000	50	500	5000
平均体重	1	101	98	↓81	102	99	↓89
	2	101	↓97	↓84	101	99	↓93
	3	100	98	↓85	99	98	↓92
	4	100	99	↓87	101	99	↓92
	5	101	100	↓89	99	98	↓91
	6	101	100	↓90	98	97	↓90
	7	101	100	↓90	97	97	↓89
	8	102	101	↓90	98	96	↓89
	9	102	101	↓89	98	97	↓88
	10	102	101	↓89	98	97	↓88
	11	102	101	↓89	98	97	↓89
	12	103	102	↓90	98	97	↓89
	13	102	102	↓89	98	97	↓88
体重増加量	0-1	102	↓93	↓30	97	↓92	↓46
	0-2	101	↓93	↓61	98	95	↓74
	0-3	99	96	↓71	↓94	94	↓79
	0-4	99	99	↓77	98	97	↓80
	0-5	101	101	↓81	96	94	↓80
	0-6	102	101	↓83	↓94	↓93	↓80
	0-7	102	101	↓84	↓92	↓93	↓79
	0-8	102	101	↓84	↓93	↓92	↓80
	0-9	103	101	↓83	95	↓93	↓78
	0-10	103	102	↓84	95	↓94	↓77
	0-11	103	102	↓84	↓94	↓93	↓80
	0-12	103	103	↓85	95	95	↓80
	0-13	103	103	↓83	↓94	↓94	↓79

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Student の t 検定)

平均体重は申請者が統計検定を実施した。

5000 ppm 投与群では雌雄とも試験期間を通して体重増加抑制がみられた。

500 ppm 投与群の雄でも投与開始後 3 週間までに対照群と比較してわずかな体重増加抑制がみられたが、その後は対照群と差がなくなった。

なお、50 および 500 ppm 投与群の雌で、対照群と比べてわずかな体重増加抑制がみられ、散発的に有意差がみられたが、生物学的には意義がないと考えられた^{申請者注}。

摂餌量および食餌効率；ケージ毎の摂餌量を週 1 回測定し、投与 1~4、5~8、9~13 および 1~13 週目の飼料要求率（摂餌量／体重増加量）を算出した。

結果を表 2 に示した。

表 2. 摂餌量

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	5000	50	500	5000
摂餌量	1	101	97	↓68	103	100	↓77
	2	100	95	↓87	102	99	95
	3	99	98	↓86	101	98	↓90
	4	97	100	↓92	101	97	↓85
	5	97	101	98	98	↓93	↓84
	6	100	102	100	98	↓94	↓84
	7	100	101	99	99	95	↓84
	8	101	102	96	99	↓95	↓88
	9	100	99	↓93	98	96	↓85
	10	101	101	↓95	101	98	↓87
	11	101	101	↓93	102	97	↓90
	12	103	103	97	103	98	↓90
	13	100	100	↓94	99	96	↓87
	累積	100	100	↓92	100	97	↓87
飼料要求率	1	99	104	↑234	107	↑109	↑169
	2	100	103	94	100	100	↓81
	3	102	94	93	↑119	108	101
	4	98	89	↓85	77	79	102
	1-4	100	99	↑109	103	101	↑108
	5-8	92	96	101	↑120	↑117	108
	9-13	96	92	↑117	102	95	↑123
	1-13	98	98	↑111	↑106	103	↑110

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

摂餌量については、5000 ppm 投与群の雌雄で対照群に比べて有意な低値がみられ、累積摂餌量は、雌雄とも対照群の値より約 10% 少なかった。500 ppm 投与群の雌でも、対照群に比べて摂餌量に低値がみられ、有意差も散見された。

飼料要求率 (摂餌量 / 体重増加量) は、5000 ppm 投与群の雌雄で対照群に比べて高く、食餌効率が低い傾向がみられた。

なお、50 および 500 ppm 投与群の雌で、5~8 週目の食餌効率がわずかに低くなったが、対照群との差は小さく、用量段階に伴う変化でなかったことから、生物学的に有意とは考えられなかった。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	500	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.03	40.96	419.87
	雌	4.57	44.79	432.59

血液学的検査；各群の雌雄各 10 匹を対象として、投与開始前および投与 4 週目には尾静脈より、投与 13 週目には心臓穿刺により採血し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット値 (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)、白血球数 (WBC)、血小板数、白血球分類、赤血球形態、プロトロンビン時間 (PT)*、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)*

*投与 13 週目のみ測定

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目について表 3-1 に示した。

表 3-1. 血液学的検査結果

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	5000	50	500	5000
Hb	4	100	97	↓93	102	101	99
	13	101	↓96	↓95	103	101	97
Ht	13	102	97	↓94	101	102	99
RBC	13	101	96	↓94	98	100	102
MCV	4	101	101	99	↑103	102	97
	13	101	101	99	↑103	↑103	↓96
MCH	4	99	96	↓96	103	100	97
	13	100	100	101	↑104	101	↓95
MCHC	4	98	↓95	↓97	100	98	100
WBC	4	108	104	↑119	104	109	127
	13	107	107	↑126	115	99	105
リンパ球数	4	108	103	116	104	113	↑134
	13	105	105	↑122	114	97	110
好酸球数	13	↑324	236	↑360	100	100	43
PT	13	98	↓95	↓94	101	100	97
APTT	13	91	88	86	100	93	85

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

5000ppm 投与群の雄で Hb、Ht および RBC の有意な低値、並びに WBC、リンパ球数および好酸球数の有意な高値が認められ、500ppm 投与群の雄でも Hb に有意な低値がみられた。雌では、5000ppm 投与群で MCV の有意な低値およびリンパ球数の有意な高値がみられた。500ppm 投与群の雄および 5000ppm 投与群の雌雄で PT および APTT に低値がみられた。

なお、50 および 500ppm 投与群の雌で MCV または MCH の有意な高値がみられたが、5000ppm 投与群と増減が一致せず、用量段階に伴う変化でないことから、投与の影響とは考えられなかった。50ppm 投与群の雄で好酸球数の有意な高値がみられたが、500ppm 投与群では同様の変化がなく、関連する他の項目にも変化がないことから、偶発的な変化と考えられた。

背景データと比較した場合、投与開始前および投与 4 週の群平均値は、対照群および検体投与群ともに背景データの範囲内にあったが、投与 13 週の 50 および 5000ppm 群の群平均値は背景データの上限を上回る値であった。検査時期別にみると、50 および 5000ppm 群の群平均値は投与 13 週に最も高い値を示したが、対照群は投与 13 週の値が最も低かった。また、500ppm 群の群平均値は投与 4 週よりも投与 13 週の方が低くなり、投与 13 週には 50 および 5000ppm 群よりも低い値となった。したがって、50ppm 群で投与 13 週に好酸球数にみられた有意差は、用量段階に伴わない偶発的な変化と考えられた。

表 3-2. 雄の群平均値および背景データ (表中の数字は群平均値±SD)

検査時期		投与開始前	投与4週	投与13週
本試験	対照群	0.0833 ± 0.0753	0.1143 ± 0.0690	0.0556 ± 0.0726
	50ppm群	0.0555 ± 0.0726	0.0778 ± 0.0833	0.1889 ± 0.0928↑
	500ppm群	0.0750 ± 0.0707	0.1667 ± 0.1414	0.1300 ± 0.0675
	5000ppm群	0.0800 ± 0.0447	0.0875 ± 0.0835	0.2000 ± 0.1225↑
背景データ	<開始時期>			
	1982年5月	0.0556 ± 0.0527	0.0444 ± 0.0527	0.1110 ± 0.0930
	1982年11月	0.0700 ± 0.0823	0.1400 ± 0.1340	0.1600 ± 0.0700
	1983年2月	0.0556 ± 0.0527	0.0857 ± 0.1069	0.0800 ± 0.0789
	1983年5月	0.0333 ± 0.0500	0.1710 ± 0.1110	0.1000 ± 0.1323
	1983年5月	0.0300 ± 0.0483	0.1100 ± 0.0740	0.0600 ± 0.0699
	1983年12月	0.0700 ± 0.0823	0.1000 ± 0.0756	0.1440 ± 0.1010
	1984年4月	0.0375 ± 0.0518	0.0714 ± 0.0488	0.0900 ± 0.0738
	1984年9月	0.1670 ± 0.0820	0.1220 ± 0.1090	0.1400 ± 0.1510
	1985年1月		0.1440 ± 0.1330	0.0700 ± 0.0675
	1985年3月			0.0778 ± 0.0667
1986年2月			0.1330 ± 0.0780	

