

(6) 長期反復経口投与毒性および発がん性

①ラットを用いた2年間反復経口投与毒性・発がん性併合試験

(資料 毒14)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： Cr1:CD系ラット、1群雌雄各72匹  
投与12カ月後に各群雌雄10匹を中間屠殺した。  
開始時体重； 雄263g、雌169g (試験開始時約49日齢)

投与期間： 24カ月 (1994年10月17日～1996年10月22日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解し、雄に対しては0、20、40、60、125および250ppmの濃度で、雌に対しては0、10、20、40、60、および125ppmの濃度で飼料に混入し、2年間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間毎に調製し、用時まで冷蔵保存した。

なお、本抄録中では各群を適宜、下記のように記述する。

	対照群	最低用量群	低中用量群	中用量群	高中用量群	最高用量群
雄	0ppm	20ppm	40ppm	60ppm	125ppm	250ppm
雌	0ppm	10ppm	20ppm	40ppm	60ppm	125ppm

投与量設定根拠；

試験項目および結果：

一般状態および死亡率； 一般状態および生死を毎日観察した。

雄の250ppm群において眼脂の発現頻度が有意に増加したが、片眼のみに認められたことから全身性の作用ではなく、また眼検査あるいは病理組織学的検査で関連する変化は認められなかったこと、ならびに用量との関連性は認められなかったことから、検体投与に関連するとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雌においては、125ppm群で脱毛の発生頻度が統計学的に有意に増加した。

用量群 (ppm)		0	10	20	40	60	125
所見	脱毛	16/72	27/72	22/72	28/71	22/72	35/72*

表中の値は (発現頻度) / (検査動物数)

Cochran-Armitageの傾向検定 \* :  $p < 0.05$

また、125ppm群における初発時期は対照群に比べ早期化した。  
(125ppm群 : 84日、対照群 : 232日。但し初発時期の中央値。)

しかし、90日間反復経口投与毒性試験において同様の所見は認められず、本試験でも雄には250ppmまで用量を増加させても、発現頻度は増加しなかった。従って、雌の125ppm群における脱毛増加が検体投与に起因するか否かは不明である。但し、その他の臨床所見や病理組織学的検査で皮膚に対する影響は認められないため、本所見は生物学的に意義はないと考えられる。その他、雌雄ともに統計学的に有意、あるいは検体投与に関連する臨床症状はなかった。

死亡率は雌雄ともに投与群と対照群の間で有意差はみられなかった。試験終了時の死亡率を下表に示す。

<試験終了時死亡率>

用量群 (雄/雌、ppm)		0	20/10	40/20	60/40	125/60	250/125
死亡率 (%)	雄	63	56	68	72	63	52
	雌	64	67	65	54	61	57

<試験1年月死亡率>

用量群 (雄/雌、ppm)		0	20/10	40/20	60/40	125/60	250/125
死亡率 (%)	雄	3	4	1	6	0	4
	雌	4	7	3	4	3	8

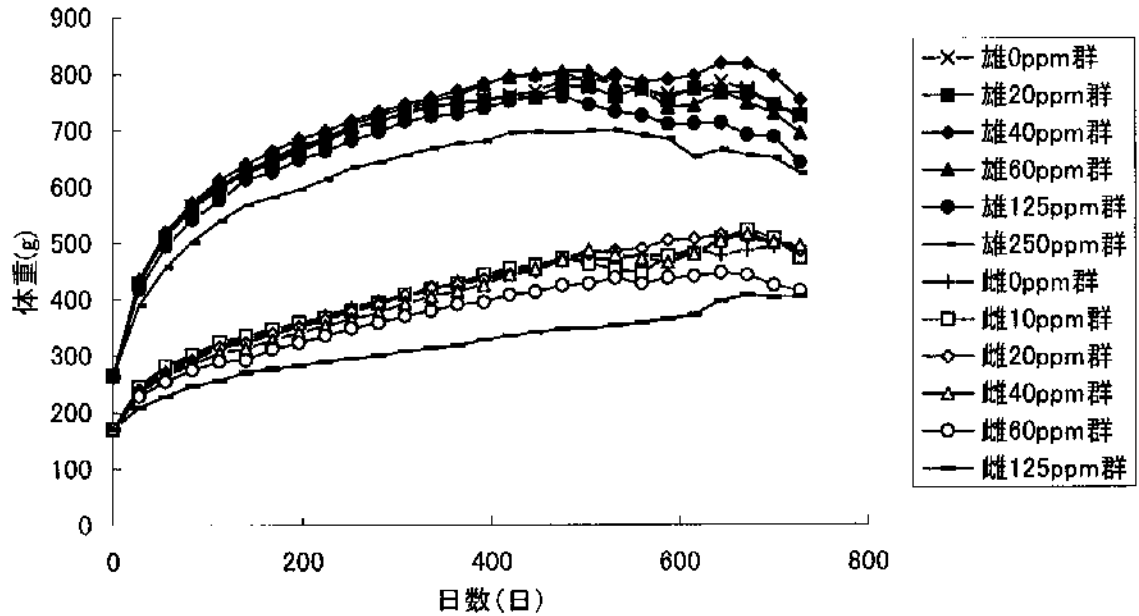
体重変化 ; 試験期間中、3カ月までは毎週1回、それ以降は2週間に1回、全動物の体重を測定した。

雌雄の最高用量群 (雄 : 250ppm、雌125ppm) において、体重および体重増加量が、試験期間を通じて統計学的に有意な抑制傾向を示した。また、雌雄の高中用量群 (雄 : 125ppm、雌 : 60ppm) では、体重および体重増加量の抑制傾向が試験期間を通じて認められたが、統計学的有意差は認められなかった。同群での変化については、体重が試験期間中、常に対照群よりも低かったこと、摂餌量にも変化が認められたこと、ならびに変化の程度から判断して、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デュポン株式会社にある。

雌雄の中用量以下の群（雄：60ppm以下、雌：40ppm以下）においても、体重または体重増加量に統計学的に有意な変化が散見されたが、これらの変動は概ね軽度であり、試験期間を通じた場合には有意差は認められなかったため、検体投与によるものとは考えられなかった。

次図に各群雌雄の平均体重変化を示す。



摂餌量および食餌効率； 全動物の摂餌量を体重測定時に測定し、食餌効率も算出した。

雌雄の最高および高中用量群（雄：250 および 125ppm 群、雌：125 および 60ppm）において、検体投与に関連した摂餌量の減少が認められた。また、食餌効率の減少が雄の最高用量(250ppm)群および雌の最高(125ppm) および高中用量(60ppm)群において認められた。

雌雄の中用量以下（雄：60ppm以下、雌：40ppm以下）の群においても、統計学的に有意な摂餌量および食餌効率の変動が散発的に認められたが、これらの変動は軽度であり、試験期間を通じて統計学的に有意な変動を示さなかったことから、検体投与に関連するとは考えられなかった。

<平均摂餌量>

用量群 (ppm)	雄					雌				
	20	40	60	125	250	10	20	40	60	125
0~364日	100	101	100	98	↓92	101	97	96	↓95	↓90
364~728日	98	100	97	↓92	↓88	105	96	97	98	96
0~728日	98	100	99	↓94	↓90	103	94	95	95	93

表中の値は対照群に対する変動率(%)

↓：一元分散分析または Dunnet の検定 (P<0.05)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

用量群(雄/雌、ppm)		20/10	40/20	60/40	125/60	250/125
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.798	1.59	2.40	5.03	10.0
	雌	0.554	1.04	2.13	3.60	7.83

血液学的検査； 投与 3、6、12、18 および 24 カ月時に、各群 10 匹のラットを用い眼窩静脈叢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)、白血球数(WBC)、血小板数(PLAT)、網赤血球数(Retic)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、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)、白血球百分比(好中球(Neut)、好中球桿状核(Band)、リンパ球(Lymph)、非定型リンパ球(Alym)、単球(Mono)、好酸球(Eosin)、好塩基球(Baso))

次頁の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

血液学的検査結果

検査項目	雄					雌						
	用量群 (ppm)	検査時期 (月)					用量群 (ppm)	検査時期 (月)				
		3	6	12	18	24		3	6	12	18	24
RBC	20					10		↓92				
	40				↑120	20						
	60	↓94				40		↓86	↓90			
	125	↓92	↓92			60	↓90	↓81	↓88			
	250	↓89	↓87	↓91		125	↓86	↓79	↓84	↓87		
Hb	20	↓93				10	↓95	↓93	↓95	↓92		
	40	↓95				20	↓95	↓92	↓94			
	60	↓92				40	↓95	↓87	↓93	↓92		
	125	↓89	↓94			60	↓93	↓83	↓90	↓91		
	250	↓91	↓90	↓94		125	↓90	↓83	↓86	↓88		
Ht	20	↓94				10		↓92				
	40				↑116	20						
	60	↓94				40		↓86				
	125	↓92			↑116	60	↓96	↓84	↓91			
	250	↓92	↓91			125	↓91	↓84	↓89			
MCV	60					40			↑106			
	125					60	↑105	↑103				
	250			↑107		125	↑107	↑105	↑105			
MCH	40	↓95				20						
	250					125		↑105				
MCHC	40				↑97	20						
	60					40	↓97					
	250					125	↓97			↓94		
Plat	60					40				↑122		
	250					125				↑130		
Retic	40					20			↓29			
	60	↑191				40						
	125					60	↑166					
	250	↑214				125						
WBC	125				↑165	60		↓75				
	250					125						
Neut	40		↑132			20						
Lymph	20					10			↓77			
	40					20			↓74			
	60			↑134		40						
	250					125				↑142		
Mono	40				↑372	20						
	60				↑193	40						
	125	↓39	↓68		↑353	60			↓53			
	250	↓37		↓60		125			↓46			
Eosin	20					10				↓28		
	125					60				↓35		

↓ ↑ : Dunnet の検定または Mann-Whitney の U 検定 (P<0.05)

表中の値は対照群に対する変動率(%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

雌の 60 および 125ppm 群において、循環赤血球質量指標（RBC、Hb および Ht）が、24 カ月の検査時を除き、有意に減少した（18 カ月の検査時で雌 60ppm 群の RBC、雌 60 および 125ppm 群 Ht を除く）。群の平均値と比較した場合、これらの値はほとんどの場合、対照群に対し 10%以上減少した。

ここで、これらの変化に関して、個体別に貧血の有無を判断した。貧血の判断基準には、ハスケル研究所の歴史的背景対照データを用い、2 つ以上の赤血球質量指標がこの歴史的背景対照データを下回る場合（正常範囲を平均値±2×標準偏差とした）、貧血であると判断した。下表に結果を示す。

#### 貧血と判断されたラットの出現頻度

検査時期	雄					
	0ppm	20ppm	40ppm	60ppm	125ppm	250ppm
3 カ月	0/10	0/10	0/10	1/10	2/10	3/10
6 カ月	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	2/10
12 カ月	0/10	0/9	0/10	0/10	1/10	0/10
18 カ月	1/9	1/10	0/10	0/9	0/10	0/9
24 カ月	0/10	2/10	0/10	0/10	1/9	1/9

検査時期	雌					
	0ppm	10ppm	20ppm	40ppm	60ppm	125ppm
3 カ月	0/10	1/10	1/10	0/10	4/10	8/10
6 カ月	0/10	0/10	0/10	2/10	5/10	5/10
12 カ月	0/9	0/10	1/10	0/9	2/10	6/10
18 カ月	0/10	1/10	0/10	0/10	0/9	0/10
24 カ月	1/10	1/10	0/10	0/10	0/10	0/10

雌の 60 および 125ppm 群においては、前述のとおり循環赤血球質量指標に有意な減少が認められたが、これに加えて、貧血と判断された個体が 12 カ月の検査時まで多く認められた。従って、60 および 125ppm の用量は、雌ラットに対し最小限ではあるものの生物学的に有意な影響を及ぼすレベルであると判断された。

このとき、これらの群では網赤血球に増加が認められたことから、赤血球に対する影響が骨髓の再生性反応を誘因したことが示唆された。また、骨髓の造血亢進が雌 125ppm 群に、赤血球の大球化（MCV の増加）が雌 60 および 125ppm 群において認められたことから、骨髓の再生性反応が起きていることが支持された。

24 カ月の検査時期では、全ての投与群で全ての赤血球質量指標は対照群と同等（統計学的有意差なし）であった。従って、雌 60 および 125ppm 群の血液学的パラメータに対する影響は、生物学的に有意であると考えられるものの、24 カ月までには回復していた。

前記の血液に対する再生性の影響に関しては、脾臓において色素沈着ならびに髄外造血亢進などの二次的な組織病理学的所見が認められたことから、溶血性であると考えられる。この点に関して、検体または代謝物による赤血球への酸化的ストレスが関与していることは、イヌの1年間反復経口投与毒性試験（資料 毒 16）においてハインツ小体が認められたことから示唆される。ハインツ小体はオキシダントによりヘモグロビンが変性がすることにより生ずる。また、このことは、動物代謝試験（資料 代 1）において、標識化合物を投与後、放射活性が速やかに赤血球に移動し、結合していた結果からも支持される。

その他の用量群では、生物学的に有意な血液に対する影響は認められなかった。雄の各用量群および雌の40ppm以下の用量群において、いくつかの赤血球質量指標が有意に減少した。しかし、これらの群における減少の程度は小さく（対照群に対し概ね10%未満）、複数の赤血球質量指標が同時に低下してはおらず、またこのような減少は各検査時期で一貫して認められなかった。加えて、貧血の個別別評価では、一時的に認められた例外を除き、貧血と判断された個体はなかった。このように、これらの群における赤血球に対する影響は、髄外造血亢進反応を引き起こすほどではないと同時に、完全に代償されていたことから、生物学的に有意ではないと考えられる。

その他にも雌雄のラットにおいて統計学的な有意差を示す血液学的検査項目がみられたが、毒性学的に意義はないと考えられた。また、個々の白血球型に関する有意な変動は、用量や時期との関連性が無く、またWBCに関連する変動も認められないため、毒性学的に意義があるとは考えられなかった。

血液生化学的検査； 血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ活性(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性(AST)、ソルビトールデヒドロゲナーゼ活性(SDH)、血中尿素態窒素(BUN)、総蛋白(TPROT)、アルブミン(ALBMN)、クレアチニン(CREAT)、トリグリセリド(TRIG)、ビリルビン(BILRN)、コレステロール(CHOL)、グルコース(GLUCO)、カルシウム(CALC)、ナトリウム(Na)、カリウム(Ka)、無機リン(PHOS)、塩素(Cl)、血清グロブリン(GLOBN)（総蛋白およびアルブミン濃度から算出）。

次頁の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

統計学的に有意な変動が散見されたが、いずれも検体投与との関連、または生物学的意義があるとは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

尿 検 査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿量 (VOL)、オスモル濃度 (OSMOI)、pH、ウロビリノーゲン (UROBL)、ヘモグロビンまたは潜血 (BLOOD)、グルコース、蛋白、ビリルビン、ケトン体 (アセト酢酸)、尿の外観 (色調および透明度)、沈渣。

統計学的に有意な変動が散見されたが、いずれも検体投与との関連、または生物学的意義があるとは考えられなかった。

眼科学的検査； 投与開始前、投与 12 カ月後および最終屠殺前に全生存動物を対象として検査した。

いずれの群においても、検体投与に関連した変化は認められなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

血液生化学的検査結果

検査項目	雄					雌					
	用量群 (ppm)	検査時期 (月)				用量群 (ppm)	検査時期 (月)				
		3	6	12	18		24	3	6	12	18
ALT	20				↓ 46	10					
	40				↓ 94	20					
	125				↓ 66	60					
	250					125		↓ 78			
AST	20				↓ 61	10					
	40				↓ 86	20					
	60				↓ 72	40					
	125				↓ 72	60					
	250				↓ 70	125					
SDH	20		↓ 83		↓ 66	10					
	40					20	↓ 66				
	60					40					
	125					60	↓ 81				
	250	↓ 56	↓ 77		↓ 64	125	↓ 52	↓ 60			
BILRN	40		↓ 81	↓ 81		20					
TRIG	20			↓ 64		10					
	40			↓ 66		20					
	60					40					
	125		↑ 58	↑ 66		60					
	250		↑ 48	↑ 48		125					
TPROT	20	↓ 94				10			↑ 108		
	40					20			↑ 106		
	60	↓ 90				40					
	125	↓ 94			↑ 110	60			↑ 106		
	250	↓ 94				125	↓ 86				
ALBMN	20	↓ 92				10					
	40					20			↑ 108		
	125	↓ 92				60			↑ 110		
	250	↓ 92				125	↓ 85				
GLUCO	20	↑ 110				10		↑ 115			
	40	↑ 118			↑ 130	20					
	60					40		↑ 116			
	125	↑ 112				60		↑ 122			
	250	↑ 123				125					
BUN	60					40		↑ 114			
	125					60		↑ 129			
	250					125		↑ 121			
CREAT	60					40			↑ 120		
	125					60	↑ 125	↑ 120	↑ 100		
	250					125			↑ 120	↑ 125	
CALC	20					10	↓ 96				
	40				↑ 103	20			↑ 106		
	60				↑ 104	40					
	125	↓ 95			↑ 105	60			↑ 106		
	250					125	↓ 94				
Na	20	↓ 99				10				↓ 98	
	40		↓ 99			20		↓ 99			
	60		↓ 99			40		↓ 98			
	125	↓ 99	↓ 99			60					
	250	↓ 98	↓ 98			125		↓ 98	↓ 99		
K	250					125	↑ 109	↑ 109			
Cl	20					10	↑ 103				
	125	↑ 103				60					
	250	↑ 103		↑ 103		125	↑ 104				

↑ ↓ : Dunnet の検定または Mann-Whitney の U 検定 (P<0.05)

表中の値は対照群に対する変動率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

臓器重量； 全動物を対象に以下の臓器重量を測定し、体重比および脳重比を算出した。

肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、精巣／卵巣および脳

統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

中間屠殺（投与 12 カ月後）											
用量群 (ppm)		雄					雌				
		20	40	60	125	250	10	20	40	60	125
臓器		95	101	96	95	90	96	98	89	94	↓69
脾臓	重量					↑128					
	体重比					↑142					↑168
	脳重比					↑129					
肝臓	体重比										↑122
	脳重比										↓79
腎臓	重量										↓84
	体重比										↑123
	脳重比										↓81
心臓	重量										↓87
	体重比										↑126
	脳重比										↓83
卵巣	体重比										↑128
脳	体重比							↑120			↑151

最終屠殺											
用量群 (ppm)		雄					雌				
		20	40	60	125	250	10	20	40	60	125
臓器		101	105	98	92	87	94	97	100	94	80
肝臓	重量					↓84					↓83
	脳重比					↓84				↓81	↓83
腎臓	重量	↓91			↓89	↓88					
	脳重比					↓86					
心臓	脳重比		↓90		↓87	↓88					
脾臓	重量										↑165
	体重比					↑120					↑199
	脳重比										↑160
精巣	体重比					↑125	—	—	—	—	—
脳	体重比					↑113					↑124

↑ ↓ : Dunnet の検定または Dunn の多重比較検定 (P<0.05)

表中の値は対照群に対する変動率 (%)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

中間屠殺においては、雌雄の最高用量群で脾臓重量が統計学的有意に増加した。雌雄とも体重値が減少したため、体重比はより顕著に増加した。これらの脾臓重量の変動は、病理組織学的検査において同群で認められた、検体投与に関連する二次的な脾臓の変化に対応するものであった。

最終屠殺時においても、中間屠殺の結果と同様に、雌雄の最高用量群で脾臓重量に統計学的に有意な増加が認められ、雌の60ppm群においても統計学的有意差はみられなかったものの、脾臓の体重比が増加した。同様に、これらの脾臓重量の変動は、病理組織学的検査において同群で認められた、検体投与に関連する二次的な脾臓の変化に対応するものであった。

その他の臓器重量にも変動が認められたが、これらは体重減少に基づく二次的な変化、あるいは偶発的な変化であると考えられる。これらの臓器については、関連する組織学的所見も認められなかったことから、これらの臓器が毒性学的標的臓器とは考えられなかった。

肉眼病理学的検査； 全動物を対象に剖検を行った。

中間屠殺、最終屠殺のいずれにおいても、検体投与に関連する剖検所見は認められなかった。認められた剖検所見は全て本系統の同週齢のラットにおいて通常認められるもの、あるいは偶発性のものであった。

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病理標本を作製し検鏡した。

肝臓、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、脾臓、心臓、大動脈、肺、気管、鼻、腎臓、膀胱、脾臓、胸腺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、骨髄(胸骨および大腿骨)、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳(大脳、中脳、小脳、延髄/橋)、脊髄(頸部、胸部、腰部)、坐骨神経、骨格筋、大腿骨(膝関節を含む)、胸骨、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮(頸部、体部、角部)、腺、乳腺(雌)、皮膚、眼球、ハーダー腺、外涙腺、肉眼的異常部位

非腫瘍性病変；

認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

雌の125ppm群で認められた肝臓におけるクッパー細胞内色素沈着、ならびに雌雄の60ppm以上の用量群で認められた脾臓におけるマクロファージ色素沈着は赤血球ターンオーバーの亢進を示唆するものであった。また、雄の125ppm以上の用量群で脾臓に、また、雌雄の最高用量群で骨髄に血球生成の増加を示唆する所見が認められた。造血亢進は赤血球ターンオーバー亢進に対する二次的反応と考えられる。また、雌雄の60ppm以上の用量群において認められた脾臓の鬱血も造血反応に伴う変化であると考えられる。

なお、脾臓における色素沈着は、血液学的影響がないと判断された用量におい

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

でも認められた。これは、脾臓は通常の赤血球の破壊に関しては重要な働きをしていないものの、何らかの影響を受けた赤血球の破壊については効率的に機能するため、検体の影響を受けた赤血球が脾臓により盛んに破壊されたことを示唆するものである。

従って、これら肝臓、脾臓および骨髄における変化は、検体投与による赤血球ターンオーバーに対する二次的な生理学的反応と考えられ、これらの臓器が一次標的臓器とは考えられない。

これらの所見は 90 日間反復経口投与毒性試験の結果と一致するものであった。

その他の所見は、偶発性のものであるいは検体投与に関連しないものであった。

中間屠殺を除く動物についても、肝臓、脾臓および骨髄に上記とほぼ同様の所見が認められた。これらは前述の通り検体投与に起因した赤血球ターンオーバー亢進に対する二次的な作用であり、これらの臓器が一次的な標的臓器であるとは考えられない。

雌の 125ppm 群において尿細管での色素沈着が増加したが、本所見は腎臓に対する毒性に伴うものではないため、それ自体は生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。また、同群での尿細管色素沈着の程度は軽微なものであった。上述の肝臓および脾臓における色素と同様、この所見は検体投与の二次的な反応の結果であり、腎臓に対する毒性を示唆するものではない。なお、本所見は雄では認められなかった。

骨髄萎縮、脾臓リンパ球減少および胸腺壊死はいずれも、雌の 125ppm で増加した。これらの所見の増加は、「死因不明」とされた 7 例で認められたことに起因する。これら 7 例は全て試験の最初の 1 年目に死亡した。その死因は検体投与が関係するものと考えられた。

骨髄萎縮については、1/7 例が中等度、6/7 例が重度と診断され、造血系細胞と脂肪細胞の双方が顕著に減衰していた。本所見は検体投与による影響と考えられた。本所見の毒性メカニズムは解明できなかったが、全身毒性に伴う栄養悪化が骨髄病変を惹起したことを示唆する所見が得られた。さらに、骨髄の多種細胞の壊死、他の臓器におけるリンパ球壊死、ならびに中間屠殺時において雌の最高用量群の体重が大きく減少したことなどは、いずれも非特異的な毒性作用であることを示唆している。

脾臓リンパ球減少は脾臓の白脾髄(リンパ系組織)の絶対的な減少であり、赤脾髄には異常所見(髄外造血性鬱血)は認められなかった。検体投与に関連する 4/7 例の死亡例で認められた胸腺壊死はリンパ球の急性壊死であった。(なお、最終屠殺時において、中間用量群では自然退縮が顕著であったことから、検査しなかった。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

