

(4) 急性神経毒性

ラットにおける急性経口神経毒性試験

(資料 No.T-08)

試験機関：

報告書作成年：2009 年

[GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：Wistar Hannover ラット (HanRcc:WIST)、投与開始時 7 週齢、体重；雄 176～207 g、雌 126～157 g、1 群雌雄各 10 匹

観察期間：16 日間

(雄 2008 年 5 月 13 日～2008 年 5 月 29 日、雌 2008 年 5 月 14 日～2008 年 5 月 30 日)

投与方法：投与用量として 0、30、250 および 2000 mg/kg の 4 用量を設定した。検体を 0.5% カルボキシメチルセルローズ (CMC) 水溶液に懸濁し、10 mL/kg 体重の容量にて投与した。投与前の絶食は行わなかった。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率；生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群の雌雄でも死亡例はなかった。

一般状態；一般状態を投与前および投与 1 日目 (約 1 時間後) に観察し、その後は毎日 1 回ケージサイドから、少なくとも以下の項目を対象として観察した。

外観 (立毛、流涎、円背位)、運動 (失調、振戦/単収縮、虚脱)、行動 (活動性亢進、傾眠)、呼吸 (呼吸困難、呼吸促迫、呼吸緩徐)

投与 1 日目 (1 時間後) に 2000 mg/kg 群の雌 2 例および雄 3 例、ならびに 250 mg/kg

群の雌雄各 1 例で活動低下が観察された。その他に、250 および 2000 mg/kg 群の雌各 1 例で衰弱が、250 mg/kg 群の雌 1 例でよろめき歩行がそれぞれ認められた。

表 1. 一般状態のまとめ

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	30	250	2000	0	30	250	2000
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10
衰弱	1 日	0	0	0	0	0	0	1	1
	2 日	0	0	0	0	0	0	0	0
	3 日	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 日	0	0	0	0	0	0	0	0
よろめき歩行	1 日	0	0	0	0	0	0	1	0
	2 日	0	0	0	0	0	0	1	0
	3 日	0	0	0	0	0	0	0	0
	4 日	0	0	0	0	0	0	0	0
活動低下	1 日	0	0	1	3	0	0	1	2
	2 日	0	0	1	3	0	0	1	2
	3 日	0	0	0	1	0	0	1	0
	4 日	0	0	0	0	0	0	0	0

表中の数字は匹数を示す

体重変化；馴化 1 日目、投与 1 日目（投与前）、8 および 15 日目に全動物の体重を測定した。さらに、投与 1 日目からの累積体重増加量も算出した。

体重および累積体重増加量を、それぞれ表 2 および 3 に示す。

雄では、体重および累積体重増加量のいずれにおいても検体投与の影響は認められなかった。

雌では、250 および 2000 mg/kg 群において投与 8 日目の累積体重増加量は対照群と比べてそれぞれ 30 および 33%の低下がみられ、2000 mg/kg 群の投与 8 日目における有意な体重低下（対照群の約 94%）はそれを反映するものであった。しかし、投与 15 日目における同群と対照群の累積体重増加量は同じであったことから投与 8 日目の累積体重増加量の減少は検体投与による一時的な影響と判断された。

30 mg/kg 群の雌で認められた投与 8 日目における体重の有意な低下は、投与前における有意な低体重を反映したものであり、他に検体投与の影響が認められないことから、投与とは関連がないものと判断した。

表 2. 体重

性別	雄			雌		
	30	250	2000	30	250	2000
投与量 (mg/kg)	30	250	2000	30	250	2000
1 日 (投与前)	101	101	101	94↓	98	98
8 日	103	102	100	94↓	94	94↓
15 日	102	103	101	93	95	94

統計学的有意差：↓：p<0.05 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 3. 累積体重増加量

性別	雄			雌		
	30	250	2000	30	250	2000
投与量 (mg/kg)	30	250	2000	30	250	2000
8 日	109	109	99	90	70↓↓	67↓↓
15 日	104	107	101	87	87	78

統計学的有意差：↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を馴化 1 日目、投与 1 日目 (投与前)、8 および 15 日目に 24 時間にわたって測定し 1 日平均摂餌量を算出した。

摂餌量について対照群と比べ統計学的有意差の認められた測定日を表 4 に示す。

2000 mg/kg 群の雌で投与 8 日目に摂餌量の減少が認められた。

表 4. 摂餌量

性別	雄			雌		
	30	250	2000	30	250	2000
投与量 (mg/kg)	30	250	2000	30	250	2000
8 日						84↓↓

統計学的有意差：↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

詳細な状態の観察および機能検査 (FOB) ; 投与前 1 回、投与 1 日目 (投与 2 時間後)、8 および 15 日目に観察および測定した。観察および測定は、ケージ内、ハンドリングおよびオープンフィールドにおいて下記の項目を対象として実施した。

外観 (立毛、流涎、円背位)、運動 (失調、振戦/単収縮、虚脱、旋回、攣縮)、行動 (活動性亢進、傾眠、探索行動亢進、身づくろい減少、発声)、呼吸 (呼吸困難、呼吸促迫、呼吸緩徐)、反射 (瞬き、耳介、虹彩光反射、後肢踏み切り、痛覚反応 (テイルピンチ)、聴覚性驚愕)、その他 (流涙、四肢のチアノーゼ、散瞳、縮瞳、眼球

突出、筋緊張低下)

感覚運動機能：接近、触覚、視覚、聴覚、痛覚、前庭

自律神経機能：瞳孔反射、体温

感覚運動協調性：前肢および後肢握力、着地開脚幅

詳細な状態の観察結果を表5に示す。

投与1日目にのみ、2000 mg/kg 群および250 mg/kg 群の雌雄の少例で活動低下および立ち上がり回数の減少が認められた。

その他にも、対照群および投与群においていくつかの所見が観察されたが、時間および用量相関性もみられないことから、検体投与とは関係のない偶発的所見と考えられた。

従って、30 mg/kg 群の雌雄では、検体投与に関連した変化は認められなかった。

表5. 詳細な状態の観察のまとめ

性別	雄				雌				
	投与量 (mg/kg)	0	30	250	2000	0	30	250	2000
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10
中枢神経機能低下									
横臥位	1日	0	0	0	0	0	0	2*	1*
	8日	0	0	0	0	0	0	0	0
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0
筋緊張低下	1日	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)
	8日	0	0	0	0	0	0	0	0
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0
活動低下	1日	0	0	1(1.0)	2(1.0)	0	0	3(1.0)	1(2.0)
	8日	0	0	0	2(1.0)	0	0	0	0
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0
立ち上がり回数の減少	1日	0	0	1(1.0)	2(1.0)	0	0	4↑(1.5)	1(2.0)
	8日	1(1.0)	2(1.0)	0	2(2.0)	0	0	0	1(1.0)
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0
スコア総計	1日	(0.0)	(0.0)	(2.0)	(2.0)	(0.0)	(0.0)	(2.5)	(5.0)
	8日	(1.0)	(1.0)	(0.0)	(3.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.0)
	15日	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)

統計学的有意差：↑：p<0.05 (Fisherの直接確率検定 申請者実施)

() は FOB によって算出された平均スコアを示す

*：所見が認められたものの、平均スコアは0であった

表 5. 詳細な状態の観察のまとめ (続き)

性別	雄				雌				
投与量 (mg/kg)	0	30	250	2000	0	30	250	2000	
検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	
中枢神経刺激									
活動増加	1日	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	0
	8日	0	0	0	0	2(1.0)	1(1.0)	0	2(1.0)
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0
旋回運動	1日	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0
	8日	0	0	0	0	0	0	0	0
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0
立ち上がり回数増加	1日	0	0	0	0	0	0	0	0
	8日	0	0	0	0	2(1.0)	2(1.5)	0	2(1.0)
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0
スコア総計	1日	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.0)	(1.0)	(0.0)
	8日	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(2.0)	(2.5)	(0.0)	(2.0)
	15日	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
自律神経刺激									
軟便	1日	0	0	0	0	0	0	0	1*
	8日	0	0	0	0	0	0	0	0
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0
流涎	1日	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)
	8日	0	0	0	0	0	0	0	0
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0
スコア総計	1日	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.0)
	8日	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
	15日	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
感覚運動機能									
よろめき歩行	1日	0	0	0	0	0	0	2(1.0)	1(1.0)
	8日	0	0	0	0	0	0	0	0
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0
痛覚反射減少	1日	0	0	0	0	0	0	0	1(1.0)
	8日	0	0	0	0	0	0	0	0
	15日	0	0	0	0	0	0	0	0
瞳孔反射消失	1日	0	0	0	0	0	0	0	0
	8日	0	0	0	0	0	0	0	0
	15日	0	0	0	0	0	0	1(1.0)	0
スコア総計	1日	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.0)	(2.0)
	8日	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)
	15日	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(0.0)	(1.0)	(0.0)

統計学的有意差： Fisher の直接確率検定 (申請者実施で有意差なし)

() は FOB によって算出された平均スコアを示す

* : 所見が認められたものの、平均スコアは 0 であった

体温および握力検査について対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

250 mg/kg 群の雌において投与 15 日目の体温が有意に高値を示したが、2000 mg/kg 群の雌および雄の投与群には異常がないことから偶発的変化と判断した。

表 6. 体温および握力検査

性別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		30	250	2000	30	250	2000
項目	測定日	—	—	—	—	—	—
体温	15 日					101↑	
後肢握力	8 日	80↓					

統計学的有意差：↑↓：p<0.05 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

着地開脚幅については、投与に関連した変化は認められなかった。

自発運動量；投与前、投与後 1 日目（投与約 3 時間後）、8 および 15 日目に、3 分間隔で合計 30 分間、自発運動量を測定した。

水平方向の活動性：移動距離 (cm)

垂直方向の活動性：立ち上り (回数)

その他：中央部に配置してから移動までに要した時間 (秒)

自発運動量について、測定単位の合計値で対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目、または対照群と比べ低値を示した項目を表 7 に示す。

雄では、自発運動量において投与に関連した変化は認められなかった。

雌では、250 および 2000 mg/kg 群において移動距離（それぞれ対照群の 52% および 61%）、中央部からの移動時間（それぞれ対照群の 33% および 45%） および立ち上がり回数（それぞれ対照群の 29% および 39%）の有意な減少が、投与 1 日目（投与 3 時間後）のみにみられ、検体投与による影響と判断された。なお投与 8 および 15 日目には、検体投与に関連した変化は観察されなかった。

表 7. 自発運動量検査

投与 時期	性別		雄			雌		
	投与量 (mg/kg)		30	250	2000	30	250	2000
1 日	移動距離	7-9 分						46↓
		10-12 分					46↓	51↓
		13-15 分					54↓	40↓↓
		16-18 分						36↓
		19-21 分					34↓	
		22-24 分					31↓↓	35↓↓
		0-30 分					52 ^{a)}	61 ^{a)}
	中央部からの 移動時間	4-6 分					41↓↓	
		7-9 分					43↓	
		22-24 分				30↓↓	16↓↓	21↓↓
		0-30 分					33↓↓	45↓↓
	立ち上がり回数	0-3 分					41↓↓	
		4-6 分					32↓↓	42↓↓
		7-9 分					38↓↓	31↓↓
		10-12 分					27↓↓	27↓↓
		16-18 分					29↓	14↓↓
		0-30 分					29↓↓	39↓↓
	8 日	中央部からの 移動時間	13-15 分				46↓	
立ち上がり回数		28-30 分				44↓		
15 日	移動距離	19-21 分		43↓				

統計学的有意差：↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

^{a)}：有意差はなかったが、参考のために記載した

肉眼的病理検査；投与 16 日に各群雌雄 5 匹ずつを対象として剖検した。

肉眼的異常は認められなかった。

脳重量；投与 16 日に剖検した各群雌雄 5 匹ずつを対象として、10%ホルマリンを用いて全身灌流固定した後、脳重量を測定し、補正重量および対体重比を算出した。

投与による脳重量、対体重比および補正重量への影響は認められなかった。

病理組織学的検査；全剖検対象動物についてペントバルビタールナトリウムによる麻酔下で、10%ホルマリンを用いて全身灌流固定した後、対照群および 2000 mg/kg 群の剖検に供した動物 (5 匹/性/群) から採取した以下の組織について病理標本を作成し、病理組織学的に検査した。