↑ p<0.01 (Studentのt検定)

血液生化学的検査；投与開始前、投与 4 および 13 週目に、血液学的検査用に選抜されなかった各群雌雄各 10 匹を対象として尾静脈より採血し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT/GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST/GOT)、トリグリセリド (TG)、コレステロール (Chol)、尿素窒素、血糖、アルブミン (Alb)、総蛋白 (TP)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 血液生化学的検査結果

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	5000	50	500	5000
ALT	4	91	107	↑135	93	94	↓84
	13	109	111	↑130	107	104	↓78
AST	4	95	100	112	107	95	↓86
	13	102	111	109	106	94	↓79
ALP	4	93	103	↑124	98	87	90
	13	90	↓84	91	109	92	92
TP	4	103	101	102	100	101	↑107
	13	101	101	↑105	100	103	↑112
Alb	4	100	↓97	98	101	99	99
	13	102	101	↑108	100	103	↑108
尿素窒素	4	↓92	96	↓93	93	95	↓84
血糖	4	95	99	↓82	97	93	95
	13	99	93	↓88	106	99	101
Chol	4	108	101	↓78	103	115	↑189
	13	106	106	↓78	93	110	↑173
TG	4	↑128	↓78	↓22	98	106	↓67
	13	98	↓67	↓13	85	113	↓54

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものの。

5000 ppm 投与群の雄で ALT および ALP の有意な高値が認められ、軽度の肝障害を示唆する変化と考えられ、同群の雌雄で総蛋白および Alb に有意な高値が認められたことから、肝臓の代謝にも何らかの影響がある可能性が示唆された。5000 ppm 投与群の雄では血糖および尿素窒素に有意な低値がみられ、雌では尿素窒素、ALT および AST に低値がみられており、これらの変化は、生育および栄養状態の不良を反映するものと考えられた。500ppm 投与群の雄および 5000ppm 投与群の雌雄で TG の有意な低値が認められ、肝臓の脂質代謝への影響が示唆されたが、Chol は 5000ppm 投与群の雄では有意に低下し、雌では有意に上昇したことから、生合成と代謝のバランスに性差がある可能性も示唆された。

なお、雄において 50ppm 投与群で尿素窒素の低値および TG の高値がみられ、500ppm 投与群で ALP および Alb の低値がみられた。これらの変化には有意差がみられたが、いずれも用量段階に伴う変化でないか、あるいはより高用量の変化と増減が一致せず、投与とは無関係と考えられた。

尿検査；投与開始前、投与 4 週目および投与終了 1 週間前に、血液生化学的検査に用いた各群雌雄各 10 匹を対象として 18 時間蓄尿を採取し、以下の項目を検査した。

尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン

対照群と比べ統計学的有意差または毒性学的に意義のある差の認められた項目を表 5 に示す。

表 5. 尿検査結果

項目	検査 時期 (週)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		50	500	5000	50	500	5000
尿量	4	102	95	↓83	98	81	103
	13	91	95	↓84	80	89	84
尿比重	4	100	100	↑101	100	↑100	100
pH	4	100	99	↓95	100	98	102
	13	100	100	↓97	100	101	↑103
蛋白	4	105	109	↓18	106	109	130
	13	92	110	↓46	84	104	113
ケトン体 ^{a)}	4	-~ +/-	-~ +/-	+/-~+++	-~ +/-	-~ +/-	+/-~+
	13	-~ +/-	-~ +/-	+/-~+++	-~ +/-	-~ +/-	-~ +/-

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

a) : 個体別値の範囲を示す (対照群は雌雄および全測定時期ともに -~ +/-)。

統計学的有意差 : ↑↓ : $p < 0.05$, ↑↓ : $p < 0.01$ (Student の t 検定)

ケトン体は統計解析を実施していない。

5000 ppm 投与群の雄で、尿比重の増加を伴う尿量のわずかな減少がみられ、pH も対照群よりわずかに低かったが、雌の pH は、対照群よりわずかに高かった。5000 ppm 投与群の雄で、蛋白が顕著に低下し、ケトン体の増加を伴っていた。

眼科学的検査 ; 投与終了 1 週間前に対照群および 5000 ppm 投与群の全動物を対象として、眼科学的検査を行った。

投与に関連があると考えられる変化はなかった。

臓器重量 ; 試験終了時の全生存動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重補正值を算出した。

精巣、卵巣、脾臓、心臓、腎臓、副腎、肝臓、肺 (気管含む)、脳

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示した。

表 6. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		50	500	5000	50	500	5000
最終体重		102	102	↓89	98	97	↓88
肝臓	絶対重量	103	↑118	↑155	96	102	↑144
	体重補正值 ^{a)}	101	↑117	↑169	98	↑106	↑161
副腎	絶対重量	103	105	106	99	103	↓85
	体重補正值 ^{a)}	100	103	↑116	101	107	98
腎臓	絶対重量	103	102	↓90	99	99	100
	体重補正值 ^{a)}	101	101	99	101	102	↑109
脾臓	絶対重量	98	98	96	↓94	96	↓87
	体重補正值 ^{a)}	95	96	↑108	95	98	96
精巣	絶対重量	99	97	101			
	体重補正值 ^{a)}	99	↓96	↑105			
肺	絶対重量	106	99	↓91	100	98	↓93
	体重補正值 ^{a)}	104	97	101	100	99	98
心臓	絶対重量	98	99	↓90	101	99	98
	体重補正值 ^{a)}	96	98	101	102	100	104
脳	絶対重量	101	99	↓96	99	100	↓97
	体重補正值 ^{a)}	101	98	↓98	100	100	98

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

a)：最終体重で補正した重量。

検体投与に関連する変化として、500ppm 投与群の雄および 5000 ppm 投与群の雌雄で、肝臓の絶対重量および体重補正值に有意な高値がみられ、500ppm 投与群の雌でも体重補正值に有意な高値がみられた。

なお、5000 ppm 投与群の雄で腎臓、肺および心臓の絶対重量に有意な低値がみられ、雌で副腎、脾臓および肺の絶対重量に有意な低値がみられたが、これらは、いずれも低体重に起因する変化であり、検体投与の直接的な影響ではないと考えられた。

5000ppm 投与群の雄で副腎、脾臓および精巣の体重補正值に有意な高値がみられ、雌で腎臓の体重補正值に有意な高値がみられ、500ppm 投与群の雄で精巣の体重補正值に有意な低値がみられたが、いずれの場合も絶対重量には変化がなく、生物学的意義はないものと考えられた。5000 ppm 投与群の雌雄で、脳の絶対重量に有意な低値がみられ、雄では体重補正值に有意差がみられたが、いずれも対照群との差はわずかであり、投与の影響ではないと考えられた。

肝アミノピリン-N-デメチラーゼ (APDM) 活性；肉眼的病理検査時に各群雌雄各 10 匹を対象として、肝臓サンプルを採取し、APDM 活性を測定した。

結果を表 7 に示した。

表 7. 肝アミノピリン-N-デメチラーゼ (APDM) の測定結果

性別	雄				雌			
	0	50	500	5000	0	50	500	5000
投与量 (ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
測定値 ^{a)}	22.9	29.8	46.4	44.8	5.7	6.7	13.5	25.2
対数変換値 ^{b)}	100	↑130	↑203	↑196	100	↑118	↑237	↑442

a): 単位: μmol ホルムアルデヒド/h/g 肝臓

b): 数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。統計学的有意差: $\uparrow\downarrow: p < 0.05$,
 $\uparrow\downarrow: p < 0.01$ (Student の t 検定)

500ppm 投与群の雄および 5000ppm 投与群の雌雄で、肝 APDM 活性が対照群と比べて有意な高値を示し、病理組織学的検査で脂肪化を伴う肝細胞肥大が認められたことから、これらの群でみられた APDM 活性の上昇は、検体投与の影響と考えられた。なお、50ppm 投与群の雌雄および 500ppm 投与群の雌で APDM 活性に有意な高値がみられたが、肝臓重量に明確な増加がみられないこと、血液生化学的検査において肝臓への影響を示唆する変化がなかったこと、病理組織学的検査において肝臓に変化がなかったことなどから、毒性学的に意義のある所見ではないと考えられた。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象として検査を実施した。