これら以外の所見については、偶発性のものかあるいは検体投与に関連しないものであった。

腫瘍性病変；

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

検体はいずれの群においても、雌雄ともに催腫瘍性を示さなかった。認められた腫瘍性病変はいずれも通常認められるものであり、また、発生頻度が統計学的に有意な増加を示すものはなかった。

以上の結果から、本検体のラットを用いた24カ月間混餌投与による慢性毒性・発がん性併合試験における影響として、雄については125ppm以上の用量で体重および栄養学的項目（摂餌量および食餌効率）に、雌においては60ppm以上の用量で同じく体重および栄養学的項目、ならびに循環赤血球質量に影響が認められたことから、無毒性量は雄については60ppm（2.40mg/kg/日）、雌については40ppm（2.13mg/kg/日）であると判断される。また催腫瘍性はないものと判断される。

表1 [非腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄				雌							
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
中間屠殺	肝臓	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		クッパー細胞色素沈着		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	7*
	脾臓	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	
		鬱血		0	1	1	7*	10*	10*	0	0	0	2	6*	10*
		髓外造血亢進		1	1	2	3	8*	5*	4	2	3	3	4	3
		マクロファージ色素沈着		0	2	2	5*	5*	5*	2	4	3	6	6*	8*
	骨髄	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
		過形成		0	3	2	3	2	6*	0	0	1	0	1	3*

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄				雌							
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
死亡・切迫屠殺	肝臓	検査動物数		40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
		クッパー細胞色素沈着		3	3	2	2	3	7	2	4	2	8	9	17
	脾臓	検査動物数		40	36	42	45	40	32	41	43	40	34	39	37
		鬱血		1	1	2	6	2	6	1	0	0	2	1	0
		マクロファージ色素沈着		1	14	6	13	22	23	21	25	17	24	29	27
		リンパ球減少		2	1	0	0	4	2	0	0	1	2	0	7
	骨髄	検査動物数		40	36	42	45	39	32	41	43	40	35	39	37
		萎縮		0	1	0	3	3	0	0	2	0	1	2	9
	腎臓	検査動物数		40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
		尿細管色素沈着		0	0	0	0	0	0	2	3	3	3	4	5
	胸腺	検査動物数		33	26	32	34	30	28	32	36	33	30	31	30
		壊死		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	5

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄				雌							
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
中間屠殺を除く全動物	肝臓	検査動物数		62	62	62	62	62	62	62	62	61	62	62	63
		クッパー細胞色素沈着		4	4	2	3	3	11	2	4	2	11*	12*	23*
	脾臓	検査動物数		62	62	62	62	62	62	62	62	61	61	62	63
		鬱血		2	1	2	9	3	13*	1	0	0	2	1	0
		マクロファージ色素沈着		1	15*	8	15*	25*	27	27	30	26	39	50*	49*
		リンパ球減少		2	1	0	0	4	3	0	0	1	2	0	7*
	骨髄	検査動物数		62	62	62	62	61	62	62	62	61	62	62	62
		萎縮		0	1	0	3	3	0	0	2	0	2	2	9*
	腎臓	検査動物数		62	62	62	62	62	62	62	62	61	62	62	63
		尿細管色素沈着		3	7	0	0	3	2	4	3	3	5	8	10*
	胸腺	検査動物数		54	26	32	34	30	56	47	36	33	30	31	54
		壊死		0	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	5*

\* : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法 (P<0.05)

表2 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄							雌						
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125		
中間屠殺	肝臓		検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
			肝細胞腫瘍 動物総数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	下垂体		検査動物数	10	2	1	0	0	10	10	3	0	2	0	10	10	
			末端腺腫 (B)	1	2	1	0	0	2	3	1	0	1	0	0	0	
	副腎		検査動物数	10	1	0	0	1	10	10	0	0	0	1	10	10	
			皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脳		検査動物数	10	0	0	0	0	10	10	1	0	0	0	10	10	
			顆粒細胞 腫瘍 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	乳腺		検査動物数	-	-	-	-	-	-	10	2	0	1	0	10	10	
			腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	2	0	1	0	0	0	
			線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0	0	
			癌 (M)	-	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0	0	0	
	皮膚		検査動物数	10	0	1	0	0	10	10	0	1	2	0	10	10	
			角化棘 細胞腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	その他		検査動物数	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	
			乳腺線維 腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	
	腫瘍を有した 動物数		原発性	4	2	3	0	1	2	3	3	0	2	0	0	0	
			良性	4	2	3	0	1	2	3	2	0	2	0	0	0	
		悪性	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄						雌						
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125	
死亡・切迫屠殺	肝臓		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37	
			肝細胞腫瘍 動物総数	3	3	3	4	0	2	1	0	0	0	0	0	0
			肝細胞腺腫 (B)	0	1	2	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			肝細胞癌 (M)	3	2	1	3	0	2	0	0	0	0	0	0	0
			白血病 (X)	0	0	1	2	0	2	0	1	1	0	1	0	0
			肉腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	1	1	3	2	0	1	0	1	2	1	1	0	0
	食道		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37	
			組織球肉腫 (X)	0	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	胃		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37	
			線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
			白血病 (X)	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	1	0	
			組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
	十二指腸		検査動物数	39	34	42	45	38	31	40	41	39	34	38	36	
			白血病 (X)	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	
	空腸		検査動物数	33	29	36	36	30	25	37	35	34	30	31	31	
			白血病 (X)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
	回腸		検査動物数	36	31	37	38	35	29	38	38	37	32	36	36	
			白血病 (X)	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	
	盲腸		検査動物数	40	34	40	44	36	31	40	42	39	34	38	36	
			白血病 (X)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
			組織球肉腫 (X)	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	
	大腸		検査動物数	40	35	41	42	37	32	40	42	40	35	39	37	
			白血病 (X)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
			組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	直腸		検査動物数	40	34	41	43	40	32	41	43	40	35	39	37	
			組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
唾液腺		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37		
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
		白血病 (X)	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0		
		組織球肉腫 (X)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法



[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群(ppm)	所見	雄					雌							
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125	
死亡・切迫屠殺	膵臓		検査動物数	40	35	42	45	39	32	40	41	40	34	39	37	
			小葉腫瘍動物総数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			島細胞腺腫 (B)	2	3	7	3	1	1	0	1	3	2	3	0	0
			小葉-島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			島細胞癌 (M)	0	0	2	3	1	2	1	1	0	0	0	0	0
			白血病 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			腺癌 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
			肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			悪性リンパ腫 (X)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0
		心臓		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
			上皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			悪性神経線維腫 (M)	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0
			白血病 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肺		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
			腺癌 (X)	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
			癌 (X)	0	1	0	0	0	1	1	0	2	1	2	1	0
			血管肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
			白血病 (X)	0	0	1	2	0	2	0	0	1	0	1	0	0
			骨肉腫 (X)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	1	1	3	3	0	1	0	1	2	1	1	1	0
		胸腺腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		気管		検査動物数	40	36	42	44	40	32	41	43	40	35	39	37
			悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
			組織球肉腫 (X)	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎臓		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
			尿細管腫瘍動物総数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	管細胞腺腫 (B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脂肪腫 (B)		1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	腎間充織腫瘍 (M)		1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	白血病 (X)		0	0	1	2	0	2	0	1	0	0	1	0	0	
	肉腫 (X)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	組織球肉腫 (X)	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。(ラット)腫瘍性病変表

「腫瘍性病変」

検査時期	臓器	所見	用量群 (ppm)						雌					
			0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
死亡・ 切迫屠殺	膀胱	検査動物数	40	35	42	44	40	32	41	43	40	35	39	36
		白血病 (X)	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	脾臓	検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	34	39	37
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
		大顆粒性リンパ球白血病 (M)	0	0	1	2	0	2	0	1	1	0	1	0
		腺癌 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		肉腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0
	胸腺	検査動物数	33	26	32	34	30	28	32	36	33	30	31	30
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
		白血病 (X)	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	2	1	0	1	0	1	1	0	0	0
	下顎リンパ節	検査動物数	39	36	41	42	39	31	40	42	40	34	39	37
		癌 (X)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		白血病 (X)	0	0	1	2	0	2	0	1	1	0	1	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	36	36	41	42	35	31	37	40	38	34	37	34
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		白血病 (X)	0	0	1	2	0	2	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	0	1	1	0	0	1	0	1	1	1	0	0
	骨髄	検査動物数	40	36	42	45	39	32	41	43	40	35	39	37
白血病 (X)		0	0	1	1	0	2	0	1	1	0	1	0	
組織球肉腫 (X)		1	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	
下垂体	検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	34	39	37	
	末端腺腫 (B)	31	20	29	28	28	19	34	37	36	28	34	27	
	末端癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
	白血病 (X)	0	0	1	1	0	2	0	1	0	0	1	0	
	悪性髄膜腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群(ppm)	所見	雄				雌							
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
死亡・切迫屠殺	甲状腺		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
			C-細胞腺腫 (B)	2	3	0	1	4	2	1	1	2	1	1	2
			濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	0
			C-細胞癌 (M)	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
			白血病 (X)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	副甲状腺		検査動物数	37	33	41	43	38	31	38	42	37	32	35	33
			腺腫 (B)	1	0	1	1	3	1	0	1	1	0	0	0
			癌 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎		検査動物数	40	36	42	44	40	32	41	43	40	35	39	37
			皮質腺腫 (B)	2	1	1	0	0	1	0	0	1	0	3	1
			好クロム性細胞腫 (B)	7	4	7	9	7	2	2	1	2	3	2	2
			皮質癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			好クロム性細胞腫 (M)	2	1	2	3	0	2	0	0	0	0	0	0
			白血病 (X)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0
			肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
			髄膜腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			顆粒細胞腫瘍 (B)	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	0
			星状細胞腫 (M)	0	0	0	1	3	0	1	0	1	1	0	0
			髄膜腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
			癌 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
			悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	脊髄		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
			星状細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			混合性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
骨格筋		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37	
		線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	
		白血病 (X)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		組織球肉腫 (X)	0	0	2	2	0	1	0	0	0	2	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄					雌						
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
死亡・切迫屠殺	大腿骨・膝関節		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
			白血病 (X)	0	0	1	1	0	2	0	1	1	0	1	0
			組織球肉腫 (X)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸骨		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
			白血病 (X)	0	0	1	1	0	2	0	1	1	0	1	0
			組織球肉腫 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣		検査動物数	40	36	42	45	40	32	-	-	-	-	-	-
			間細胞腺腫 (R)	0	2	1	1	2	0	-	-	-	-	-	-
	精巣上体		検査動物数	40	36	42	45	40	32	-	-	-	-	-	-
			線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
			白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-
	前立腺		検査動物数	40	36	42	44	40	32	-	-	-	-	-	-
			白血病 (X)	0	0	1	1	0	1	-	-	-	-	-	-
			組織球肉腫 (X)	0	0	0	1	0	1	-	-	-	-	-	-
	精囊		検査動物数	40	36	42	44	40	32	-	-	-	-	-	-
			腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
			平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
			白血病 (X)	0	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-
			組織球肉腫 (X)	0	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	卵巣		検査動物数	-	-	-	-	-	-	41	43	39	35	38	37
			腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0
			性索/間質腫瘍 (B)	-	-	-	-	-	-	2	0	1	0	1	0
			白血病 (X)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
			肉腫 (X)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0	
子宮		検査動物数	-	-	-	-	-	-	41	43	40	35	39	37	
		子宮内膜間質部ポリープ (B)	-	-	-	-	-	-	2	0	3	0	2	2	
		扁平上皮細胞癌 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0	
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	
		子宮内膜間質部肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	2	0	2	0	1	0	
		組織球肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄						雌					
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
死亡・切迫屠殺	腺		検査動物数	-	-	-	-	-	-	41	43	39	35	37	37
			線維腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1
			ポリープ (B)	-	-	-	-	-	-	1	1	1	2	0	0
			白血病 (X)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0
	乳腺		検査動物数	-	-	-	-	-	-	41	43	39	35	39	36
			腫瘍動物総数	-	-	-	-	-	-	21	14	17	13	16	17
			癌動物総数	-	-	-	-	-	-	3	2	4	1	4	3
			腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	3	3	1	0	4	2
			線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	14	7	9	12	9	8
			線維腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	1	0	0
			癌 (M)	-	-	-	-	-	-	7	6	12	3	7	10
			癌肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0
			線維肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	1
			白血病 (X)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0
	皮膚		検査動物数	10	36	41	45	40	31	41	43	40	35	39	37
			基底細胞腺腫 (B)	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
			脂肪細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			角化棘細胞腫 (B)	2	0	1	3	1	1	0	0	0	0	1	0
			平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0
			腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			扁平上皮細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
			ジンバル腺癌 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
			線維肉腫 (M)	2	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
			血管外皮細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			血管肉腫 (M)	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
			平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
			組織球肉腫 (M)	2	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0
			肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			神経線維腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	白血病 (X)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄						雌					
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
死亡・切迫屠殺	眼		検査動物数	40	36	42	45	39	31	41	42	40	34	39	37
			白血病 (X)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハタゲ腺		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
			白血病 (X)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	涙腺		検査動物数	40	36	42	45	40	32	41	43	40	35	39	37
			癌 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			白血病 (X)	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0
	その他		検査動物数	4	3	7	7	5	4	1	3	6	2	3	4
			乳腺線維腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			縦隔/胸膜脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			腸間膜/腹膜脂肪腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			乳腺腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
			悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			線維肉腫 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			口腔歯牙腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
			骨肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (M)	1	1	3	2	0	0	0	1	1	2	1	1
			白血病 (X)	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
			子宮内膜間質部肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	0	1	1	2	0	0	0	1	1	0	1	1
	腫瘍を有した動物数		原発性	38	30	40	39	38	27	40	41	40	35	38	28
			良性	34	26	33	34	35	20	37	40	38	33	35	27
			悪性	15	9	17	20	11	13	13	10	19	9	13	13

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	所見	用量群 (ppm)						性別					
			0	20	40	60	125	250	雄			雌		
最終屠殺	肝臓	検査動物数	22	26	20	17	22	30	21	19	21	27	23	26
		肝細胞腫瘍動物総数	1	2	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		肝細胞腺腫 (B)	0	2	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0
		肝細胞癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		癌 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球肉腫 (X)	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	食道	検査動物数	22	0	0	0	0	30	21	0	0	0	0	26
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	胃	検査動物数	22	0	0	0	1	30	21	0	0	1	0	26
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		白血病 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	十二指腸	検査動物数	22	0	0	1	0	30	21	0	0	0	0	26
		癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		白血病 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	空腸	検査動物数	22	0	0	0	1	30	21	0	0	0	0	26
		癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	盲腸	検査動物数	22	1	0	0	0	30	21	0	0	0	0	26
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	大腸	検査動物数	22	0	0	0	0	30	21	0	0	0	0	26
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	直腸	検査動物数	22	0	0	0	0	30	21	0	0	0	0	26
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	唾液腺	検査動物数	22	0	0	0	0	30	21	0	0	0	0	26
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	検査動物数	22	3	2	3	1	30	21	0	2	1	0	26
		小葉腫瘍動物総数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		小葉細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
島細胞腺腫 (B)		5	3	1	1	1	6	4	0	1	1	0	1	
島細胞癌 (M)		1	0	0	2	0	1	1	0	1	0	0	0	
組織球肉腫 (X)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
心臓	検査動物数	22	0	0	0	0	30	21	0	0	0	0	26	
	中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性神経線維腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	所見	用量群 (ppm)						性別						
			雄		雌				雄		雌				
			0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125	
最終屠殺	肺	検査動物数	22	26	20	17	22	30	21	19	21	27	23	26	
		細気管支肺胞腫瘍 動物総数	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1
		乳頭腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1
		癌 (X)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2	1	1
		組織球肉腫 (X)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	22	26	20	17	22	30	21	19	21	27	23	26	
		尿細管腫瘍動物総 数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		管細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		脂肪腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腎間充織 腫瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	22	1	0	0	0	30	21	0	0	0	1	26	
		移行上皮性 乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脾臓	検査動物数	22	26	20	17	22	30	21	19	21	27	23	26	
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
		癌 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	胸腺	検査動物数	21	0	0	0	0	28	15	0	0	0	0	24	
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	下顎 リンパ節	検査動物数	22	2	0	1	0	30	21	0	0	1	1	26	
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	22	0	0	0	1	30	21	0	0	1	0	26	
		リンパ管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
悪性リンパ腫 (X)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0		
骨髄	検査動物数	22	26	20	17	22	30	21	19	21	27	23	25		
	組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
下垂体	検査動物数	22	10	8	6	7	30	20	16	18	18	16	26		
	末端腺腫 (B)	17	10	8	6	7	19	15	16	18	17	15	20		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法



[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄						雌					
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
最終屠殺	甲状腺		検査動物数	22	3	2	2	3	30	21	0	0	2	0	26
			C-細胞腺腫 (B)	2	0	1	0	1	4	1	0	0	1	0	2
			濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
			C-細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
			濾胞細胞癌 (M)	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副甲状腺		検査動物数	20	1	0	0	0	30	19	0	0	0	0	26
			腺腫 (B)	3	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
	副腎		検査動物数	22	4	2	2	2	30	21	5	1	5	1	26
			皮質腺腫 (B)	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
			好クロム性細胞腫 (B)	8	0	2	1	2	7	0	2	0	0	0	4
			皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
			好クロム性細胞腫 (M)	0	2	0	0	1	4	0	0	0	1	0	0
	脳		検査動物数	22	4	1	4	6	30	21	15	10	9	9	26
			顆粒細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			星状細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脊髄		検査動物数	22	0	0	0	0	30	21	0	0	0	0	26
			星状細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	骨格筋		検査動物数	22	0	0	0	0	30	21	0	0	0	0	26
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣		検査動物数	22	6	3	6	10	30	-	-	-	-	-	-
			間細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	3	2	-	-	-	-	-	-
			中皮腫 (M)	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	精巣上体		検査動物数	22	0	2	1	2	30	-	-	-	-	-	-
		中皮腫 (X)	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	
前立腺		検査動物数	22	1	0	1	1	30	-	-	-	-	-	-	
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	
精囊		検査動物数	22	1	0	0	1	30	-	-	-	-	-	-	
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	所見	用量群 (ppm)						性別					
			雄		雌		0	10	20	40	60	125		
最終屠殺	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	-	-	21	3	2	1	0	26
		性索/間質腫瘍 (B)	-	-	-	-	-	-	2	0	1	0	0	2
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	-	-	21	2	4	3	2	26
		子宮内膜間質部ポリープ (B)	-	-	-	-	-	-	1	1	0	0	0	2
		扁平上皮細胞癌 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	膈	検査動物数	-	-	-	-	-	-	21	1	1	2	0	26
		ポリープ (B)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0
		顆粒細胞腫瘍 (M)	-	-	-	-	-	-	2	1	1	0	0	1
	乳腺	検査動物数	-	-	-	-	-	-	21	8	10	15	7	26
		腫瘍動物総数	-	-	-	-	-	-	12	8	10	15	6	11
		痛動物総数	-	-	-	-	-	-	0	1	0	1	1	2
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	2	0	0	0	1
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	9	6	8	13	4	7
		線維腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0
		管内乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0
	皮膚	検査動物数	22	4	5	1	3	30	21	5	3	3	1	26
		基底細胞腺腫 (B)	1	2	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0
		脂肪細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	2	1	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
線維肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
組織球肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。  
(ラット腫瘍性病変表)

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	所見	用量群 (ppm)						性別					
			雄			雌			0	10	20	40	60	125
最終屠殺	眼	検査動物数	22	3	0	0	0	30	21	1	0	0	1	26
		マシ欠乏性メラノーマ (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	ハタゲ腺	検査動物数	22	0	0	0	0	30	21	0	0	0	0	26
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	その他	検査動物数	2	4	1	2	1	1	0	1	1	4	1	2
		縦隔/胸膜脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腸間膜/腹膜脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	腫瘍を有した動物数	原発性	20	16	11	9	14	25	19	16	18	21	17	25
		良性	19	15	11	7	12	23	18	16	18	20	16	24
		悪性	6	7	3	4	3	7	7	7	2	9	6	13

