

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(10) 慢性毒性及び発がん性

①イソキサベンのラットにおける慢性毒性・発がん性併合試験

(資料No.54)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1987年

本試験は、実際統計学的及び科学的観点から十分な評価ができるように同一規模の2試験 (R01583、R01683) により構成されている。

検体の純度:

試験動物: Fischer 344ラット、1群雌雄各30匹\*、開始時週令: 5~6週令

\*-ただし、R01683の対照群雄29匹、雌31匹

開始時平均体重: (R01583: 雄108.4g 雌90.4g) (R01683: 雄 88.6g 雌 85.1g)

試験期間: 104週間

(R01583: 1983年2月10日~1985年2月14日)

(R01683: 1983年2月23日~1985年2月21日)

投与方法: 検体を0、125、1,250、12,500 ppm含有する粉末飼料を104週間摂食させた。

投与量設定根拠: 同研究所において同系統ラットを用い0、500、1,400、4,200および12,500 ppmの投与量で3ヵ月亜急性毒性試験 (資料No.10) を実施したところ、肝臓の体重比が雄4,200および12,500ppm群、雌の全投与群で有意に増加し、肝臓のp-ニトロアニール-o-脱メラーゼ活性が雄の4,200ppm群および雌の1,400ppm以上の投与群で有意に増加した。これらの成績から本試験の高投与量を12,500ppm、以下1,250および125ppmを中および低投与量に設定した。

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。

試験期間を通じて検体投与に伴う異常所見は認められなかった。

次表にR01583試験群およびR01683試験群の死亡率の推移を示すが、統計検定を実施していなかった。

R01583試験群の死亡率 (%)

検査時期 (月) /投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
16	0.0	0.0	0.0	6.7	0.0	3.3	0.0	0.0
18	3.3	0.0	3.3	16.7	0.0	6.7	6.7	0.0
20	16.7	10.0	10.0	26.7	3.3	6.7	10.0	3.3
22	30.0	26.7	13.3	33.3	10.0	13.3	13.3	10.0
24	40.0	36.7	43.3	56.7	23.3	36.7	30.0	36.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01683試験群の死亡率 (%)

検査時期 (月) /投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
12	0.0	3.3	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
16	3.4	3.3	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
18	6.9	3.3	13.3	6.7	0.0	6.7	3.3	0.0
20	10.3	10.0	20.0	13.3	0.0	10.0	3.3	6.7
22	13.8	27.7	23.3	23.3	9.7	23.3	10.0	16.7
24	27.6	50.0	36.7	46.7	22.6	30.0	16.7	23.3

R01583試験群およびR01683試験群の12,500ppm群雄において死亡率が投与期間終了前にやや増加し、これらの動物で認められた腎臓の進行性糸球体腎症の程度増加との関連を示唆していた。

他の投与群雌雄の死亡率に異常はなかった。

体重変化；試験期間中毎週1回全生存動物の体重を測定した。

投与期間中の体重推移を抜粋して次表に示す。

R01583試験群の体重推移

検査時期 (週) /投与量 (ppm)	雄			雌		
	125	1,250	12,500	125	1,250	12,500
1	97	96	96	101	102	105
4	98	↓95	↓93	100	99	99
8	100	98	↓95	102	100	100
12	99	98	↓94	101	99	99
20	100	98	↓95	101	100	99
28	102	100	↓96	100	98	97
36	103	100	98	101	99	97
44	103	101	97	101	97	97
52	102	100	↓96	100	96	96
60	103	100	↓95	101	97	96
68	102	100	↓95	101	96	↓94
76	103	98	↓93	101	95	95
84	98	98	↓91	103	99	↓95
92	99	101	↓90	100	99	↓93
100	103	94	↓84	101	103	94
104	103	102	↓88	102	105	↓87

(Dunnnettの t 検定) ↓ : p<0.05 ↓↓ : p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01683試験群の体重推移

検査時期 (週) /投与量 (ppm)	雄			雌		
	125	1,250	12,500	125	1,250	12,500
1	98	99	99	99	103	101
4	99	98	96	100	101	97
8	101	99	98	99	98	↓93
12	100	98	97	99	97	↓94
20	101	98	97	98	96	↓94
28	102	101	99	100	97	↓93
36	101	101	100	99	97	↓91
44	103	103	101	99	97	↓91
52	↑104	103	102	100	97	↓91
60	101	101	100	101	97	↓91
68	100	99	98	99	96	↓88
76	99	96	97	100	96	↓88
84	98	95	96	100	95	↓90
92	98	97	94	102	95	↓91
100	96	96	↓89	100	97	↓89
104	97	96	↓85	104	97	↓88