5000 ppm 投与群の雄 20 例中 16 例および雌 20 例中 6 例の肝臓に腫大、退色および小葉構造明瞭化が認められた。

病理組織学的検査；対照群および 5000 ppm 投与群の全動物を対象として、以下の全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、検鏡した。

副腎、大動脈、膀胱、大腿骨*、骨髓 (大腿骨)*、脳、盲腸、結腸、十二指腸、眼球、ハーダー腺、心臓*、空腸、回腸、腎臓*、喉頭、肝臓*、肺*、リンパ節 (頸部および腸間膜)、食道、膵臓、下垂体、上皮小体、直腸、唾液腺、坐骨神経、皮膚、脊髄、脾臓、胃、胸腺、甲状腺、気管、随意筋、肉眼的異常部位*、乳腺 (雌のみ)、子宮*、子宮頸部*、卵巣*、精巣*、精巣上体*、前立腺*、精囊*

*50 および 500 ppm 投与群についても検査を実施した。

認められた全ての病変を表 8 に示す。

500ppm 投与群の雄および 5000 ppm 投与群の雌雄において肝細胞肥大および脂肪化が主に小葉中心域にみられた。500ppm 投与群の雄および 5000 ppm 投与群の雌雄で、副腎皮質の実質空胞化の程度の増加がみられた。変化は主として束状帯にみられたが、網状帯にも認められた。

なお、50 ppm 投与群の雄および 500 ppm 投与群の雌における副腎皮質の実質空胞化の程度は、対照群とほぼ同等と考えられた。

以上の結果から、本剤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、5000 ppm 投与群の雌雄で鼻部周囲の汚れ、体重増加抑制および摂餌量の低下がみられ、血液生化学的検査において TP および Alb の高値、並びに TG、PT および APTT の低値がみられ、肝臓重量の増加および肝 APDM 活性の上昇がみられ、肉眼的病理検査において肝臓の肉眼的腫大、退色および小葉構造明瞭化がみられ、病理組織学的検査において肝細胞肥大および脂肪化、並びに副腎皮質の実質空胞化の程度増加が認められた。また、5000ppm 投与群の雄では、血液学的検査で赤血球系項目 (Hb、Ht、RBC) の低値および白血球系項目 (WBC、リンパ球、好酸球) の高値がみられ、尿検査で尿量の減少および尿比重の上昇、尿蛋白の低下、pH の低下、並びに尿中ケトン体の増加がみられ、血液生化学的検査で ALT および ALP の高値、並びに血糖、尿素窒素および Chol の低値がみられた。5000ppm 投与群の雌では、血液学的検査で MCV の低値およびリンパ球数の高値がみられ、尿検査で pH の上昇がみられ、血液生化学的検査で尿素窒素、ALT および AST の低値、並びに Chol の高値がみられた。500ppm 投与群でも、雄において投与開始初期の体重増加抑制、Hb の低値、PT、APTT および TG の低値、肝 APDM 活性の上昇、肝細胞肥大および脂肪化、並びに副腎皮質の実質細胞空胞化の程度増加が認められ、雌において摂餌量の低値および肝臓の体重補正值の高値がみられた。

したがって、無毒性量は雌雄ともに 50 ppm (雄 4.03 mg/kg/日、雌 4.57 mg/kg/日) であると判断される。

表 8〔病理組織学的検査所見〕

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
胃	所見\検査動物数	20	1	0	20	20	1	0	20
	粘膜嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	門脈性単核細胞浸潤	2	0	0	0	0	1	0	0
	肝細胞肥大/脂肪化	0	0	0	0	0	0	0	6
	-ごく軽微	0	0	16	0	0	0	0	10
	-軽度	0	0	3	16	0	0	0	4
	-中等度	0	0	0	4	0	0	0	0
	-重度	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	0	0	19**	20**	0	0	0	20**	
壊死	0	0	0	1	0	0	0	2	
心臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	心筋壊死	1	1	1	3	1	0	0	1
副腎	所見\検査動物数	20	20	19	20	20	19	19	20
	皮質実質空胞化	13	5	0	2	19	19	11	3
	-ごく軽微	6	10	0	0	1	0	8	0
	-軽度	1	5	14	5	0	0	0	17
	-中等度	0	0	5	11	0	0	0	0
	-重度	0	0	0	2	0	0	0	0
	合計	20	20	19	20	20	19	19	20
皮質内好酸性物質	0	0	0	1	0	0	0	0	
下垂体	所見\検査動物数	20	0	0	20	20	0	0	20
	嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0
頸部 リンパ節	所見\検査動物数	19	0	0	20	20	1	0	20
	反応性	3	0	0	0	0	0	0	0
	赤血球貪食	1	0	0	0	0	1	0	1
腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	20	0	0	20	19	0	0	20
	反応性	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺 リンパ節	所見\検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	1
	赤血球貪食	0	0	0	0	0	0	1	1
胸腺	所見\検査動物数	20	0	0	20	20	0	1	20
	出血	0	0	0	4	0	0	0	4
皮膚	所見\検査動物数	20	0	0	19	20	0	0	20
	慢性皮膚炎	1	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー 腺	所見\検査動物数	20	0	0	20	20	0	0	20
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
喉頭	所見\検査動物数	20	0	0	20	20	0	0	20
	喉頭炎	0	0	0	1	0	0	0	1
肺	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	肺肺炎/細気管支炎	0	1	1	2	0	0	0	0
	小肺胞腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0
	泡沫マクロファージ巣	0	0	0	0	0	0	0	1

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

* : p < 0.05、** : p < 0.01 (Fisher の直接確率検定)

(つづく)

表 8 [病理組織学的検査所見] (つづき)

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	500	5000	0	50	500	5000
腎臓	所見\検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	皮質尿細管腎症								
	-ごく軽微	12	1	6	6	0	0	1	1
	-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
	合計	12	1**	7	6	0	0	1	1
	髓質腎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	石灰小球	0	0	0	0	19	20	18	19
	片側性水腎症	1	2	0	0	4	2	0	5
両側性水腎症	0	0	0	1	0	0	0	0	
限局性腎盂石灰化	1	1	0	0	0	0	0	0	
膀胱	所見\検査動物数	20	0	1	20	20	0	0	20
	腔内蛋白様液	0	0	1	1	0	0	0	0
精巣	所見\検査動物数	20	20	20	20	/	/	/	/
	精細管萎縮								
	-ごく軽微	1	1	1	3	/	/	/	/
精囊	所見\検査動物数	20	20	20	20	/	/	/	/
	腔内細胞残屑	0	0	1	0	/	/	/	/
	分泌物減少	0	0	0	1	/	/	/	/
子宮	所見\検査動物数	/	/	/	/	20	20	20	20
	拡張 (発情期)	/	/	/	/	9	7	3	6
	子宮内膜嚢胞	/	/	/	/	0	1	0	0

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Fisher の直接確率検定)

②イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1984 年

報告書番号：

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、投与開始時 20～25 週齢

投与期間：90 日間（1984 年 3 月 20 日投与開始）

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填し、0、5、25 および 75/50^{*} mg/kg 用量で 90 日間毎日 1 回、給餌前に強制経口投与した。なお、対照群には空のゼラチンカプセルを投与した。

*) 75 mg/kg/日 で投与を開始したが、重篤な毒性を示唆する症状がみられたため投与 11 日目より 50 mg/kg/日に減量した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について一般状態および行動の異常を 1 日 2 回観察し、心肺聴診を含む詳細な検査を投与開始前と終了時に実施した。

死亡は発現しなかった。

75/50mg/kg 群の雌雄で、75mg/kg 投与時（投与 1～10 日）に嘔吐、並びに歩行および行動の異常（失調性歩行、不安定歩行、跛行、鼻を床に幾度もこすりつける動作など）が認められたが、50 mg/kg 用量に減量した後には、減量後 1～2 日に雌雄に軽度の歩行異常がみられたのみであった。これらの症状の発現時期（投与 1～13 日）を次表にまとめる。

5 および 25 mg/kg/日 群では投与に関連した影響は認められなかった。

投与群 投与量	75/50mg/kg/日 群												
	75mg/kg/日										50mg/kg/日		
検査時期(日)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
歩行異常	1	2	5	4	0	0	2	3	3	1	2	0	2
行動異常	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
活動性低下	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0