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群(ppm)	所見	雄					雌							
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125	
全動物	肝臓		検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72	71	72	72	73	
			肝細胞腫瘍 動物総数	4	5	6	4	1	2	1	0	0	1	0	0	
			肝細胞腺腫 (B)	0	3	5	1	1	0	1	0	0	1	0	0	
			胆管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
			血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
			肝細胞癌 (M)	4	2	1	3	0	2	0	0	0	0	0	0	
			胆管癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			癌 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
			白血病 (X)	0	0	1	2	0	2	0	1	1	0	1	0	
			肉腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	
		組織球肉腫 (X)	2	1	5	2	0	1	0	1	2	1	2	0		
		食道		検査動物数	72	36	46	45	40	72	72	43	40	35	39	73
			組織球肉腫 (X)	1	0	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	
		胃		検査動物数	72	36	42	45	41	72	72	43	40	36	39	73
			線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
			白血病 (X)	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	1	1	
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
		十二指腸		検査動物数	71	34	42	46	38	71	71	41	39	34	38	72
			癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
			白血病 (X)	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	1	
		空腸		検査動物数	65	29	36	36	31	65	68	35	34	30	31	66
			癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
			平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
			白血病 (X)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
		回腸		検査動物数	68	31	37	38	35	69	69	38	37	32	36	72
			白血病 (X)	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1	0	
		盲腸		検査動物数	72	35	40	44	36	71	71	42	39	34	38	72
			白血病 (X)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	
		大腸		検査動物数	72	35	41	42	37	72	71	42	40	35	39	73
			白血病 (X)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	直腸		検査動物数	72	34	41	43	40	72	72	43	40	34	38	72	
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
	唾液腺		検査動物数	72	36	42	45	40	72	72	43	40	35	39	73	
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
		白血病 (X)	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0		
		組織球肉腫 (X)	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄				雌								
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125	
全動物	脾臓		検査動物数	72	38	44	49	40	72	71	41	42	35	39	73	
			小葉腫瘍動物総数	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
			小葉細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			島細胞腺腫 (B)	7	6	8	4	2	7	4	1	4	3	3	1	1
			小葉-島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			島細胞癌 (M)	1	0	2	5	1	3	2	1	1	0	0	0	0
			白血病 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			腺癌 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
			肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
			悪性リンパ腫 (X)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0
		心臓		検査動物数	72	36	42	45	40	72	72	43	40	35	39	73
			中皮腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0
			悪性神経線維腫 (M)	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			白血病 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肺		検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72	71	72	72	73
			細気管支肺胞腫瘍動物総数	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1
			乳頭腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	1	1
			腺癌 (X)	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
			癌 (X)	0	1	0	1	0	2	1	0	2	3	3	2	2
			血管肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
			白血病 (X)	0	0	1	2	0	2	0	0	1	0	1	0	0
			骨肉腫 (X)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	2	1	4	3	0	1	0	1	2	1	1	1	0
		胸腺腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		気管		検査動物数	72	36	42	44	40	72	72	43	40	35	39	73
			悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
			組織球肉腫 (X)	0	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄						雌						
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125	
全動物	腎臓		検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72	71	72	72	73	
			尿細管腫瘍 動物総数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
			管細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
			脂肪腫 (B)	2	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
			血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			腎間充織 腫瘍 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
			白血病 (X)	0	0	1	2	0	2	0	1	0	0	0	1	0
			肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
			組織球肉腫 (X)	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
			膀胱	検査動物数	72	36	42	44	40	72	72	43	40	35	40	72
		移行上皮性 乳頭腫 (B)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		移行上皮癌 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		白血病 (X)		1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		悪性リンパ腫 (X)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
		組織球肉腫 (X)		1	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
		脾臓	検査動物数	72	72	72	72	72	72	72	72	71	71	71	73	
			血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	2	
			大顆粒性リンパ球白血病 (M)	0	0	1	2	0	2	0	1	1	0	1	0	
			腺癌 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
			癌 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
			肉腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
			組織球肉腫 (X)	1	1	2	0	0	1	0	1	1	0	1	0	
		胸腺	検査動物数	62	26	32	34	30	65	56	36	33	30	31	62	
			悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
			悪性胸腺腫 (M)	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
			白血病 (X)	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
			組織球肉腫 (X)	1	0	2	1	0	1	0	1	1	0	0	0	
		下顎 リンパ節	検査動物数	71	38	41	43	39	71	71	42	40	35	40	73	
	癌 (X)		0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
	白血病 (X)		0	0	1	2	0	2	0	1	1	0	1	0		
	悪性リンパ腫 (X)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
	肉腫 (X)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
	組織球肉腫 (X)		1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	0	1		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群(ppm)	雄					雌						
			0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
全動物	腸間膜リンパ節	検査動物数	68	36	41	42	36	71	68	40	38	35	37	70
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		リンパ管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		白血病 (X)	0	0	1	2	0	2	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
	骨髄	検査動物数	72	72	72	72	71	72	72	72	71	72	72	72
		白血病 (X)	0	0	1	1	0	2	0	1	1	0	1	0
		組織球肉腫 (X)	2	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	検査動物数	72	48	51	51	47	72	71	62	58	54	55	73
		末端腺腫 (B)	49	32	38	34	35	40	52	54	54	46	49	47
		末端癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		白血病 (X)	0	0	1	1	0	2	0	1	0	0	1	0
		悪性髄膜腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	検査動物数	72	39	44	47	43	72	72	43	40	37	39	73
		C-細胞腺腫 (B)	4	3	1	1	5	6	2	1	2	2	1	4
		濾胞細胞腺腫 (B)	1	0	1	3	3	0	1	1	1	0	0	0
		C-細胞癌 (M)	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0
		濾胞細胞癌 (M)	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	副甲状腺	検査動物数	67	34	41	43	38	71	67	42	37	32	35	69
		腺腫 (B)	4	0	1	1	3	2	2	1	1	0	0	0
		癌 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血病 (X)		0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
副腎	検査動物数	72	41	44	46	43	72	72	48	41	40	41	73	
	皮質腺腫 (B)	4	1	1	0	1	2	0	1	1	0	3	1	
	好クロム性細胞腫 (B)	15	4	9	10	9	9	2	3	2	3	2	6	
	皮質癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	
	好クロム性細胞腫 (M)	2	3	2	3	1	6	0	0	0	1	0	0	
	白血病 (X)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	0	
	肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	組織球肉腫 (X)	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	所見	用量群 (ppm)						性別					
			0	20	40	60	125	250	雄			雌		
			0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
全動物	脳	検査動物数	72	40	43	49	46	72	72	59	50	44	48	73
		髄膜腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		顆粒細胞腫瘍 (B)	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0
		星状細胞腫 (M)	1	0	0	1	3	0	1	0	1	1	0	0
		髄膜腫 (M)	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		癌 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		白血病 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	脊髄	検査動物数	72	36	42	44	40	72	72	43	40	35	39	73
		星状細胞腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		混合性神経膠腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨格筋	検査動物数	72	36	42	45	40	72	72	43	40	35	39	73
		線維腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		白血病 (X)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	1	0	2	2	0	1	0	0	0	2	0	0
	大腿骨・膝関節	検査動物数	72	45	42	45	40	72	72	43	40	35	39	73
		白血病 (X)	0	0	1	1	0	2	0	1	1	0	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	胸骨	検査動物数	72	45	42	45	40	72	72	43	40	35	39	73
		白血病 (X)	0	0	1	1	0	2	0	1	1	0	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	72	43	47	51	50	72	-	-	-	-	-	-
		間細胞腺腫 (B)	0	2	1	1	5	2	-	-	-	-	-	-
		中皮腫 (M)	1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	精巣上体	検査動物数	72	36	44	46	42	72	-	-	-	-	-	-
		線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
白血病 (X)		0	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-	-	
中皮腫 (X)		1	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-	
前立腺	検査動物数	72	37	42	45	41	72	-	-	-	-	-	-	
	白血病 (X)	0	0	1	1	0	1	-	-	-	-	-	-	
	組織球肉腫 (X)	1	0	0	1	0	1	-	-	-	-	-	-	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社(ラット腫瘍性病変表)にある。

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄						雌					
				0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
全動物	精囊	検査動物数		72	37	42	44	41	72	-	-	-	-	-	-
		腺腫 (R)		0	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	-
		平滑筋腫 (B)		0	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
		白血病 (X)		0	0	1	0	0	1	-	-	-	-	-	-
		組織球肉腫 (X)		1	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-
	卵巢	検査動物数		-	-	-	-	-	-	72	46	42	36	38	73
		腺腫 (B)		-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0
		性索/間質腫瘍 (B)		-	-	-	-	-	-	4	0	2	0	1	2
		白血病 (X)		-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
		肉腫 (X)		-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (X)		-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0
	子宮	検査動物数		-	-	-	-	-	-	72	46	42	36	38	73
		子宮内膜間質部ポリープ (B)		-	-	-	-	-	-	3	1	3	0	2	4
		扁平上皮細胞癌 (M)		-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	1
		平滑筋肉腫 (M)		-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0
		子宮内膜間質部肉腫 (M)		-	-	-	-	-	-	3	0	2	0	1	0
		組織球肉腫 (M)		-	-	-	-	-	-	0	0	1	1	0	0
		検査動物数		-	-	-	-	-	-	72	44	40	37	37	73
	膣	線維腫 (B)		-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0	1
		ポリープ (B)		-	-	-	-	-	-	1	1	1	3	0	0
		平滑筋肉腫 (M)		-	-	-	-	-	-	0	0	0	1	0	0
顆粒細胞腫瘍 (M)			-	-	-	-	-	-	2	1	1	0	0	1	
白血病 (X)			-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	所見	用量群 (ppm)						性別					
			雄		雌				雄		雌			
			0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125
全動物	乳腺	検査動物数	-	-	-	-	-	-	72	53	49	51	46	72
		腫瘍動物総数	-	-	-	-	-	-	34	24	27	29	22	28
		癌動物総数	-	-	-	-	-	-	3	3	4	2	5	5
		腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	4	6	1	0	4	3
		線維腺腫 (B)	-	-	-	-	-	-	23	14	17	26	13	15
		線維腫 (B)	-	-	-	-	-	-	1	0	1	1	0	0
		管内乳頭腫 (B)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0
		癌 (M)	-	-	-	-	-	-	11	12	13	7	10	16
		筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	1
		白血病 (X)	-	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0	0
組織球肉腫 (X)	-	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1	0		
全動物	皮膚	検査動物数	72	40	47	46	43	71	72	48	44	40	40	73
		基底細胞腺腫 (B)	2	2	1	0	2	0	1	0	0	1	0	0
		脂肪細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	1	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	5	1	2	4	1	3	0	0	0	1	1	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮細胞乳頭腫 (B)	0	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮細胞癌 (M)	0	2	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1
		シソバ腺癌 (M)	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	2	2	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0
		血管外皮細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		組織球肉腫 (M)	3	0	2	2	0	1	1	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		神経線維腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血病 (X)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	所見	用量群 (ppm)						性別						
			雄		雌		雄		雌		雄		雌		
			0	20	40	60	125	250	0	10	20	40	60	125	
全動物	眼	検査動物数	72	40	42	45	39	71	72	44	40	35	40	73	
		アイン欠乏性メラノーマ (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		白血病 (X)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハーパー腺	検査動物数	72	36	42	45	40	72	0	0	0	0	0	0	
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	
		組織球肉腫 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	涙腺	検査動物数	72	36	42	45	40	72	72	43	40	35	39	73	
		癌 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		白血病 (X)	0	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0	
		組織球肉腫 (X)	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
	その他	検査動物数	7	7	8	9	6	5	1	4	7	6	4	6	
		乳腺線維腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		縦隔/胸膜脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
		腸間膜/腹膜脂肪腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
腺癌 (M)		0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0		
乳腺腺癌 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
血管肉腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0		
悪性リンパ腫 (M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0		
線維肉腫 (M)		0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
口腔歯牙腫 (M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1		
骨肉腫 (M)		1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
組織球肉腫 (M)		1	1	4	2	0	0	0	1	1	2	2	2		
白血病 (X)		0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0		
子宮内膜間質部肉腫 (X)		0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0		
組織球肉腫 (X)		0	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0		
腫瘍を有した動物数	原発性	62	48	54	48	53	54	62	60	58	58	55	53		
	良性	57	43	47	41	48	45	58	58	56	55	51	51		
	悪性	21	16	20	24	14	20	21	18	21	18	19	26		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

②マウスを用いた 18 カ月間混餌投与発がん性試験

(資料 毒 15)

試験機関：米国デュボン社ハスケル研究所  
報告書作成年： 1997 年 [GLP 対応]

検体純度： % (ラセミ体、S 体/R 体=50/50)

供試動物： Cr1:CD-1(ICR)系マウス、1 群雌雄各 70 匹  
開始時体重； 雄 29.6g、雌 22.4g (試験開始時約 51 日齢)

投与期間： 18 カ月 (1995 年 2 月 1 日～1996 年 8 月 14 日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解し、0、20、100 および 200ppm の濃度で飼料に混入し、18 カ月間にわたって随時摂食させた。なお、最高用量群については死亡数が多かったため、試験 126～287 日は 150ppm、試験 287 日～終了時は 125ppm とした。(従って、本抄録中では 200、150 または 125ppm 群を適宜 125ppm または最高用量群と記載する。)  
検体を混入した飼料は 1 週間毎に調製し、用時まで冷蔵保存した。

投与量設定根拠；

試験項目および結果：

一般状態および死亡率； 一般状態および生死を毎日観察した。

一般状態の変化のうち、統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

一般症状	雄				雌			
	0	20	100	125	0	20	100	125
歩行・行動異常	0	0	1	55*	2	0	16*	59*
蒼白	4	3	9	13*	9	5	5	14
被毛の汚れ	4	4	13*	11	1	2	2	2
斜頸	0	1	4*	46*	1	1	12*	41*
衰弱	1	2	10*	7*	4	0	3	6
うずくまり	6	5	2	3	4	3	9	13*
過敏	1	0	3	4	1	2	3	20*

表中の値は所見の認められた動物数

\* : Cochran-Armitage の傾向検定 (P<0.05)

生存率を下表に示す。

用量群 (ppm)		0	20	100	125	150	200
0～126 日 生存率 (%)	雄	100	100	99	-	-	78*
	雌	99	99	93	-	-	76*
126～287 日 生存率 (%)	雄	97	97	88*	-	69*	-
	雌	99	97	97	-	85*	-
287～546 日 生存率 (%)	雄	72	82	78	58	-	-
	雌	75	76	89	91	-	-
0～455 日 生存率 (%)	雄	89	93	78	35	-	-
	雌	91	88	85	62	-	-
0～546 日 生存率 (%)	雄	70	80	68	31*	-	-
	雌	72	73	79	59	-	-

\* : Cochran-Armitage の傾向検定 (P<0.05)

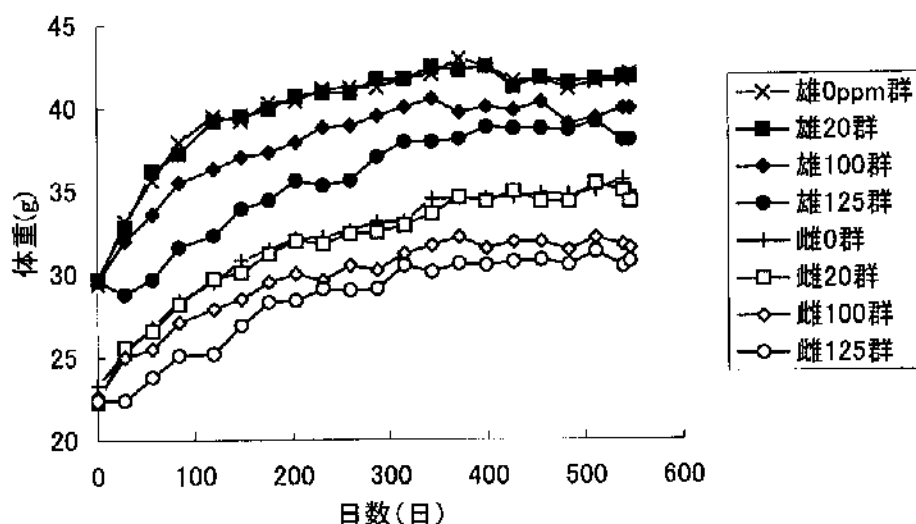
注 : 0～126 日、126～287 日および 287～546 日の生存率はそれぞれの期間内での生存率。

雌雄の最高用量群においては、200 および 150ppm の投与の終了時に生存率が有意に減少した。また、試験期間を通じて評価した場合、雄については最高用量群において生存率に有意な減少が認められ、雌についても統計学的に有意差は認められないものの、検体投与に関連した生存率の減少が認められた。高用量群の雄と同様に、高用量群の雌の生存率は、200 および 150ppm の投与の終了時に有意に減少した。雌雄の 20 または 100ppm 群では、最終生存率に統計学的に有意な変化は認められなかったが、検体投与に関連した死亡が 100ppm 群の雌に生じた。

(申請者注 : 15 カ月時において雄 125ppm 群の生存率が 50%以下となったが、18 カ月時においては 25%以上であり、100ppm 群においても全身性の症状が認められていることから、本試験により発癌性の検討は可能であると判断される。)

体重変化 : 全てのマウスについて、試験91日(試験開始から13週)までは毎週1回、試験119日までは隔週1回、体重を測定した。高用量群のマウスにおける高死亡率のため、試験126日から161日まで毎週、体重を測定し、試験539日まで隔週で測定した(最終測定時は546日)。

体重の変化を次図に示す。



雌雄の最高用量群において試験終了時の体重が、対照群に対し雄では10%、雌では12%減少し、それぞれ統計学的有意差が認められた。また、最高用量群では雌雄とも200および150ppm投与期間中、体重が有意に変化し、対照群に対し雄200ppmで20%、雄150ppmで10%、雌200ppmで16%、雌150ppmで12%減少した。100ppm群に関しては、雄の体重は対照群に対し5%の減少で有意差は認められなかったが、雌については対照群に対し10%体重が減少し、有意差が認められた。体重増加量についても最高用量群および100ppm群において有意な変化が認められ、対照群に対し、雄ではそれぞれ29%および21%、雌ではそれぞれ32%および28%減少した。これらの変化は検体投与に関連した変化であると考えられた。

摂餌量および食餌効率； 全動物の摂餌量を体重測定時に測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量に関しては、試験の全期間を通じて評価した場合、雌雄のいずれの用量群においても、検体投与に関連した、あるいは統計学的に有意な変化は認められなかった。しかし、雌雄の最高用量群に関して、200ppm投与期間中に、摂餌量が対照群に対し、それぞれ約11%および20%減少した。200ppm投与期間における摂餌量の減少は検体投与に関連すると考えられた。

食餌効率に関しては、試験の全期間を通じて評価した場合、雌雄の100ppmおよび最高用量群において、検体投与に関連し、統計学的に有意な減少が認められた（対照群に対し約25%の減少）。但し、雌雄とも最高用量群に関しては200ppm投与期間中、食餌効率は有意に減少したが、150または125ppm投与期間中には有意な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デュポン株式会社にある。

雌雄の20ppm群においては、摂餌量または食餌効率に、統計学的に有意な変動が散見されたが、これらの変化は散発的であり、試験の全期間を通じて評価した場合、統計学的に有意な変化は認められなかったことから、検体投与に関連した変化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通りであった。

用量群 (ppm)		20	100	125
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.63	13.8	22.1
	雌	3.99	20.3	30.8

血液学的検査； 投与 3, 6, 12 および 18 カ月週時に、眼窩静脈叢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)、白血球数(WBC)、血小板数(PLAT)、網赤血球数(Retic、最終検査のみ)、ヘモグロビン濃度(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、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)、白血球百分比(好中球(Neut)、好中球桿状核(Band)、リンパ球(Lymph)、非定型リンパ球(Alym)、単球(Mono)、好酸球(Eosin)、好塩基球(Baso))

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	用量群 (ppm)	雄				雌			
		検査時期 (月)				検査時期 (月)			
		3	6	12	18	3	6	12	18
Hb	100		↑ 109						
	125		↑ 109						
MCH	20			↓ 94					
	100			↓ 94					
	125	↑ 106							
MCHC	125	↑ 106							
Plat	20	↓ 68							
	100	↓ 72	↓ 75	↓ 71					
	125	↓ 73	↓ 79		↓ 69			↓ 74	
WBC	20				↓ 69				
	100		↓ 22		↓ 70		↓ 59		
	125		↓ 29						
Neut	20				↓ 38				
	100				↓ 38		↓ 28		
	125				↓ 69	↑ 167			
Lymph	125			↓ 51					
Mono	20				↓ 30				
	100		↓ 19		↓ 49				
	125			↓ 43	↓ 36				
Eosin	20				↓ 32				
	100	↓ 27							

↑ ↓ : DunnetまたはMann-WhitneyのU検定 (P<0.05)

表中の値は対照群に対する変動率 (%)

6カ月時の検査において、雄の100ppmおよび最高用量群においてヘモグロビン濃度が有意に増加したが用量相関性がないことから、検体投与に関連した、あるいは重要な変化とは考えられなかった。また、赤血球数あるいはヘマトクリット値の変化も伴っていなかった。

雄に関して、3カ月時および12カ月時の検査において、赤血球関連項目の平均値 (MCHおよび/またはMCHC) が有意な変動を示したが、末梢赤血球量の検査項目 (RBC、Hb、Ht) に関連する変化を伴っていないことから、重要な変化とは考えられなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

各検査時期において、血小板数の有意な減少が観察されたが、平均値に用量相関性がなく、変動も小さいことから、検体投与に関連した、あるいは生物学的に意義のある変化とは考えられなかった。

白血球項目に関しては、有意な変化が散見されたが、用量相関性を示していないことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。また、リンパ球数に関しても減少あるいは増加が認められたが、変化の程度は軽度であり、生物学的にも意義のある変化とは考えられなかった。

眼科学的検査； 投与開始前および投与85日目に全生存動物を対象として検査した。  
検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量； 全動物を対象に以下の臓器重量を測定し、体重比および脳重比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣および脳

最終屠殺							
用量群 (ppm)	臓器	雄			雌		
		20	100	125	20	100	125
	体重	100	↓93	92	97	↓87	↓87
肝臓	重量			↓91			↓85
	脳重比						↓87
腎臓	重量						↓92
	体重比						↑114
心臓	重量					↑105	↓88
	体重比						↓90
精巣	重量	↑112					
	体重比	↑114		↑118			
	脳重比			↑111			
脳	体重比		↑111	↑109		↑112	↑113

↑↓：Dunnet の検定または Dunn の多重比較検定 (P<0.05)

表中の値は対照群に対する変動率(%)

雄の20ppm群における精巣重量の変化を除き、全ての統計学的に有意な臓器重量の変化は、最終体重の減少に関連していた。また、上述の精巣重量の変化は組織学的変化を伴っていなかったことから、検体投与に関連した変化であるとは考えられなかった。

肉眼病理学的検査； 全動物を対象に剖検を行った。

雄の最高用量群において、胸水の発現頻度が増加し（最高用量群で6匹、その他の群では0または1匹）、壊死、出血および炎症からなる心臓病変を有したマウスが認められた。

雄の20ppm群においても胸腔内での出血が1匹にのみ観察され、組織学的には肺に軽度の出血があったが、その原因は明らかでなく、検体投与に関連した組織所見を伴っていないこと、ならびに20ppm群でただ1匹の変化であることから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。その他の肉眼所見は、本系統および月齢のマウスに通常みられる自然発生性の病変であると考えられた。

病理組織学的検査； 全動物から採取した下記の組織について病理標本を作製し、病理組織学的検査を行った。

肝臓、胆嚢、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、唾液腺、心臓、大動脈、肺、気管、鼻、腎臓、膀胱、脾臓、胸腺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、骨髄（胸骨および大腿骨）、下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、脳（大脳、中脳、脊髄／橋）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、骨格筋、大腿骨（膝関節を含む）、胸骨、精巣、精巣上体、前立腺、精巣、子宮（頸部、体部、角部）、膈、乳腺（雌）、皮膚、眼球、ハーダー腺、外涙腺、肉眼的異常部位

非腫瘍性病変； 認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

検体投与に関連した神経細胞の変性・壊死が、雌雄の最高用量群においてそれぞれ2匹に、雌の100ppm群において1匹に観察された。これらの所見の一次的な障害部位は梨状葉の皮質および海馬であった。さらに遺残性空胞（residual vacuolation: 神経細胞が巣状壊死し、その部分が神経膠組織で置換されず腔所として遺残したもの）が雌の最高用量群の2匹に認められ、これらの病変は梨状葉皮質に局在していた。これらの脳病変は海馬および梨状葉皮質に分布していたことから、てんかん発作の二次的変化として生じたことが示唆された。一般状態の観察において痙攣の発生頻度に増加は認められず、組織学的な脳病変との相関も明らかでなかったが、一般状態の観察は1日1回しか行っていなかったことから、短い間欠的な痙攣（てんかん発作）が観察されなかった可能性が考えられる。検体投与に関連した脳病変の機序は不明である。これらの病変は一次的な検体投与の影響よりも、てんかん発作の二次的影響に起因していると考えられた。

雄の高用量群において、検体投与に関連した心臓病変（心筋壊死、出血または炎症）が13匹に観察された。（但し、そのうち1匹については程度が軽微であ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

り、心臓病変を有した対照群の2匹と同じく尿路系の炎症／閉塞／結石のため切迫屠殺されており、検体投与に関連していないと考えられた。) 100ppm群および対照群においても軽度ではあるが同様の所見が3匹に認められたが、程度および発生頻度から判断して検体投与に関連した変化であるとは考えられなかった。雌マウスの心臓には、検体投与に関連した病変はなかった。

これらの心臓病変に関しては、交感神経の過剰反応により心筋からカテコールアミンが放出された結果、同様の所見が生ずることが報告されている。従って、この群で観察された心筋病変は、検体による一次的な心臓に対する影響よりも、交感神経の過剰反応に起因している可能性がある。なお、本試験で認められた心筋病変が雄に好発した要因は不明である。

その他の検体投与に関連した変化として、雌雄の最高用量群において脾臓のリンパ球減少が認められたが、この所見は、死亡または切迫屠殺された個体においてストレスに対する非特異的な変化であると考えられる。

腫瘍性病変； 認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

検体はいずれの群においても、雌雄ともに催腫瘍性を示さなかった。認められた腫瘍性病変はいずれも通常認められるものであり、また、発生頻度が統計学的に有意な増加を示すものはなかった。

以上の結果から、本検体のマウスにおける18カ月間混餌投与による発癌性試験における影響として、雄については100ppm以上の用量で体重、体重増加量および食餌効率の低下が認められたこと、雌については100ppm以上の用量で、上記に加え一般状態の変化、死亡率増加および脳の組織変化が認められたことから、無毒性量は雌雄とも20ppm (雄：2.63mg/kg/日、雌：3.99mg/kg/日) であると判断される。また、催腫瘍性は認められなかった。

表1 「非腫瘍性病変」

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
死亡・切迫屠殺	脳	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		神経細胞変性・壊死	0	0	0	2	0	0	1	2
		遺残性空胞化	0	0	0	0	0	0	0	0
	心臓	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		心筋壊死	3	0	3	13	1	0	0	0
		出血	2	0	1	12	0	0	0	0
		炎症(急性-慢性)	3	1	2	13	0	1	0	0
	脾臓	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		リンパ球減少	12	1	10	23	8	6	5	18

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
最終屠殺	脳	検査動物数	45	0	46	18	49	0	54	40
		神経細胞変性・壊死	0	0	0	0	0	0	0	0
		遺残性空胞化	0	0	0	0	0	0	0	2
	心臓	検査動物数	45	0	46	18	49	0	54	40
		心筋壊死	0	0	0	0	0	0	0	0
		出血	0	0	0	0	0	0	0	0
		炎症(急性-慢性)	0	0	2	0	0	0	0	0
	脾臓	検査動物数	45	4	46	18	49	6	54	40
		リンパ球減少	0	0	2	0	1	0	0	1