(Dunnettの t 検定) ↑: p<0.05 ↓: p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

R01583試験群：

12,500ppm群；雌雄において体重および体重増加量が対照群に比し低下した。

1,250ppm群；雌において一部の期間で体重ないし体重増加量が対照群に比し低下傾向を示した。雄に異常はなかった。

125ppm群；雌雄に異常はなかった。

R01683試験群：

12,500ppm群；雌雄において体重および体重増加量が対照群に比し低下した。

1,250ppm群；雌において一部の期間で体重ないし体重増加量が対照群に比し低下傾向を示した。雄に異常はなかった。

125ppm群；雌雄に異常はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

摂餌量および食餌効率；試験期間中毎週1回摂餌量を測定し食餌効率を算出した。

摂餌量にR01583、R01683試験群共に検体投与の影響はなかった。

食餌効率は、R01583、R01683試験群共に12,500ppm群雌雄において対照群に比し低下した。また、一部の期間に1,250ppm雌で低下した。125ppm群雌雄および1,250ppm群雄に異常はなかった。

検体摂取量；摂餌量および投与濃度から算出した1日当りの平均検体摂取量を次表に示す。

検体摂取量

R01583試験群

投与量 (ppm)		125	1,250	12,500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.0	50.8	530.0
	雌	6.3	63.0	652.2

R01683試験群

投与量 (ppm)		125	1,250	12,500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.0	50.6	523.7
	雌	6.1	60.8	642.7

血液学的検査；R01683試験群の動物について、投与後6、12、18および24ヵ月時に1群雌雄各10匹を対象として、一晚絶食後に眼窩静脈叢より採血し以下の項目を検査した。

赤血球数 (ERYC)、血色素量 (HGB)、ヘマトクリット (PCV)、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)、有核赤血球数 (N ERY)、赤血球形態、白血球数 (LEUCS)、白血球百分率、血小板数 (THRMB)

さらに、R01583 およびR01683試験群の生存動物全例について、試験終了後の剖検時（それぞれ25ヵ月及び24ヵ月）に心臓穿刺により採血し、前記項目を検査した。

次表には経時的に検査したR01683試験群での対照群に比し有意に変動した項目（白血球百分率を除く）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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01683試験群における経時的血液学的検査成績

検査項目/検査時期 (月)/投与群 (ppm)	雄			雌			
	125	1,250	12,500	125	1,250	12,500	
ERYS	6	98	101	↓96	98	99	98
	12	98	99	↓90	96	97	94
	18	92	93	↓81	96	104	99
	24	106	104	↓80	108	103	↓91
HGB	24	115	108	93	↑109	107	102
PCV	12	124	98	↓88	127	99	94
	18	93	92	↓82	97	103	97
	24	110	102	87	107	101	↓91
MCV	6	101	101	101	100	99	↓98
	12	98	99	98	101	100	↓98
	18	100	103	100	102	99	↓98
MCH	6	100	101	↑104	↓99	↓99	↓99
	12	99	102	↑106	104	102	104
	18	103	105	↑116	100	↓95	98
	24	101	96	↑110	100	102	↑112
MCHC	6	99	100	↑103	↓98	99	100
	12	100	102	↑108	103	102	↑107
	18	102	106	↑115	98	↓96	100
	24	106	106	108	101	105	↑111
NERY <sup>1</sup>	24	7	39	18	139	↓16	90
LEUKS	12	117	102	110	100	105	↑143
	18	100	133	148	91	87	↑112
THRBS	6	102	↑116	↑119	96	102	↑115
	12	102	105	111	100	105	↑118

(Dunnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

<sup>1</sup> 測定値 (100白血球当りの個数): 雄; 対照群 13.7±32.1、

125ppm 群 1.0±1.2、1,250ppm 群 5.3±9.1、12,500ppm 群 2.4±2.8、

雌; 対照群 2.45±1.86、125ppm 群 3.40±2.37、1,250ppm 群 0.40±0.70、

12,500ppm 群 2.20±2.10

認められた変化は投与量および投与期間との相関が認められず、検体投与によると考えられる異常所見は雌雄ともにみられなかった。また、最終解剖時に検査したR01583試験群にも検体投与の影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

血液生化学的検査；R01683試験群の動物について、投与後6、12、18および24ヵ月時に1群雌雄各10匹を対象として、血液学的検査に供した血液を用いて以下の項目を検査した。