表中の数字は発現動物数を示す。症状の多くは、投与 4 時間後に発現した。

体重変化；全生存動物の体重を投与前、投与 1 日目およびその後週 1 回測定した。

結果を表 1 に示す。

表 1. 体重増加量

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)							
		雄				雌			
		0	5	25	75/50 ^{b)}	0	5	25	75/50 ^{b)}
体 重 増 加 量	1	0.30 (100)	0.22 (73)	0.25 (83)	↓-0.44 (-) ^{a)}	0.38 (100)	0.30 (79)	0.30 (79)	↓-0.27 (-) ^{a)}
	2	0.47 (100)	0.56 (119)	0.45 (96)	↓-0.48 (-) ^{a)}	0.66 (100)	0.53 (80)	0.45 (68)	↓-0.22 (-) ^{a)}
	3	0.62 (100)	0.73 (118)	0.67 (108)	↓-0.25 (-) ^{a)}	0.78 (100)	0.56 (72)	↓0.48 (62)	↓-0.07 (-) ^{a)}
	4	0.72 (100)	0.84 (117)	0.79 (110)	↓0.04 (6)	0.94 (100)	0.68 (72)	↓0.63 (67)	↓0.26 (28)
	5	0.87 (100)	0.96 (110)	0.94 (108)	0.28 (32)	1.07 (100)	1.00 (93)	↓0.75 (70)	↓0.56 (52)
	6	1.04 (100)	1.25 (120)	1.04 (100)	0.49 (47)	1.44 (100)	1.12 (78)	↓0.98 (68)	↓0.76 (53)
	7	1.19 (100)	1.36 (114)	1.24 (104)	0.61 (51)	1.54 (100)	1.25 (81)	1.13 (73)	↓0.86 (56)
	9	1.39 (100)	1.59 (114)	1.49 (107)	0.78 (56)	1.79 (100)	1.38 (77)	↓1.25 (70)	↓1.08 (60)
	10	1.47 (100)	1.83 (124)	1.56 (106)	0.87 (59)	1.86 (100)	1.42 (76)	1.35 (73)	↓1.18 (63)
	13	1.67 (100)	2.01 (120)	1.83 (110)	1.14 (68)	2.05 (100)	1.55 (76)	↓1.41 (69)	1.72 (84)

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↑↓：p < 0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は上段に投与開始時体重からの増加量 (kg)、下段の括弧内に対照群を 100 とした場合の目安 (%) を示す。

a)：値がマイナスのため、算出不能。

・)：投与開始後 10 日間は 75mg/kg、11 日以後は 50mg/kg を投与。

75/50mg/kg 群の雌雄で投与 1 週目に著しい体重減少が認められた。しかし、投与開始後 3 週間以内 (50 mg/kg/日に用量を減らした時期) に、全例とも体重が増加し始め、残りの試験期間の体重増加は対照群と同様であった。雌では、5 および 25 mg/kg 群でも対照群と比較して体重増加量が減少していた。しかし、75/50 mg/kg 群の雌の最終体重は 5 および 25 mg/kg 群より高値であったので (表 4. 臓器重量の項参照)、5 および 25 mg/kg 群の体重増加量の減少は投与に関連するとは考えられなかった。

摂餌量；350 g を 1 日 1 回給餌し、残餌があればその量を毎日測定した。

75/50mg/kg 群の雌雄で 75mg/kg 投与時に、全例で明らかな摂餌量の減少がみられたが (個体別の残量は最大で雄 73g、雌 35g)、50 mg/kg に減量してから 1 週間以内に摂餌量は正常に回復し、全量を摂取するようになった。

5 および 25 mg/kg 群の雌雄では摂餌量に変化は認められなかった。

血液学的検査；投与前および投与 4、8 および 13 週目に全生存動物を対象として頸静脈より血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、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)、白血球数 (WBC)、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 2 に示す。

表 2. 血液学的検査結果

項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		5	25	75/50 ^{a)}	5	25	75/50 ^{a)}
Ht	8	102	105	↑111	94	99	102
MCHC	8	99	100	↓97	100	100	99
RBC	8	101	105	↑111	95	101	102
MCV	4	101	100	99	100	98	↓98
血小板数	8	82	99	↑139	120	119	↑148
	13	95	105	134	136	111	↑152
好中球数	4	66	↓57	77	90	93	100
好酸球数	4	125	93	↑236	100	66	52

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

a)：投与開始後 10 日間は 75mg/kg、11 日以後は 50mg/kg を投与。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

なお、75/50mg/kg 群の雌雄に血小板数の高値が認められたが、その変化は非常に小さく、投与とは無関係と考えられた。75/50mg/kg 群の雄で投与 4 週時に好酸球数の高値、投与 8 週時に Ht および RBC の高値、並びに MCHC の低値がみられ、雌で投与 4 週時に MCV の低値がみられたが、いずれもその後の検査時期には変化がなく、関連する項目にも変化がないことから、偶発的なものと考えられた。25mg/kg 群の雄で投与 4 週時に好中球数の低値がみられたが、その後の検査時期には変化がなく、より高用量でも変化がなく、投与とは無関係と考えられた。

血液生化学的検査；投与前および投与 4、8 および 13 週目に全動物を対象として頸静脈より血液を採取し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

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)、クレアチンキナーゼ (CK)、アルカリホスファターゼ (ALP)、トリグリセリド (TG)、尿素、血糖、アルブミン (Alb)、総蛋白 (TP)、コレステロール (Chol)、カルシウム (Ca)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表3に示す。

表3. 血液生化学的検査結果

項目	検査時期(週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		5	25	75/50 ^{a)}	5	25	75/50 ^{a)}
尿素	8	107	93	↓71	94	90	76
	13	92	↓82	↓72	103	97	↓76
Alb	4	99	96	↓83	97	↓92	↓82
	8	102	95	↓83	96	↓92	↓83
	13	101	90	↓79	94	91	↓80
TP	4	96	↓93	94	101	97	93
	8	100	98	99	↑108	99	96
ALT	8	115	↑154	↑170	107	138	↑168
	13	126	↑224	↑257	95	144	157
AST	4	104	95	103	102	82	↓60
CK	8	71	↓53	71	58	90	70
ALP	4	93	109	↑175	100	↑118	↑205
	8	109	↑133	↑228	118	124	↑223
	13	108	↑131	↑243	112	↑125	↑259
Chol	4	95	↓75	↓50	120	80	↓60
	8	94	79	↓40	128	83	↓65
	13	91	↓63	↓30	115	76	↓55
TG	8	120	102	↓58	104	81	↓55
	13	90	84	↓51	93	↓64	↓56
K	8	98	↓84	104	91	99	100
Ca	8	100	98	↓95	100	98	↓98
	13	101	98	↓96	100	98	↓97

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Studentのt検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものを。

a)：投与開始後10日間は75mg/kg、11日以後は50mg/kgを投与。

検体投与に関連する変化として、25および75/50 mg/kg群の雌雄で尿素およびAlbの有意な低値または低下傾向がみられ、75/50mg/kg群の雌雄ではTPにも低下傾向がみられた。25および75/50 mg/kg群の雌雄でALPの有意な高値、ALTの有意な高値または増加傾向、並びにCholの有意な低値または低下傾向がみられ、75/50mg/kg群の雌雄および25mg/kg群の雌でTGの有意な低値がみられた。

なお、75/50mg/kg群の雌で投与4週時のみにASTの有意な低値がみられ、雌雄で投与8および13週時にCaの有意な低値がみられたが、いずれも一過性か、あるいは変動の程度が小さく、偶発的なものと考えられた。投与4週時に25mg/kg群の雄でTPの有意な低値がみられ、投与8週時に25mg/kg群の雄でCKおよびKの有意な低値、並びに5mg/kg群の雌でTPの有意な高値がみられたが、一過性であり、より高用量では同様の変化がなく、投与とは無関係と考えられた。

眼科学的検査；投与開始前および投与終了時に、全動物を対象として検眼鏡検査を実施した。

投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与期間終了時の全動物を対象として以下の臓器重量を測定した。

卵巣、精巣（精巣上体を含む）、肝臓、脳、副腎、腎臓

対照群に比べ統計学的有意差の認められた項目を表4に示す。

表4. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		5	25	75/50 ^{a)}	5	25	75/50 ^{a)}
最終体重		103	101	96	96	↓95	97
腎臓	絶対重量	98	99	113	114	102	114
	体重補正值 ^{b)}	96	97	↑116	116	103	115
	(体重比) ^{c)}	(96)	(97)	(118)	(119)	(108)	(117)
肝臓	絶対重量	95	110	↑134	110	116	↑148
	体重補正值 ^{b)}	92	108	↑140	116	121	↑152
	(体重比) ^{c)}	(92)	(109)	(140)	(114)	(122)	(152)