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
全動物	脳	検査動物数	70	14	69	70	70	21	70	70
		神経細胞変性・壊死	0	0	0	2	0	0	1	2
		遺残性空胞化	0	0	0	0	0	0	0	2
	心臓	検査動物数	70	14	69	70	70	21	70	70
		心筋壊死	3	0	3	13*	1	0	0	0
		出血	2	0	1	12*	0	0	0	0
		炎症(急性-慢性)	3	1	4	13*	0	1	0	0
	脾臓	検査動物数	70	18	69	70	70	27	70	70
		リンパ球減少	12	1	12	23*	9	6	5	19

\* : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法 (P<0.05)

表2 [腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
死亡・ 切迫屠殺	肝臓	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		肝細胞腫瘍	2	2	0	0	0	0	0	0
		動物総数								
		肝細胞腺腫 (B)	2	2	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	1	0	0	1	0	0
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	2	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	1	0	0	2	2	1	0
	その他肉腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	胆嚢	検査動物数	25	14	23	49	21	21	16	30
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
	胃	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	1	0	0
	十二指腸	検査動物数	23	13	22	49	20	20	16	26
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
	盲腸	検査動物数	24	14	23	51	21	19	16	29
		白血病 (X)	0	0	1	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
	直腸	検査動物数	23	14	23	49	21	20	15	30
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	0	0	1	0
	唾液腺	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	3	2	1	0
	脾臓	検査動物数	25	14	23	51	21	21	16	30
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	3	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0
	心臓	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	3	1	1	0
組織球肉腫 (X)		0	1	0	0	0	1	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。(マウス腫瘍性病変表)

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
死亡・切迫屠殺	大動脈	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	29
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		細気管支肺胞腫瘍動物総数	2	1	0	2	2	2	1	0
		細気管支肺胞腺腫 (B)	1	1	0	2	1	1	0	0
		細気管支肺胞癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
		細気管支肺胞癌 (M) (多発性)	0	0	0	0	0	1	1	0
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	4	1	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	1	0	0	2	1	1	1
		肉腫 (その他)	0	0	0	0	0	1	0	0
		気管	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16
	白血病 (X)		0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	2	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	1	1	0	0
	膀胱	検査動物数	25	14	23	52	21	20	16	30
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	4	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脾臓	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	3	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	1	0	0	0	1	0	0
	胸腺	検査動物数	21	9	18	48	19	15	14	29
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	1	1	0	0
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	3	2	1	0
	下顎リンパ節	検査動物数	23	13	21	44	20	19	14	27
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
悪性リンパ腫 (X)		0	0	0	0	3	2	1	0	
組織球肉腫 (X)		0	0	0	0	1	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。(マウス腫瘍性病変表)

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
死亡・切迫屠殺	腸間膜リンパ節	検査動物数	23	14	18	47	20	18	16	26
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	3	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨髓	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		顆粒球白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	4	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
	下垂体	検査動物数	21	12	20	47	20	20	16	26
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	1	0
	甲状腺	検査動物数	25	14	23	51	21	21	16	30
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	2	0	0
	副腎	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	0	0
	脳	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		髄膜腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	0	0
	脊髄	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
	座骨神経	検査動物数	24	14	23	51	21	21	15	30
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨格筋	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		白血病 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	0	0
	精巣上体	検査動物数	25	14	23	52	-	-	-	-
		白血病 (X)	0	0	0	1				
	前立腺	検査動物数	25	14	23	51	-	-	-	-
悪性リンパ腫 (X)		1	0	0	0	-	-	-	-	
精嚢	検査動物数	25	14	23	52	-	-	-	-	
	白血病 (X)	0	0	0	1	-	-	-	-	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。  
(マウス腫瘍性病変表)

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
死亡・切迫屠殺	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	19	21	16	30
		悪性リンパ腫 (X)	-	-	-	-	1	1	0	0
		組織球肉腫 (X)	-	-	-	-	1	0	0	0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	21	21	16	30
		組織球肉腫 (M)	-	-	-	-	2	2	1	0
		悪性リンパ腫 (X)	-	-	-	-	2	1	1	0
	膣	検査動物数	-	-	-	-	21	20	16	29
		悪性リンパ腫 (X)	-	-	-	-	1	0	1	0
	乳腺	検査動物数 (M)	-	-	-	-	21	21	15	30
		乳癌 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		悪性リンパ腫 (X)	-	-	-	-	2	1	1	0
	皮膚	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		肉腫 (その他) (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0
	眼	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	30
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	1	0
	ハダゲ腺	検査動物数	25	14	23	51	21	21	16	30
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	1	1	0
	涙腺	検査動物数	25	14	23	52	21	21	16	29
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	3	1	1	0
	その他	検査動物数	7	3	5	9	4	6	2	2
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	3	2	1	0
		組織球肉腫 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
癌 (X)		0	0	0	0	0	1	0	0	
悪性リンパ腫 (X)		0	0	0	0	1	2	1	0	
組織球肉腫 (X)		0	1	0	0	1	0	0	0	
肉腫 (その他) (X)		0	0	0	0	0	1	0	0	
腫瘍を有した動物数	原発性	5	4	1	4	8	9	5	2	
	良性	3	3	0	2	2	1	1	0	
	悪性	3	1	1	2	8	8	4	2	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。  
(マウス腫瘍性病変表)

[腫瘍性病変]

検査 時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄				雌			
				0	20	100	125	0	20	100	125
最終 屠殺	肝臓		検査動物数	45	55	46	18	49	50	54	40
			肝細胞腫瘍	8	7	3	0	1	0	0	0
			肝細胞腺腫 (B)	6	4	2	0	1	0	0	0
			肝細胞腺腫 (B) (多発性)	2	2	1	0	0	0	0	0
			肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
			血管肉腫 (M)	5	0	1	0	2	1	0	0
			悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	2	0	0
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	1	1	1	0
		胆嚢	検査動物数	45	0	44	18	49	0	54	40
			腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		食道	検査動物数	45	0	46	18	49	0	54	39
			扁平上皮 細胞乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		十二指腸	検査動物数	45	0	46	18	49	0	54	40
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0
		盲腸	検査動物数	43	0	45	18	49	1	54	40
			平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		唾液腺	検査動物数	45	0	46	18	49	0	54	40
			神経線維腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
			神経線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0
		膵臓	検査動物数	45	0	46	18	49	0	54	40
			悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
			組織球肉腫 (X)	2	0	0	0	0	0	0	0
		心臓	検査動物数	0	0	0	0	49	0	54	40
			組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	1	0
		肺	検査動物数	45	55	46	18	49	49	54	40
			細気管支 肺胞腫瘍	13	11	5	1	4	4	2	4
			細気管支 肺胞腺腫 (B)	11	8	3	1	4	4	1	3
			細気管支 肺胞腺腫 (B) (多発性)	0	1	1	0	1	0	0	0
			細気管支 肺胞癌 (M)	3	2	1	0	1	0	1	2
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。(マウス腫瘍性病変表)

[腫瘍性病変]

検査 時期	臓器	用量群(ppm) 所見	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
最終 屠殺	腎臓	検査動物数	45	55	46	18	49	50	54	40
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	2	0	0
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膀胱	検査動物数	45	0	46	18	49	1	54	40
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	0	0
	脾臓	検査動物数	45	4	46	18	49	6	54	40
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	1	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	3	2	0	0
	胸腺	検査動物数	42	0	36	17	47	5	49	35
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	3	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下顎 リンパ節	検査動物数	44	3	45	18	48	1	54	39
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	1	0	0
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	45	1	46	17	45	0	53	39
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨髓	検査動物数	45	0	46	18	49	0	54	40
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	1	0
	下垂体	検査動物数	42	0	46	17	47	0	52	39
		末端腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺	検査動物数	45	1	45	18	49	0	54	40	
	濾胞細胞 腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	
	濾胞細胞 癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0	
副腎	検査動物数	44	0	41	16	49	0	54	40	
	被膜下細胞 腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0	
	好クロム性 細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

(マウス腫瘍性病変表)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

[腫瘍性病変]

検査 時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
最終屠殺	精巣	検査動物数	45	1	46	18	-	-	-	-
		間質細胞 腺腫 (B)	0	1	0	0	-	-	-	-
		血管腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-
		検査動物数	-	-	-	-	48	22	54	40
	卵巢	性索/間質 腫瘍 (B)	-	-	-	-	2	0	0	0
		中皮腫 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		悪性リンパ腫 (X)	-	-	-	-	1	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	-	-	-	-	1	0	0	0
		検査動物数	-	-	-	-	49	12	54	40
	子宮	平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	0
		子宮内膜間 質部ポリープ (B)	-	-	-	-	4	1	5	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	0	2	0	0
		血管肉腫 (M)	-	-	-	-	0	1	0	0
		組織球肉腫 (M)	-	-	-	-	2	1	1	0
		検査動物数	-	-	-	-	49	2	54	40
	乳腺	癌 (M)	-	-	-	-	0	2	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	-	-	-	-	2	0	2	0
		検査動物数	44	7	46	18	48	7	54	40
	皮膚	神経線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	1	0
		検査動物数	45	3	46	18	49	1	54	40
	ハタゲ腺	腺腫 (B)	1	3	2	1	1	1	0	1
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
		検査動物数	45	0	46	18	49	0	54	40
	涙腺	組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
検査動物数		8	3	1	0	4	7	3	0	
その他	エマル芽細胞 線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
	悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	3	3	0	0	
	組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	2	0	
	悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	1	0	0	
	組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	1	0	0	
	腫瘍を有した 動物数	原発性	22	19	12	3	19	17	13	7
良性	20	16	10	3	12	7	8	5		
悪性	9	5	2	0	9	12	6	3		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査 時期	臓器	用量群 (ppm)	所見	雄				雌				
				0	20	100	125	0	20	100	125	
全 動 物	肝臓		検査動物数	70	69	69	70	70	71	70	70	
			肝細胞腫瘍	10	9	3	0	1	0	0	0	
			肝細胞腺腫 (B)	8	6	2	0	1	0	0	0	
			肝細胞腺腫 (B) (多発性)	2	2	1	0	0	0	0	0	
			肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
			血管肉腫 (M)	6	0	2	0	2	2	0	0	
			白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0	
			悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	3	4	1	0	
			組織球肉腫 (X)	1	1	0	0	3	3	2	0	
			その他肉腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0	
		胆嚢		検査動物数	70	14	67	67	70	21	70	70
			腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	
			白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0	
		食道		検査動物数	70	14	69	69	70	21	70	69
			扁平上皮 細胞乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	
		胃		検査動物数	70	14	69	70	70	21	70	70
			白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0	
			悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	1	0	0	
		十二 指腸		検査動物数	68	13	68	67	69	20	70	66
			白血病 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	
		盲腸		検査動物数	67	14	68	69	70	20	70	69
			白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0	
			平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	
			悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0	
		直腸		検査動物数	68	14	67	67	70	20	67	67
			悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	0	0	1	0	
		唾液腺		検査動物数	70	14	69	70	70	21	70	70
			神経線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
			神経線維腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	
			白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0	
			悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	3	2	1	0	
			組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

(マウス腫瘍性病変表)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

[腫瘍性病変]

検査 時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
全 動 物	脾臓	検査動物数	70	14	69	69	70	21	70	70
		島細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	4	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	2	0	0	0	0	1	0	0
	心臓	検査動物数	70	14	69	70	70	21	70	70
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	3	1	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	1	0	0	0	1	1	0
	動脈	検査動物数	70	14	69	70	69	21	70	69
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	検査動物数	70	69	69	70	70	70	70	70
		細気管支 肺胞腫瘍	15	12	5	3	6	6	3	4
		細気管支 肺胞腺腫 (B)	12	9	3	3	3	5	1	3
		細気管支 肺胞腺腫 (B) (多発性)	0	1	1	0	1	0	0	0
		細気管支 肺胞癌 (M)	4	2	1	0	2	0	1	2
		細気管支 肺胞癌 (M) (多発性)	0	0	0	0	0	1	1	0
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	4	1	1	0
		組織球肉腫 (X)	1	1	0	0	2	1	2	1
		肉腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0
		気管支	検査動物数	70	14	69	70	70	21	70
	白血病 (X)		0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	70	69	69	70	70	71	70	70
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	3	4	1	0
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	1	1	0	0
	膀胱	検査動物数	70	14	69	70	70	21	70	70
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	6	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査 時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
全 動 物	脾臓	検査動物数	70	18	69	70	70	27	70	70
		血管腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	1	0	0	1	1	0
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	6	4	1	0
		組織球肉腫 (X)	1	1	0	0	0	2	1	0
	胸腺	検査動物数	63	9	54	65	66	20	63	64
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	1	1	1	0	0
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	6	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	0	0	0	0	0	0	1	0
	下顎 リンパ節	検査動物数	67	16	66	62	68	20	68	66
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	5	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	1	1	0	0
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	68	15	64	64	65	18	69	65
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	5	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	1	0	0	0
	骨髄	検査動物数	70	14	69	70	70	21	70	70
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
		顆粒細胞 白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	6	2	1	0
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0	1	0	1	0
		検査動物数	63	12	66	64	67	20	68	65
	下垂体	白血病	0	0	0	1	0	0	0	0
		末端腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	1	0
検査動物数		70	15	68	69	70	21	70	70	
甲状腺	濾胞細胞 腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0	
	濾胞細胞癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	2	0	0	
	検査動物数	69	14	68	70	70	21	70	70	
副腎	被膜下細胞 腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0	
	好クロム性 細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	
	白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	0	0	
	検査動物数	69	14	68	70	70	21	70	70	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)  
統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査時期	臓器	用量群(ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
全動物	脳	検査動物数	70	14	69	70	70	21	70	70
		髄膜腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	0	0
	脊髄	検査動物数	70	14	69	70	70	21	70	70
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
	座骨神経	検査動物数	69	14	68	69	69	21	64	69
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	0	0
	骨格筋	検査動物数	70	14	69	70	69	21	69	70
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	2	0	0	0
	精巣	検査動物数	70	15	69	70	-	-	-	-
		間質細胞腺腫 (B)	0	1	0	0	-	-	-	-
		血管腫 (B)	1	0	0	0	-	-	-	-
	精巣上体	検査動物数	70	15	69	70	-	-	-	-
		白血病 (X)	0	0	0	1	-	-	-	-
	前立腺	検査動物数	69	14	69	69	-	-	-	-
		悪性リンパ腫 (X)	1	0	0	0	-	-	-	-
	精嚢	検査動物数	70	16	69	70	-	-	-	-
		白血病 (X)	0	0	0	1	-	-	-	-
	卵巣	検査動物数	-	-	-	-	67	43	70	70
		性索/間質腫瘍 (B)	-	-	-	-	2	0	0	0
		中皮腫 (M)	-	-	-	-	0	0	1	0
		悪性リンパ腫 (X)	-	-	-	-	5	1	1	0
		組織球肉腫 (X)	-	-	-	-	2	1	0	0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	70	33	70	70
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	1	0	1	0
		子宮内膜間質部ポリープ (B)	-	-	-	-	4	1	5	0
腺癌 (M)		-	-	-	-	0	2	0	0	
血管肉腫 (M)		-	-	-	-	0	1	0	0	
組織球肉腫 (M)		-	-	-	-	4	3	2	0	
悪性リンパ腫 (X)		-	-	-	-	2	1	1	0	
膈	検査動物数	-	-	-	-	70	20	70	68	
	悪性リンパ腫 (X)	-	-	-	-	1	0	1	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法

[腫瘍性病変]

検査 時期	臓器	用量群 (ppm)	雄				雌			
			0	20	100	125	0	20	100	125
全 動 物	乳腺	検査動物数	-	-	-	-	70	23	69	70
		癌 (M)	-	-	-	-	0	2	1	0
		悪性リンパ腫 (X)	-	-	-	-	4	1	1	0
	皮膚	検査動物数	69	21	69	70	69	28	70	70
		神経線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	3	1	0	0
	眼	検査動物数	70	16	69	70	70	22	70	70
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	1	0	1	0
	ハタゲ 腺	検査動物数	70	17	69	69	70	22	70	70
		腺腫 (B)	1	3	2	1	1	1	1	1
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	3	1	1	0
	涙腺	検査動物数	70	14	69	70	70	20	70	69
		白血病 (X)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	4	1	1	0
		組織球肉腫 (X)	1	0	0	0				
	その他	検査動物数	15	6	6	9	70	20	70	69
		エム芽細胞 線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	1	0	0	0	6	5	1	0
		組織球肉腫 (M)	2	1	0	0	1	1	2	1
		癌 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫 (X)	0	0	0	0	3	3	1	0
		組織球肉腫 (X)	1	1	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (X)	0	0	0	0	0	1	0	0
腫瘍を有した 動物数	原発性	27	23	13	7	27	26	18	9	
	良性	23	19	10	5	14	8	9	5	
	悪性	12	6	3	2	17	20	10	5	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍 (原発性)、(X) : 悪性腫瘍 (転移性/多中心性)

統計検定 : Cochran-Armitage の検定または Fisher の直接確率法



③イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料 毒16)

試験機関：米国W I L研究所  
報告書作成年：1997年 [GLP対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： ビーグル犬、1群雌雄各5匹、  
開始時体重： 雄9.2kg、雌7.7kg (試験開始時約5.5カ月齢)

投与期間： 1年間 (1995年9月7日～1996年9月6日)

投与方法： 検体をアセトンに溶解し0、40、80、640および1280ppmの濃度で飼料に混入し、1年間にわたって摂食させた。なお、給餌時間は1日1時間とした。検体を混入した飼料は毎日調製した。

投与量設定根拠；

試験項目および結果：

一般状態および死亡率； 一般状態および生死を毎日観察した。

全動物は計画屠殺時まで生存した。

雌雄の1280ppm群において、1匹ずつに消瘦、排便減少または排尿減少等が認められたが、これらの所見は、試験開始2～3カ月にかけてみられた摂餌量の減少、体重増加量の減少ないし体重減少による動物の一般状態の変化に起因するものであった。

雄の1280ppm群の1匹に、観察期間外ではあるが、特発性てんかんが認められた。観察期間中においては、関連する所見として嗜眠、起立不能、右側斜頸、軽度後弯歩行、運動失調および振せんが認められたが、検体投与に起因する変化とは考えられなかった。(なお、動物供給元から、特発性てんかんは約3500匹のイヌの中で6～8頭に発生するとの情報を得た。)

その他にも一般状態の変化は認められたものの、発生頻度が対照群でも同程度であるか、実験用のイヌで通常みられる所見であるか、あるいは1個体のみに認められた低頻度の所見であった。

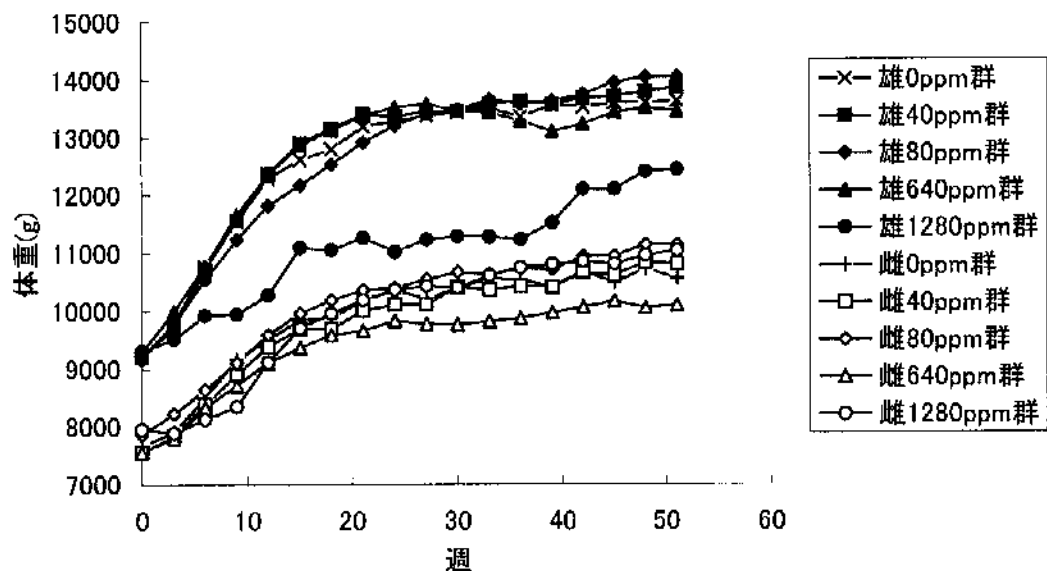
体重変化； 試験期間中、毎週1回、全動物の体重を測定した。

試験開始3カ月後まで、雄の1280ppm群において体重増加量が減少し、2検査期間（試験8～10週時）に有意差が認められた。この減少は同群の1個体で認められた減少に起因していた。その後の期間においては、同群の体重増加量は対照群と同程度または軽度な減少で推移したが、体重は試験期間を通じて低い傾向を示した。

雌の1280ppm群においても体重および体重増加量は試験開始2カ月後までは減少したが、その後は対照群と同程度あるいは高い値を示した。

その他の群においては、検体に関連した影響は認められなかった。

次図に体重変化を示す。



摂餌量および食餌効率； 全動物の摂餌量を毎日測定し、食餌効率も算出した。

雌雄の1280ppm群において、検体投与に関連した摂餌量の減少が認められた。雄に関しては、摂餌量は試験開始9カ月後まで有意に減少した。その後は対照群と同程度か、あるいはやや低い値で推移した。

雌に関しては、試験開始2カ月後まで摂餌量が減少する傾向が認められ、2検査時のみに有意差が認められた。その後は対照群と同程度に推移した。その他の群においても有意差が散見されたが、検体投与に関連した影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

食餌効率は、雌雄の1280ppm群において、それぞれ試験開始2または8カ月後まで減少する傾向が認められ、統計学的有意差も散見された。食餌効率の減少あるいは負の値は、体重減少、体重増加量の減少あるいは摂餌量の減少の認められた週に観察された。その他の群においては、影響は認められなかった。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

用量群 (ppm)		40	80	640	1280
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.1	2.3	17.5	33.6
	雌	1.3	2.4	18.9	36.1

血液学的検査； 投与12, 25および51週時に、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)、白血球数 (WBC)、血小板数 (PLAT)、網赤血球数 (Retic)、網赤血球数絶対数 (Retic Abs)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、ヘマトクリット値 (Ht)、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)、白血球百分比 (好中性分葉核球 (Seg)、非好中性分葉核球 (Unseg)、リンパ球 (Lymph)、単球 (Mono)、好酸球 (Eosin)、好塩基球 (Baso))、プロトロンビン時間 (ProT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、ハインツ小体出現率 (Heinz)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

次表に統計学的有意差の認められた項目のみを示す。

検査項目	雄				雌		
	用量群 (ppm)	検査時期 (週)			検査時期 (週)		
		12	25	51	12	25	51
RBC	40		↓ 87	↓ 86			
	80	↓ 87	↓ 82	↓ 85	↓ 86		↓ 84
	640	↓ 82	↓ 75	↓ 74	↓ 80	↓ 82	↓ 84
	1280	↓ 77	↓ 72	↓ 74	↓ 78		↓ 75
Hb	40			↓ 90			
	80		↓ 86	↓ 86			↓ 85
	640		↓ 80	↓ 79	↓ 85	↓ 86	↓ 86
	1280	↓ 83	↓ 76	↓ 76	↓ 83		↓ 78
Ht	40			↓ 91			
	80		↓ 87	↓ 89			↓ 86
	640		↓ 83	↓ 80	↓ 86		↓ 88
	1280	↓ 84	↓ 78	↓ 79	↓ 86		↓ 79
MCV	40				↑ 106		
	640	↑ 110	↑ 110	↑ 108	↑ 108	↑ 106	
	1280	↑ 109	↑ 109	↑ 108	↑ 110	↑ 108	↑ 106
MCH	640	↑ 109	↑ 107				
	1280	↑ 108	↑ 107				
MCHC	80			↓ 97			
	640		↓ 97				
	1280		↓ 98	↓ 96	↓ 97	↓ 96	↓ 98
Plat	80		↑ 134		↑ 164	↑ 160	↑ 180
	640	↑ 182	↑ 185	↑ 185	↑ 169	↑ 166	↑ 170
	1280	↑ 177	↑ 174	↑ 165	↑ 159	↑ 163	↑ 170
Retic	640	↑ 733	↑ 240		↑ 1300		↑ 1600
	1280		↑ 380	↑ 375	↑ 2300	↑ 2500	
Retic Abs	640	↑ 565					↓ 92
	1280		↑ 263	↑ 247	↑ 1900	↑ 1633	
Heinz	640	↑ 18.3	↑ 13.9	↑ 11.0	↑ 16.4	↑ 17.6	↑ 11.9
	1280	↑ 15.0	↑ 12.3	↑ 12.4	↑ 17.5	↑ 18.2	↑ 14.8
Neut	640		↑ 119	↑ 155		↑ 146	↑ 202