脳 (前脳、中脳、小脳、橋、上部脳幹、延髄)、脊髄 (頸部および腰部)、脊髄神経の前根および後根 (頸部および腰部)、坐骨神経 (近位、坐骨切痕部)、膝部脛骨神

経（近位および遠位）、背根神経節（脊髄神経節、頸部および腰部）、眼球および視神経、ガッセル神経節、腓腹筋

病理組織学的検査において観察された所見を表7に示す。

投与に関連した組織学的検査所見は認められなかった。

表7. 病理組織学的検査

性別		雄				雌			
		0	30	250	2000	0	30	250	2000
投与量 (mg/kg)		0	30	250	2000	0	30	250	2000
ガッセル 神経節	所見/検査動物数	5	—	—	5	5	—	—	5
	神経線維変性	0	—	—	0	1	—	—	0
眼球	所見/検査動物数	5	—	—	5	5	—	—	5
	網膜変性	1	—	—	0	0	—	—	0

統計学的有意差：Fisherの直接確率検定（申請者実施で有意差なし）

以上の結果から、一般状態の観察において2000および250 mg/kg群の雌雄に活動低下が、雌に衰弱が観察された。さらに、250 mg/kg群の雌でよろめき歩行が認められた。詳細な状態の観察において2000および250 mg/kg群の雌雄における活動低下および立ち上がり回数の減少が認められた。さらに、自発運動量も2000および250 mg/kg群の雌に移動距離、立ち上がり回数および中央部からの移動時間において減少が認められた。体重において2000および250 mg/kg群の雌に累積体重増加量の有意な減少がみられた。摂餌量において2000 mg/kg群の雌に有意な減少がみられた。2000および250 mg/kg群の雌雄にみられたこれらの変化は一過的であり、投与に関連した神経病理組織学的変化も認められなかった。従って、一般毒性に対する無毒性量（NOAEL）は30 mg/kg、神経毒性に対する無毒性量（NOAEL）は2000 mg/kgであると判断された。

(5) 90 日間反復経口投与毒性

1) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-09)

試験機関:

報告書作成年: 2007 年

[GLP 対応]

検体の純度:

供試動物 : Wistar Hannover ラット (HsdRccHan:WIST)、1 群雌雄各 12 匹

投与開始時 4~5 週齢

体重; 雄 118~146 g、雌 100~133 g

投与期間 : 90 日間 (2006 年 1 月 18、19 または 20 日~2006 年 4 月 18、19 または 20 日、投与日が試験 1 日、投与後 90 日が試験 91 日)

投与方法 : 検体を 0、300、1500 および 6000 ppm の濃度で飼料に混和し、90 日間にわたって摂食させた。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日 2 回観察した。さらに、投与開始前およびその後は週 1 回、詳細な症状観察を行った。

いずれの投与群の雌雄でも死亡例はなく、投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化；投与開始前およびその後は週 1 回、全動物の体重を測定した。

体重および累積体重増加量について対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた検査時期をそれぞれ表 1-1 および 1-2 に示す。

6000 および 1500 ppm 群の雌で顕著な低体重が認められ、対照群との差は最大でそれぞれ 19 および 7% であり、検体投与に起因する変化と判断された。

6000 ppm 群の雄でも投与 2 および 3 週に有意な低体重（対照群との差は投与 2 週に最大で 8%）が認められ、その後は対照群よりも約 5% の低値で推移し検体投与に起因する変化と判断された。

1500 ppm 群の雄および 300 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 1-1. 体重

性別	雄			雌		
	300	1500	6000	300	1500	6000
投与量 (ppm)						
2 週			92↓↓			94↓↓
3 週			93↓↓	104↑		91↓↓
4 週			95		95↓	87↓↓
5 週			96		94↓	85↓↓
6 週			95		95↓	84↓↓
7 週			95		94↓	84↓↓
8 週			95		93↓↓	82↓↓
9 週			94		95↓	83↓↓
10 週			95		94↓	81↓↓
11 週			94		94↓	83↓↓
12 週			95		94↓	83↓↓
13 週			94		93↓↓	81↓↓
14 週			95		94↓	81↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 1-2. 累積体重増加量

性別	雄			雌		
	300	1500	6000	300	1500	6000
投与量 (ppm)						
2 週			64↓↓		86	55↓↓
3 週			82↓		89	65↓↓
4 週			90		85↓	60↓↓
5 週			93		84↓	62↓↓
6 週			93		87↓	62↓↓
7 週			92		86↓	63↓↓
8 週			93		84↓↓	62↓↓
9 週			93		88↓	64↓↓
10 週			94		87↓↓	62↓↓
11 週			93		88↓	66↓↓
12 週			93		88↓	66↓↓
13 週			93		86↓↓	62↓↓
14 週			94		87↓↓	64↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量および食餌効率について対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた検査時期をそれぞれ表 2 および 3 に示す。

6000 および 1500 ppm 群の雌で摂餌量の減少または減少傾向が認められ、対照群との差は最大でそれぞれ 24 および 13% であり、検体投与に起因する変化と判断された。

6000 ppm 群の雄では投与 1 週に摂餌量の有意な減少を示し、検体投与に起因する変化と判断された。一方、投与 1 週後は増加または増加傾向を示した。

食餌効率は 6000 ppm 群の雄で投与 9-13 週に、6000 ppm 群の雌で投与 1-4 週に有意に減少し、6000 ppm 群の雌雄とも全投与期間 (投与 1-13 週) に有意な減少を示し、検体投与に起因する変化と判断された。

1500 および 300 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 2. 摂餌量

性別	雄			雌		
	300	1500	6000	300	1500	6000
投与量 (ppm)						
1 週			82↓		89↓	79↓↓
2 週			100		90↓	93↓
3 週			104		91↓	87↓↓
4 週			108		90	88
5 週			111		92	83↓↓
6 週			110		92↓	82↓↓
7 週			108	94↓	87↓↓	76↓↓
8 週			111		91↓	90↓↓
9 週			118		92	90
10 週			107		95	89↓
11 週			115		93	80↓↓
12 週			111		93	89
13 週			122↑		95	91

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 3. 食餌効率

性別	雄			雌		
	300	1500	6000	300	1500	6000
投与量 (ppm)						
1-4 週			94			71↓↓
5-8 週			83			84
9-13 週			86↓↓			80
1-13 週			87↓			79↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 4 のとおりであった。

表 4. 検体摂取量

投与量 (ppm)		300	1500	6000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	21.3	106.3	463.0
	雌	23.8	117.8	484.4

詳細な症状観察；投与 13 週に全動物を対象として、以下の項目を観察・測定した。

ホームケージ内観察：異常行動（旋回、頭を振る、上方探索、後ずさり、横転、肢を振る）、異常発声

ケージからの取り出し時の観察：接近反応、接触反応（亢進、低下）、異常発声

アリーナ内観察：活動性（亢進、低下）、昏睡、衰弱、円背位、異常行動（旋回、頭を振る、上方探索、後ずさり、横転、肢を振る）、痙攣（強直性、間代性）、異常発声、運動失調、振戦、安定性の低下、歩行異常、開脚歩行、つま先歩行、肢機能の低下（前肢、後肢）、脊椎の上方湾曲、脊椎の下方湾曲、立毛、横腹のくびれ、身づくろいされていない外観、尿失禁、下痢

動物を手に持った観察：接触反応、痙攣、異常発声、振戦、立毛、皮膚の色（蒼白、充血、チアノーゼ）、身づくろいされていない外観、体温上昇、体温下降、色素涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥没、眼球突出、縮瞳、散瞳、口周囲の汚れ、鼻周囲の汚れ、流涎、呼吸異常（呼吸数、呼吸深度、努力性呼吸、喘ぎ呼吸、不規則呼吸、呻軋音、喘鳴、ラッセル音）、痩せ、横腹のくびれ、脱水、腹部緊張（亢進、低下）、尿失禁、下痢

反射試験：正向反射、音に対する反応、開脚反射、位置視覚反応、瞳孔対光反応、眼瞼反射、角膜反射（眼瞼反射がみられない場合）、耳介反射、後肢撤去反射
その他に観察される全症状

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

機能検査；投与 13 週に全動物を対象として、以下の項目を観察・測定した。

前後肢握力、着地開脚幅、tail flick 潜時

機能検査において対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

6000 ppm 群の雌および 300 ppm 群の雌雄で tail flick 潜時について有意な変化が認められたが、これらの変化に明確な用量依存性はなく、投与との関連はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 5. 機能検査

性別	雄			雌		
	300	1500	6000	300	1500	6000
投与量 (ppm)	300	1500	6000	300	1500	6000
tail flick 潜時	181↑			66↓		59↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

自発運動量；投与 12-13 週に全動物を対象として、自動測定装置を用いて自発運動量 (5 分単位で 50 分間) を測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期を表 6 に示す。

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 6. 自発運動量

性別	雄			雌		
	300	1500	6000	300	1500	6000
投与量 (ppm)	300	1500	6000	300	1500	6000
41-45 分					279↑	

統計学的有意差：↑：p<0.05 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

血液学的検査；投与終了後に全動物を対象として、心臓から血液を採取し、以下の項目を観察・測定した。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、総白血球数、白血球分類、血球形態、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 7 に示す。

6000 ppm 群の雄で好酸球数が減少した。しかし、個体別値 ($0.03-0.07 \times 10^9/L$) は対照群の値 ($0.03-0.12 \times 10^9/L$) の範囲内であったことから、本変化に投与との関連はないと考えられた。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも用量依存性のない変化であることから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 7. 血液学的検査

性別	雄			雌		
	300	1500	6000	300	1500	6000
投与量 (ppm)	300	1500	6000	300	1500	6000
ヘモグロビン					97↓	
ヘマトクリット					96↓	
好中球	77↓	79↓				
好酸球			71↓			
APTT					107↑	

統計学的有意差：↑↓：p<0.05 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

血液生化学的検査；投与終了後に全動物を対象として、心臓から血液を採取し、得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。

尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総蛋白、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、クレアチンキナーゼ、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロール

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 8 に示す。

6000 および 1500 ppm 群の雄でトリグリセリドおよびビリルビンが減少した。

6000 ppm 群の雌でコレステロールが増加した。

6000 ppm 群の雌雄で GGT が増加し、6000 ppm 群の雄で AST およびクレアチンキナーゼ活性が増加し、6000 ppm 群の雌で ALT が増加した。

6000 ppm 群の雌雄でナトリウムおよびクロールが増加し、6000 ppm 群の雄でリンが増加した。以上の変化は何れも検体投与に起因する変化と判断された。

雌の全投与群でビリルビンの低値が認められたが、対照群の 2 例で異常値が認められたことによるものであり、この 2 例を外すと投与群との差はみられなかったことから、投与の影響によるものではないと考えられた。

全投与群の雄において ALP が有意に低値を示したが、これらの変化は用量依存性がなく、酵素活性の低下であることから検体投与との関連性はないと判断された。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、用量依存性のない変化であることから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、1500 ppm 群の雌および 300 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 8. 血液生化学的検査

性別	雄			雌		
	300	1500	6000	300	1500	6000
投与量 (ppm)						
グルコース					134↑	
アルブミン				103↑		97↓
コレステロール						127↑↑
トリグリセリド		72↓↓	55↓↓			
ビリルビン		80↓↓	74↓↓	80↓	70↓↓	80↓
ALP	88↓	79↓↓	88↓			
GGT			122↑↑		114↑	130↑↑
ALT						129↑↑
AST			117↑			
クレアチンキナーゼ			147↑			
ナトリウム			101↑			101↑↑
カリウム					86↓	
クロール			101↑			101↑↑
リン			116↑			