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

a)：投与開始後 10 日間は 75mg/kg、11 日以後は 50mg/kg を投与。

b)：最終体重で補正した重量。

c)：申請者が算出した。統計解析は実施していない。

75/50 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対重量および体重補正值に有意な高値がみられ、25 mg/kg 群の雌雄でも有意差はないものの、増加傾向が認められた。

なお、腎臓重量が 75/50 mg/kg 群の雄でわずかに増加し、体重補正值に有意差がみられたが、病理組織学的検査では重量増加に関連するような変化がみられず、検体投与とは無関係と考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

75/50 mg/kg 群の雌雄で肝臓の腫大および蒼白化がみられ、25 mg/kg 群の雌雄でも蒼白化がみられた。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨、骨髄、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜、浅頸）、乳腺（雌のみ）、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、顎下腺、坐骨神経、皮膚、脊髄（腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱、子宮、随意筋（大腿二頭筋）、肉眼的病変部

認められた全ての病理組織学的所見を表5に示す。

25 mg/kg 以上の群の雌雄で、肝細胞の細胞質内脂肪蓄積 (lipid accumulation) が認められ、その程度は 75/50 mg/kg 群が最も重度であった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する強制経口投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、75/50mg/kg 用量の雌雄で嘔吐、異常行動、軽度の歩行異常、体重増加抑制、摂餌量低下、尿素、Alb および TP の低下、ALP および ALT の上昇、Chol および TG の低下、肝臓重量の増加、並びに肝細胞の細胞質内脂肪蓄積 (lipid accumulation) が認められた。25mg/kg 用量の雌雄でも尿素および Alb の低下、ALP および ALT の上昇、肝臓重量の増加傾向、並びに肝細胞の細胞質内脂肪蓄積 (lipid accumulation) がみられた。

したがって、本試験における無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg/日であると判断される。

表 5〔病理組織学的所見〕

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日) ^{a)}		0	5	25	75/50	0	5	25	75/50
副腎	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	限局性被膜下細胞質空胞化 -軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	所見\検査動物数	4	1	1	4	4	1	1	4
	限局性粘膜下出血 -軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
	膀胱炎 -軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
	-軽度	1	0	0	0	0	1	0	0
盲腸	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	粘膜限局性多形細胞浸潤-軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
	粘膜限局性出血 -軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
	散発性粘膜嚢胞性腺 -軽微	1	0	0	1	1	0	0	0
結腸	所見\検査動物数	2	0	0	4	3	0	0	3
	腸重積 (盲腸を含む)	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸	所見\検査動物数	4	0	1	4	4	0	0	4
	散発性腺嚢胞性変化 -軽度	0	0	0	0	0	0	0	2
胆嚢	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	粘膜石灰化微小結石	1	0	0	0	0	0	0	0
回腸	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	粘膜うっ血 -軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
回盲結口	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
	粘膜うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
空腸	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	散発性粘膜嚢胞性腺	0	0	0	1	0	0	0	0
腎臓	所見\検査動物数	4	1	0	4	4	1	0	4
	髓質石灰化 -軽微	3	1	0	3	4	1	0	2
	腎盂炎症細胞浸潤 -軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎盂上皮下单核細胞浸潤-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	限局性嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	所見\検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	肝細胞脂肪蓄積 -軽微	1	2	2	0	1	1	1	0
	-軽度	0	0	0	0	0	0	1	1
	-中等度	0	0	2	4	0	0	2	3
	血管周囲炎症細胞浸潤 -軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性胆嚢嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性門脈炎症 -軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0
唾液腺	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	限局性単核細胞浸潤 -軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚	所見\検査動物数	4	0	1	4	4	0	0	4
	限局性皮膚炎 -軽度	0	0	1	0	0	0	0	0

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定)

a)：75/50mg/kg 群は投与開始後 10 日間は 75mg/kg、11 日以後は 50mg/kg を投与。

表 5 [病理組織学的所見] (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日) ^{a)}		0	5	25	75/50	0	5	25	75/50
肺	所見\検査動物数	4	2	2	4	4	4	3	4
	慢性間質性肺炎 - 軽微	2	0	0	1	1	0	1	0
	- 軽度	1	1	1	1	0	1	2	1
	限局性胸膜下間質性肺炎 - 軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局性肺炎 - 軽度	0	1	1	0	0	2	0	0
	限局性肉芽腫	0	0	0	0	0	1	0	0
	限局域胸膜肥厚	0	0	0	0	0	0	0	1
気管支 リンパ節	所見\検査動物数	0	1	1	0	1	1	0	0
	赤血球貪食	0	1	1	0	0	0	0	0
	活動性	0	0	0	0	0	1	0	0
腸間膜 リンパ節	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	赤血球貪食	2	0	0	1	1	0	0	1
浅頸 リンパ節	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	赤血球貪食	1	0	0	0	1	0	0	0
	限局性小肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺 リンパ節	所見\検査動物数	1	0	0	0	0	1	0	0
	赤血球貪食	1	0	0	0	0	0	0	0
	活動性	0	0	0	0	0	1	0	0
卵巣	所見\検査動物数	/	/	/	/	4	0	0	4
	散発性卵細胞石灰化	/	/	/	/	1	0	0	0
下垂体	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	限局性単核細胞浸潤 - 軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
	アミロイド小体	0	0	0	0	1	0	0	0
	嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	1
前立腺	所見\検査動物数	4	0	0	4	/	/	/	/
	尿道下リンパ球凝集増加	1	0	0	0	/	/	/	/
直腸	所見\検査動物数	4	0	2	4	4	0	0	4
	粘膜限局性嚢胞性腺 - 軽微	1	0	0	0	0	0	0	0
	粘膜うっ血 - 軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
胃	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	粘膜石灰化小結石 - 軽微	2	0	0	0	1	0	0	3
	- 軽度	2	0	0	3	0	0	0	0
	粘膜限局性多形細胞浸潤 - 軽微	0	0	0	0	1	0	0	0
脊髄	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	脊髄神経隣接部限局性石灰化	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査動物数	4	0	0	4	4	0	0	4
	単核細胞浸潤 - 軽微	1	0	0	0	0	0	0	1
	多巣性リンパ球浸潤 - 中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
	小嚢胞	0	0	0	0	1	0	0	0

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定)

a) : 75/50mg/kg 群は投与開始後 10 日間は 75mg/kg、11 日以後は 50mg/kg を投与。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 No.T-13)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1988 年 (最終報告書)、1989 年 (補遺)

報告書番号:

検体の純度:

供試動物: Wistar 系ラット (Alpk:AP)、1 群雌雄各 5 匹、
投与開始時体重; 雄 173~219 g、雌 192~229 g

投与期間: 21 日間 (1987 年 4 月 1 日~4 月 23 日)

投与方法: 検体を脱イオン水で湿らせ、剃毛した背部皮膚 (約 10×5 cm) に 0、100、300 および
1000 mg/kg の用量で毎日 6 時間、21 日間反復して塗布した。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率; 一般状態および適用部位の刺激性反応を毎日観察した。

いずれの動物にも一般状態の変化は認められず、適用部位の皮膚に刺激性変化は認められなかった。

体重変化; 個体別体重を毎日測定した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた変化を表 1 に示す。

表 1. 平均体重

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		100	300	1000	100	300	1000
体重	3 日目	101	97	105	↓95	98	98
	9 日目	100	97	104	↓94	97	97

統計学的有意差: ↑↓: $p < 0.05$ (Student の t 検定、申請者が実施した)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

雌雄ともに、検体投与に関連した体重増加量の変化は認められなかった。

摂餌量；投与開始前、投与開始後 6、13 および 20 日目にケージあたりの摂餌量を測定した。
 対照群と比較して統計学的有意差が認められた変化を表 2 に示す。

表 2. 摂餌量推移

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (mg/kg)	100	300	1000	100	300	1000
投与 6 日目	94	94	92	↓82	87	91
投与 13 日目	105	98	98	↓83	↓87	97

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものを。

検体投与に関連した摂餌量の変化は認められなかった。

血液学的検査；試験終了時に全動物を対象として、心臓穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、赤血球数 (RBC)、白血球数 (WBC)、血小板数、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)、白血球分類、赤血球形態、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表 3 に示す。