統計検定法：一元分散分析およびDunnetの検定

(↑ ↓ : P<0.05、↑ ↓ : P<0.01)

表中の値は対照群に対する変動率。

但し、ハイツ小体のみは出現率(%、対照群の出現率は0%)。

雌雄の640および1280ppm群において、赤血球質量指標(RBC、HbおよびHt)の減少が認められた。ここで、群平均の評価に加えて、個体別に貧血の有無を評価した。貧血の有無は、赤血球質量指標に関して、WIL研究所の歴史的背景対照データの平均値±2×標準偏差を参考値として求め、3指標のいずれか2種類が参考値を下回った場合を貧血であると判断した。結果を下表に示す。

貧血と判断されたイヌの出現頻度

検査 時期	雄 (ppm)					雌 (ppm)				
	0	40	80	640	1280	0	40	80	640	1280
-1日	0/5	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	0/5	0/5	0/5	0/5
12週	0/5	0/5	1/5	2/5	3/5	0/5	1/5	5/5	5/5	5/5
25週	0/5	0/5	1/5	2/5	2/5	0/5	0/5	1/5	3/5	2/5
51週	0/5	0/5	0/5	2/5	2/5	0/5	0/5	2/5	2/5	5/5

その結果、雌雄の640および1280ppm群において、多くの個体が臨床学的に貧血であると判断された。これらの群においては、ハイツ小体および網赤血球数(絶対および相対)の有意な増加が認められた。ハイツ小体の増加はヘモグロビンの酸化的変性が起きたことを示しており、血液学的影響が赤血球オキシダントによる酸化的ストレスに起因していることを示唆している。また、網赤血球の増加は造血器系における再生性の反応が起きていることを示唆している。これらのことは、MCVの増加、MCHCの減少、赤血球の形態学的変化(Howell-Jolly小体発現頻度、多染症、低色素症の増加)の増加および平均血小板数の増加からも示唆された。(MCVの増加およびMCHCの減少は、網赤血球は正常赤血球よりも大型であり[MCVの増加]、それに比例して網赤血球中のヘモグロビン量は少ない[MCHCの減少]ことから、再生性の血液に対する影響に対して一般的に認められる所見である。赤血球の形態学的変化もまた、再生性の血液に対する影響に対して一般的に認められる所見である。)

従って、赤血球オキシダントによる影響は一般的に休薬することにより完全に回復することが報告されていることから、640および1280ppm群における血液学的変化も休薬することにより回復すると考えられる。

さらに、80ppm群においてもRBC、HbおよびHtの減少が、雄の試験25週および51週時の検査で、また、同群の雌の試験51週時の検査で認められた。貧血と判断された個体の出現頻度はわずかに増加したが、これは高用量群でみられたように検査時期を通じて認められたわけではなく、ハイツ小体の有意な増加または赤血球質量指標、網赤血球数、赤血球形態または血小板数の変化も伴っていなかった。しかし、同群における赤血球質量指標は、対照群に対し10%以上減少していたことから、80ppmは軽度ではあるものの生物学的に有意な影響の認められるレベルであると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

この他、対照群と比較した場合、統計学的有意差 ( $p < 0.05$  または  $p < 0.01$ ) を示す項目が幾つか観察された。即ち、雄の 40ppm 群では、試験 25 および 51 週時の検査で RBC が減少し、試験 51 週時の検査では Hb および Ht が減少した。しかし、これらの変化は、赤血球質量指標の低下の程度は非常に小さかったこと、臨床学的に貧血と判断された個体はなかったこと、ならびにハインツ小体は増加せず、赤血球に対する有意な酸化的ダメージは起こらなかったことが示されたことから、有意であるとは考えられなかった。

また、MCVが40 ppm 群の雌の試験12週時の検査で増加したが、赤血球質量指標の関連する変動がないことから、この変化は毒性学的に有意であるとは考えられなかった。

その他の血液学的検査項目に、検体投与に関連した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デュポン株式会社にある。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ活性(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性(AST)、血中尿素態窒素(BUN)、総蛋白(TPROT)、アルブミン(ALBMN)、クレアチニン(CREAT)、ビリルビン(BILRN)、コレステロール(CHOL)、グルコース(GLUCO)、カルシウム(CALC)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、無機リン(PHOS)、塩素(Cl)、血清グロブリン(GLOBN) (総蛋白およびアルブミン濃度から算出)、アルブミン・グロブリン比(A/G)。

次表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

検査項目	用量群 (ppm)	雄			雌		
		検査時期 (週)			検査時期 (週)		
		12	25	51	12	25	51
ALBMN	1280					↑ 109	
TPROT	1280		↓ 89	↓ 91			
GLOBN	40		↓ 82				
	80						
	640	↓ 87	↓ 86				
	1280		↓ 79				
BILRN	40				↑ 300		
	80	↑ 200		↑ 150	↑ 300	↑ 150	
	640	↑ 300	↑ 150	↑ 150	↑ 300	↑ 150	
	1280	↑ 300	↑ 150	↑ 150	↑ 300	↑ 150	↑ 150
ALP	640				↑ 136	↑ 176	↑ 194
	1280			↑ 200		↑ 157	↑ 168
ALT	1280					↓ 75	
GLUCO	1280	↓ 89		↓ 93		↓ 79	
CALC	1280		↓ 95				
PHOS	640	↑ 119					
K	640					↑ 111	↑ 111
	1280	↑ 114	↑ 113		↑ 114	↑ 114	↑ 114

統計検定法：一元分散分析またはDunnetの検定(↑ ↓ : P<0.05、↑ ↓ : P<0.01)

全ての検査時期において、640および1280ppmでビリルビン濃度が有意に増加した。さらに、80ppm群においても、ビリルビン濃度に散発的ではあるものの有意な増加が認められたが、用量に相関性は認められなかった。ビリルビン濃度の変化は、上記の血液学的検査で認められた影響に対する二次的変化と考えられ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

たことから、毒性学的に意義はないと判断した。加えて、雌 40ppm群の12週時の検査でもビリルビン濃度の増加が認められたが、1検査時期のみに認められたことから毒性学的な意義はないと判断した。

雌雄の1280ppm群において試験期間を通じてカリウムが増加し、統計学的有意差も散見された。この変化の毒性学的重要性は明らかでなかったが、恒常性に影響を与える程の変化ではなく、関連した変化も認められなかった。雌の40、80および640ppm群においてもカリウムの散発的な増加が認められたが、用量相関性がないこと、1検査時期のみに認められた変化であることから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

その他、統計学的有意差が散見されたが、変化の程度、試験前の値または同検査時期の対照群の値と比較して明らかな差がなかったこと、用量相関性を欠いていること、検査時期間で一定の変化を示すことがなかったこと、または付随する所見が認められなかったことから、検体投与に関連した変化であるとは考えられなかった。

尿 検 査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。尿量(VOL)、色調(CLOR)、外観(APP)、比重(SG)、pH、蛋白(PRO)、グルコース(GLU)、ケトン体(KET)、ビリルビン(BIL)、潜血(BLD)、亜硝酸塩(NIT)、白血球数(WBC)、沈渣。

雄の1280ppm群において、全ての検査時期でビリルビン尿の発生頻度が増加したが、これは同群で認められた血液に関する影響に対する二次的変化であった。これ以外に検体投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前および投与12週日に全生存動物を対象として検査した。検体投与に関連した眼科学的検査項目の変化はなかった。

臓器重量； 全動物を対象に以下の臓器重量を測定し、体重比および脳重比を算出した。副腎、肝臓、脳、卵巣、精巣上体、精巣、腎、甲状腺および副甲状腺。

下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		
		640	1280	80	640	1280
肝臓	重量	↑ 150		↑ 129		↑ 138
	体重比	↑ 149	↑ 131		↑ 129	↑ 132
	脳重比	↑ 152				↑ 141

表中の値は対照群に対する変動率(%)

統計検定法：Dunnetの検定(↑：P<0.05、↑↑：P<0.01)



検体投与に関連した臓器重量の変化は、雄の640および1280ppm群ならびに雌の1280ppm群において認められた肝重量の増加のみであった。640および1280ppm群では用量相関性は明らかでないが、1280ppm群の変化は、この群の最終体重の減少を考慮し、検体投与に関連した変化と考えた。

肉眼病理学的検査； 全動物を対象に剖検を行った。

雌雄とも検体に関連した影響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病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、肺、大動脈、右肺尖、左横隔膜、リンパ節、骨髄を含む骨、乳腺、脳、卵巣、両眼および視神経、脾臓、大腿骨、末梢神経、胆嚢、下垂体、消化管、前立腺、食道、肋骨、胃、唾液腺、十二指腸、骨格筋、空腸、皮膚、回腸、脊髄、盲腸、脾臓、結腸、精巣および精巣上体、心臓、甲状腺および副甲状腺、腎臓、気管、肝臓、膀胱、子宮および膣、肉眼的病変部

次表に検体投与に関連した変化の認められた項目を示す。

臓器	用量群 所見	雄					雌				
		0	40	80	640	1280	0	40	80	640	1280
肝臓	クッパー細胞色素沈着	0	2	4	5	5	0	1	5	5	5
腎臓	尿細管上皮細胞色素沈着	0	3	5	4	5	0	0	3	5	4
脾臓	色素沈着	0	0	0	3	3	0	0	1	3	5
	髓外造血亢進	0	0	3	5	5	0	1	5	5	5
骨髄	色素沈着	0	2	1	5	5	0	0	4	5	5
	骨髄増生	0	2	3	5	5	0	4	5	5	5
検査動物数		5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

検体投与による血液への影響に対する二次的变化として、肝臓、腎臓および脾臓における色素沈着ならびに脾臓および骨髄における造血亢進が認められた。肝クッパー細胞、腎尿細管上皮細胞、脾臓および骨髄のマクロファージで観察された色素は、90日間反復経口投与毒性試験（資料 毒 13）と同様、ヘモシリンであると考えられた。

脾臓の髓外造血亢進は主として赤血球形成要素の増数であった。骨髄増生は赤血球および顆粒球形成要素が混合して形成されていた。増生は骨髄脂肪組織の量が減少していることで確認された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

これらの変化は赤血球ターンオーバーの亢進に対する典型的な生理学的反応であり、これらの臓器が一次標的臓器であるとは考えられなかった。

なお、脾臓における変化は、血液学的影響がないと判断された雌 40ppm 群においても認められた。これは、脾臓は通常の赤血球の破壊に関しては重要な働きをしていないものの、欠陥のある赤血球の破壊については効率的に機能するため、検体の影響を受けた赤血球が脾臓により盛んに破壊されたことを示唆するものである。同様に、髄外造血亢進が認められたことは、赤血球に対する影響への生理学的反応が起きていることを示すものである。

従って、40ppm 群においては赤血球質量指標に関して検体投与による変化が認められなかったことから、上記の二次的变化は赤血球オキシダントへの暴露を示しはするものの、生物学的な有意性を示すものではないと考えられる。このように、貧血と判断された個体が認められなかった用量において二次的变化が認められた場合、赤血球に対する影響は、完全に代償されていたと考えられる。

以上の結果から、本検体のイヌにおける1年間混餌投与による慢性毒性試験における影響として、雌雄の80ppm以上の用量で血液に対する影響が認められたことから、無毒性量は雌雄とも40ppm（雄：1.1mg/kg/日、雌：1.3mg/kg/日）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デュポン株式会社にある。

④

(資料 毒 17)

試験機関：

報告書作成年：

試験目的：

試験方法：



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

		2019年度		2020年度		2021年度		2022年度	
		売上	利益	売上	利益	売上	利益	売上	利益
営業	売上								
	利益								
	売上								
	利益								
その他	売上								
	利益								
	売上								
	利益								

		2019年度		2020年度		2021年度		2022年度	
		売上	利益	売上	利益	売上	利益	売上	利益
営業	売上								
	利益								
	売上								
	利益								
その他	売上								
	利益								
	売上								
	利益								

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

(7) 繁殖毒性及び催奇形性

①繁殖毒性

ラットを用いた繁殖試験

(資料 毒 18)

試験機関： 米国 MPI リサーチ

報告書作成年： 1997 年 [GLP 対応]

検体純度： % (ラセミ体、S 体/R 体=50/50)

試験動物： Cr1:CD VAF/Plus 系ラット、1 群雌雄各 26 匹、投与開始時 63 日齢

投与期間： P 世代；交配 70 日前から屠殺時まで。

F<sub>1</sub> 世代；離乳時から屠殺時まで、交配前の投与期間は最低 11 週間。

(雄は次世代出産時までの 13 週間、雌は次世代離乳時までの 16 週間。)

(1994 年 12 月 5 日～1995 年 8 月 9 日)

投与方法：検体をアセトンに溶解し、0、20、60、100ppm の濃度で飼料に混入し、随時摂食させた。

用量設定根拠；

交配・調整・選抜及び観察・検査項目： 概要を次表にまとめた。

一般状態および死亡； 全動物について全検査期間中、毎日 2 回、一般状態および生死を観察した。毎週、詳細な一般状態の検査、体重および摂餌量の測定を行った。

交配および妊娠の確認； 交配は、雌の発情を陰垢により確認し、雌雄 1 対 1 で同居させて行った。陰栓または陰垢中の精子の有無により交尾を確認し、妊娠 0 日とした。妊娠の確認は出産をもって行った。

繁殖性に関する指標； 交配、妊娠、出産、哺育および離乳時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

交尾率 = (交尾数) / (交配数)

妊娠率 = (妊娠数) / (交尾数)

交配率 = (妊娠数) / (交配数)

正常分娩率 = (正常分娩数) / (妊娠数)

生存産児率 = (生存産児数) / (総産児数)

妊娠期間、腹当たり着床数、腹当たり産児数、

哺育 0、4、7、14 および 21 日における生存児率、性比

肉眼病理学的検査； 全動物について、剖検時に肉眼病理学的検査を行った。詳細な肉眼病理学的検査は全親動物および F<sub>1</sub> 世代の同腹兄のうち雌雄各 1 匹について行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

臓器重量； 全親動物および F<sub>1</sub> 児の動物について、剖検時に以下の臓器の重量を測定した。  
 脳、副腎、精巣、精巣上体、腎、肝、前立腺、精囊・凝固腺、脾、胸腺、卵巣、子宮・子宮頸

病理組織学的検査； 対照群および 100ppm 群の全親動物について、以下の組織に対し病理組織学的検査を行った。また、全ての群の親動物および児動物で剖検時に認められた病変部についても病理組織学的検査を行った。

精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、前立腺、卵巣、卵管、子宮・子宮頸、膈

精子形成能； 対照群および 100ppm 群の全雄動物について、精子形成能の評価を行った。精子濃度および形態については精巣上体から採取した標本を、運動性については精管から採取した標本をそれぞれ用いた。

<試験の概要>

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (10 週)	雌雄 1 対 1 で交配。	一般状態・生死を毎日観察。 体重、摂餌量を週 1 回測定。 発情周期の観察。
	交配 (2 週)		交配状況の観察。 交尾は膈栓または膈垢中の精子の有無で確認。
	妊娠 (3 週)		妊娠 0、7、14、21 日に体重、摂餌量を測定。 不妊雌の剖検。着床の有無の検査。
	出産		雄の剖検、精子形成能の評価。 出産状況の観察。同腹児数、死亡児数、生存児数、 外表異常、性別の観察。同腹生存児体重の測定。
	哺育 (3 週)	出産 4 日目、各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整 (不可能な場合、雌雄計 8 匹に調整)。	哺育状況の観察。死亡児の剖検。 哺育 0、7、14、21 日に児動物の体重を測定。 哺育 21 日に対照群および 100ppm 群の雌児動物について膈開口を検査。
F <sub>1</sub>	離乳	継代用に各群雌雄 20 匹ずつを各腹から無作為に選抜。	全母動物および継代用以外の全児動物の剖検。 対照群および 100ppm 群の全母動物の病理組織学的検査。
	生育 (11 週)		対照群および 100ppm 群の継代用動物に関して、雌については膈開口が確認されるまで 3 日毎に検査、雄については生育 45 日目に龟头包皮開裂を検査。それ以外は P 世代に準ずる。
	交配 (2 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週)		(P 世代に準ずる)
	出産		(P 世代に準ずる)
	哺育 (3 週)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
F <sub>2</sub>	離乳	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)	(F <sub>1</sub> 世代に準ずる)



結果： 結果の概要を次頁以降の表に示した。

一般状態および死亡； P および  $F_1$  世代親動物において、一般状態の変化として脱毛、歯の破折、不正咬合ならびに鼻および眼の周囲の付着物が認められたが、これらの発生頻度はこの種の同齢の対照動物で認められる正常範囲内にあった。哺育期間中、P 世代の雌 2 匹に脱水症、運動失調、正向反射障害および痙攣（1 例）が認められ、切迫屠殺した。これらの雌における臨床症状の変化は、検体投与の影響ではないと断定することはできないが、投与に関連した影響であるとの確証も得られなかった。なお、これらの母動物を切迫屠殺したことに伴い、同腹児も屠殺した。これらの 2 同腹児のデータは屠殺以降、データ解析から除外した。

体重； P 世代雄の 100ppm 群雄の平均体重は試験期間中のほとんどで減少傾向が認められ、統計学的有意差も 1～6、8 および 11 週に認められた。投与期間の終了が近づくとつれ、100ppm 群雄の体重は回復し、対照群の 15 および 16 週の値より僅かに高値となった。P 世代雄の 60 または 20ppm 群においては体重に関して、検体投与に関連した統計学的に有意な変化は認められなかった。

P 世代の雌に関しては、交配前期間中、60 および 100ppm 群において平均体重が対照群に対し低下し、統計学的有意差も 60ppm 群では 2、4 および 6～10 週に、100ppm 群では 1～10 週に認められた。P 世代雌の 20ppm 群においては試験期間のいずれの時点においても体重または体重増加量に検体投与に関連した変化は認められなかった。

$F_1$  世代雌雄の平均体重については、検体投与による影響は認められなかった。 $F_1$  世代雄の全投与群の平均体重は、投与期間のほぼ全体を通じて対照群よりも増加し、投与 10 週以降は統計学的に有意差が認められた。 $F_1$  雄ラットで認められた体重に関する影響は、同時に摂餌量の増加も認められていることから、検体を混入した飼料に対する適応を反映するものであり、検体投与の影響ではないと考えられる。 $F_1$  世代雌の体重についてはいずれの投与群においても試験期間中、統計学的有意差は認められなかった。

摂餌量； P 世代雌の 60 および 100ppm 群において平均摂餌量の減少が認められ、多くの検査時期で対照群に対し有意差が認められた。この摂餌量の減少は用量相関的であり、高用量群で顕著に認められる傾向があった。

$F_1$  世代雌の投与群においては、このような傾向は認められず、摂餌量は、交配前期間、妊娠期間および哺育期間中、対照群とほぼ同等であった。むしろ、 $F_1$  世代の雌においては、投与群の平均摂餌量は対照群よりも多い傾向が認められた。 $F_1$  世代の雄に関しては、前述のとおり、60 および 100ppm 群において摂餌量が増加する傾向が認められたが、これは検体を混入した飼料に対する適応を反映するものであり、検体投与の影響ではないと考えられる。

その他に、摂餌量に対する影響は認められなかった。

繁殖能力； P 世代において、繁殖性に関する指標に影響は認められなかった。 $F_1$  世代の交配データに関して、100ppm 群の交配および妊娠率が対照群に対し減少した。しかし、これらの低下に統計学的有意差が認められず、歴史的背景対照データの範囲内であったので、検体投与に関連した影響であるとは考えられなかった。加えて、後述のとおり、検体投与に関連した精子または発情周期に関する影響は認められず、性成熟に遅延は認められず、 $F_1$  世代の成獣ラットの生殖器官に検体投与に関連した組織病

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

理学的変化は認められなかった。

下表に、F<sub>1</sub>世代の対照群、100ppm群および歴史的背景データを示す。

		妊娠率(%)	交配率(%)
F <sub>1</sub> 世代	対照群	84.6	84.6
	100ppm群	65.2	57.7
歴史的背景対照データ		80±2×20.5	76±2×13.0

(Cochran-Armitageの傾向検定で有意差なし。)

PおよびF<sub>1</sub>世代とも、投与群の雌の発情周期は対照群と同等であり、影響は認められなかった。PおよびF<sub>1</sub>世代とも、雄の精子の移動性、濃度および形態については、対照群と比較しても、統計学的有意差または検体投与に関連した影響は認められなかった。P世代の投与群の平均精巣上体精子数は、対照群に対し僅かに低い傾向が認められた(対照群 1003×10<sup>6</sup>/g 精巣上体、100ppm群 852×10<sup>6</sup>/g 精巣上体)。この平均精子濃度の減少については、統計学的有意差は認められなかった。

P世代の投与群の雄の精子濃度はMPIリサーチの歴史的背景対照データの範囲内(803.3~1621.7×10<sup>6</sup>/g 精巣上体)であること、用量相関性がないこと、F<sub>1</sub>世代雄の精子濃度には影響は認められないことから、検体投与の影響ではないと考えられる。

また、F<sub>1</sub>世代児動物について評価した発育指数、即ち膈開口および亀頭包皮開裂には、対照群および100ppm群の間に差は認められなかった。

同腹児数； 60ppm群において、F<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>の同腹児数が対照群と比較して少なかった。しかし、100ppm群では対照群と比べて差が認められなかったことから、この変化は検体に関連した変化ではないと考えられた。

児動物生存率； 正常分娩率は、全投与群および対照群とも同等であった。生存出産児数、死亡産児数および同腹児数に検体投与による影響は認められなかった。F<sub>1</sub>世代の100ppm群の1同腹児および60ppm群の1同腹児が、哺育期間中に死亡した。これらの2同腹児の死亡原因は特定できなかった。

F<sub>1</sub>世代の児動物生存率または生存児数に、有意な影響は認められなかった。F<sub>1</sub>世代100ppm群において哺育4日目の児動物生存率が有意に減少したが、同群・同検査時期の平均児動物数については、対照群とでは同等であった。従って、100ppm群における児動物生存率の低下は、同群において総産児数が比較的多かったことに起因していると考えられる。加えて、100ppm群における哺育4日における生存率はMPIリサーチの歴史的背景対照データの範囲内(83.5~100%)であった。従って、100ppm群における生存率の低下は検体投与による影響ではないと考えられる。

同腹生存児体重； F<sub>1</sub>世代100ppm群における出生時(哺育0日)の体重が対照群に対し僅かに減少した。哺育期間中、F<sub>1</sub>世代児動物(P世代母動物)の平均体重が、60および100ppm群において、対照群に対し哺育4~7日の間、有意に減少した。これらの影響はP世代雌ラットの体重が60および100ppm群において減少したことと一致しており、検体投与に関連した影響であると考えられる。

F<sub>2</sub>世代の児動物（F<sub>1</sub>世代母動物）の平均児動物体重には、いずれの用量群においても影響は認められなかった。第一世代の60および100ppm群で認められた児動物体重の低下は第二世代では再現されなかった。