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

尿検査 ; 投与 13 週に全動物を対象として、尿 (16-18 時間) を採取し、以下の項目を観察・測定した。

尿量、色調、外観、比重、pH、糖、ケトン、蛋白、ビリルビン、潜血

対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた項目を表 9 に示す。

6000 および 1500 ppm 群の雄で pH の減少または減少傾向が認められ、6000 ppm 群の雌で pH の増加が認められた。しかし、これらの変化は非常に僅かであり、生物学的および毒性学的意義はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも毒性学的意義のある変化は認められなかった。

表 9. 尿検査

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	300	1500	6000	300	1500
pH		96↓	96			106↑

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

眼科学的検査；投与開始前に全動物を対象として検査し、投与 13 週に対照群および 6000 ppm 群の全動物を対象として検査した。

6000 ppm 群の雌雄で投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および補正重量を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、子宮および子宮頸部

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 10 に示す。

6000 および 1500 ppm 群の雌雄ならびに 300 ppm 群の雌で肝臓の絶対および／または補正重量が増加し、検体投与に起因する変化と判断された。

6000 ppm 群および 1500 ppm の雌雄で心臓の絶対および／または補正重量が減少し、6000 ppm 群の雌で腎臓の絶対および補正重量が減少し、すべての投与群の雄で胸腺の絶対および／または補正重量が減少した。これらの変化は対応する病理組織学的所見が認められないことから、投与との関連はないと考えられた。

表 10. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		300	1500	6000	300	1500	6000
最終体重		106	105	96	102	93	81
副腎	絶対重量				119↑		
	体重比				114		
	補正重量				118↑		
脳	絶対重量						95↓↓
	体重比						116
	補正重量						99
心臓	絶対重量		94	91		93↓	79↓↓
	体重比		90↓	94		101	97
	補正重量		91↓	93↓		97	89↓↓
腎臓	絶対重量						83↓↓
	体重比						102
	補正重量						92↓
肝臓	絶対重量		119↑↑	120↑↑	113↑↑	106	104
	体重比		113↑	125↑	112	115↑	126↑
	補正重量		114↑↑	124↑↑	114↑↑	114↑↑	119↑↑
卵巣	絶対重量	—	—	—			83↓
	体重比	—	—	—			100
	補正重量	—	—	—			97
脾臓	絶対重量						78↓↓
	体重比						96
	補正重量						95
胸腺	絶対重量	89	87	74↓↓			84↓↓
	体重比	84↓	83↓	78↓			102
	補正重量	85↓	84↓	77↓↓			94
子宮・ 子宮 頸部	絶対重量	—	—	—	152↑↑		
	体重比	—	—	—	150		
	補正重量	—	—	—	152↑↑		

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

↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 (Dunnett 検定、体重比は申請者実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

補正重量：最終体重を共変量として調整した平均値

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として肉眼的病理検査を行った。

いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了後に対照群および 6000 ppm 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈、脳（大脳、小脳、脳幹）、骨髄（大腿骨）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼（網膜、視神経）、大腿骨（膝関節を含む）、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺（雌のみ）、坐骨神経、鼻、食道、卵巣、卵管、パイエル板、膵臓、上皮小体、咽頭、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精囊、脊髄（頸部、胸部、腰部）、皮膚、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、骨格筋、肉眼的異常部位
さらに、1500 および 300 ppm 群の全動物を対象として肝臓および肉眼的異常部位の病理標本を作製し、検鏡した。

認められたすべての病変を表 11（文末に掲載）に示す。

6000 および 1500 ppm 群の全動物で肝臓に小葉中心性肝細胞肥大が認められた。

以上の結果から、本剤のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における毒性影響として、6000 ppm 群の雌雄および 1500 ppm 群の雌で低体重および摂餌量の減少が認められ、6000 ppm 群の雌雄で食餌効率が減少した。また、6000 および 1500 ppm 群の雌雄で肝臓の重量増加および病理組織学的変化（小葉中心性肝細胞肥大）が認められるとともに、6000 ppm 群の雌雄および／または 1500 ppm 群の雄で血液生化学的变化（トリグリセリドの減少、コレステロール、GGT、AST、ALT、クレアチンキナーゼ、ナトリウム、クロール、リンの増加）が示された。さらに、300 ppm 群の雌でも肝臓の重量増加が認められた。したがって、無毒性量は雄で 300 ppm（21.3 mg/kg/日）であると判断されたが、雌では判断できなかった。

表 11. 病理組織学的検査

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	300	1500	6000	0	300	1500	6000
副腎	所見/検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	血管拡張 軽微	0	—	—	0	1	—	—	0
	皮質過形成 軽度	0	—	—	0	0	—	—	1
脳	所見/検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	良性髄膜腫	1	—	—	0	1	—	—	0
ハーパー腺	所見/検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	混合/単核炎症細胞浸潤 軽微	2	—	—	3	4	—	—	2
	軽度	1	—	—	0	0	—	—	0
	合計	3	—	—	3	4	—	—	2
	ポルフィリン増加 軽微	1	—	—	0	0	—	—	0
心臓	所見/検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	変性心筋症 (線維化/炎症/変性) 軽微	2	—	—	0	0	—	—	0
空腸	所見/検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	パイエル板嚢胞状変性/鉍質沈着 軽微	1	—	—	0	0	—	—	0
腎臓	所見/検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	片側性水腎症 軽微	0	—	—	1	0	—	—	0
	軽度	0	—	—	1	0	—	—	0
	合計	0	—	—	2	0	—	—	0
	間質単核細胞浸潤 軽微	0	—	—	0	0	—	—	1
	尿路結石症 (皮質、尿細管内) 軽微	0	—	—	0	0	—	—	1
	好塩基性尿細管 軽微	1	—	—	0	0	—	—	0
喉頭	所見/検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	11
	炎症細胞浸潤 軽微	5	—	—	7	6	—	—	7
肝臓	所見/検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
	多発性混合/単核炎症細胞浸潤 (壊死を伴うものを含む) 軽微	4	2	1	2	5	0↓	3	4
	小葉中心性肝細胞肥大 軽微	0	0	12	3	0	0	12	4
	軽度	0	0	0	9	0	0	0	8
	合計	0	0	12↑↑	12↑↑	0	0	12↑↑	12↑↑
	色素沈着増加 軽微	0	0	0	1	0	0	0	0

統計学的有意差：↓：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Fisherの正確確率検定、申請者実施)

表 11. 病理組織学的検査（続き）

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	300	1500	6000	0	300	1500	6000
肺	所見／検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	肺泡マクロファージ浸潤 軽微	0	—	—	1	1	—	—	0
	肺泡出血 軽微	0	—	—	1	0	—	—	0
	肺泡炎症細胞浸潤（肺炎） 軽微	0	—	—	1	0	—	—	0
	肺泡硝子結晶 軽微	0	—	—	1	0	—	—	0
頸部リンパ節	所見／検査動物数	12	—	—	11	12	—	—	12
	嚢胞状変性 軽度	0	—	—	0	0	—	—	1
腸間膜リンパ節	所見／検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	うっ血／出血 軽微	0	—	—	2	0	—	—	1
膵臓	所見／検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	腺房細胞（外分泌）萎縮 軽度	1	—	—	0	0	—	—	0
咽頭	所見／検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	炎症細胞浸潤（Inflammatory cell infiltration lip） 軽微	0	—	—	0	1	—	—	0
	軽度	0	—	—	0	1	—	—	0
	合計	0	—	—	0	2	—	—	0
下垂体	所見／検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	嚢胞	1	—	—	0	1	—	—	0
前立腺	所見／検査動物数	12	—	—	12	—	—	—	—
	間質単核炎症細胞浸潤 軽微	2	—	—	4	—	—	—	—
	軽度	2	—	—	1	—	—	—	—
	合計	4	—	—	5	—	—	—	—
坐骨神経	所見／検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	脱髄（神経線維変性） 軽微	3	—	—	2	4	—	—	1
胃	所見／検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	腺拡張 軽微	0	—	—	0	1	—	—	0
精巣	所見／検査動物数	12	—	—	12	—	—	—	—
	片側性精細管変性 軽微	0	—	—	1	—	—	—	—

統計学的有意差：Fisher の正確確率検定、申請者実施（有意差なし）

表 11. 病理組織学的検査（続き）

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	300	1500	6000	0	300	1500	6000
胸腺	所見／検査動物数	12	—	1	12	12	—	—	12
	うっ血／出血 軽微	1	—	1	1	1	—	—	1
	軽度	1	—	0	0	0	—	—	1
	合計	2	—	1	1	1	—	—	2
	上皮嚢胞	0	—	0	0	0	—	—	1
甲状腺	所見／検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	扁平嚢胞	1	—	—	0	0	—	—	0
	嚢胞状濾胞拡張	0	—	—	1	0	—	—	0
膀胱	所見／検査動物数	12	—	—	12	12	—	—	12
	炎症細胞浸潤（膀胱炎） 軽微	0	—	—	2	0	—	—	0
子宮	所見／検査動物数	—	—	—	—	12	4	2	12
	腔拡張 軽微	—	—	—	—	0	2	0	0
	軽度	—	—	—	—	0	1	0	0
	合計	—	—	—	—	0	3	0	0

統計学的有意差：Fisher の正確確率検定、申請者実施（有意差なし）

2) ラットを用いた飼料混入投与による 90 日間反復経口投与試験 (比較試験)

(資料 No.T-10)

試験機関:

報告書作成年: 2009 年

[GLP 対応]

目的:

検体の純度:

供試動物 : Wistar Hannover ラット (CrI:WI(Han))、試験開始時 6 週齢、体重 ; 雄 147~198 g、雌 111~146 g、1 群雌雄各 10 匹

投与期間 : 90 日間以上 (投与日が試験 1 日、投与後 90 日が試験 91 日)

投与方法 : 各検体を 100、250 および 2000 ppm の濃度で飼料に混和し、90 日間以上にわたって摂食させた。対照群には基礎飼料を同様に摂食させた。

用量設定根拠:

観察・検査項目および結果:

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を毎日 2 回観察した。さらに、詳細な症状観察を週 1 回行った。

各検体のいずれの投与群の雌雄でも死亡例はなく、投与に関連した一般状態の変化は認められなかった。

体重変化 ; 全動物の体重を週 1 回測定した。

体重および累積体重増加量について対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期をそれぞれ表 1-1-1～1-1-2 および 1-2-1～1-2-2 に示す。

検体 1

2000 ppm 群の雌で投与期間をほぼ通じて有意な累積体重増加量の減少が認められた。

2000 ppm 群の雄ならびに 250 および 100 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

検体 2

2000 ppm 群の雌で投与期間をほぼ通じて有意な累積体重増加量の減少が認められ、2000 ppm 群の雄で試験 0-7 および 0-70 日に有意な累積体重増加量の減少が認められた。

250 および 100 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 1-1-1. 検体 1、体重

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)						
14 日						94↓
21 日						92↓
28 日						93↓
35 日						94↓
42 日						92↓↓
49 日						90↓↓
56 日						92↓↓
63 日						92↓↓
70 日						92↓↓
77 日						90↓↓
84 日						91↓↓
91 日						90↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 1-1-2. 検体 2、体重

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)						
7 日			94↓			
35 日			93↓			
56 日			93↓			
63 日			93↓			
70 日			93↓			
77 日			93↓			94↓
91 日			94 ^{a)}			93↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

^{a)}：有意差はなかったが、参考のために記載した

表 1-2-1. 検体 1、累積体重増加量

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)						
0-14 日						87↓
0-21 日						82↓↓
0-28 日						85↓↓
0-42 日						84↓↓
0-49 日						81↓↓
0-56 日						85↓↓
0-63 日						85↓↓
0-70 日						86↓↓
0-77 日						82↓↓
0-84 日						85↓↓
0-91 日						82↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 1-2-2. 検体 2、累積体重増加量

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)						
0-7 日			86↓↓			80 ^{a)}
0-14 日						84↓
0-21 日						85↓
0-28 日						88↓
0-42 日						88↓
0-49 日						88↓
0-56 日						87↓
0-63 日						85↓↓
0-70 日			90↓			87↓↓
0-77 日						84↓↓
0-84 日						88↓
0-91 日						84↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