表 3. 血液学的検査結果

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (mg/kg)	100	300	1000	100	300	1000
RBC	102	95	101	96	↑107	97
PT	98	106	↑107	103	↑110	↑106

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したものを。

検体投与に関連する変化はなかった。

なお、雌では全ての検体投与群で PT の延長が認められ、300 および 1000mg/kg 群で有意差がみられたが、変化の程度はわずかであり、用量段階に伴うものでもなかった。1000mg/kg 群の雄でも、PT の延長がみられたが、対照群との差はわずかであった。

血液生化学検査；試験終了時に全生存動物を対象として、心臓穿刺により血液を採取し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

尿素、血糖、アルブミン (Alb)、総蛋白 (TP)、コレステロール (Chol)、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)、トリグリセリド (TG)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)、カルシウム (Ca)、マグネシウム (Mg)、リン (P)

対照群と比べ統計学的有意差が認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 血液生化学的検査結果

性別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与量 (mg/kg)	100	300	1000	100	300	1000
尿素	↑114	↑116	103	97	89	108
Chol	115	106	106	91	↑123	94
TG	↓76	92	85	108	105	110
Na	↑102	↑101	101	100	100	100
K	↑130	114	↑119	96	99	110

統計学的有意差：↑↓： $p < 0.05$ 、↑↓： $p < 0.01$ (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

統計学的有意差が散見されたが、軽微な変化であり、一貫した傾向性はみられなかった。

臓器重量；試験終了時の全動物を対象として以下の臓器重量を測定し、体重比を算出した。

副腎、腎臓、肝臓、脳、精巣、卵巣

投与に関連すると考えられる変化はなく、統計学的有意差 (Student の t 検定、申請者が実施) も認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全動物について剖検を行った。

検体投与に起因すると考えられる肉眼的病理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シンジェンタジャパン株式会社にある。

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、検鏡した。

副腎、脳、心臓、卵巣、精巣（精巣上体を含む）、肝臓、腎臓、適用部位の皮膚、坐骨神経、肉眼的異常部位

認められた全ての病理組織学的所見を表5に示す。

検体投与に起因すると考えられる病変は認められなかった。

以上より、本剤のラットに対する21日間反復経皮投与毒性試験において、いずれの検査項目にも検体投与の影響は認められなかった。

したがって、無毒性量は雌雄ともに1000 mg/kg/日であると判断される。

表 5 病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
心臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	心筋症 (合計)	1	1	0	0	1	1	0	1
	軽微	1	1	0	0	1	1	0	1
腎臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	片側水腎症 (合計)	2	1	2	0	0	0	0	1
	軽微	0	0	1	0	0	0	0	0
	軽度	2	0	1	0	0	0	0	1
	中等度	0	1	0	0	0	0	0	0
	微小結石 (合計)	0	0	0	0	4	2	4	4
	軽微	0	0	0	0	4	1	4	4
	軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	両側水腎症 (合計)	0	0	0	0	1	1	0	0
	軽度	0	0	0	0	1	1	0	0
	腎症 (合計)	1	1	0	0	2	3	3	3
	軽微	1	1	0	0	2	2	3	3
	軽度	0	0	0	0	0	1	0	0
	炎症細胞浸潤 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
	軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	限局性壊死 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	1
	軽微	0	0	0	0	0	1	0	1
	肝細胞空胞化 (合計)	1	0	1	2	0	0	1	1
	軽微	1	0	1	2	0	0	1	1
坐骨神経	所見\検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	軸索変性 (合計)	2	4	4	2	4	5	4	4
	軽微	2	4	4	2	4	5	4	2
	軽度	0	0	0	0	0	0	0	2
精巣	所見\検査動物数	5	5	5	5	/	/	/	/
	片側萎縮 (合計)	0	0	0	2	/	/	/	/
	軽微	0	0	0	1	/	/	/	/
	重度	0	0	0	1	/	/	/	/
	両側萎縮 (合計)	1	0	0	0	/	/	/	/
軽微	1	0	0	0	/	/	/	/	
胸腺	所見\検査動物数	0	0	0	0	1	1	1	0
	出血 (合計)	0	0	0	0	1	1	1	0
	軽度	0	0	0	0	1	1	1	0

統計検定は実施しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(8) 90日間反復吸入毒性試験

ヘキサコナゾールの90日間反復吸入毒性試験

(資料 No.T-14)

試験成績提出の除外

急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べて、著しく強い吸入毒性が認められないことから、試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性試験

(資料 No.T-15)

ヘキサコナゾールの90日間反復経口投与神経毒性試験

試験成績提出の除外

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

ヘキサコナゾールの28日間反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 No.T-16)

試験成績提出の除外

遅発性神経毒性を有する既知の化合物との化学構造上の相関等からみて、遅発性神経毒性を有するおそれがないと認められることから、試験を省略した。

(11) 1年間反復経口投与毒性および発がん性

①イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 No. T-17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

報告書番号：

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時21～27週齢

投与期間：1年間（1986年2月25日～1987年3月11日）

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填し、0、2、10および50 mg/kg用量を1年間毎日1回強制経口投与した。なお、対照群には空のゼラチンカプセルを投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；全動物について一般状態および行動異常を毎日観察し、心肺聴診を含む詳細な検査を投与開始前、投与13、26、39および52週目に実施した。

検体投与の影響と考えられる一般状態の変化および死亡は認められなかった。

なお、50 mg/kg群の雄1例が投与5日目に死亡した。しかし、生前に一般状態の変化が認められなかったこと、肉眼的病理検査で異常が認められなかったことから、死因は不明であるものの、検体投与が直接の原因ではないと考えられたため、翌日以後は、未使用の雄1例を本群に追加し、50mg/kg群の雄動物数を4例に維持した。2 mg/kg群の雌1例は投与36週目に一般状態の悪化により屠殺したが、病理組織学的検査において重度の髄膜脳炎が認められたことから、一般状態の悪化は、検体投与によるものではないと考えられた。

体重変化；全動物の体重を投与開始前、投与1日目、その後の投与期間中は週1回の頻度で測定した。

結果を表 1 に示す。

表 1. 体重増加量

項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		0	2	10	50	0	2	10	50
体 重 増 加 量	1	0.30 (100)	0.20 (67)	0.25 (83)	↓0.07 (23)	-0.05 (100)	0.22 (-) ^{a)}	0.22 (-) ^{a)}	-0.02 (-) ^{a)}
	2	0.47 (100)	0.50 (106)	0.38 (81)	↓-0.05 (-) ^{a)}	0.22 (100)	0.17 (77)	0.40 (182)	0.17 (77)
	5	0.90 (100)	1.00 (111)	0.88 (98)	↓0.38 (42)	0.60 (100)	0.88 (147)	0.95 (158)	0.40 (67)
	13	1.65 (100)	1.95 (118)	1.75 (106)	1.02 (62)	1.50 (100)	1.82 (121)	1.92 (128)	1.10 (73)
	26	2.70 (100)	3.05 (113)	2.63 (97)	2.02 (75)	1.88 (100)	2.67 (142)	2.32 (123)	1.30 (69)
	52	4.17 (100)	4.25 (102)	3.60 (86)	3.47 (83)	2.10 (100)	2.43 (116)	2.70 (129)	1.72 (82)

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は上段に投与開始時体重からの増加量 (kg)、下段の括弧内に対照群を 100 とした場合の目安 (%) を示す。

a)：値がマイナスのため、算出不能。

50 mg/kg 群の主に雄で、投与 5 週目まで有意な体重増加量の低値が認められた。その後は対照群と差がなく、試験終了時の体重あるいは終了時までの体重増加量には検体投与に関連した影響は認められなかった。

摂餌量；350 g (雄は 14 週目以降 400 g) を 1 日 1 回給餌し、残餌があればその量を毎日測定した。

摂餌量に検体投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；投与前および投与 4、13、26 および 52 週目に全生存動物を対象として頸静脈より血液を採取して、以下の項目の測定を行った。

ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット値 (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)、白血球数 (WBC)、白血球分類、血小板数、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