肉眼病理学的検査；F<sub>1</sub>世代雌の100ppm群において、脾臓の肥大の発現頻度が増加し、同群で脾臓の平均絶対重量および相対重量の増加も認められた。この所見の発現頻度は比較的低く、同F<sub>1</sub>世代の雄またはP世代の雌雄では認められなかった。

それ以外のPおよびF<sub>1</sub>世代の親動物、またはF<sub>1</sub>およびF<sub>2</sub>世代の児動物において認められた肉眼的病理所見は、全て自然発生的または偶発的であり、検体投与に関連した影響ではないと考えられる。

臓器重量；右精巣上体の絶対重量に関して、60および100ppm群のP世代雄において有意な低値が認められた。しかし、左精巣上体では重量の低下が認められなかったこと、ならびに対応する肉眼的および病理組織学的変化も認められなかったことから、この低値は正常な生物学的変動の範囲内であると考えられた。

副腎の絶対重量に関して、100ppm群のP世代の雌において有意な減少が認められた。しかし、P世代の雄およびF<sub>1</sub>世代の雌雄では同様の傾向は認められなかったこと、ならびに対応する肉眼的変化も認められなかったことから、この減少は体重の減少による二次的な変化であり、検体投与の直接的影響であるとは考えられなかった。

P世代雄の100ppmおよびP世代雌の60および100ppm群において、脾臓の平均絶対重量および体重に対する相対重量が有意に増加した。20ppm群においても脾臓の絶対重量が有意に増加したが、相対重量には影響が認められなかったこと、ならびにF<sub>1</sub>世代の同群では影響が認められなかったことから、これは毒性学的に有意な変化ではないと考えられる。これらの変化に肉眼的病理変化は伴っていなかった。

脾臓の平均絶対重量はF<sub>1</sub>世代雄の100ppmおよびF<sub>1</sub>世代雌の60および100ppm群においても同様に、有意に増加した。F<sub>1</sub>世代雌の60および100ppm群においては脾臓の体重に対する相対重量が有意に増加した。これらの影響は、F<sub>1</sub>世代雌の100ppm群における肉眼的病理所見と対応しており、世代間で繰り返し認められたことから、検体投与による影響である可能性が考えられるが、脾臓の組織病理学的検査は実施しておらず、剖検時に瀉血が不完全であったことによる脾臓重量の変化に起因している可能性もある。なお、20ppm群では同様の所見は認められなかった。

子宮・子宮頸の絶対重量に関して、雌100ppm群のP世代において有意な増加が認められたが、体重比に影響が認められなかったこと、F<sub>1</sub>世代の同用量群で影響が認められなかったこと、および対応する肉眼的、組織病理学的所見が認められなかったことから、同群で認められた平均体重の減少による二次的な影響であり、検体投与に関連しているとは考えられなかった。

胸腺の絶対重量に関して、100ppm群のF<sub>2</sub>世代雌に有意な高値が認められた。しかし、F<sub>1</sub>世代の雄では同様の傾向は認められなかったこと、ならびに対応する肉眼的変化も認められなかったことから、この変化は正常な生物学的変動の範囲内であり、検体投与との関連はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

脳重量の体重比に関して、100ppm 群の F<sub>1</sub> 世代雄において有意な低値が認められたが、この変化は同群で認められた体重の増加に伴う二次的な変化であり、検体投与の直接的影響ではないと考えられた。

児動物については、胸腺重量の体重比に関して、100ppm 群の F<sub>1</sub> 世代雄に有意な高値が認められた。しかし、絶対重量に変化が認められなかったこと、ならびに同群の雌児動物において同様の変化が認められなかったことから、この変化は同群で認められた体重の軽度な減少に伴う二次的な変化であり、検体の影響ではないと考えられた。

病理組織学的検査； いずれの世代においても、各用量群の児動物には検体に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、P 世代の 60 および 100ppm 群において体重増加量の減少および摂餌量の減少が認められ、F<sub>1</sub> 世代の 60 および 100ppm 群において検体投与に関連した可能性のある脾臓重量の変化が認められたことから、親動物に対する無毒性量は 20ppm であると判断される。交配または妊娠に影響は認められず、従って、妊娠および繁殖に関する無毒性量は 100ppm であると判断される。児動物の生長・発育に関しては、F<sub>1</sub> 世代の 60 および 100ppm 群において平均児動物体重が減少したことから、無毒性量は 20ppm であると判断される。児動物体重に対する影響は、親動物に影響の認められた用量群に限られていることから、親動物の生長および栄養状態の変化に起因している可能性がある。

従って、無毒性量は親動物および児動物に対して 20ppm (P 世代: 雄 1.32mg/kg/日、雌 1.54mg/kg/日、F<sub>1</sub> 世代: 雄 1.07mg/kg/日、雌 1.28mg/kg/日) であると判断される。繁殖についての無毒性量は 100ppm (P 世代: 雄 6.46mg/kg/日、雌 6.91mg/kg/日、F<sub>1</sub> 世代: 雄 4.21mg/kg/日、雌 5.26mg/kg/日) であると判断される。

<結果の概要>

世代		親; P、児; F <sub>1</sub>				親; F <sub>1</sub> 、児; F <sub>2</sub>				
用量群 (ppm)		0	20	60	100	0	20	60	100	
動物数 (雄/雌)		26/26	26/26	26/26	26/26	26/26	26/25	26/26	26/26	
死亡/切迫屠殺		雄						0/1	0/1	
		雌			0/2		1/0			
体重 (g)	投与開始時	雄	299	296	292	295	99	101	101	97
	交配開始時	雄	518	548	514	507	506	531	547**	540**
	投与終了時	雄	567	619	571	578	570	539	619**	615**
	投与開始時	雌	204	207	202	202	91	92	90	87
	交配開始時	雌	288	292	275*	259**	275	279	279	283
	妊娠期間終了時	雌	415	429	399	386**	408	413	412	418
	哺育期間開始時	雌	314	326	310	287**	309	320	326	322
	哺育期間終了時	雌	337	343	329	331	327	329	332	339
摂餌量 (有意な変化の認められた週・日)	生育期間 (週)	雄			0-1 ↓	0-6 ↓ 7-8 ↓			6-8 ↑	6-9 ↑ 12-13 ↑
	生育期間 (週)	雌			0-1 ↓ 2-4 ↓ 7-8 ↓	0-10 ↓				
	妊娠期間 (日)	雌			0-14 ↓	0-14 ↓				
	哺育期間 (日)	雌				0-7 ↓				
検体 採取量 (mg/kg/日)	生育期間	雄	-	1.32	3.92	6.46	-	1.07	2.66	4.21
	生育期間	雌	-	1.54	4.44	6.91	-	1.28	3.21	5.26
	妊娠期間	雌	-	1.36	4.09	6.76	-	1.44	4.34	6.96
	哺育期間	雌	-	3.02	8.74	14.8	-	2.60	7.49	13.8
臓器 重量 対照群に対する変動率 (%)	脳 (体重比)	雄								89.8**
	右精巣上体	雄			94.2*	94.2**				
	脾	雄				113**				114**
	脾 (体重比)	雄				113**				
	副腎	雌				90.0**				
	脾	雌		114*	133**	158**		138**	159**	
	脾 (体重比)	雌			137**	163**		135**	156**	
	子宮・子宮頸	雌				118*				
胸腺	雌								124**	
繁殖に関する指標	交尾率 (%)		96.2	100	100	100	100	92.0	96.2	88.5
	妊娠率 (%)		88.0	92.3	88.5	84.6	84.6	78.3	84.0	65.2
	交配率 (%)		84.6	92.3	88.5	84.6	84.6	72.0	80.8	57.7
	正常分娩率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	100
	妊娠期間 (日)		22.3	21.6	22.1	22.1	22.4	22.2	22.2	22.1
	精子運動性 (%)		66.4	65.2	63.9	63.1	69.8	68.5	71.8	72.2
	精子濃度 <sup>1</sup>		1003	964.7	844.8	852.4	1274	1285	1297	1215
	異常精子 (%)		0.81	1.23	0.77	0.85	2.15	2.04	1.60	1.56
性成熟の指標	亀頭包皮開裂 <sup>3</sup> (%)		-	-	-	-	100	-	-	100
	陰開口 <sup>4</sup> (日)		-	-	-	-	31.91	-	-	31.74
生存児を出産した母動物数			22	24	23	22	22	18	21	15
死産児を有する母動物数			5	4	8	3	4	2	7	4
全同腹児が死亡した <sup>2</sup> 母動物数			0	0	1	3	0	1	1	0

統計学的手法:

摂餌量、親動物の体重、体重変化、臓器重量、交配期間、精子に関する指標、生存産児数、死亡産児数、平均児体重、同腹児数; 分散分析および直交線形傾向検定

性比、交尾率、妊娠率、交配率、正常分娩率、性成熟の指標; Cochran-Armitage の傾向検定:

\*: p<0.05, \*\* : p<0.01 <sup>1</sup>: 精子数×10<sup>6</sup>個/g cauda <sup>2</sup>: 不明、共食い、切迫屠殺を含む

<sup>3</sup>: 45 日目に亀頭包皮開裂が認められた動物数の割合 (%) <sup>4</sup>: 陰開口が観察されるまでの平均日数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

<結果の概要(続き)>

世代		親; P、児; F <sub>1</sub>				親; F <sub>1</sub> 、児; F <sub>2</sub>				
用量群 (ppm)		0	20	60	100	0	20	60	100	
児動物	着床数	299	351	300	305	304	253	273	218	
	総産児数	279	314	251	279	274	229	235	209	
	生存産児数	273	307	242	272	267	224	227	204	
	死亡産児数	6	7	9	7	7	5	8	5	
	生存産児率(%)	98.1	97.9	95.6	97.8	97.4	97.8	97.1	95.3	
	同腹着床数	13.6	14.6	13.0	13.9	13.8	14.1	13.0	14.5	
	同腹生存産児数	12.4	12.8	10.5	12.4	12.4	12.4	10.8	13.6	
	同腹死亡産児数	0.27	0.29	0.39	0.32	0.32	0.28	0.38	0.33	
	4日目生存率(%)	95.8	97.5	97.1	93.4	98.4	90.8	88.8	92.3**	
	7日目生存率(%)	100	100	98.9	93.8	98.9	98.5	98.1	98.3	
	14日目生存率(%)	100	100	98.9	93.8	98.9	98.5	98.1	98.3	
	21日目生存率(%)	100	100	93.9	93.8	98.9	98.5	98.1	97.5	
	4日目児数調整前生存率(%)	11.9	12.5	10.1	11.7	11.9	11.8	10.3	12.5	
	4日目児数調整後生存率(%)	7.6	8.0	7.1	7.9	7.7	7.5	7.0	7.6	
	7日目生存率(%)	7.6	8.0	7.0	7.4	7.6	7.4	6.8	7.5	
	14日目生存率(%)	7.6	8.0	7.0	7.1	7.6	7.4	6.8	7.5	
	21日目生存率(%)	7.6	8.0	6.9	7.1	7.6	7.4	6.8	7.4	
	性比(雄/総児数、%)	0日目	52.0	55.7	52.9	47.8	51.3	46.0	45.8	50.0
		21日目	49.7	54.5	50.9	45.9	49.1	49.6	48.3	49.5
	同腹児体重(0日)		6.48	6.40	6.51	6.14	6.48	6.26	6.47	5.89
	同腹児体重(4日、児数調整前)		10.21	9.95	9.70*	8.62**	10.1	9.71	9.95	9.02
	同腹児体重(4日、児数調整後)		10.24	9.92	9.83	8.68**	10.1	9.8	10.0	9.1
	同腹児体重(7日)		16.8	16.3	15.2*	13.7**	16.2	16.0	16.3	15.2
同腹児体重(14日)		34.0	33.6	31.9	30.3**	32.7	33.9	33.2	21.7	
同腹児体重(21日)		55.1	54.9	53.7	50.5*	54.6	55.1	55.2	53.6	
臓器重量	胸腺(体重比)(%対照群)	雄			107*					

統計学的手法:

摂餌量、親動物の体重、体重変化、臓器重量、交配期間、精子に関する指標、生存産児数、死亡産児数、平均児体重、同腹児数; 分散分析および直交線形傾向検定

性比、交尾率、妊娠率、正常分娩率、性成熟の指標; Cochran-Armitage の傾向検定

児動物の生存率; Jonckheere の検定

\*: p<0.05、 \*\*: p<0.01

## ②催奇形性

ラットを用いた催奇形性試験

(資料 毒19)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1997年 [GLP 対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物： Cr1:CD(SD)系妊娠ラット、交配開始時75日齢、1群25匹

投与期間： 妊娠6～20日目\*の15日間(1996年11月10日交配開始、1996年12月12日剖検)  
(\*申請者注：試験報告書では膣栓が認められた日を妊娠1日目としているが、本概要書中では、農産第8147号の指針に従い、膣栓が認められた日を妊娠0日目とした。)

投与方法： 検体を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁させ、0、10、100、500および1000mg/kgの用量で妊娠6日～20日までの15日間、毎日1回強制経口投与した。なお、対照群の動物には0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

用量設定根拠：

検査・観察項目：

母動物： 一般状態および生死を毎日2回観察し、妊娠0および6～21日に体重を測定した。また、摂餌量は妊娠1日から隔日で測定し、妊娠21日にも測定した。妊娠21日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胚/胎児数を検査し、子宮重量も測定した。同時に、胸腔および腹腔内臓器の肉眼的変化を検査した。

生存胎児動物： 性別、体重、外表異常、内臓異常および骨格異常の観察を行った。

結果： 結果の概要を表にまとめた。

母動物：

一般状態： 1000mg/kg 群では、歩行/運動の異常、脱毛、曲背位、被毛の汚れ(鼻の周囲、眼の周囲、口の周囲および会陰部)、全身の衰弱および起立不能の発現頻度が有意に増加した。500mg/kg 群では、上記所見のうち、被毛の汚れ(眼の周囲)および起立不能を除くすべての変化に有意な増加が認められた。被毛の汚れおよび起立不能の発現頻度も統計学的有意差はなかったが、用量相関的に発現頻度が増加した。100mg/kg 群では、歩行/運動異常の有意な増加が認められた。また、有意ではなかったが立毛、曲背位および全身の衰弱の増加が認められた。10mg/kg 群では用量に関連した一般状態の変化は認められなかった。

死亡率： 100、500および1000mg/kg 群で、それぞれ4、17および15例が計画屠殺前に死亡し、いずれも有意な増加であった。

(申請者注：500および1000mg/kg 群で死亡数が逆転しているが、死亡数の差は2

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

例であることから生物学的には差はなく、両群の死亡率は同等であると考えられる。この場合、死亡率と 500 および 1000mg/kg の用量間に相関は認められないが、これは用量が高すぎたために消化管からの検体の吸収が飽和したためであると考えられる。(このことは、ラット代謝試験からも支持される。)

**体重及び摂餌量:** 体重および摂餌量には、100mg/kg 以上の用量群で、有意な減少が認められた。10mg/kg 群においては、妊娠 10~12 日にのみ摂餌量に統計学的に有意な低値が認められたが、この期間の摂餌量は対照群の 22.7g に対し 10mg/kg 群では 21.1g と差は 7%に過ぎなかったこと、これ以外に母動物に対する毒性の確証がなかったことから、これは検体による影響ではなく、また毒性学的に意義はないと考えられた。

**肉眼的病理検査:** 100mg/kg 以上の用量群、特に死亡した動物で、検体影響を示唆する病理学的変化が認められた。典型的な所見は、消化管全体または消化管の一部(胃、小腸または大腸を含む)で認められた膨満、内容物の異常(白色、黄色またはオレンジ色のペースト状の内容物)、出血または潰瘍、軟らかい内容物であった。10mg/kg では変化は認められなかった。

**繁殖への影響:** 繁殖の指標に関しては、100mg/kg 以上の用量群で認められた平均生存胎児数の有意な減少を除き、いずれの用量群においても影響は認められなかった。

**胎児動物;** 胎児の死亡率(吸収または死亡)に、用量に関連した影響は認められなかった。体重に関しては、500 および 1000mg/kg 群では平均胎児体重の有意な低下が認められた。なお、10 および 100mg/kg 群では影響は認められなかった。奇形および変異の発現頻度に、検体に関連した影響は認められなかった。

以上の結果より、検体を妊娠ラットに投与したときの、母動物および胎児の発生に関する無毒性量は 10mg/kg/日であると判断される。また、検体は最高用量である 1000mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を示さないと判断される。



結果の概要

用量群 (mg/kg/日)		0	10	100	500	1000	
1群当たり動物数		25	25	25	25	25	
母動物	一般状態 (例数)	歩行・運動異常	0	0	5*	13*	15*
		脱毛	5	0	9	16*	20*
		曲背位	0	0	2	11*	18*
		被毛の汚れ (鼻部の周囲)	0	0	1	4*	6*
		被毛の汚れ (会陰部)	0	0	1	4*	3*
		被毛の汚れ (口の周囲)	0	0	0	6*	7*
		被毛の汚れ (眼の周囲)	0	0	0	2	4*
		衰弱 起立不能	0	0	2	12*	16*
	体重変化(g、妊娠6~21日)	133.3	131.6	97.4*	62.6*	38.1*	
	摂餌量(妊娠7~22日、%対照群)	-	97	85*	65*	59*	
	妊娠動物数	23	23	22	24	23	
	死亡動物数	0	0	4*	17*	15*	
	流産動物数	0	0	0	0	0	
	早産動物数	0	0	0	0	0	
全胚吸収動物数	0	0	0	0	0		
生存胎児を有する腹数	23	23	19	8	10		
着床所見	黄体数	17.2	15.8	15.2	15.6	15.6	
	着床数	15.8	15.1	14.6	14.6	15.3	
	吸収胚数	0.6	0.7	1.5	0.8	0.6	
	死亡胎児数	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	生存胎児数	15.2	14.4	13.2*	13.8*	13.5*	
	胎児体重	5.03	5.22	4.91	4.20*	4.09*	
	性比 (雄/胎児総数)	0.52	0.52	0.49	0.38	0.47	
胎児動物	外表	検査胎児数	347	332	250	110	135
		異常の認められた胎児数	0	0	0	0	0
	内臓	検査胎児数	180	171	129	56	70
		異常の認められた胎児数	0	0	0	0	0
	頭部	検査胎児数	180	171	129	56	69
		水頭症	0	0	0	1	0
		鼻孔閉鎖	0	0	0	1	0
	骨格	検査胎児数	348	331	250	110	135
		異常の認められた胎児数	0	0	0	0	0
	奇形の認められた胎児総数		0	0	0	1	0

統計学的手法：

母動物の体重、体重増加量、摂餌量； 共分散分析による線形対比

生存胎児数、死亡胎児数、吸収数、着床数、黄体数、胎児異常の発現頻度； Jonckheereの傾向検定

妊娠率、一般状態、母動物死亡率、全胚吸収動物数、流産数、早産数； Cochran-Armitageの傾向検定

胎児体重、性比； 最小二乗線形対比の傾向検定

\*： p<0.05

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結果：概要表（続き）

		用量群 (mg/kg/日)						
		0	10	100	500	1000		
		生存胎児を有する腹数						
胎児動物	変異	外表	検査胎児数	347	332	250	110	135
			変異の認められた胎児数	0	0	0	0	0
	内臓	検査胎児数	180	171	129	56	70	
		変異の認められた胎児数	0	0	0	0	0	
	頭部	検査胎児数	180	171	129	56	69	
		変異の認められた胎児数	0	0	0	0	0	
	骨格	検査胎児数	348	331	250	110	135	
		肋骨（不完全発育）	3	1	2	5	4	
		胸骨分節の非対称	0	1	0	0	1	
			変異の認められた胎児総数					
		3	2	2	5	5		

胎児動物	発育遅延	外表	検査胎児数	347	332	250	110	135
			発育遅延の認められた胎児数	0	0	0	0	0
	内臓	検査胎児数	180	171	129	56	70	
		動脈管の開放	1	0	0	0	1	
		腎臓：小乳頭（サイズ1）	8	5	3	0	3	
		腎臓：小乳頭（サイズ2）	16	21	18	3	5	
	頭部	検査胎児数	180	171	129	56	69	
		発育遅延の認められた胎児数	0	0	0	0	0	
	骨格	検査胎児数	348	331	250	110	135	
		骨盤化骨遅延	0	0	1	1	0	
		波状肋骨	0	0	1	0	0	
		頭蓋骨化骨遅延	4	3	5	6	3	
		胸骨分節化骨遅延	14	9	6	11	9	
		椎骨化骨遅延	81	65	20	24	20	
		発育遅延の認められた胎児総数						
		104	94	52	33	35		

統計学的手法：

母動物の体重、体重増加量、摂餌量； 共分散分析による線形対比

生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、着床数、黄体数、胎児異常の発現頻度； Jonckheere検定

妊娠率、一般状態、母動物死亡率、全胚吸収動物数、流産動物数、早産動物数； Cochran-Armitage検定

胎児体重、性比； 最小二乗線形対比の傾向検定

\*： p<0.05

ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 毒 20)

試験機関: 米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年: 1995年[GLP 対応]

検体純度: % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

供試動物: Hra: (NZW)系妊娠ウサギ、26週齢、1群23匹

投与期間: 22日間 (1995年5月12日群分け、1995年9月13日剖検)

投与方法: 検体を溶媒 (0.5%メチルセルロース+1%Tween80水溶液) に懸濁させ、0、250、500 および 1000mg/kg/日の用量で妊娠7日~28日までの22日間、毎日1回強制経口投与した。供試動物は予め妊娠の確認されたウサギを動物供給元から購入した。(交尾確認日を妊娠0日とした。) 対照群の動物には溶媒のみを投与した。

用量設定根拠:

観察・検査項目:

母動物; 一般状態および生死を毎日2回観察し、妊娠4および7~29日に体重および摂餌量を測定した。妊娠29日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存および死亡・吸収胚/胎児数を検査し、子宮重量も測定した。同時に、胸腔および腹腔内臓器の肉眼的変化を検査した。

生存胎児動物；

性別、体重、外表異常、内臓異常および骨格異常の観察を行った。

結果：試験結果の概要を表にまとめた。

母動物；250、500および1000mg/kg群でそれぞれ1、2および2例が死亡したが、これは挿管による傷のためで、検体投与に関連した死亡例は認められなかった。

1000mg/kg群では、体重増加量の有意な減少が認められ、摂餌量も有意に減少した。また、同群で緑色便の発現頻度が有意に増加した。500mg/kg以下の投与群では検体の影響は認められなかった。

また、肉眼的病理所見は認められなかった。

いずれの用量群においても、繁殖の指標(妊娠率、流産率、早産率、総吸収率、平均黄体数、平均着床数、生存胎児数ならびに性比)に検体に関連した影響は認められなかった。

胎児動物；1000mg/kg/日群では、平均胎児体重の有意な低下が認められた。また、胸骨分節化骨遅延の発現頻度に有意な増加が認められた。500mg/kg/日以下の投与群では、検体に関連した影響は認められなかった。

以上の結果より、検体を妊娠ウサギに投与したときの、母体および胎児の発生に関する無毒性量は、500mg/kg/日であると判断される。また、検体は最高用量である1000mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を示さないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