^{a)}：有意差はなかったが、参考のために記載した

摂餌量；全動物の摂餌量を毎週測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量および食餌効率について対照群と比べ統計学的有意差の認められた検査時期をそれぞれ表 2-1～2-2 および 3-1～3-2 に示す。

各検体の 2000 ppm 群の雌で食餌効率の減少が認められた。

その他にも摂餌量および食餌効率について対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも散発的な発生であることから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、摂餌量については各検体のいずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められず、食餌効率については各検体の 2000 ppm 群の雄ならびに 250 および 100 ppm 群の雌雄で投与による影響は認められなかった。

表 2-1. 検体 1、摂餌量

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
7 日			92↓↓			
14 日						89↓↓
21 日						86↓↓
28 日						88↓↓
70 日	108↑					
77 日					93↓	90↓↓
84 日	109↑					
91 日	110↑↑					

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 2-2. 検体 2、摂餌量

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
0 日			93↓			108↑
7 日			89↓↓			
14 日				91↓		
28 日				93↓		93↓
77 日				94↓	94↓	94↓
84 日		114↑↑				110↑

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 3-1. 検体 1、食餌効率

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)						
9-13 週					63↓↓	67↓
1-13 週						89↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 3-2. 検体 2、食餌効率

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)						
5-8 週				115↑		85↓
9-13 週						71↓
1-13 週						85↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は表 4-1～4-2 のとおりであった。

表 4-1. 検体 1、検体摂取量

投与量 (ppm)		100	250	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	8.30	20.29	158.67
	雌	9.87	24.14	192.92

表 4-2. 検体 2、検体摂取量

投与量 (ppm)		100	250	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	8.24	20.75	163.26
	雌	9.49	24.15	197.02

飲水量；全動物の飲水量を目視により毎週観察した。

各検体のいずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

詳細な症状観察；試験 12-13 週に全動物を対象として、以下の項目を観察・測定した。

ホームケージ内観察（最初の接近時の体位／状態）：衰弱、嗜眠、苦悶、旋回、呼吸異常、歩行異常、振戦、線維束性収縮、痙攣、噛み付き（ケージ構成物または自咬）、異常発声、立毛

ハンドリングによる観察：ケージからの取り出し易さ、眼の状態（瞳孔機能、縮瞳、

散瞳、眼球突出、表面付着物、流涙)、被毛の状態、流涎の有無、ハンドリングの容易さ

体温

アリーナ内観察：潜時（最初の自発運動までの時間）、移動性、立ち上がり、身づくろい、排尿／排便、覚醒（機敏さ）、体位、振戦／痙攣、異常発声、立毛、眼瞼閉鎖状態、歩行異常、常同行動（行動の過剰反復）および／または異常行動
その他の身体／機能異常

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-1 に示す。

検体 1

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

検体 2

2000 ppm 群の雄でアリーナ内での立毛の発生頻度が増加した。しかし、本所見は一般的な所見であり、その発生頻度は雌の対照群と同じであったことから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 5-1. 検体 2、詳細な症状観察

性別	雄				雌			
	0	100	250	2000	0	100	250	2000
投与量 (ppm)	0	100	250	2000	0	100	250	2000
所見／検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
立毛 (アリーナ内)	0	3	1	6↑	6	7	2	5

統計学的有意差：↑：p<0.05 (Fisher の正確確率検定)

機能検査；試験 12-13 週に全動物を対象として、以下の項目を観察・測定した。

機能検査：音に対する反応、探針の臀部への接触に対する反応、握力（前肢および後肢）、痛覚 (tail flick 潜時)、着地開脚幅

自発運動量：(5 分単位で 60 分間)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5-2-1～5-2-2 に示す。

検体 1

2000 および 250 ppm 群の雄で 16-20 分の自発運動量が減少したが、単発的な発生であり、投与との関連はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

検体 2

250 および 100 ppm 群の雄で 16-20 分の自発運動量が減少したが、単発的な発生であり、投与との関連はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 5-2-1. 検体 1、自発運動量および詳細な機能検査

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)	100	250	2000	100	250	2000
自発運動量 (16-20 分)		74↓	74↓			
立ち上がり回数				64↓		
着地開脚幅					125↑	
前肢握力				77↓		
tail flick 潜時		141↑				

統計学的有意差：↑↓：p<0.05 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 5-2-2. 検体 2、自発運動量および詳細な機能検査

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)	100	250	2000	100	250	2000
自発運動量 (6-10 分)				81↓		
自発運動量 (16-20 分)	77↓	74↓				
立ち上がり回数	167↑	167↑				
身づくろい回数				1*↑↑		
尿回数						2*↑↑
前肢握力						76↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

*：対照群の値が 0 のため、測定値を記載

血液学的検査；投与終了後に全動物を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を測定した。

ヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリット、白血球数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、網赤血球数、白血球分類 (好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、大型未分類細胞)、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6-1~6-2 に示す。

各検体の投与群で対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、用量依存性のない変化であるか、背景データの範囲内もしくは近似であることから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、各検体のいずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 6-1. 検体 1、血液学的検査

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)						
赤血球数		96↓				
ヘマトクリット		96↓				
MCH		104↑				
MCHC		104↑↑				
好酸球数	144↑		144↑			
PT			89↓↓			

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 6-2. 検体 2 、血液学的検査

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)						
赤血球数		96↓	96↓			
ヘマトクリット		97↓	96↓			
MCH		104↑				
MCHC	103↑	103↑↑	103↑			
白血球数					72↓↓	80↓
好中球数				57↓		
リンパ球数					74↓	
好酸球数				70↓		
血小板数				88↓		

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

血液生化学的検査；投与終了後に全動物を対象として、眼窩静脈叢から血液を採取し、得られた血漿を用いて以下の項目を測定・算出した。

尿素、グルコース、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリホスファターゼ (ALP)、ガンマ-グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT)、ナトリウム、カリウム、クロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比 (A/G)、コレステロール、トリグリセリド、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、総ビリルビン、カルシウム、リン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 7-1~7-2 に示す。

検体 1

2000 ppm 群の雌雄で ALP が減少し、2000 ppm 群の雌でコレステロールが増加した。250 ppm 群の雌でも ALP が減少したが、個体別値 (26-57 IU/L) は背景データの範囲 (19-326 IU/L) 内であり、対応する病理組織学的所見が認められなかったことから、投与による変化とは考えられなかった。

2000 および 250 ppm 群の雌で AST および ALT が減少した。しかし、個体別値を確認したところ、対照群の 2 個体 (No.77 および 80) の値が非常に高いために対照群の値が上昇したことが判明し、2 個体を除いた値で統計解析を実施したところ、有意差は認められなかった。したがって、本変化は投与に関連する変化ではないと考

えられた。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、僅かな変化であるか、あるいは用量依存性のない変化であることから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、2000 ppm 群の雄ならびに 250 および 100 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

検体 2

2000 ppm 群の雌雄で ALP が減少した。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、僅かな変化であるか、あるいは用量依存性のない変化であることから、投与との関連はないと考えられた。

表 7-1. 検体 1、血液生化学的検査

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)						
ALP			79↓↓		77↓	67↓↓
ALT					69↓↓	70↓↓
AST					64↓↓	59↓↓
コレステロール						124↑
トリグリセリド	136↑					
グロブリン						114↑↑
A/G						84↓↓
リン					84↓	
カルシウム	104↑↑		103↑			
クレアチニン			88↓			

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 7-2. 検体 2 、血液生化学的検査

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)						
ALP			78↓↓			73↓↓
グルコース	90↓	90↓	90↓			
ALT				76↓		69↓↓
AST				73↓	73↓	62↓↓
アルブミン	102↑			94↓		

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

尿検査 ; 試験 12 週に全動物を対象として、尿 (約 4 時間) を採取し、以下の項目を観察・測定した。

尿量、比重、色調、pH、蛋白、糖、ケトン、ウロビリノゲン、ビリルビン、潜血、尿沈渣

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 8-1~8-2 に示す。

検体 1

すべての投与群の雌で pH が減少した。しかし、個体別値 (6.0-9.0) は背景データの範囲 (5.00-9.00) 内であり、これらの変化に投与との関連はないと考えられた。

250 および 100 ppm 群の雄で尿比重が減少したが、2000 ppm 群の雄で同変化が認められないことから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

検体 2

2000 および 250 ppm 群の雌で pH が減少した。しかし、個体別値 (5.5-9.0) は背景データの範囲 (5.00-9.00) 内であり、これらの変化に投与との関連はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 8-1. 検体 1 、尿検査

性別	雄			雌		
	100	250	2000	100	250	2000
投与量 (ppm)						
比重	99↓	99↓				
pH				83↓↓	89↓	88↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

表 8-2. 検体 2 、尿検査

性別	雄			雌		
投与量 (ppm)	100	250	2000	100	250	2000
pH					76↓↓	86↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

眼科学的検査；投与開始前および試験 13 週に全動物を対象として検査した。

各検体のいずれの投与群の雌雄でも投与に関連した異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および補正重量を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺および上皮小体、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 9-1~9-2 に示す。

検体 1

2000 ppm 群の雌雄で肝臓の絶対および/または補正重量が増加した。

2000 ppm 群の雄で甲状腺の絶対および補正重量が増加した。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、用量依存性のない変化であるか、あるいは補正重量に差がないことから、投与との影響はないと考えられた。

したがって、250 および 100 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

検体 2

2000 ppm 群の雌雄で肝臓の補正重量が増加した。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、いずれも用量依存

性のない変化であることから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、250 および 100 ppm 群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 9-1. 検体 1、臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	250	2000	100	250	2000
最終体重		104	102	98	94	95	90↓↓
副腎	絶対重量						86↓
	体重比						95
	補正重量						93
精巣上体	絶対重量			91↓	—	—	—
	体重比			93	—	—	—
	補正重量			91↓	—	—	—
心臓	絶対重量						93↓
	体重比						103
	補正重量						99
腎臓	絶対重量						94↓
	体重比						103
	補正重量						99
肝臓	絶対重量			116↑↑			107
	体重比			118▲			119▲
	補正重量			118↑↑			117↑↑
卵巣	絶対重量	—	—	—		118	
	体重比	—	—	—		124	
	補正重量	—	—	—		120↑	
脾臓	絶対重量						87↓
	体重比						97
	補正重量						96
甲状腺	絶対重量			128↑↑			
	体重比			132↑			
	補正重量			129↑↑			

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

↑：p<0.05、▲：p<0.01 (Dunnett 検定、体重比は申請者実施)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

補正重量：最終体重を共変量として調整した平均値

表 9-2. 検体 2 、臓器重量

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	250	2000	100	250	2000
最終体重		101	103	94	97	98	93↓↓
脳	絶対重量		97				
	体重比		94				
	補正重量		96↓				
精巣上体	絶対重量		91↓		—	—	—
	体重比		88↑		—	—	—
	補正重量		90↓		—	—	—
肝臓	絶対重量			110	91↓		106
	体重比			115▲	94		116▲
	補正重量			115↑↑	94↓		115↑↑
脾臓	絶対重量	92	95				
	体重比	90	92				
	補正重量	90↑	91↑				
甲状腺	絶対重量				138↑↑		
	体重比				141▲		
	補正重量				140↑↑		

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

↑：p<0.05、▲：p<0.01（Dunnett 検定、体重比は申請者実施）

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

補正重量：最終体重を共変量として調整した平均値

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として肉眼的病理検査を行った。

各検体のいずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了後に対照群および各検体の 2000 ppm 群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈弓、脳、精巣上体、眼、胃腸系（胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、ハーダー腺、心臓、腎臓、喉頭、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、鼻腔、食道、視神経、卵巣、卵管、膵臓、咽頭、下垂体、前立腺、坐骨神経、精囊、皮膚および乳腺、脊髄、脾臓、胸骨、顎下リンパ節、顎下腺、精巣、大腿筋、胸腺、甲状腺および上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膈、肉眼的異常部位

さらに、各検体の 250 および 100 ppm 群の全動物を対象として肝臓の病理標本を作製し、鏡検した。

肝臓に認められた肝細胞肥大および肝細胞空胞化の発生頻度と程度を表 10-1~10-2 に、認められたすべての病変を表 11-1~11-2 (文末に掲載) に示す。