結果を表 2 に示す。

表 2. 血液学的検査結果

項目	検査時期(週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2	10	50	2	10	50
Hb	4	99	99	102	104	106	↑107
	13	105	101	103	104	↑108	99
MCV	13	↓99	↓98	100	99	100	100
	26	101	100	↑103	100	100	102
MCHC	13	100	100	99	↑102	101	101
	26	99	98	↓96	102	99	99
血小板数	4	97	107	↑127	101	112	↑121
	13	98	109	↑159	117	↑126	↑143
	26	87	93	↑138	103	↑117	↑123
	52	114	104	↑167	102	103	114
WBC	13	77	↓65	81	95	103	104
単球数	4	↓43	46	76	86	119	103
好酸球数	13	↓52	↓45	63	83	151	134
PT	13	102	103	103	107	105	↑109
APTT	4	↓88	↓85	↓87	104	↓91	97
	26	96	↓89	97	101	104	104

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01 (Studentのt検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したものの。

検体投与に関連すると考えられる変化はなかった。

なお、50mg/kg 群で全期間を通して血小板数の有意な増加がみられ、10mg/kg 群の雌でも投与13および26週時に血小板数の有意な増加がみられたが、意義のない変化と考えられた。その他にも統計学的有意差を認める項目があったが、いずれも散発的であり、変化の程度もわずかであり、投与とは無関係と考えられた。

血液生化学的検査；投与前および投与 4、13、26 および 52 週目に全生存動物を対象として頸静脈より血液を採取し、血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

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)、クレアチンキナーゼ (CK)、アルカリホスファターゼ (ALP)、トリグリセリド (TG)、尿素窒素、血糖、アルブミン (Alb)、総蛋白 (TP)、コレステロール (Chol)、カルシウム (Ca)、ナトリウム (Na)、カリウム (K)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 3 に示す。

表 3. 血液生化学的検査結果

項目	検査時期(週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2	10	50	2	10	50
Alb	4	97	95	↓87	104	102	↓90
	13	101	99	91	98	97	↓83
	26	97	96	↓75	97	95	↓79
	52	103	96	↓76	101	99	↓79
TP	4	↓96	98	↓95	98	100	↓95
	13	96	97	↓94	100	99	↓94
	26	94	97	↓93	95	94	↓88
	52	96	95	↓93	104	102	95
Ca	4	101	101	↓96	101	103	98
	13	99	99	↓95	98	100	↓93
	26	98	98	↓92	100	99	↓93
	52	98	95	↓92	100	101	95
K	4	↑113	93	102	97	105	100
	52	95	97	↓85	95	98	94
尿素窒素	4	95	97	90	94	102	↓73
	13	91	90	82	84	98	↓69
	26	89	98	↓74	90	100	↓75
	52	↓85	↓85	↓65	↓84	98	↓75
Chol	4	104	↑117	↓48	101	107	↓43
	13	112	↑133	↓43	95	102	↓47
	26	108	↑131	↓53	94	98	↓33
	52	105	123	↓37	↑124	95	↓37
TG	4	83	117	↓40	90	94	↓50
	13	78	97	↓36	117	102	↓55
	26	74	98	↓52	75	93	↓35
	52	91	109	↓50	101	111	↓29
ALP	4	91	100	↑142	99	125	↑188
	13	91	117	↑182	91	129	↑227
	26	78	123	↑365	90	158	250
	52	80	138	↑330	87	163	↑306
ALT	13	134	97	121	139	102	↑256
	52	130	141	↑227	147	107	↑291

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Student の t 検定)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はシンジェンタジャパン株式会社にある。

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

50 mg/kg 群の雌雄で、Chol および TG の有意な低値、ALP の有意な高値、並びに TP、Alb および尿素窒素の有意な低値または低下傾向が各検査時期を通して認められ、投与 13 および 52 週時に ALT の有意な高値または増加傾向もみられた。10mg/kg 群の雌雄でも、有意差はないものの、全検査時期を通して ALP の高値がみられた。

その他の変化は、一過性であり、軽微であることから、投与とは無関係と考えられた。

。

尿検査；投与開始前には代謝ケージを用いて、投与 13、26 および 52 週目にはカテーテル法により全生存動物から尿を採取し、以下の項目を検査した。

pH、比重、蛋白、グルコース、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体、潜血、沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

表 4. 尿検査結果

項目	検査時期(週)	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		2	10	50	2	10	50
pH	13	↓83	91	91	95	93	113
尿比重	13	101	100	100	100	100	↓98
	26	100	100	100	100	99	↓98

統計学的有意差：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

みられた変化はいずれも軽微であり、投与の影響とは考えられなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与 13、26、39 および 52 週目に、全生存動物を対象として間接
 検眼鏡検査を実施した。
 投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、精巣、甲状腺（上皮小体含む）
 統計学的有意差が認められた項目を表 5 に示す。

表 5. 臓器重量

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		2	10	50	2	10	50
最終体重		(97)	(96)	(96)	(103)	(104)	(96)
脳	絶対重量	102	101	99	100	96	99
	体重補正值 ^{a)}	105	105	102	99	↓94	102
	体重比	104	106	102	97	↓92	103
腎臓	絶対重量	105	101	↑121	103	98	↑117
	体重補正值 ^{a)}	109	105	↑127	102	96	↑119
	体重比	110	105	↑127	102	95	↑123
肝臓	絶対重量	96	116	↑170	106	↑117	↑144
	体重補正值 ^{a)}	95	114	↑168	106	↑117	↑144
	体重比	100	↑121	↑179	103	110	↑147

統計学的有意差：↑↓：p < 0.05、↑↓：p < 0.01 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。最終体重には有意差はないが、参考として示す。

a)：最終体重で補正した重量。

50 mg/kg 群の雌雄で肝臓の絶対重量、体重補正值および体重比に有意な高値が認められた。10 mg/kg 群の雌雄でも同様の変化が認められ、雄では体重比、雌では絶対重量および体重補正值に有意差がみられた。

なお、50 mg/kg 群の雌雄で腎臓の絶対重量、体重補正值および体重比に有意な高値がみられたが、病理組織学的な変化、あるいは他の関連する変化が認められなかったことから、投与の影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；全動物を対象として、肉眼的病理検査を実施した。

検体投与に関連する所見として、50 mg/kg 群の雌雄全例に肝臓の蒼白化、腫大および小葉構造明瞭化が認められた。2 および 10mg/kg 群では、変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、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成し、検鏡した。肝臓については、オイルレッド O

染色標本も作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨および骨髄（肋骨）、脳、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巢上体、眼球、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜、浅頸）、乳腺（雌のみ）、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺）、坐骨神経、皮膚、脊髄（腰部）、脾臓、胃、精巢、胸腺、甲状腺、上皮小体、気管、膀胱、子宮、随意筋（半膜様筋）、肉眼的病変部

認められた全ての病理組織学的所見を表 6 に示す。

50 mg/kg 群の雌雄でび慢性肝細胞脂肪増加（increased hepatocyte lipid）が認められ、10mg/kg 群の雄で限局性または門脈周囲肝細胞脂肪増加（increased hepatocyte lipid）が認められた。50mg/kg 群の雌雄では肝細胞空胞化、門脈周囲または中心静脈周囲の炎症性細胞浸潤、中心静脈周囲の線維化、あるいはヘモジデリン沈着クーパー細胞などもみられた。

その他の臓器には検体投与に関連すると考えられる所見はみられなかった。

以上の結果から、本剤のイヌに対する強制経口投与による 1 年間反復経口投与毒性試験における影響として、50mg/kg 群の雌雄で投与期間を通して体重増加抑制がみられ、血液学的変化として血小板数の増加がみられ、血液生化学的変化として Chol、TG、TP、Alb および尿素窒素の低値、並びに ALP および ALT の高値がみられ、肝臓の重量増加、肉眼的腫大および肝細胞脂肪増加（increased hepatocyte lipid）が認められた。10mg/kg 群の雄で体重増加抑制、雌雄で ALP の高値および肝臓の重量増加、雌で血小板数の増加が認められた。

したがって、本試験における無毒性量は、雌雄ともに 2mg/kg/日であると判断される。

表 6-1 [病理組織学的検査所見]