結果の概要

用量群 (mg/kg/日)		0	250	500	1000	
1群当たり動物数		23	23	23	23	
親動物	一般状態; 緑色便 (例数)	0	0	0	4	
	体重変化 (妊娠7~29日、%対照群)	100%	75%	90%	73%*	
	摂餌量 (%対照群)	100%	98%	99%	94%*	
	妊娠動物数	22	22	20	23	
	死亡動物数	0	1	2	2	
	流産動物数	0	0	1	0	
	早産動物数	0	0	0	1	
	全胚吸収動物数	0	0	1	0	
	生存胎児を有する版数	22	21	16	20	
	着床所見	黄体数	9.6	9.8	10.0	9.8
		着床数	9.4	9.5	10.0	9.6
		吸収胚数	0.3	0.8	0.1	0.1
		死亡胎児数	0	0	0	0
		生存胎児数	9.1	8.7	9.9	9.3
胎児体重		40.81	38.66	38.00	36.88*	
性比 (雄/胎児総数)		0.51	0.49	0.54	0.50	
胎児動物	外表	検査胎児数	201	183	159	186
		神経管奇形				1
		眼球突出	1			
		頭部欠損				
		肢欠損				1
	内臓	腹壁破裂				1
		大動脈狭窄				1
		心室欠陥	1	4	2	
		腎臓欠損				1
	頭部	肺 (矮小)		1		
		尿管欠損				1
	骨格	脳ヘルニア		1		
		脳欠損				1
		鎖骨欠損				1
		大腿骨弯曲				1
		腓骨弯曲				1
		腓骨短縮				1
		上腕骨欠損				1
		上腕骨変形				1
		腕骨欠損				1
		腕骨欠損				1
		腕骨変形				1
		肩甲骨変形				1
		頭蓋骨欠損				1
		胸骨分節欠損				1
		顎骨弯曲				1
		顎骨短縮				1
		尺骨欠損				1
		尺骨変形				1
		椎骨欠損				1
		椎骨癒合	1			
	半椎	2	1		1	
奇形の認められた胎児総数		4	4	2	2	

次項へ続く

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

結果の概要（続き）

		用量群 (mg/kg/日)		0	250	500	1000
		1群当たり動物数		22	21	16	10
		検査胎児数		201	183	159	186
胎児動物	変異	内臓	肺 (単室)		1		
		骨格	骨盤癒着				1
			胸骨分節癒合	1		1	2
			胸骨分節非対称				1
		変異の認められた胎児総数		1	1	1	4
	発育遅延	内臓	腎 (乳頭状突起)	1		4	2
		骨格	骨盤化骨遅延	2		1	3
			波状肋骨	1			
			頭蓋骨弯曲	2	2	2	4
			頭蓋骨化骨遅延		1	2	2
			胸骨分節化骨遅延	35	32	20	44*
		発育遅延の認められた胎児総数		39	35	26	49

統計学的手法：

母動物の体重、体重増加量、摂餌量；共分散分析による線形対比の傾向検定

生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、着床数、黄体数、胎児異常の発現頻度；Jonckheere 検定

妊娠率、一般状態、母動物死亡率、流産動物数、全胚吸収を有する動物数、早産動物数；Cochran-Armitage 検定

胎児体重、性比；共分散分析による最小二乗平均の線形対比

\*；p<0.05

(8) 変異原性

①細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 毒 21)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1995年[GLP 対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA1535、TA97a、TA98 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA(pKM101)株を用い、代謝活性化系 (S9mix) の存在および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。最高濃度は 5000  $\mu$ g/プレートとし、0 (溶媒対照)、10、50、100、500、1000 および 2500  $\mu$ g/プレートの計 8 用量で試験した。試験は 3 連制 (1 群 3 枚のプレートを用い) とし、2 回行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。2 回の試験において、検体は代謝活性化系 (S9mix) の有無にかかわらず、いずれの用量においても、またいずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191 アクリジンおよびメチルメタンスルホネートでは、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断される。

<1回目試験>

薬物および 濃度 ( $\mu$ g/plate)		S9 mix	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$ *	TA97a	TA98	
対照 (DMSO)	0	-	154	16	186	127	22	
検体	10	-	142	15	191	139	23	
	50	-	138	14	173	125	27	
	100	-	128	12	191	127	21	
	500	-	141	15	187	167	28	
	1000	-	164	11	170	161	24	
	2500	-	157	12	181	166	17	
	5000	-	167	11	182	169	23	
対照 (DMSO)	0	+	185	16	170	158	24	
検体	10	+	179	15	162	170	26	
	50	+	174	11	149	169	22	
	100	+	175	14	151	155	28	
	500	+	165	17	151	174	24	
	1000	+	177	14	135	183	22	
	2500	+	177	10	143	185	21	
	5000	+	184	7	135	186	23	
陽性 対照	2AA	**	+	943	317	1505	856	1371
	2NF	25	-					1564
	NAAZ	2	-	591	406			
	ICR-191	2	-				1749	
	MMS	1000	-			1534		

表中の値は3枚の平均値

2AA: 2-アミノアントラセン 2NF: 2-ニトロフルオレン NAAZ: アジ化ナトリウム  
ICR-191: ICR-191 アクリジン MMS: メチルメタンサルホネート

\*: WP2 $uvrA$ (pKM101)

\*\* : 用量は TA100 および TA97a:  $1 \mu$  g/plate、TA1535 および TA98:  $2 \mu$  g/plate、  
WP $uvrA$ (pKM101):  $25 \mu$  g/plate



<2回目試験>

薬物および 濃度(μg/plate)		S9 Mix	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA*	TA97a	TA98	
対照(DMSO)	0	-	108	13	167	103	18	
検体	10	-	107	12	164	90	15	
	50	-	119	11	171	108	18	
	100	-	108	7	178	106	16	
	500	-	134	10	173	116	17	
	1000	-	154	12	179	109	13	
	2500	-	135	6	159	118	14	
	5000	-	125	4	153	112	13	
対照(DMSO)	0	+	158	13	167	132	18	
検体	10	+	119	13	165	141	25	
	50	+	85	13	156	141	19	
	100	+	85	11	158	158	23	
	500	+	130	10	154	138	17	
	1000	+	151	8	135	135	20	
	2500	+	153	7	159	151	20	
	5000	+	131	9	137	146	17	
陽性 対照	2AA	**	+	800	311	1717	779	1556
	2NF	25	-					1467
	NAAZ	2	-	730	237			
	ICR-191	2	-				1755	
	MMS	1000	-			1554		

表中の値は3枚の平均値

2AA : 2-アミノアントラセン 2NF : 2-ニトロフルオレン NAAZ : アジ化ナトリウム  
ICR-191 : ICR-191 アクリジン MMS : メチルメタンサルホネート

\* : WP2uvrA(pKM101)

\*\* : 用量は TA100 および TA97a: 1 μg/plate、TA1535 および TA98: 2 μg/plate、  
WPuvrA(pK101): 25 μg/plate

②ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料 毒 22)

試験機関：マイクロバイオロジカル アソシエーツ Inc.

報告書作成年：1995年 [GLP 対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体=50/50)

試験方法： ヒト末梢血リンパ細胞 (HPBL) を用い、代謝活性化系 (S9mix) の存在および非存在下で有糸分裂中期像を観察することにより、染色体異常誘発性を検定した。検体はアセトンに溶解し、1反復の培地の総量 10mL に対し、投与容量を 100  $\mu$ L とした。検体濃度は、試験 1 では 19、38、75 および 150  $\mu$ g/mL の 4 用量、試験 2 では 38、75、150 および 300  $\mu$ g/mL の 4 用量とした。暴露は 37°C の条件下で、溶媒、陽性対照および検体に対し、1 回目試験においては 20 時間、2 回目試験においては 20 および 44 時間とした。有糸細胞分裂中期像の観察は、200 細胞 (100 細胞、2 反復) について行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。2 回の試験において、検体は代謝活性化系 (S9) の有無にかかわらず、いずれの用量においてもヒトリンパ細胞の分裂に影響を及ぼさなかった。一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C およびシクロホスファミドは染色体異常を誘発した。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、染色体異常誘発性を有さないものと判断される。

1 回目試験 (培養 20 時間後、200 細胞当たり)

薬物および 濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	S9 mix	有糸 分裂 指数 <sup>4</sup>	異常 細胞 (%)	構造的異常						細胞当 り平均 異常数	
				染色体型			染色体型				
				ギャ ップ	断裂	交換	断裂	二動 原体	環化		
無処理	-	2.4	0.0							0.000	
対照 <sup>1</sup>	-	2.7	0.0							0.000	
検体	19	-	2.7	0.0						0.000	
	38	-	3.8	0.5		1				0.005	
	75	-	2.5	0.5		1				0.005	
	150	-	2.0	0.0						0.000	
MMC <sup>2</sup>	0.25	-	3.0	15.0**		25	15	1		1	0.210
無処理	+	2.9	0.5		1					0.005	
対照 <sup>1</sup>	+	3.5	0.0							0.000	
検体	19	+	3.1	0.5		1				0.005	
	38	+	3.0	0.0						0.000	
	75	+	1.3	0.0						0.000	
	150	+	1.6	1.0	1	1	1			0.010	
CP <sup>3</sup>	0.25	+	0.9	13.5**	1	27	9			0.180	

2 回目試験-1 (培養 20 時間後、200 細胞当たり)

薬物および 濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	S9 mix	有糸 分裂 指数 <sup>4</sup>	異常 細胞 (%)	構造的異常						細胞当 り平均 異常数
				染色体型			染色体型			
				ギャ ップ	断裂	交換	断裂	二動 原体	環化	
無処理	-	4.4	0.0							0.000
対照 <sup>1</sup>	-	2.5	0.0	1						0.000
検体	38	-	2.6	0.0						0.000
	75	-	4.1	1.0		2				0.010
	150	-	2.7	0.0						0.000
	300	-	2.5	0.0						0.000
MMC <sup>2</sup>	0.25	-	2.0	9.5**		14	6			0.100
無処理	+	1.9	1.0	1	1		1			0.010
対照 <sup>1</sup>	+	2.3	0.0							0.000
検体	38	+	1.9	0.0	1					0.000
	75	+	3.4	0.0						0.000
	150	+	1.9	0.0	2					0.000
	300	+	1.3	1.0	1	1		1		0.010
CP <sup>3</sup>	0.25	+	1.1	19.5**	4	40	5	1		0.230

(構造的異常について、0 の場合は割愛した。)

\*\* : Fisher の直接確率法 ( $P < 0.01$ ) 対照<sup>1</sup> : アセトン

MMC<sup>2</sup> : マイトマイシン C (陽性対照) CP<sup>3</sup> : シクロホスファミド (陽性対照)

有糸分裂指数<sup>4</sup> : 500 細胞当たりの有糸分裂数

二回目試験-2 (培養 44 時間後、200 細胞当たり)

薬物および 濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	S9 mix	有糸 分裂 指数 <sup>1</sup>	異常 細胞 (%)	構造的異常						細胞当 り平均 異常数
				染色分体型			染色体型			
				ギャ ップ	断裂	交換	断裂	二動 原体	環化	
無処理	-	6.4	0.5	2	2					0.010
対照 <sup>1</sup>	-	7.0	0.0							0.000
検体	38	-	4.1	0.0						0.000
	75	-	5.0	0.0						0.000
	150	-	5.5	0.0						0.000
	300	-	5.1	1.0		2				0.010
MMC <sup>2</sup>	0.25	-	5.1	11.5**	3	11	14	2	1	0.240
無処理	+	4.7	0.0	1						0.000
対照 <sup>1</sup>	+	6.2	0.5	1		1				0.005
検体	38	+	4.0	0.5		1				0.005
	75	+	5.0	0.5	3	1				0.005
	150	+	4.8	0.0						0.000
	300	+	2.9	0.0	2					0.000
CP <sup>3</sup>	0.25	+	2.1	16.5**	6	58	4	4	2	0.430

(構造的異常について、0 の場合は割愛した。)

\*\* : Fisher の直接確率法 ( $P < 0.01$ )

対照<sup>1</sup> : アセトン

MMC<sup>2</sup> : マイトマイシン C (陽性対照)

CP<sup>3</sup> : シクロホスファミド (陽性対照)

有糸分裂指数<sup>1</sup> : 500 細胞当たりの有糸分裂数

③マウスを用いた小核試験

(資料 毒 23)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1995年[GLP 対応]

検体純度： % (ラセミ体、S体/R体-50/50)

供試動物： Cr1:CD-1系マウス、約7週齢、  
高用量群は1群雌雄各6匹、その他の群は1群雌雄各5匹  
体重；雄 25.2~33.4g、雌 19.7~26.2g

試験方法： 検体をコーンオイルに懸濁させ、マウスに単回強制経口投与した。用量は5000mg/kgを最高用量とし、2500mg/kgも設けた。陽性対照にはシクロホスファミド(40mg/kg)を用いた。投与後24、48および72時間後に屠殺し(低用量群は24時間後のみ)、骨髓塗沫標本作製・染色後、蛍光顕微鏡を用いて検鏡した。1動物当たり2000個の多染性赤血球について、小核の有無を検査した。

用量設定根拠；

結 果： 結果を次表に示した。  
いずれの用量においても検体は、小核を有する多染性赤血球の出現頻度の増加または多染性赤血球の割合の減少を誘発しなかった。一方、陽性対照として用いたシクロホスファミドは小核を有する多染性赤血球の出現頻度を有意に増加させた。

以上の結果より、本試験条件下で、検体はマウス骨髓細胞中に小核の増加を誘発せず、染色体異常誘発性は陰性と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

屠殺時間 (時間)	群 (mg/kg)	雌/雄	動物数	平均 MNPCE <sup>2</sup> 出現率 (%)	平均 PCE <sup>3</sup> の割合 (%)	平均 PCE/NCE <sup>4</sup> 比
24	0	雄	5	0.01	49.9	1.05
		雌	5	0.09	48.8	1.01
	2500	雄	5	0.00	43.7	0.80
		雌	5	0.05	53.3	1.15
	5000	雄	6	0.00	46.1	0.88
		雌	6	0.06	48.9	1.00
48	0	雄	4 <sup>5</sup>	0.04	52.0	1.19
		雌	5	0.09	49.7	1.00
	5000	雄	6	0.01	53.1	1.19
		雌	6	0.07	50.8	1.13
72	0	雄	5	0.02	39.4	0.66
		雌	5	0.10	54.7	1.28
	5000	雄	5 <sup>6</sup>	0.06	52.9	1.16
		雌	6	0.07	57.9	1.42
24	陽性対照 <sup>1</sup> (10mg/kg)	雄	5	0.38	48.1	0.95
		雌	5	1.14*	46.4	0.89

\*: P>0.05 ; 分散分析

陽性対照<sup>1</sup>: シクロホスファミド PCE<sup>3</sup>: 多染性赤血球

MNPCE<sup>2</sup>: 小核を有する多染性赤血球 NCE<sup>4</sup>: 正染性赤血球

<sup>5</sup>: 投与時の操作ミスにより1匹が死亡 <sup>6</sup>: 操作ミスにより1匹分のスライドを作製せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

④

(資料 毒 24)

試験機関：

報告書作成年：

検体純度：       % (ラセミ体、S 体/R 体=50/50)

試験方法：

用量設定根拠：

結 果：


(9) 生体機能影響

インドキサカルブ MP における薬理試験

(資料 毒 25)

試験機関：(財) 残留農薬研究所

報告書作成年：1997 年 [GLP 対応]

検体の純度： % (ラセミ体、S 体/R 体=50/50)

①中枢神経系に対する作用

(1)雌雄マウスの一般症状および体重

供試動物： ICR 系マウス、6 週齢、体重 雄 26.6~32.7g、雌 22.9~27.5g、一群各 3 匹

方 法； 検体を1%Tween80水溶液に懸濁させ、0、128、320、800、2000、5000mg/kgの用量で検体を腹腔内投与し、Irwinの方法に従って行動を多元観察した。観察は投与前、投与後30分、1、3、6時間、投与7日目までは1日1回、さらに投与 2、3、4週目に行った。体重は検体投与前、投与後 4、7、14、20、28日目に測定した。

結 果； 雌雄マウスに 800mg/kg 以上を投与すると、用量に依存して認知力、運動性、中枢神経系の興奮、姿勢、運動失調、筋緊張、反射、自律神経系の項目に、痙攣などの興奮性症状及び後肢協調性の低下など一般的にみられる抑制性の徴候が観察され、2000mg/kg 以上の投与群には死亡が認められた。これらの症状は投与 30 分以降に発現し、雌雄とも 2000mg/kg 投与群の 3 例中 2 例、5000mg/kg 以上の投与群の全例が投与後 9 日以内に死亡した。雌雄マウスでみられた異常症状の大部分は投与後 7 日以内に回復し、雌マウスの 2000mg/kg 投与群の 1 例にみられた後肢協調性の低下も投与後 4 週時には正常に回復した。一方、雌雄マウスとも 320mg/kg 以下の投与群には異常症状は認められなかった。体重は 2000mg/kg 以上の投与群の投与後 4 日~7 日にかけて減少したが、その後回復し投与 2 週目には対照群との間には有意な差はみられなかった。800mg/kg 以下の投与群には検体によると思われる体重減少は認められなかった。体重の変化を表 1 に要約する。

表 1 雌雄マウスの体重(g)

用量 mg/kg	雄						雌					
	投与前	投与後日数 (日)					投与前	投与後日数 (日)				
		4	7	14	20	28		4	7	14	20	28
0	29.1	29.3	29.9	31.1	32.3	33.7	24.3	23.8	24.6	26.0	26.4	27.3
128	31.5	32.6	33.3	34.7	36.4	36.6	26.5	25.9	28.2**	28.4	29.4	30.6
320	28.6	29.9	31.4	33.6	35.0	36.5	24.9	25.1	26.2	27.8	28.6	29.6
800	29.7	27.5	29.9	32.0	33.3	34.1	25.5	25.1	26.1	27.0	28.5	28.8
2000	30.1	20.0**	26.1	31.7	35.1	36.2	24.0	17.0**	15.9	20.1	26.1	28.2
5000	29.7	20.7**	—	—	—	—	25.8	17.9**	15.7	—	—	—

\*\* : Dunnett の多重比較(p<0.01)



(2) 雌ラットの毒性症状および体重

供試動物； Sprague-Dawley 系ラット (IGS)、6 週齢、体重 146~192g、一群各 6 匹

方 法； 検体を 1%Tween80 水溶液に懸濁させ、0、128、320、800、2000、5000 mg/kg の用量で経口投与し、急性毒性症状を観察した。観察は検体投与前、投与後、1、6 時間、1、3、7、14 日目に行った。体重は検体投与前、投与後 7、14 日目に測定した。さらに、体重に対する影響は別の項目（呼吸、循環器系、瞳孔径）に使用した動物の体重を、検体投与前、投与後 1、4、7 および 14 日目に測定し、合わせて評価した。

結 果； 検体投与によると思われる異常症状はみられなかった。一方、体重は 5000mg/kg 投与群の投与後 1~3 日にかけて減少したが、その後回復し投与 7 日目には対照群と有意な差はみられなかった。2000mg/kg 以下の投与群には検体投与によると思われる体重減少は認められなかった。体重変化を表 2 に要約する。

表 2 雌ラットの体重(g)

用量 mg/kg	雌				
	投与前	投与後日数 (日)			
		1	3	7	14
0	167	173	183	196	224
128	165	165	177	193	217
320	168	169	178	173	221
800	167	167	179	195	221
2000	168	166	175	193	221
5000	166	164*	171**	192	218

統計検定：Dunnnett の多重比較 (\*:p<0.05, \*\*:p<0.01)

投与前、投与 7 および 14 日後は n=18、投与 3 および 7 日後は n=12

(3) 雄マウスにおける睡眠延長作用

供試動物； ICR 系マウス、6 週齢、体重 30.1~37.2g、一群各 8 匹

方 法； 検体を 1%Tween80 水溶液に懸濁させ、0、128、320、800、2000、5000mg/kg の用量で腹腔内投与し、3 日後にヘキソバルビタール睡眠時間を調べた。睡眠時間はヘキソバルビタールを 100mg/kg の用量で皮下投与し、正向反射の消失から回復までの時間を測定した。

結 果； 5000mg/kg を投与すると有意な睡眠時間の延長が認められ、対照群に比べて 156%に延長された。一方、2000mg/kg 以下の投与群には検体投与によると思われる明確な変化は認められなかった。結果を表 3 に要約する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

表3 雄マウスのヘキサバルビタールによる睡眠時間

睡眠時間	用量 (mg/kg)					
	0	128	320	800	2000	5000
(分)	57	57	56	56	60	89**
(%)	100	100	98	98	105	156

統計検定：Dunnettの多重比較(\*\*:p<0.01)

② 呼吸、循環器系に対する作用

雌ラットの血圧、心拍数に対する作用

供試動物； Sprague-Dawley系ラット(IGS)、6週齢、体重 154~182g、一群各6匹

方 法； 検体を1%Tween80水溶液に懸濁させ、0、128、320、800、2000、5000mg/kgの用量で経口投与し、最高血圧、最低血圧、平均血圧、心拍数を計測した。測定は検体投与前、投与後1、6時間、1、3、7、14日日に行った。本試験では無麻酔ラットを用いた。体重は検体投与前、投与後1、3、7、14日に測定した。(評価は①-(2)の「毒性症状および体重」で行った。)

結 果； 検体投与によると思われる明確な変化はみられなかった。結果を表4に要約する。

表4 雌ラットの血圧および心拍数

	用量 mg/kg	観察時期						
		投与前	1時間	6時間	1日	3日	7日	14日
最高/最低 (平均) 血圧 (mmHg)	0	115/79 (91)	120/86 (97)	117/85 (95)	124/92 (103)	125/92 (103)	123/95 (104)	127/96 (106)
	128	120/91 (100)	120/88 (99)	120/94 (102)	120/93 (102)	125/97 (106)	126/98 (108)	135/102 (113)
	320	119/88 (99)	119/90 (99)	117/88 (97)	120/89 (100)	122/91 (102)	126/94 (105)	136/104 (115)
	800	124/89 (101)	122/90 (101)	124/91 (102)	123/94 (104)	127/95 (106)	129/96 (107)	134/100 (111)
	2000	122/88 (99)	117/88 (98)	113/82 (92)	113/88 (97)	118/93 (102)	120/92 (102)	129/100 (110)
	5000	119/89 (99)	121/93 (102)	121/86 (98)	119/89 (99)	118/87 (98)	123/92 (102)	131/101 (111)
心拍数 (心拍/ 分)	0	401	397	392	987	964	362	363
	128	422	390	395	389	396*	387	377
	320	419	404	419	402	394	370	365
	800	411	405	428	409	392	386	384
	2000	424	402	414	399	382	374	363
	5000	404	416	434	401	379	382	391

統計検定：Dunnettの多重比較(\*:p<0.05)

### ③ 自律神経系に対する作用

#### 雌ラットの瞳孔径に対する作用

供試動物； Sprague-Dawley 系ラット (IGS)、6 週齢、体重 156～182、一群各 6 匹

方 法； 検体を 1%Tween80 水溶液に懸濁させ、0、128、320、800、2000、5000mg/kg の用量で経口投与し、瞳孔径を計測した。計測は検体投与前、投与後 1、6 時間、1、3、7、14 日日に行った。体重は検体投与前、投与後 1、3、7、14 日日に測定した。(評価は①-(2)の「毒性症状および体重」で行った。)

結 果； 検体投与によると思われる明確な変化は認められなかった。結果を表5に要約する。

表5 雌ラットの瞳孔径 (mm)

用量 mg/kg	観察時期						
	投与前	1 時間	6 時間	1 日	3 日	7 日	14 日
0	1.1	0.8	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7
128	1.0	0.7	0.8	0.9	0.8	0.8	0.7
320	0.9	0.7	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7
800	0.8	0.8	1.0	0.8	0.8	0.8	0.7
2000	0.9	0.8	0.9	0.9	0.8	0.8	0.8
5000	1.0	0.7	1.0	0.9	0.9	0.8	0.8

統計検定： Dunnettの多重比較

### ④ 消化器に対する作用

#### (1) 雄マウスの小腸炭末輸送能に対する作用

供試動物； ICR 系マウス、6 週齢、体重 28.0～34.6g、一群各 8 匹

方 法； 検体を 1%Tween80 水溶液に懸濁させ、0、128、320、800、2000、5000mg/kg の用量で腹腔内投与し、小腸炭末輸送能に対する影響を調べた。マウスは炭末懸濁液投与前に約 16 時間絶食させたが、水は自由に摂取させた。検体投与 3 日後に炭末の 10%アラビアゴム懸濁液を 10mL/kg の容量で経口投与した。炭末投与 30 分後にエーテル屠殺し、小腸を摘出した。小腸起始部から炭末先端までの長さを測り、全小腸の長さに対する炭末移動距離の比率 (%) を求めた。