各検体の 2000 ppm 群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大および小葉中間帯肝細胞空胞化の発生頻度が増加または増加傾向を示した。

各検体の 250 および 100 ppm 群の雌雄では投与に関連した変化は認められなかった。

表 10-1. 検体 1、肝細胞肥大および肝細胞空胞化の発生頻度と程度

性別	雄				雌			
	0	100	250	2000	0	100	250	2000
投与量 (ppm)	0	100	250	2000	0	100	250	2000
所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心性肝細胞肥大	軽微	0	0	0	0	0	0	6
	軽度	0	0	0	6	0	0	4
	中等度	0	0	0	2	0	0	0
	合計	0	0	0	8↑↑	0	0	10↑↑
多発性小葉中間帯肝細胞空胞化	軽微	0	0	2	0	0	0	4
	軽度	0	0	0	1	0	0	0
	合計	0	0	0	3	0	0	4↑

統計学的有意差：↑：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Fisher の正確確率検定、申請者実施)

表 10-2. 検体 2、肝細胞肥大および肝細胞空胞化の発生頻度と程度

性別	雄				雌			
	0	100	250	2000	0	100	250	2000
投与量 (ppm)	0	100	250	2000	0	100	250	2000
所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
小葉中心性肝細胞肥大 軽微	0	0	0	3	0	0	0	6
軽度	0	0	0	5	0	0	0	4
合計	0	0	0	8↑	0	0	0	10↑↑
多発性小葉中間帯肝細胞空胞化 軽微	0	0	0	2	0	0	0	4
軽度	0	0	0	2	0	0	0	0
合計	0	0	0	4↑	0	0	0	4↑

統計学的有意差：↑：p<0.05、↑↑：p<0.01 (Fisher の正確確率検定、申請者実施)

以上の結果から、2 検体のラットに対する飼料混入投与による 90 日間反復経口投与比較試験において各検体の影響は質的および量的に同様であり、2 検体の毒性学的プロファイルに差はなかった。2 検体ともに 2000 ppm 群の雌雄で体重増加量の減少 (主に雌)、食餌効率の減少 (雌のみ)、肝臓の重量増加および病理組織学的変化 (小葉中心性肝細胞肥大および小葉中間帯肝細胞空胞化) が認められた。さらに、検体 1 では 2000 ppm 群の雌でコレステロールの高値が認められた。2 検体とも無毒性量は雌雄とも 250 ppm [検体 1 : 雄 20.29 mg/kg/日、雌 24.14 mg/kg/日、検体 2 : 雄 20.75 mg/kg/日、雌 24.15 mg/kg/日] であると判断された。

表 11-1. 検体 1 、病理組織学的検査

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	250	2000	0	100	250	2000
喉頭	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	リンパ過形成	1	—	—	0	0	—	—	0
	腹側憩室扁平上皮化生	0	—	—	1	0	—	—	0
	限局性腹側憩室膿瘍	1	—	—	0	0	—	—	0
	腹側憩室飼料存在	0	—	—	0	0	—	—	1
肺	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	炎症細胞浸潤	3	—	—	3	0	—	—	0
	血管周囲炎症細胞浸潤	0	—	—	0	2	—	—	1
	限局性肺泡マクロファージ集簇	4	—	—	1	3	—	—	4
	異所性骨	2	—	—	1	0	—	—	0
	死戦期うっ血/出血	1	—	—	2	1	—	—	1
顎下リンパ節	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	反応性過形成	0	—	—	0	1	—	—	0
	形質細胞増多症	3	—	—	4	2	—	—	2
	死戦期うっ血/出血	1	—	—	0	1	—	—	0
腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	傍皮質過形成	0	—	—	1	0	—	—	0
	赤血球貪食	0	—	—	1	0	—	—	0
脾臓	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	髄外造血	0	—	—	1	2	—	—	3
胸腺	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	死戦期うっ血/出血	3	—	—	1	0	—	—	0
心臓	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性心筋肉芽腫性炎症	1	—	—	2	0	—	—	1
	炎症細胞巣	0	—	—	0	1	—	—	0
下垂体	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	びまん性前葉空胞化	4	—	—	5	0	—	—	0
	前葉嚢胞	0	—	—	1	0	—	—	1
精巣 上部	所見/検査動物数	10	—	—	10	—	—	—	—
	炎症細胞巣	3	—	—	1	—	—	—	—
前立腺	所見/検査動物数	10	—	—	10	—	—	—	—
	炎症細胞浸潤	2	—	—	3	—	—	—	—

統計学的有意差： Fisher の正確確率検定、申請者実施（有意差なし）

表 11-1. 検体 1 、病理組織学的検査（続き）

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	250	2000	0	100	250	2000
子宮	所見／検査動物数	—	—	—	—	10	—	—	10
	発情期拡張	—	—	—	—	1	—	—	2
膣	所見／検査動物数	—	—	—	—	10	—	—	10
	性周期：静止期	—	—	—	—	1	—	—	2
	性周期：発情後期	—	—	—	—	1	—	—	3
	性周期：発情期	—	—	—	—	6	—	—	2
	性周期：発情前期	—	—	—	—	2	—	—	3
腎臓	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	慢性進行性腎症	0	—	—	1	0	—	—	0
	腎盂鉍質沈着	0	—	—	1	0	—	—	0
	限局性好塩基性尿細管	2	—	—	0	0	—	—	0
	尿細管拡張	1	—	—	0	0	—	—	0
	腎盂拡張 軽微	0	—	—	1	0	—	—	0
	軽度	0	—	—	1	0	—	—	0
	合計	0	—	—	2	0	—	—	0
	限局性炎症細胞浸潤	1	—	—	1	0	—	—	0
	多発性鉍質沈着	0	—	—	0	4	—	—	5
膀胱	所見／検査動物数	10	—	—	9	10	—	—	10
	蛋白栓	2	—	—	0	0	—	—	0
舌	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	異物（毛幹）反応	1	—	—	0	0	—	—	0
胃	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	粘膜下炎症細胞浸潤	0	—	—	0	1	—	—	0
盲腸	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	腔内寄生虫	0	—	—	0	1	—	—	0
結腸	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	リンパ過形成	0	—	—	0	1	—	—	0
直腸	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	腔内寄生虫	1	—	—	0	0	—	—	0
肝臓	所見／検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	限局性胆管増生	0	0	0	1	0	0	0	0

統計学的有意差：Fisher の正確確率検定、申請者実施（有意差なし）

表 11-1. 検体 1 、病理組織学的検査（続き）

臓器	性別	雄				雌			
		0	100	250	2000	0	100	250	2000
肝臓	所見／検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	小葉中心性肝細胞肥大 軽微	0	0	0	0	0	0	0	6
	軽度	0	0	0	6	0	0	0	4
	中等度	0	0	0	2	0	0	0	0
	合計	0	0	0	8↑↑	0	0	0	10↑↑
	炎症（壊死を伴うものを含む）	9	8	9	9	8	8	8	9
	限局性小肉芽腫	2	0	0	0	2	0	0	1
	多発性小葉中間帯肝細胞空胞化 軽微	0	0	0	2	0	0	0	4
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	合計	0	0	0	3	0	0	0	4↑
	胆管周囲性肝細胞色素沈着	0	0	0	1	1	0	1	0
	びまん性クーパー細胞色素沈着 軽微	0	0	0	0	1	0	1	0
	軽度	0	0	0	1	0	0	0	0
	合計	0	0	0	1	1	0	1	0
	肝横隔膜面結節	0	0	0	1	0	0	0	0
膵臓	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	びまん性水腫	0	—	—	0	1	—	—	1
皮膚・皮下	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性濾胞萎縮	0	—	—	0	1	—	—	0
乳腺	所見／検査動物数	9	—	—	9	8	—	—	9
	生理的過形成	0	—	—	1	0	—	—	0
ハマー腺	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性炎症細胞浸潤	1	—	—	0	0	—	—	0
脳	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性髄膜炎細胞浸潤	0	—	—	0	2	—	—	0
脊髄	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	炎症細胞浸潤	0	—	—	0	1	—	—	0
骨格筋	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性肉芽腫性炎症	1	—	—	1	0	—	—	0
	限局性炎症細胞浸潤	0	—	—	1	1	—	—	0

統計学的有意差：↑：p<0.05、↑↑：p<0.01（Fisher の正確確率検定、申請者実施）

表 11-2. 検体 2 、病理組織学的検査

臓器	性別	雄				雌			
		0	100	250	2000	0	100	250	2000
喉頭	投与量 (ppm)	0	100	250	2000	0	100	250	2000
	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	リンパ過形成	1	—	—	1	0	—	—	0
	限局性腹側憩室膿瘍	1	—	—	0	0	—	—	0
気管	腹側憩室粘膜下嚢胞	0	—	—	0	0	—	—	1
	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
肺	粘膜下炎症細胞浸潤	0	—	—	1	0	—	—	0
	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	炎症細胞浸潤	3	—	—	3	0	—	—	0
	血管周囲炎症細胞浸潤	0	—	—	0	2	—	—	2
	限局性肺泡マクロファージ集簇	4	—	—	4	3	—	—	6
	異所性骨	2	—	—	0	0	—	—	0
顎下リンパ節	死戦期うっ血/出血	1	—	—	4	1	—	—	1
	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	反応性過形成	0	—	—	0	1	—	—	0
	形質細胞増多症	3	—	—	0	2	—	—	1
脾臓	死戦期うっ血/出血	1	—	—	1	1	—	—	0
	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
胸腺	髓外造血	0	—	—	0	2	—	—	0
	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	上皮過形成	0	—	—	0	0	—	—	2
心臓	死戦期うっ血/出血	3	—	—	1	0	—	—	2
	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性心筋肉芽腫性炎症	1	—	—	1	0	—	—	0
甲状腺	炎症細胞巣	0	—	—	0	1	—	—	0
	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	異所性胸腺	0	—	—	0	0	—	—	1
下垂体	前葉嚢胞	0	—	—	0	0	—	—	1
	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	びまん性前葉空胞化	4	—	—	4	0	—	—	0
精巣	限局性血管周囲炎	0	—	—	1	—	—	—	—
	所見/検査動物数	10	—	—	10	—	—	—	—

統計学的有意差：Fisher の正確確率検定、申請者実施（有意差なし）

表 11-2. 検体 2 、病理組織学的検査（続き）

臓器	性別	雄				雌			
		0	100	250	2000	0	100	250	2000
精巣 上体	所見／検査動物数	10	—	—	10	—	—	—	—
	炎症細胞巣	3	—	—	6	—	—	—	—
前立腺	所見／検査動物数	10	—	—	10	—	—	—	—
	炎症細胞浸潤	2	—	—	3	—	—	—	—
卵巣	所見／検査動物数	—	—	—	—	10	—	—	10
	出血性黄体嚢胞	—	—	—	—	0	—	—	1
子宮	所見／検査動物数	—	—	—	—	10	—	—	10
	発情期拡張	—	—	—	—	1	—	—	2
膣	所見／検査動物数	—	—	—	—	10	—	—	9
	性周期：静止期	—	—	—	—	1	—	—	0
	性周期：発情後期	—	—	—	—	1	—	—	1
	性周期：発情期	—	—	—	—	6	—	—	3
	性周期：発情前期	—	—	—	—	2	—	—	5
腎臓	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性好塩基性尿細管	2	—	—	1	0	—	—	0
	尿細管拡張	1	—	—	0	0	—	—	0
	限局性炎症細胞浸潤	1	—	—	3	0	—	—	0
	多発性鉍質沈着	0	—	—	0	4	—	—	4
膀胱	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	蛋白栓	2	—	—	1	0	—	—	0
	粘膜下炎症細胞浸潤	0	—	—	0	0	—	—	1
舌	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	異物（毛幹）反応	1	—	—	0	0	—	—	0
胃	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	粘膜下好酸球浸潤	0	—	—	1	0	—	—	0
	粘膜下炎症細胞浸潤	0	—	—	0	1	—	—	0
盲腸	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	腔内寄生虫	0	—	—	0	1	—	—	0
結腸	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	リンパ過形成	0	—	—	0	1	—	—	0
直腸	所見／検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	腔内寄生虫	1	—	—	0	0	—	—	0