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	2	10	50	0	2	10	50
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4 ^{a)}	4	4	4	4
副腎	皮質束状帯空胞化 (合計)	2	1	1	1	2	0	2	3
	-軽度	2	1	1	1	2	0	2	3
脳	脳室拡張 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
	-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	髄膜脳炎 (合計)	0	0	0	0	0	1 ^{b)}	0	0
	-重度	0	0	0	0	0	1 ^{b)}	0	0
十二指腸	細胞残屑含有陰窩拡張 (合計)	2	0	2	4	2	0	1	2
	-軽度	2	0	2	4	2	0	1	2
	粘膜下单核細胞浸潤 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
	-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0
精巣 上体	間質慢性炎症細胞浸潤 (合計)	3	2	2	2				
	-軽度	2	1	0	0				
	-軽度	1	1	2	2				
	動脈炎 (合計)	0	0	1	0				
-中等度	0	0	1	0					
胆嚢	形成不全	0	0	0	0	0	0	0	1
	ムチン分泌亢進 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	上皮好酸性変化 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ球浸潤増加 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1	
心臓	右房室弁粘液性肥厚 (合計)	1	0	0	0	0	0	0	0
	-軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
	動脈炎 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	心筋炎症細胞浸潤 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
	-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
	心房心膜増殖 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
	-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
眼	視神経炎 (合計)	0	0	0	0	0	1 ^{b)}	0	0
	-軽度	0	0	0	0	0	1 ^{b)}	0	0
空腸	細胞残屑含有陰窩拡張 (合計)	1	2	1	3	0	0	0	2
	-軽度	1	2	1	2	0	0	0	2
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	筋肉内粘液嚢胞	0	0	0	1	0	0	0	0
	粘膜下单核細胞浸潤 (合計)	0	0	0	0	0	0	1	0
	-中等度	0	0	0	0	0	0	1	0

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定)

a)：投与5日目に1例が死亡したため、翌日から未使用の別の雄を追加した。

b)：投与36週目に切迫屠殺した雌1例の所見

表 6-2 [病理組織学的検査所見] (続き)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	2	10	50	0	2	10	50
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4 ^{a)}	4	4	4	4
腎臓	髓質微小結石 (合計)	4	4	4	3	4	4	4	4
	-軽微	4	4	4	3	4	4	4	4
	腎盂周囲慢性炎症細胞浸潤 (合計)	2	0	1	2	2	0	2	2
	-軽微	0	0	0	1	0	0	0	2
	-軽度	2	0	1	1	2	0	2	0
	皮質慢性炎症細胞浸潤 (合計)	1	1	0	0	1	0	1	0
	-軽微	1	1	0	0	1	0	1	0
	髓質炎症細胞浸潤 (合計)	0	0	0	0	2	0	1	0
	-軽微	0	0	0	0	0	0	1	0
	-軽度	0	0	0	0	2	0	0	0
限局性萎縮		0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓	肝細胞空胞化 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
	-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	ヘモジデリン沈着クッパー細胞 (合計)	1	1	1	4	1	3	2	4
	-軽微	1	1	1	4	1	3	2	3
	-軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	限局性多形細胞浸潤 (合計)	0	0	0	0	1	0	0	0
	-軽度	0	0	0	0	1	0	0	0
	中心静脈周囲 線維化 (合計)	0	0	0	2	0	0	0	0
	-軽微	0	0	0	1	0	0	0	0
	-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	血管周囲 炎症細胞浸潤 (合計)	0	1	0	0	0	0	0	1
	-軽度	0	1	0	0	0	0	0	1
	びまん性肝細胞脂肪増加 ^{c)} (合計)	0	0	0	4*	0	0	0	4*
-中等度	0	0	0	4	0	0	0	4	
限局性肝細胞脂肪増加 ^{c)} (合計)	0	0	2	0	0	0	0	0	
-軽微	0	0	2	0	0	0	0	0	
門脈周囲 肝細胞脂肪増加 ^{c)} (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	
-軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	
門脈 線維芽細胞増殖および炎症細胞浸潤 (合計)	0	0	0	1	0	0	0	0	
-軽度	0	0	0	1	0	0	0	0	
肺	肉芽腫 (合計)	2	1	1	1	2	0	2	0
	-軽微	0	1	1	1	2	0	0	0
	-軽度	2	0	0	0	0	0	2	0
	肺炎 (合計)	1	0	0	0	2	1 ^{b)}	0	0
	-軽微	1	0	0	0	1	0	0	0
	-軽度	0	0	0	0	1	1 ^{b)}	0	0

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (Fisherの直接確率検定)

a): 投与5日目に1例が死亡したため、翌日から未使用の別の雄を追加した。

b): 投与36週目に切迫屠殺した雌1例の所見

c): オイルレッドO染色で確認した。

表 6-3 [病理組織学的検査所見] (続き)

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	2	10	50	0	2	10	50
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4 ^{a)}	4	4	4	4
肺	慢性間質性肺炎 (合計)	4	2	3	3	2	2	4	3
	－軽微	1	0	2	2	2	2	1	0
	－軽度	1	2	0	1	0	0	1	3
	－中等度	2	0	1	0	0	0	2	0
浅頸 リンパ節	ヘモジデリン沈着 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
	－軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	赤血球貪食およびロゼット形成 (合計)	3	2	0	1	2	1	2	0
	－軽微	1	1	0	0	1	0	1	0
	－軽度	2	1	0	1	0	1	1	0
腸間膜 リンパ節	－中等度	0	0	0	0	1	0	0	0
	赤血球貪食およびロゼット形成 (合計)	1	2	3	1	1	3	3	0
	－軽微	1	1	3	0	1	3	1	0
	－軽度	0	1	0	1	0	0	2	0
	肉芽腫 (合計)	0	0	0	0	2	0	1	1
	－軽微	0	0	0	0	0	0	1	1
	－軽度	0	0	0	0	2	0	0	0
限局性好酸球浸潤	(合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
	－軽微	0	0	0	0	0	0	0	1
上皮小体	発育嚢胞	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	嚢胞	2	3	1	0	4	0*	2	1
前立腺	慢性炎症細胞浸潤 (合計)	1	2	2	2	/	/	/	/
	－軽微	0	0	2	0	/	/	/	/
	－軽度	0	2	0	1	/	/	/	/
	－中等度	1	0	0	1	/	/	/	/
唾液腺	単核細胞浸潤 (合計)	0	1	0	1	1	0	2	0
	－軽微	0	1	0	1	0	0	1	0
	－軽度	0	0	0	0	1	0	1	0
脊髄	動脈炎 (合計)	0	0	1	0	0	0	0	0
	－軽度	0	0	1	0	0	0	0	0
	髄膜脳炎 (合計)	0	0	0	0	0	1 ^{b)}	0	0
	－中等度	0	0	0	0	0	1 ^{b)}	0	0
脾臓	被膜鉄性線維化 (合計)	1	0	0	0	1	0	1	0
	－軽微	0	0	0	0	1	0	1	0
	－軽度	1	0	0	0	0	0	0	0
胃	粘膜鉍質沈着 (合計)	2	1	2	1	1	2	0	2
	－軽微	2	0	2	1	1	2	0	1
	－軽度	0	1	0	0	0	0	0	1

申請者注：申請者が統計検定を実施した。

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Fisher の直接確率検定)

a) : 投与 5 日目に 1 例が死亡したため、翌日から未使用の別の雄を追加した。

b) : 投与 36 週目に切迫屠殺した雌 1 例の所見

表 6-4 [病理組織学的検査所見] (続き)

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	2	10	50	0	2	10	50
臓器	所見\検査動物数	4	4	4	4 ^{a)}	4	4	4	4
精巣	萎縮 (合計)	0	0	1	0	/	/	/	/
	－軽度	0	0	1	0	/	/	/	/
甲状腺	リンパ球浸潤 (合計)	1	1	0	0	0	0	1	0
	－軽微	0	1	0	0	0	0	0	0
	－中等度	1	0	0	0	0	0	0	0
	－重度	0	0	0	0	0	0	1	0
	動脈炎 (合計)	0	0	1	1	0	0	0	0
	－中等度	0	0	1	1	0	0	0	0
	濾胞性濾胞 (合計)	0	0	0	0	0	1	0	0
	－軽微	0	0	0	0	0	1	0	0
膀胱	粘膜出血 (合計)	0	0	0	2	0	0	0	1
	－軽微	0	0	0	2	0	0	0	0
	－軽度	0	0	0	0	0	0	0	1
	粘膜下单核細胞浸潤 (合計)	1	1	0	1	0	0	0	0
	－軽微	1	0	0	1	0	0	0	0
	－軽度	0	1	0	0	0	0	0	0
	濾胞性膀胱炎 (合計)	0	0	0	0	0	0	0	1
	－軽度	0	0	0	0	0	0	0	1

申請者注：申請者が統計検定を実施したが有意差は認められなかった。(Fisherの直接確率検定)

a)：投与5日目に1例が死亡したため、翌日から未使用の別の雄を追加した。