結 果； 5000mg/kg を投与すると有意な抑制が認められ、対照群に比べて 63%まで減少した。一方、2000mg/kg 以下の投与群には検体投与によると思われる明確な変化は認められなかった。結果を表 6 に要約する。

表 6 雄マウスの小腸炭末輸送能

炭末移動距離	用量 (mg/kg)					
	0	128	320	800	2000	5000
対全小腸 (%)	75	75	71	82	62	47**
対 0mg/kg 群 (%)	100	100	95	109	83	63

統計検定：Dunnett の多重比較 (\*\*: p<0.01)

(2) 雄モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物：Hartley 系モルモット、6~7 週齢、体重 400~520g、4 標本/濃度

方 法；モルモットより摘出した回腸を用いて、検体単独の影響、アゴニストで惹起した収縮に対する検体の影響を調べた。検体単独の影響は、最初にアセチルコリンを適用し標本が収縮することを確認した後に、検体を適用して 5 分間自発運動を観察した。その後、アゴニストを 30 秒間適用した時の収縮高に対する検体の影響を調べた。アゴニストとしてアセチルコリン (終濃度  $5 \times 10^{-8}$  g/ml)、ヒスタミン (終濃度  $5 \times 10^{-8}$  g/ml)、高濃度カリウム (終濃度 50mM) を使用した。検体は DMSO に溶解後、Tween80 を 0.01% 含む Krebs Ringer 液で 10 倍希釈し、終濃度 0、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$  g/ml で適用した。

結 果；最高  $10^{-5}$  g/mL まで適用したが、検体によると思われる明確な自発運動の変化は認められなかった。アセチルコリン、ヒスタミン、高濃度カリウムで惹起した収縮は  $10^{-6}$  g/mL 以上を適用すると有意に抑制された。一方、 $10^{-7}$  g/mL の濃度では全てのアゴニスト収縮に明確な変化は認められなかった。結果を表 7 に要約する。

表 7 アゴニスト惹起による雄モルモット摘出回腸の収縮に対する影響

アゴニスト	濃度 (g/mL)			
	0	$10^{-7}$	$10^{-6}$	$10^{-5}$
アセチルコリン	109	104	85*	30***
ヒスタミン	94	89	66***	15***
高濃度 K <sup>+</sup>	95	90	79**	43

表中の値は検体適用前の収縮に対する割合 (%)

統計検定：Dunnett の多重比較 (\*: p<0.0、\*\*: p<0.01、\*\*\*: p<0.001)

⑤ 骨格筋に対する作用

(1) 雌ラットの握力に対する作用

供試動物； Sprague-Dawley系ラット(IGS)、6週齢、体重 146~192g、一群各6匹

方 法； 検体を1%Tween80水溶液に懸濁させ、0、128、320、800、2000、5000mg/kgの用量で経口投与し、検体投与前、投与後1、6時間、1、3、7、14日目に握力を測定した。

結 果； 最高5000mg/kgまで投与したが、検体投与によると思われる明確な変化はみられなかった。結果を表8に要約する。

表8 雌ラットの握力(kg)

用量 mg/kg	観察時期						
	投与前	1時間	6時間	1日	3日	7日	14日
0	0.86	1.02	1.09	0.91	0.91	0.96	1.22
128	0.87	1.07	0.92	0.94	0.86	1.02	1.27
320	0.95	1.07	0.98	0.93	0.95	1.03	1.33
800	0.96	1.10	1.08	0.87	0.98	1.04	1.15
2000	1.00	1.13	0.94	0.94	1.02	1.04	1.30
5000	0.92	1.15	1.02	0.97	1.03	0.98	1.30

統計検定：Dunnettの多重比較

(2) 雌ラットの横隔膜神経筋標本に対する作用

供試動物； Sprague-Dawley系ラット(IGS)、7週齢、体重 176~204g、4標本/濃度

方 法； 4例の横隔膜神経筋標本を用い、神経刺激と筋刺激によって惹起した筋収縮(張力)に対する検体の影響を調べた。検体はDMSOに溶解後、Tween80を0.01%含むKrebs Ringer液で10倍希釈した溶液を終濃度が0、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ g/mLとなるように5分おきに漸増適用した。張力は、溶媒適用前の値に対する%変化で表した。

結 果； 最高 $10^{-5}$ g/mLまで適用したが、筋刺激、神経刺激による収縮に明確な変化は認められなかった。結果を表9に要約する。

表9 電気刺激による横隔膜筋の収縮に対する影響

	濃度(g/mL)		
	0	$10^{-6}$	$10^{-5}$
筋刺激	87	88	90
神経刺激	95	98	68

表中の値は検体適用前の収縮に対する割合(%)

統計検定：paired t-検定

③血液に対する作用

雌ラットの溶血および血液凝固に対する作用 (*in vitro*)

供試動物； Sprague-Dawley 系ラット (IGS)、6 週齢、体重 174~200g、12 匹から採血

方 法； 無処置の雌ラットから採取した血液を用いて、検体の溶血および血液凝固に対する作用を観察した。凝固はクエン酸ナトリウムによって防止し、血漿ならびに血球を得た。ヘモグロビン濃度測定のために、生理食塩液 4.0mL に 10% 血球浮遊液を 0.5mL、検体溶液（検体を DMSO に溶解後、Tween80 を 0.01% 含む生理食塩水で 10 倍希釈した溶液）を 0.5mL 加えた。これを 10 分間、37°C でインキュベートした後に遠心分離し、上清のヘモグロビン濃度を測定した。プロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間は検体溶液 50  $\mu$ L を血漿 450  $\mu$ L に添加し、血液凝固測定装置を用いて測定した。検体は終濃度 0、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ g/mL で適用した。

結 果； 最高  $10^{-5}$ g/mL まで適用したが、ヘモグロビン濃度、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に変化は認められなかった。結果を表 10 に要約する。

表 10 雌ラットの溶血および血液凝固に対する作用 (*in vitro*)

用量 (g/mL)	血漿ヘモグロビン 濃度 (mg/dL)	プロトロンビン 時間 (秒)	活性化部分 トロンボプラスチン時間 (秒)
0	5.8	15.4	15.6
$10^{-7}$	5.7	15.4	15.8
$10^{-6}$	5.6	15.4	15.7
$10^{-5}$	5.6	15.4	15.7

統計検定：paired t-検定

(2) 雌ラットの溶血および血液凝固に対する作用 (*in vivo*)

供試動物； Sprague-Dawley 系ラット (IGS)、6 週齢、体重 152~200g、一群各 6 匹

方 法； 検体を 1% Tween80 水溶液に懸濁させ、0、128、320、800、2000、5000mg/kg の用量で検体を経口投与し、検体投与 3 日後に、エーテル麻酔下で腹部下行大静脈より採血した。凝固機能測定のために、クエン酸ナトリウムを入れた試験管に血液を加えて混和したのち遠心分離して血漿を得た。ヘモグロビン濃度測定のために、ヘパリンを入れた試験管に血液を採取し、混和したのち遠心分離して血漿を得た。凝固の指標としてプロトロンビン時間および活性化部分トロンボプラスチン時間を、溶血の指標としてヘモグロビン濃度を測定した。

結 果； 5000mg/kg 投与群の活性化部分トロンボプラスチン時間の軽度な短縮がみられた。一方、ヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間には検体投与によると思われる明確な変化は認められなかった。結果を表 11 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デュポン株式会社にある。

表11 雌ラットの溶血および血液凝固に対する作用 (*in vivo*)

用量 (mg/kg)	血漿ヘモグロビン 濃度 (mg/dL)	プロトロンビン 時間 (秒)	活性化部分 トロンボプラスチン 時間 (秒)
0	4.2	15.9	17.0
128	4.9	16.0	16.3
320	4.2	15.9	16.2
800	4.0	15.9	16.1
2000	7.0*	16.2	16.3
5000	2.8	16.3	15.8*

統計検定：Dunnettの多重比較(\*：p<0.05)

以上のことより、本剤を800mg/kg以上の用量でマウスに腹腔内投与した場合に、興奮性症状及び一般的にみられる抑制性の徴候が観察され、2000mg/kg以上の投与群には死亡が観察された。さらに、マウスに5000mg/kgを腹腔内投与するとヘキソバルビタール睡眠時間の延長、小腸炭末輸送の低下がみられた。摘出回腸のアゴニスト収縮は $10^{-6}$ g/ml以上で抑制された。ラットに経口投与した場合には、5000mg/kgを投与した時に軽度な血液活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が観察された以外、明確な毒性症状の発現はみられず、血圧および心拍数、瞳孔径、握力にも明確な変化はみられなかった。摘出横隔膜神経筋標本にも変化は認められなかった。

インドキサカルブMPの「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量	動物数 /群	作用量	無作用量	結果の概要
中枢神経系 一般症状 [Irwin法] (マウス)	腹腔内 (Tween80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	♂♀ 各3	800 mg/kg	320 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・800mg/kg以上の投与量で、興奮性及び一般的な抑制性の徴候が認められた。</li> <li>・2000mg/kg以上の群では死亡が認められた(雌雄とも2000mg/kgで2/3、5000mg/kgでは3/3)。</li> <li>・症状は投与30分以降に発現した。</li> <li>・症状の大部分は投与後7日以内に回復した。</li> <li>・320mg/kg以下の群には症状は認められなかった。</li> <li>・体重は2000mg/kg以上の群で一過的に減少したが回復した。</li> </ul>
中枢神経系 一般症状 (ラット)	経口 (Tween80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	♀6	5000 mg/kg	2000 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・検体投与によると思われる異常症状はみられなかった。</li> <li>・体重は5000mg/kgで一過的に減少したが回復した。</li> </ul>
中枢神経系 睡眠延長 (マウス)	腹腔内 (Tween80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	♂8	5000 mg/kg	2000 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・5000mg/kg群で有意な睡眠時間の延長が認められた(対照群に対し156%)。</li> </ul>
循環器系 血圧・心拍数 (ラット)	経口 (Tween80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	♀6	-	5000 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・検体投与による影響は認められなかった。</li> </ul>
自律神経系 瞳孔径 (ラット)	経口 (Tween80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	♀6	-	5000 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・検体投与による影響は認められなかった。</li> </ul>
消化器 小腸 炭末輸送 (マウス)	腹腔内 (Tween80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	♂8	5000 mg/kg	2000 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・5000mg/kg群で有意な抑制(対照群に対し63%)が認められた。</li> </ul>
消化器 摘出回腸 (モルモット)	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $10^{-5}$ mg/mL	4例	-	$10^{-5}$ mg/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>・検体投与による影響は認められなかった。</li> </ul>
骨格筋 握力 (ラット)	経口 (Tween80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	♀6	-	5000 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・検体投与による影響は認められなかった。</li> </ul>
骨格筋 横隔膜 神経筋標本 (ラット)	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $10^{-5}$ mg/ml	♀4例	-	$10^{-5}$ mg/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>・検体投与による影響は認められなかった。</li> </ul>
溶血・ 血液凝固 (ラット)	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ , $10^{-6}$ , $10^{-5}$ mg/mL	♀4例	-	$10^{-5}$ mg/mL	<ul style="list-style-type: none"> <li>・検体投与による影響は認められなかった。</li> </ul>
溶血・ 血液凝固 (ラット)	経口 (Tween80)	0, 128, 320, 800, 2000, 5000mg/kg	♀6	5000 mg/kg	2000 mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> <li>・5000mg/kg群で活性化部分トロンボプラスチン時間の軽度な減少が認められた。</li> </ul>



## 2. 原体混在物および代謝物の毒性

### (1)

#### ① のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒 26)

試験機関: 米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年: 1996 年 [GLP 対応]

検体純度: %

供試動物: Cr1:CD(BR)ラット、約 8 ~9 週齢、1 群雌雄各 5 匹、  
体重; 雄 204.1~237.9g、雌 184.1~224.6g

観察期間: 14 日間

投与方法: 検体をコーンオイルに溶解して、投与 18 時間前から絶食させたラットに単回経口投与した。

観察・検査項目: 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は毎日測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果:

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	雌雄: 10、30、50、100、200
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄: 52、雌: 39、雌雄: 47
死亡開始時間 および終了時間	投与 2 日後から 12 日後まで
症状発現および 消失時間	投与 1 日後から 終了時まで
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄: 30

雄では 100 および 200mg/kg 群で全例、50mg/kg 群で 2 例が、雌では 50mg/kg 以上の群で全例が死亡した。死亡動物で最も頻繁に観察された臨床症状は、運動失調、立毛、曲背位、後脚開脚、全身性痙攣、振せん、被毛の乱れであった。50mg/kg 群の生存動物では、曲背位および立毛、被毛の乱れ、下痢および高位姿勢が認められた。10 および 30mg/kg 群雌雄では、立毛、曲背位、被毛の乱れ、会陰部の被毛の汚れおよび下痢が認められたが、頻度は低かった。その他、散発的にはあるが、口および眼からの分泌物、鼻または顔の被毛の汚れ、眼球突出、会陰部の被毛の湿り、脱毛、流涎、左側傾斜、攻撃的行動、食欲不振、衰弱、低体位、口の周囲の汚れならびに歩行または運動異常も認められた。

肉眼的病理検査において認められた所見は非特異的であり、標的臓器を示唆する変化は認められなかった。

② の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 毒 27)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1996 年[GLP 対応]

検体純度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA97a, TA98 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA/pKM101 株) を用い、代謝活性化系 (S9mix) の存在および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。最高濃度は 5000µg/プレートとし、0 (溶媒対照)、10、50、100、500、1000、2500µg/プレートの計 8 用量で試験した。試験は 3 連制で、2 回行った。

用量設定根拠；

試験結果：結果を次表に示した。2 回の試験において、検体は代謝活性化系 (S9mix) の有無にかかわらず、いずれの用量および菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、ICR-191 アクリジンおよびメチルメタンスルホネートでは、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュポン株式会社にある。

<1 回目試験>

薬物および 濃度 (µg/plate)		S9	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2 $uvrA$ *	TA97a	TA98	
溶媒対照 (DMSO)	0	-	194	21	145	82	19	
検体	10	-	184	19	174	95	19	
	50	-	196	24	168	97	18	
	100	-	215	17	165	100	19	
	500	-	210	18	147	96	19	
	1000	-	208	16	173	77	23	
	2500	-	206	21	176	112	16	
	5000	-	208	26	199	111	26	
溶媒対照 (DMSO)	0	+	181	15	183	106	24	
検体	10	+	193	15	179	113	26	
	50	+	190	10	184	109	25	
	100	+	193	15	144	105	21	
	500	+	191	15	174	107	18	
	1000	+	207	10	169	23	21	
	2500	+	255	11	169	0	20	
	5000	+	235	13	238	0	7	
陽性 対照	2AA	**	+	1120	600	1340	684	2102
	2NF	25	-					1528
	NAAZ	2	-	703	601			
	ICR-191	2	-				2450	
	MMS	1000	-			1728		

表中の値は 3 枚の平均値

2AA : 2-アミノアントラセン      2NF : 2-ニトロフルオレン      NAAZ : アジ化ナトリウム  
ICR-191 : ICR-191 アクリジン      MMS : メチルメタンサルホネート

\* : WP2 $uvrA$ (pKM101)

\*\* : 用量は

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はデュボン株式会社にある。

<2回目試験>

薬物および 濃度 (µg/plate)		S9	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA*	TA97a	TA98	
溶媒対照 (DMSO)	0	-	103	32	191	131	33	
検体	10	-	91	32	191	140	29	
	50	-	97	25	209	144	32	
	100	-	98	28	205	131	35	
	500	-	96	23	201	162	32	
	1000	-	104	24	199	169	32	
	2500	-	92	30	230	150	34	
	5000	-	162	24	304	220	30	
溶媒対照 (DMSO)	0	+	137	24	190	169	28	
検体	10	+	133	24	192	180	29	
	50	+	149	28	197	197	30	
	100	+	151	28	192	221	33	
	500	+	136	29	191	226	32	
	1000	+	138	21	182	211	33	
	2500	+	148	22	177	202	35	
	5000	+	161	27	188	230	39	
陽性対照	2AA	**	+	1480	480	1989	1306	2207
	2NF	25	-					968
	NAAZ	2	-	922	936			
	ICR-191	2	-				1102	
	MMS	1000	-			1252		

表中の値は3枚の平均値

2AA : 2-アミノアントラセン      2NF : 2-ニトロフルオレン      NAAZ : アジ化ナトリウム  
ICR-191 : ICR-191 アクリジン      MMS : メチルメタンサルホネート

\* : WP2uvrA(pKM101)

\*\* : 用量は TA100 および TA97a: 1µg/plate、TA1535 および TA98: 2µg/plate、  
WPuvrA(pKM101): 25µg/plate

(2)原体混在物

① のマウスにおける急性経口毒性試験

(資料 毒 28)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1997年[GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Cr1:CD-1 BR マウス、約8週齢、1群雌雄各5匹、  
体重；雄 29.9～32.9g、雌 22.5～26.0g、

観察期間： 14日間

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解して投与4.5時間前から絶食させたマウスに単回経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を14日間観察した。体重は毎日測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雌雄 > 5000
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	投与当日のみ
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄とも 5000

試験期間中に死亡例は認められなかった。投与当日に、雄1匹に会陰部の汚れが認められた。その他の中毒症状は認められなかった。最大約7%の一時的な体重減少が雌雄で認められた。肉眼的病理検査において、所見は認められなかった。

② の細菌を用いた復帰突然変異試験

(資料 毒 29)

試験機関：米国デュポン社ハスケル研究所  
報告書作成年：1997年[GLP 対応]

検体純度： %

試験方法：ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100, TA1535, TA97a, TA98 株) およびトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA/pKM101) 株を用い、代謝活性化系 (S9mix) の存在および非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した。最高濃度は 5000µg/プレートとし、0、10、50、100、250 (試験 1 のみ)、500、1000、2500µg/プレートの計 8 または 9 用量で試験した。試験は 3 連制とし、2 回行った。

用量設定根拠；

試験結果：結果を次表に示した。

2 回の試験において、検体は代謝活性化系 (S9mix) の有無にかかわらず、いずれの用量においても、またいずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。一方、陽性対照として用いた 2-アミノアントラセン、2-ニトロフルオレン、アジ化ナトリウム、TCR-191 アクリジンおよびメチルメタンサルホネートでは、全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化系を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有さないものと判断される。

<実験 1>

薬物および 濃度 (µg/plate)	S9	復帰変異コロニー数/プレート						
		塩基対置換型			フレームシフト型			
		TA100	TA1535	WP2 <sub>uvrA</sub> *	TA97a	TA98		
溶媒対照 (DMSO)	0	-	137	16	163	107	24	
検体	10	-	140	12	177	115	21	
	50	-	134	11	183	125	20	
	100	-	135	12	287	154	21	
	250	-	145	13	206	136	19	
	500	-	131	14	193	159	20	
	1000	-	127	9	192	139	25	
	2500	-	150	12	212	133	22	
	5000	-	117	14	196	154	29	
溶媒対照 (DMSO)	0	+	109	11	178	121	24	
検体	10	+	112	9	176	126	22	
	50	+	111	7	213	140	24	
	100	+	123	10	211	133	25	
	250	+	105	8	203	137	23	
	500	+	128	10	198	141	22	
	1000	+	116	9	205	136	28	
	2500	+	95	11	226	150	26	
	5000	+	109	15	211	166	31	
陽性 対照	2AA	**	+	1174	228	2208	906	2044
	2NF	25	-					1601
	NAAZ	2	-	993	601			
	ICR-191	2	-				1745	
	MMS	1000	-			2170		

表中の値は3枚の平均値

2AA : 2-アミノアントラセン      2NF : 2-ニトロフルオレン      NAAZ : アジ化ナトリウム  
ICR-191 : ICR-191 アクリジン      MMS : メチルメタンサルホネート

\* : WP2<sub>uvrA</sub>(pKM101)

\*\* : 用量は TA100 および TA97a: 1µg/plate、TA1535 および TA98: 2µg/plate、  
WP<sub>uvrA</sub>(pKM101): 25µg/plate

<実験 2>

薬物および 濃度 (µg/plate)		S9	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA*	TA97a	TA98	
溶媒対照 (DMSO)	0	-	109	9	129	103	14	
検体	10	-	109	7	118	101	20	
	50	-	105	10	131	105	19	
	100	-	110	16	128	109	18	
	500	-	106	14	133	124	17	
	1000	-	103	11	142	121	18	
	2500	-	109	15	141	112	14	
	5000	-	111	11	136	117	12	
溶媒対照 (DMSO)	0	+	107	9	157	102	20	
検体	10	+	121	10	160	91	23	
	50	+	110	12	159	110	24	
	100	+	122	13	157	104	24	
	500	+	112	8	163	114	24	
	1000	+	111	13	170	115	20	
	2500	+	127	9	167	137	27	
	5000	+	122	13	154	121	24	
陽性 対照	2AA	**	+	1653	342	2171	902	2412
	2NF	25	-					1979
	NAAZ	2	-	837	474			
	ICR-191	2	-				2261	
	MMS	1000	-			1872		

表中の値は 3 枚の平均値

2AA : 2-アミノアントラセン      2NF : 2-ニトロフルオレン      NAAZ : アジ化ナトリウム  
ICR-191 : ICR-191 アクリジン      MMS : メチルメタンサルホネート

\* : WP2uvrA(pKM101)

\*\* : 用量は TA100 および TA97a: 1µg/plate、TA1535 および TA98: 2µg/plate、  
WPuvrA(pKM101): 25µg/plate



(3)光学異性体

① のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒 30)

試験機関：米国 WTL 研究所

報告書作成年：1997 年[GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： Cr1:CD(SD)BR ラット、雄 51～67 日齢、雌 72～88 日齢、1 群雌雄各 5 匹  
体重：雄 200～294g、雌 201～238g

観察期間： 14 日間

投与方法： 検体をコーンオイルに溶解し、投与 18～20 時間前から絶食させたラットに単回経口投与した。

観察・検査項目： 中毒症状および生死を 14 日間観察した。体重は投与前、投与 1、3、7 および 14 日後に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	雌雄：255、500、1820、 3077、4000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄：444、雌：480 雌雄：462
死亡開始時間 および終了時間	投与 2 日後から 11 日後まで
症状発現および 消失時間	投与当日から 13 日後まで
死亡例の認められな かった最高投与量 (mg/kg)	雌雄：255

中毒症状として、体表に種々の分泌物が全群で認められた。それ以外の症状としては、用量相関的に運動低下、運動失調、直立反射の失調が認められた。また、排泄物の異常、四肢の蒼白化、体温低下、眼の分泌物、呼吸困難、立毛、削瘦、門歯の欠失も認められた。

剖検においては、胃・腸に暗赤色な部分または内容物が認められ、食道の赤化、精囊の小型化、頭部での皮下出血、膀胱内の赤色液体、胸腔内の暗赤色内容物、眼の不透明化、肺の蒼白化、精巣での出血が認められた。

② のラットにおける急性経口毒性試験

(資料 毒 31)

試験機関：残留農薬研究所  
報告書作成年：2003年[GLP対応]

検体純度： %

供試動物：Fischer(Crj:F334)ラット、9週齢、一群雌雄各5匹  
体重；雄176～188g、雌；116～123g

観察期間：14日間観察

観察・検査項目：検体を1%メチルセルロースに懸濁させ、単回経口投与した。ラットは投与前日の夕方から投与後3時間後まで絶食させた。

試験項目：中毒症状および生死を14日間観察した。体重は、投与直前、投与7および14日後に測定した。死亡動物および試験終了時の全生存動物について組織の肉眼的病理検査を行った。

結 果：

投与方法	経口
投与量(mg/kg)	♂♀：2000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	♂♀：2000mg/kg以上
死亡開始時間 および終了時間	死亡例なし
症状発現および 消失時間	中毒症状なし
死亡例の認められなかった 最高投与量(mg/kg)	♂♀：2000

雌雄ともに中毒症状、体重の減少は認められなかった。  
観察期間終了時に行った剖検においても異常は認められなかった。