統計学的有意差： Fisher の正確確率検定、申請者実施（有意差なし）

表 11-2. 検体 2 、病理組織学的検査 (続き)

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	100	250	2000	0	100	250	2000
肝臓	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	小葉中心性肝細胞肥大 軽微	0	0	0	3	0	0	0	6
	軽度	0	0	0	5	0	0	0	4
	合計	0	0	0	8↑↑	0	0	0	10↑↑
	限局性皮膜線維化	0	0	0	0	0	0	0	1
	炎症 (壊死を伴うものを含む)	9	8	9	6	8	9	9	8
	限局性小肉芽腫	2	0	0	2	2	0	0	0
	多発性小葉中間帯肝細胞空胞化 軽微	0	0	0	2	0	0	0	4
	軽度	0	0	0	2	0	0	0	0
	合計	0	0	0	4↑	0	0	0	4↑
	胆管周囲性肝細胞色素沈着	0	1	0	0	1	0	1	0
	びまん性クッパー細胞色素沈着 軽微	0	1	0	0	1	1	1	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	0
	合計	0	1	0	0	1	1	2	0
膵臓	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性膵葉萎縮	0	—	—	1	0	—	—	1
	びまん性水腫	0	—	—	0	1	—	—	1
皮膚・皮下	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性表皮過形成	0	—	—	1	0	—	—	1
	限局性濾胞萎縮	0	—	—	0	1	—	—	0
ハーパー腺	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性肉芽腫性炎症	0	—	—	1	0	—	—	0
	限局性炎症細胞浸潤	1	—	—	1	0	—	—	0
脳	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性髄膜炎細胞浸潤	0	—	—	0	2	—	—	1
脊髄	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	炎症細胞浸潤	0	—	—	0	1	—	—	0
骨格筋	所見/検査動物数	10	—	—	10	10	—	—	10
	限局性肉芽腫性炎症	1	—	—	0	0	—	—	0
	限局性炎症細胞浸潤	0	—	—	0	1	—	—	0

統計学的有意差 : ↑ : p<0.05、↑↑ : p<0.01 (Fisher の正確確率検定、申請者実施)

3) イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-11)

試験機関：

報告書作成年：2007 年

[GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹

投与開始時；27-29 週齢

投与開始時の体重範囲；雄 7.0～11.2 kg、雌 6.8～10.3 kg

投与期間：92～95 日間

投与開始；2006 年 6 月 6 日

最終屠殺；2006 年 9 月 5 日（92 日間投与）～9 月 8 日（95 日間投与）

投与方法：検体を 30、100 および 300 mg/kg/日の投与量でゼラチンカプセルに充填し、1 日 1 回、90 日間以上にわたって経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率； 生死について毎日 3 回（投与時、投与後および就業日の終了時）観察した。
いずれの投与群の雌雄でも死亡例はなかった。

一般状態；一般状態について毎日 3 回（投与時、投与後および就業日の終了時）観察し、毎日投与後に記録した。さらに、詳細な症状観察を週 1 回行った。

検体投与に関連した一般状態についての所見を表 1 に示す。

300 mg/kg/日群の雄 3 例および 100 mg/kg/日の雄 1 例で投与 2 および/または 3 日に異常な症状が認められた。これらの 4 例すべてで一般状態の変化（左右首振り/身震い）が認められ、さらに他の症状を併発していたが、これらの症状は概して一過性であり、数時間内に回復した。300 mg/kg/日群の雄 3 例では投与 4 日以後に一般状態の変化は認められなかったが、100 mg/kg/日の雄 1 例では投与期間を通じて持続性間欠性左右首振り/身震い（重症度の進行なし）が認められた。300 mg/kg/日群の雄の症状が一過性であったこと、雌で影響が認められないこと、および投与を継続しても症状の進行が認められないことから、100 mg/kg/日群の雄 1 例で認められた持続性の症状が投与に起因すると結論づけることはできなかった。

また、300 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 1 週に吐き戻しおよび嘔吐が認められた。本所見は投与 2 日に認められた一般状態の異常に関連したものと考えられた。さらに、300 mg/kg/日群の雌 1 例で投与 2 週に吐き戻しが認められた。その他は認められなかった。また投与 12~13 週に、対照群および投与群で散発的に糞中に潜血が認められたが、投与には関連しないと判断された。

以上のことから 300 mg/kg/日群の雄に検体投与の影響が認められた。

表 1. 検体投与に関連する一般状態

性別	雄				雌			
	0	30	100	300	0	30	100	300
投与量 (mg/kg/日)	0	30	100	300	0	30	100	300
所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
活動性の低下	0	0	1	1	1	0	0	0
活動性の亢進	0	0	0	1	0	0	0	0
異常行動 (左右首振り/身震い)	0	0	1	3	0	0	0	0
恐怖	0	0	0	1	0	0	0	0
ふらつき	0	0	0	2	0	0	0	0
痂皮	0	0	0	1	0	0	0	0
異常発声	0	0	0	1	0	0	0	0

統計学的有意差：Fisher の直接確率計算法、申請者実施（有意差なし）

獣医学的検査（詳細な身体検査、心臓および肺の聴診、眼科学的検査）；投与開始前および投与終了前に全動物を検査し、さらに、必要に応じて各動物を検査した。

300 mg/kg/日群では、雄 2 例に、投与 2 日の投与後に運動失調および／または起立不能、緩慢なよろめき前進／後退および／または振戦、ならびに前肢反射の消失が認められた。このうち 1 例で攻撃性および攣縮を伴う過剰な興奮性が認められ、もう 1 例で行動抑制および流涎増加が認められた。別の雄 1 例では投与 2 日の投与後に活動性の低下および緩慢な左右首振りのみが認められた。

100 mg/kg/日群の雄 1 例で投与 2 および 4 週の投与前および投与後に間欠性左右首振り／身震いが認められたが、300 mg/kg/日群の雄の症状が一過性であったこと、雌で影響が認められないこと、および投与を継続しても症状の進行が認められないことから、100 mg/kg/日群の雄 1 例で認められた持続性の症状が投与に起因すると結論づけることはできなかった。

いずれの動物でも投与に関連した眼科学的異常は認められなかった。

体重変化；投与開始前、投与 1 日およびその後は週 1 回、給餌前に全動物の体重を測定した。対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた検査時期を表 2 に示す。

300 mg/kg/日群の雄で投与 2 週から、雌で投与 5 週から低体重または低体重傾向が認められ、検体投与の影響が認められた。対照群との差は投与終了時に最大であり、雄で 10%、雌で 12%であった。

100 mg/kg/日群の雌で投与 6 週に有意な低体重が認められたが、偶発的と考えられた。

100 および 30 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 2. 体重

性別	雄			雌		
	30	100	300	30	100	300
投与量 (mg/kg/日)						
2 週			96↓↓			
3 週			95↓↓			
4 週			95↓			
5 週			96			97↓
6 週			96		96↓	95↓↓
7 週			95↓			95↓
8 週			95			95↓
9 週			94↓			94↓
10 週			94↓			92↓
11 週			93			91↓↓
12 週			91↓			93↓
13 週			90↓			92↓
14 週			90↓			88↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を毎日測定し、週単位で算出した。

対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた検査時期を表 3 に示す。

300 mg/kg/日群の雄で投与期間を通じて、摂餌量の減少または減少傾向が認められた。

100 および 30 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 3. 摂餌量

性別	雄			雌		
	30	100	300	30	100	300
投与量 (mg/kg/日)						
1 週			75↓↓			
2 週			80↓↓			
3 週			82↓↓			
4 週			89↓			
5 週			80↓↓			85↓
6 週			82↓↓			95
9 週			93			78↓
11 週			78↓↓			83↓
12 週			87			86↓
13 週			97			80↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

血液学的検査；投与開始前 2 週、投与 4、8 および 13 週に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目を観察・測定した。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、総白血球数、白血球分類（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球、その他の細胞）、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

300 mg/kg/日群の雄で投与 13 週に血小板数が増加し、検体投与の影響が認められた。

すべての投与群の雌で投与 8 週に総白血球数、好中球および単球数の減少が認められたが、投与 13 週ではこれらの項目に影響がみられなかったこと、また用量相関性がみられなかったことから、投与による影響ではないと考えられた。

300 mg/kg/日群の雌で投与 4 週にリンパ球数および好酸球数が減少したが、以降の週ではこれらの項目に同様の変化がないことから、投与による影響ではないと考えられた。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、用量依存性のない変化であることから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、300 mg/kg/日群の雌ならびに 100 および 30 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 4. 血液学的検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	100	300	30	100	300
平均赤血球容積	4		99↓			101↑	
	13					102↑	
平均赤血球血色素量	4		102↑↑				
	13				98↓		
平均赤血球血色素濃度	4		105↑↑				
血小板数	4		126↑				
	13			130↑↑			
総白血球数	4	124↑					
	8				79↓	76↓	80↓
	13		134↑				
リンパ球数	4	121↑					77↓
	8			76↓↓			
好酸球数	4						53↓
好中球数	8				70↓↓	67↓↓	73↓↓
単球数	8				52↓↓	58↓↓	63↓
APTT	8					108↑	
網赤血球数	13				142↑		

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

血液生化学的検査；投与開始前 2 週、投与 4、8 および 13 週に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。

尿素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総蛋白、コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、クレアチンキナーゼ、アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロール

対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた項目を表 5 に示す。

300 mg/kg/日群の雌雄で投与 4、8 および 13 週に ALP が有意に増加した。300 mg/kg/日群の雄で投与 13 週に、雌で投与 4、8 および 13 週にアルブミン、総蛋白およびコレステロールが有意に減少した。300 mg/kg/日群の雌で投与 13 週にナトリウムが有意に減少した。これらの変化は検体投与の影響と判断された。

100 mg/kg/日群では、ALP の増加または増加傾向が雌雄で認められた。投与 4 週に雌で、投与 8 週に雌雄ともに有意な増加を示し、投与 13 週では雌雄ともに統計学的有意差はないものの、測定値（雄：368 IU/L、雌：402 IU/L）が背景データ（n=20）の範囲（雄：184-299 IU/L、雌：172-293 IU/L）を上回った。100 mg/kg/日群の雌で投与 13 週にアルブミンが有意に減少した。これらの変化は検体投与の影響と判断された。

その他にも対照群と比べ統計学的に有意な変化が散見されたが、用量依存性のない変化であるか、あるいは投与期間の途中のみに認められたものであることから、投与との関連はないと考えられた。

したがって、30 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 5. 血液生化学的検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		30	100	300	30	100	300
アルブミン	4						92↓↓
	8						93↓
	13			91↓↓		95↓	90↓↓
総蛋白	4						94↓
	8						94↓
	13			92↓↓			88↓↓
コレステロール	4						77↓
	8						75↓
	13			79↓			76↓
ALP	4			140↑↑		142↑	205↑↑
	8		133↑	181↑↑		152↑	242↑↑
	13		155	214↑		151	241↑↑
カリウム	4			108↑			
	8		87↓				
カルシウム	4						96↓
	8		111↑				
	13		81↓				
クレアチンキナーゼ	8		71↓	76↓			
AST	13	71↓↓	79↓	77↓↓		73↓	
ナトリウム	13						96↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

尿検査 ; 投与開始前 2 週、投与 6 および 13 週に全動物を対象として、尿を採取し、以下の項目を観察・測定した。

色調、尿量、比重、外観、pH、糖、ビリルビン、蛋白、ケトン、潜血、尿沈渣鏡検(外観に異常のみられる尿試料について)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 6 に示す。

300 mg/kg/日群の雌で投与 13 週に比重が減少し、検体投与の影響と判断された。

300 mg/kg/日群の雄ならびに 100 および 30 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 6. 尿検査

検査 時期	性別	雄			雌		
	投与量 (mg/kg/日)	30	100	300	30	100	300
13 週	比重						98↓

統計学的有意差：↓：p<0.05 (Student の t 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および補正重量を算出した。

副腎（両側）、脳、精巣上体（両側）、心臓、腎臓（両側）、肝臓（胆嚢を含む）、卵巣（両側）、脾臓、精巣（両側）、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮（頸部を含む）

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 7 に示す。尚、両側臓器の左右における所見に差がないことから、合わせて解析した。

300 および 100 mg/kg/日群の雄で肝臓（胆嚢を含む）の絶対重量および／または補正重量が増加し、検体投与の影響と判断された。

すべての投与群の雌で卵巣および脾臓の絶対重量および補正重量が統計学的に有意に減少し、また子宮の重量も統計学的有意差はなかったが、低値を示した。これらは対照群の個体別重量が高かったことに起因するものであり（子宮膨満で発情状態、卵巣腫大および脾臓腫大の所見が各 1 例）、投与群の絶対重量の個体値は、平均背景値の範囲内であることから正常範囲内での変化であり、投与との関係はないと判断した（表を参照）。なお、100 mg/kg/日群の脾臓重量は背景データの下限を僅かに下回るものの明確な用量依存性のない変化であること、対照群 1 例で脾臓腫大がみられたことから、正常範囲内での変動性変化と考え、いずれも投与との関連はないと判断した。

したがって、300 および 100 mg/kg/日群の雌ならびに 30 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表. 雌の卵巢、脾臓、子宮重量と背景対照データ (単位: g)

投与量 (mg/kg/日)		0	30	100	300	平均背景値
卵巢 絶対重量 (g)	平均値	1.430	0.845	0.701	0.637	0.592-1.35 ^a
	S.D.	±0.560	±0.203↓	±0.112↓↓	±0.083↓↓	
個体値範囲	0.848~ 2.092	0.654~ 1.072	0.57~0.842	0.516~0.703		
脾臓 絶対重量 (g)	平均値	91.6	58.8	54.7	66.6	55.4-97.5 ^b
	S.D.	±17.2	±3.4↓↓	±10.4↓↓	±17.6↓	
個体値範囲	75.921~ 111.36	54.259~ 60.011	43.060~ 64.781	54.569~ 92.829		
子宮 絶対重量 (g)	平均値	11.54	4.63	5.90	5.46	2.88-10.6 ^c
	S.D.	±8.89	±3.07	±5.52	±3.82	
個体値範囲	3.523~ 21.769	2.669~ 9.186	2.167~ 14.059	1.340~6.074		

統計学的有意差; ↓: p<0.05, ↓↓: p<0.01. Student's t-test (絶対重量).

a: 背景対照データ 1; 1997年2月~2003年6月 (6試験における平均背景値. n=24)

b: 背景対照データ 2; 1999年2月~2003年6月 (5試験における平均背景値. n=20)

c: 背景対照データ 3; 1999年2月~2003年6月 (4試験における平均背景値. n=16)

表 7. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/日)		30	100	300	30	100	300
最終体重		104	99	99	98	90	88
肝臓・ 胆嚢	絶対重量		112	124↑			105
	体重比		113	125↑			118↑
	補正重量		113↑	124↑↑			117
卵巢	絶対重量	—	—	—	59↓	49↓↓	45↓↓
	体重比	—	—	—	64↓	57	50
	補正重量	—	—	—	59↓	53↓	49↓
脾臓	絶対重量				64↓↓	60↓↓	73↓
	体重比				63	64	80↓
	補正重量				64↓↓	58↓↓	70↓
精巣	絶対重量		82		—	—	—
	体重比		78		—	—	—
	補正重量		82↓		—	—	—
子宮	絶対重量	—	—	—	40	51	47
	体重比	—	—	—	41	54	53
	補正重量	—	—	—	38	64	63

統計学的有意差: ↑↓: p<0.05, ↑↑↓: p<0.01 (Student の t 検定、体重比を除く)

↑↓: p<0.05 (Dunnnett 検定、体重比は申請者実施)

補正重量: 最終体重を共変量として調整した平均値

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として肉眼的病理検査を行った。

投与に関連した所見を表 8 に示す。

300 mg/kg/日群の雌雄各 2 例で肝臓腫大が認められ、検体投与の影響と判断された。

その他の変化は偶発的な変化と考えられ、したがって 100 および 30 mg/kg/日群の雌雄では投与に関連した変化は認められなかった。

表 8. 肉眼的病理検査

性別	雄				雌			
	0	30	100	300	0	30	100	300
投与量 (mg/kg/日)	0	30	100	300	0	30	100	300
所見／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝臓：腫大	0	0	0	2	0	0	0	2

統計学的有意差：Fisher の直接確率計算法、申請者実施（有意差なし）

病理組織学的検査；投与終了後に全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、大動脈（腹部）、骨および骨髄（胸骨）、脳（大脳、小脳、延髄／橋）、盲腸、子宮頸部、結腸、十二指腸、精巣上体、眼（網膜、視神経）、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（腸間膜、頸部）、乳腺（雌のみ）、坐骨神経、食道、卵巣、卵管、膵臓、上皮小体、パイエル板、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺（顎下腺、舌下腺、耳下腺）、皮膚（外側大腿部）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、膈、骨格筋、肉眼的異常部位

認められたすべての病変を表 9 に示す。

いずれの投与群の雌雄でも認められた変化は偶発的であり、検体投与に関連した変化ではないと判断した。

以上の結果から、本検体のイヌに対する 90 日間反復経口投与毒性試験における毒性影響として、300 mg/kg/日群では、雌雄で低体重、摂餌量の減少、肝臓腫大および血液生化学的变化（ALP の増加、アルブミン、総蛋白、コレステロールの減少）が認められ、さらに雄では運動失調、活動性の低下、左右首振り／身震い、肝臓重量の増加および血小板数の増加が、雌では尿比重およびナトリウムの減少が認められた。100 mg/kg/日群では、雌雄で ALP の増加が、さらに雄で肝臓重量の増加が、雌でアルブミンの減少が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg/日であると判断された。

表 9. 病理組織学的検査

臓器	性別	雄				雌			
	投与量(mg/kg/日)	0	30	100	300	0	30	100	300
副腎	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	皮質空胞化	1	0	1	0	1	0	0	2
脳	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	髄膜炎	1	0	0	0	0	0	0	0
	水頭症	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘液腺腔拡張	0	1	0	0	0	0	1	0
	腺のう胞化	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣上体	所見/検査動物数	4	4	4	4	/			
	腔内変性生殖細胞	0	1	0	1				
	精子肉芽腫	0	0	0	1				
胆嚢	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞浸潤	1	2	2	2	1	3	1	3
心臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	心外膜増生	0	0	0	0	0	0	0	1
回腸	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
	炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	粘液腺腔拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
空腸	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	髄質石灰沈着	4	4	4	4	4	4	4	4
	好酸性円柱を伴う尿細管拡張	0	1	1	0	1	0	0	0
	腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症細胞浸潤	3	3	2	0	1	2	3	0
	慢性胆管炎	1	0	2	0	0	0	0	0
	被膜炎	0	0	0	0	0	1	0	0
肺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	胸膜肥厚	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺炎	1	2	1	0	0	0	1	0

統計学的有意差：Fisher の直接確率計算法、申請者実施（有意差なし）

表 9. 病理組織学的検査 (続き)

臓器	性別	雄				雌			
	投与量(mg/kg/日)	0	30	100	300	0	30	100	300
頸部リンパ節	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	洞内血液充満	0	0	0	0	1	0	0	0
腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	洞内血液充満	0	1	0	0	1	1	1	0
食道	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	腺腔拡張	0	0	0	0	0	0	0	1
膵臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	膵炎	0	0	1	0	0	0	0	0
上皮小体	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	のう胞	0	0	1	0	0	0	1	1
下垂体	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	のう胞	1	0	1	2	0	0	0	0
前立腺	所見/検査動物数	4	4	4	4				
	前立腺炎	1	1	0	0				
直腸	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	パイエル板内粘液充満のう胞	0	0	0	0	1	0	0	0
	パイエル板うっ血/出血	0	1	0	0	0	0	2	2
	腔内炎症性滲出液	0	1	0	0	1	0	0	0
	びらんおよび炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
	粘膜うっ血/出血	0	0	0	0	0	0	1	0
耳下腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞浸潤	0	0	0	2	0	0	0	1
	萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
顎下腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	形態の異常	0	0	0	0	0	0	1	0
胃	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜鈣質沈着	0	0	0	1	2	0	1	0
	腺腔拡張	1	0	1	2	0	0	0	0
	単核細胞浸潤 (幽門)	4	4	4	4	4	4	3	4
	単核細胞浸潤 (噴門)	3	2	0	0	2	1	0	0

統計学的有意差: Fisher の直接確率計算法、申請者実施 (有意差なし)

表 9. 病理組織学的検査（続き）

臓器	性別	雄				雌			
	投与量(mg/kg/日)	0	30	100	300	0	30	100	300
胸腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血/出血	0	0	0	0	0	0	0	1
甲状腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	傍濾胞細胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜うっ血/出血	0	0	0	0	2	0	0	1
	粘膜下炎症	0	0	0	0	0	0	0	1

統計学的有意差：Fisher の直接確率計算法、申請者実施（有意差なし）

4) イヌを用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 No.T-12)

試験機関：

報告書作成年：2008 年

[GLP 対応]

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹
投与開始時；6.0～6.5 ヶ月齢
投与開始時の体重範囲；6.0～10.0 kg

投与期間：91～92 日間
投与開始；2007 年 10 月 3 日
最終屠殺；2008 年 1 月 2 日（雄）、2008 年 1 月 3 日（雌）

投与方法：検体を 10、30 および 250 mg/kg/日の投与量でゼラチンカプセルに充填し、1 日 1 回、91（雄）または 92（雌）日間にわたって経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルを投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

死亡率； 生死について毎日 2 回以上観察した。
いずれの投与群の雌雄でも死亡例はなかった。

一般状態；一般状態について毎日 2 回以上観察した。さらに、詳細な症状観察を週 1 回行った。

一般状態について検体投与に関連した所見を表 1 に示す。

250 mg/kg/日群の雌雄全例で軽度から中等度の流涎が認められ、検体投与の影響と判断された。本所見は雄 2 例および雌 3 例で頻繁に観察された。また、250 mg/kg/日群の雄 1 例で異常行動（鎮静、散発的な後肢屈曲、運動失調、首振りおよび眼瞼下垂）が数回認められ、別の雄 1 例で活動性の低下が 1 回認められ、検体投与の影響と判

断された。

30 および 10 mg/kg/日群の雌雄では投与に関連した異常は認められなかった。

表 1. 検体投与に関連する一般状態

性別	雄				雌			
	0	10	30	250	0	10	30	250
投与量 (mg/kg/日)	0	10	30	250	0	10	30	250
所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
鎮静	0	0	0	1	0	0	0	0
運動失調	0	0	0	1	0	0	0	0
活動性の低下	0	0	0	1	0	0	0	0
散発的な後肢屈曲	0	0	0	1	0	0	0	0
流涎	0	0	0	4↑	0	0	0	4↑
首振り	0	0	0	1	0	0	0	0
眼瞼下垂	0	0	0	1	0	0	0	0

統計学的有意差：↑：p<0.05 (Fisher の直接確率計算法、申請者実施)

獣医学的検査；投与開始前および投与 13 週に全動物を対象として以下の項目を検査した。

脊髄反射（膝蓋反射）、脳神経（瞳孔対光反射、角膜反射）

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響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 13 週に全動物を検査した。

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

体重変化；投与 1 日目は投与開始前およびその後は週 1 回、全動物の体重を測定した。

250 mg/kg/日群の雌雄各 1 例で投与 1 週目～2 週目にかけて体重減少傾向が認められ、検体投与の影響と判断された（雄で 4.1%、雌で 9.8%の減少）。

30 および 10 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 2. 体重

性別	雄			雌		
	10	30	250	10	30	250
投与量 (mg/kg/日)						
1 週			92			102
2 週			91			100

統計学的有意差：(Dunnett 検定で有意差なし)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

摂餌量 ; 全動物の摂餌量を毎日測定し、週単位で算出した。

対照群と比べ統計学的有意差または傾向の認められた検査時期を表 3 に示す。

250 mg/kg/日群の雌雄で投与 1 週に摂餌量の減少または減少傾向が認められ、投与の影響と考えられた。しかし、投与 2 週以後は摂餌量が回復し、250 mg/kg/日群の雄で散発的な摂餌量の減少が認められたものの投与による影響とは考えられなかった。

30 および 10 mg/kg/日群の雌雄では投与による影響は認められなかった。

表 3. 摂餌量

性別	雄			雌		
	10	30	250	10	30	250
投与量 (mg/kg/日)						
1 週			74↓↓			79
8 週			92↓↓			
13 週			90↓			

統計学的有意差：↓：p<0.05、↓↓：p<0.01 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

血液学的検査 ; 投与開始前ならびに投与 1、4、8 および 13 週に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目を観察・測定した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、平均赤血球容積、赤血球容積分布幅、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血色素濃度分布幅、血小板数、網赤血球数、網赤血球成熟度、総白血球数、白血球分類 (好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、大型非染色球)、トロンボプラスチン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 4 に示す。

250 および 30 mg/kg/日群の雌で投与 13 週に活性化部分トロンボプラスチン時間が減少した。しかし、個体別値 (17.9-20.8 秒) は背景データの範囲内 (95%信頼区間：15.9-27.4 秒) であり、かつ対照群の値 (20.6-24.0 秒) が背景データと比較して高い傾向であったことから、これらの変化に投与との関連はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 4. 血液学的検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		10	30	250	10	30	250
赤血球容積分布幅	1			108↑↑			
	4					106↑	
赤血球数	1	112↑		115↑			
	4			117↑			
ヘモグロビン濃度	1			113↑			
	4			117↑			
ヘマトクリット	1			113↑			
	4			117↑			
網赤血球数 (相対値)	1					175↑	175↑
	4					167↑	
	8					188↑↑	
網赤血球数 (絶対値)	1					198↑	193↑
	4					168↑	
	8					195↑↑	
網赤血球成熟度、 低蛍光	4			86↓			
	8					90↓	
網赤血球成熟度、 中蛍光	1						184↑
	4			184↑			
	8					159↑	
好中球数	1		134↑				
好塩基球数	13						152↑
APTT	13					90↓	84↓↓

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

血液生化学的検査；投与開始前ならびに投与 1、4、8 および 13 週に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、得られた血漿を用いて以下の項目を測定した。

グルコース、尿素窒素、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、トリグリセリド、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、グルタミン酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼ、乳酸脱水素酵素、アルカリホスファターゼ (ALP)、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、カルシウム、リン、ナトリウム、カリウム、クロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表 5 に示す。

250 および 30 mg/kg/日群の雄で投与 8 週に、すべての投与群の雄で投与 13 週にリンの増加が認められた。しかし、個体別値 (1.49-2.13 mmol/L) は背景データの範囲 (95% 信頼区間 : 1.26-2.57 mmol/L) 内であり、これらの変化に投与との関連はないと考えられた。

したがって、いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 5. 血液生化学的検査

検査項目	検査時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		10	30	250	10	30	250
AST	1			77↓			
	8						68↓
ナトリウム	1			102↑			
	4						101↑
	13			102↑			
グルコース	8					116↑	
リン	8		109↑	118↑↑			
	13	118↑↑	110↑	112↑			

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

尿検査 ; 投与開始前ならびに投与 1、6 および 13 週に全動物を対象として、尿を採取し、以下の項目を観察・測定した。

尿量、比重、色調、外観、pH、亜硝酸、蛋白、糖、ケトン、ウロビリノゲン、ビリ

ルビン、赤血球、白血球

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表6に示す。
いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表6. 尿検査

検査項目	検査 時期 (週)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		10	30	250	10	30	250
比重	1			103↑			

統計学的有意差：↑：p<0.05 (Dunnett 検定)

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を示したもの

臓器重量；投与終了後に全動物を対象として、以下の臓器重量を測定し、体重比および補正重量を算出した。

副腎（両側）、脳（脳幹を含む）、精巣上体（両側）、心臓、腎臓（両側）、肝臓および胆嚢、卵巣（両側）、下垂体、前立腺、脾臓、精巣（両側）、胸腺、甲状腺および上皮小体（両側）、子宮

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を表7に示す。

いずれの投与群の雌雄でも投与による影響は認められなかった。

表 7. 臓器重量

性別		雄			雌		
投与量(mg/kg/日)		10	30	250	10	30	250
最終体重		106	97	98	102	100	96
心臓	絶対重量	94	82↓				
	体重比	89↓	86↓				
	補正重量	90↓	84↓↓				
脾臓	絶対重量		71				
	体重比		70↓				
	補正重量		76				
腎臓	絶対重量	81					
	体重比	75↓					
	補正重量	77↓					
左側 腎臓	絶対重量	81					
	体重比	76↓					
	補正重量	77↓					
右側 腎臓	絶対重量	81					
	体重比	75↓					
	補正重量	78↓					
肝臓・ 胆嚢	絶対重量		85↓				
	体重比		88				
	補正重量		86↓				

統計学的有意差：↓：p<0.05、↓↓：p<0.01（Dunnett 検定、体重比を除く）

↓：p<0.05、↓：p<0.01（Dunnett 検定、体重比は申請者実施）

補正重量：最終体重を共変量として調整した平均値

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物を対象として肉眼的病理検査を行った。

いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了後に全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作製し、
検鏡した。

副腎、大動脈、骨髄（大腿骨）、脳（脳幹、延髄／橋、大脳、小脳を含む）、精巣上
体、食道、眼および視神経、胆嚢、心臓、腎臓、大腸（盲腸、結腸、直腸）、肝臓、
肺（気管支を含む）、リンパ節（咽頭後、腸間膜）、乳腺（雌のみ）、卵巣、膵臓、上
皮小体、パイエル板、下垂体、前立腺（副生殖腺）、唾液腺（顎下、耳下、舌下）、
坐骨神経、骨格筋（半膜様筋、前脛骨筋、内側広筋、腓腹筋）、皮膚および皮下組織、

小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄（頸部、胸部中央、腰部、腰部では神経根および後根神経節を含む）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮ならびに子宮頸部および卵管、尿管、 膈、肉眼的異常部位

認められたすべての病変を表 8（文末に掲載）に示す。

いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本検体のイヌに対する 90 日間反復経口投与毒性試験における毒性影響として、250 mg/kg/日群の雌雄で流涎、ならびに一過性の摂餌量および体重減少を示した。さらに 250 mg/kg/日群の雄では異常行動（鎮静、散発的な後肢屈曲、運動失調、首振り、眼瞼下垂、活動性低下）が認められた。したがって、無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg/日であると判断された。

表 8. 病理組織学的検査

臓器	性別	雄				雌			
		0	10	30	250	0	10	30	250
心臓	投与量(mg/kg/日)	0	10	30	250	0	10	30	250
	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性心筋症	0	0	0	0	0	0	1	0
肺	リンパ球系細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	肺胞組織球症	0	1	0	0	0	0	1	0
	各白血球浸潤	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管周囲性細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	1	0
気管	肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0
	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	鉍質沈着	0	0	1	1	0	0	0	0
肝臓	各白血球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	髓外造血	0	0	0	0	0	1	0	0
	各白血球浸潤	3	1	3	2	2	1	1	1
脾臓	糖原沈着	2	0	1	4	3	3	2	3
	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	間質過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
	うっ血	1	0	0	0	3	2	2	3
腎臓	髓外造血	0	2	1	0	1	2	2	2
	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ球系細胞浸潤	2	0	1	1	0	0	1	0
	肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	乳頭鉍質沈着	1	0	0	2	1	2	1	1
	尿細管変性/再生	1	0	0	0	1	2	1	1
	硝子円柱	0	0	0	0	0	2	0	1
	低形成	0	0	0	0	0	0	1	0
尿細管脂質症	0	0	0	0	0	0	0	1	
副腎皮質	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	副副腎	2	2	3	4	2	1	1	0
膵臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	腺房細胞萎縮	0	0	0	0	0	1	0	0

統計学的有意差：Fisher の直接確率計算法、申請者実施（有意差なし）

表 8. 病理組織学的検査 (続き)

臓器	性別	雄				雌			
	投与量(mg/kg/日)	0	10	30	250	0	10	30	250
胸腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	萎縮	0	0	0	0	1	1	0	1
	上皮のう胞	0	1	0	1	3	2	0	1
尿管	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	拡張	0	0	0	0	0	0	1	0
食道	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ球系細胞浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
リンパ節	所見/検査動物数	0	1	0	0	0	1	0	0
	うっ血	0	1	0	0	0	1	0	0
	赤血球貪食	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	組織球症	0	0	0	0	0	1	0	0
	うっ血	1	1	0	0	0	0	0	0
	赤血球貪食	1	3	1	0	2	2	2	2
胃	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	鉍質沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
十二指腸	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	各白血球浸潤	0	0	0	0	1	0	0	0
	うっ血	1	0	0	0	0	0	0	0
直腸	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	各白血球浸潤 グレード2	0	1	0	0	1	0	0	0
胆嚢	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜下水腫	1	2	0	1	3	2	2	2
精巣	所見/検査動物数	4	4	4	4	/			
	精細管拡張	2	1	3	2				
卵巢	所見/検査動物数	/				4	4	4	4
	黄体のう胞 グレード2					0	1	1	1
	黄体のう胞 グレード3					0	0	1	0
咽頭後リンパ節	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	赤血球貪食	0	2	0	0	0	0	0	2
前立腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	/			
	萎縮	0	0	1	0				
	腺腔拡張	3	4	4	4				
	炎症	1	0	2	2				

統計学的有意差：Fisherの直接確率計算法、申請者実施（有意差なし）

表 8. 病理組織学的検査 (続き)

臓器	性別	雄				雌			
	投与量(mg/kg/日)	0	10	30	250	0	10	30	250
甲状腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	C細胞過形成/巣	2	2	1	0	2	3	2	1
	後鰓のう胞	0	1	1	0	0	0	0	1
上皮小体	所見/検査動物数	4	4	4	3	4	2	4	4
	のう胞	0	2	2	0	0	1	1	1
皮膚/皮下	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	肉芽腫	0	0	0	0	1	0	0	2
	各白血球浸潤	0	0	0	0	1	1	0	0
	線維腫	0	0	0	0	0	0	1	0
乳腺	所見/検査動物数	/				4	4	3	2
	腺増生(Activation)					1	2	0	0
	乳汁分泌					0	1	0	1
大脳	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	脳室拡張	0	1	0	0	0	0	0	0
脳幹/中脳	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	出血	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	のう胞	0	0	0	2	1	1	1	1
	リンパ球系細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	1	0
眼	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	各白血球浸潤	0	1	0	0	0	0	0	0
	角膜癒痕	1	0	0	1	0	0	1	0
坐骨神経	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	水腫	1	1	0	0	0	0	0	0
耳下腺	所見/検査動物数	4	4	3	4	4	4	4	4
	うっ血	0	0	0	0	0	1	0	0
	リンパ球系細胞浸潤	1	1	1	1	2	0	2	2
舌下腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	細導管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ球系細胞浸潤	1	0	1	1	0	0	0	0
顎下腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症	0	1	0	0	0	0	0	0

統計学的有意差: Fisher の直接確率計算法、申請者実施 (有意差なし)

表 8. 病理組織学的検査（続き）

臓器	性別	雄				雌			
	投与量(mg/kg/日)	0	10	30	250	0	10	30	250
前脛骨筋	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	筋線維変性	0	1	0	0	1	0	0	0
内側広筋	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	筋線維変性	0	1	0	0	0	0	0	0
後根神経節	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	各白血球浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
口腔	所見/検査動物数	0	0	1	0	0	0	1	1
	扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0	0	0	1	1
扁桃	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	1	1	0
	うっ血	0	0	0	0	0	1	1	0

統計学的有意差：Fisher の直接確率計算法、申請者実施（有意差なし）