血糖(GLU)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン(CREAT)、総ビリルビン(TBILI)、アルカリフォスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、カルシウム(CA)、無機リン(IPHOS)、総蛋白(TP)、アルブミン(ALB)、ナトリウム(NA)、カリウム(K)、塩素(CL)、コレステロール(CHOL)、トリグリセリド(TRIG)

さらに、R01583 およびR01683試験群の生存動物全例について、試験終了後の剖検時(それぞれ25ヵ月及び24ヵ月)に心臓穿刺により採血し、前記項目を検査した。

次表には経時的に検査したR01683試験群での対照群に比し有意に変動した項目を示す。

R01683 試験群における経時的血液生化学的検査成績

検査項目/検査時期 (月)/投与群(ppm)	雄			雌			
	125	1,250	12,500	125	1,250	12,500	
GLU	6	98	98	100	↓90	↓93	99
	12	109	104	106	93	↓90	92
	24	81	106	87	↑111	99	96
BUN	12	101	96	101	113	110	120
	18	108	↑115	↑129	101	104	↑116
	24	97	72	↑167	95	114	117
CREAT	24	100	115	↑157	95	99	105
TBILI	12	90	↑169	126	115	91	80
ALP	6	100	98	↓91	103	97	↓81
	12	101	92	↓81	85	95	↓72
	18	86	↑224	↓65	117	98	↓83
ALT	6	91	91	↓80	100	81	84
	12	96	↓82	↓65	107	90	83
	18	97	↓72	↓77	92	88	87
AST	6	↓81	84	↓81	104	92	94
	12	93	↓86	↓70	100	92	89
	18	96	93	96	88	↓86	↓79

(Dunnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01683 試験群における経時的血液生化学的検査成績 (つづき)

検査項目/検査時期 (月)/投与群 (ppm)	雄			雌			
	125	1,250	12,500	125	1,250	12,500	
CPK	6	64	63	↓59	96	93	97
	24	152	↑169	↑179	95	83	137
CA	6	↑105	↑105	↑109	101	101	↓96
	12	101	↑104	101	100	97	↓95
	18	↓96	100	97	100	101	100
IPHOS	24	102	104	↑136	107	100	108
TP	6	96	100	↑105	100	101	101
	18	96	100	100	99	104	↑108
	24	105	104	94	↑110	↑112	108
ALB	6	106	109	↑113	99	101	103
	12	101	↑106	102	93	99	98
	18	95	95	↓90	100	105	102
	24	101	100	↓87	107	106	108
NA	18	100	↑102	101	99	100	100
	24	100	102	101	101	100	↓97
K	6	↓92	96	98	93	103	94
	12	96	↑109	106	97	↓93	96
CL	6	99	99	98	↑106	↑108	↑108
	12	102	103	100	↓96	↓96	↓93
	18	101	↑102	101	100	100	99
	24	99	100	100	102	101	↓95
CHOL	6	89	101	100	106	111	↑128
	18	98	132	↑210	93	108	↑140
	24	110	90	156	97	115	↑166
TRIG	18	82	100	99	73	90	↓59

(Dunnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

投与期間中種々の項目が増減したが、投与量、投与期間および病理学的所見と関連したのは以下の変化であった。

12,500ppm群；雌雄の18および24ヵ月検査時におけるコレステロールの増加、雄の24ヵ月時における尿素窒素、クレアチニンおよび無機リンの増加。これらは腎臓病変の二次的变化と考えられる。

1,250ppm以下の投与群雌雄に検体投与の影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

尿検査； R01683試験群の動物について、投与後6、12、18および24ヵ月時に血液学的・血液生化学的検査に供した動物、1群雌雄各10匹を対象として以下の項目を検査した。

尿色、比重、pH、蛋白、糖、潜血およびケトン体  
検体投与の影響を認めなかった。

臓器重量； R01583試験群およびR01683試験群の投与期間終了後における全ての動物について、剖検後以下の臓器の重量を測定し体重比および脳重比を計算した。

脳、副腎（両側）、心臓、腎臓（両側）、肝臓、卵巣（両側）、前立腺、脾臓、精巣（両側）、甲状腺（両側、上皮小体を含む）および子宮

次表にR01583試験群、R01683試験群および両試験群の合算成績において対照群に比し有意に増減した項目を示す。

R01583 試験群の臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		125	1,250	12,500	125	1,250	12,500
体重		104	102	↓86	102	105	↓87
前立腺	重量	113	95	↓75	/		
	対脳重比	112	94	↓74			
肝臓	対体重比	99	104	↑126	98	99	↑122
腎臓	対体重比	102	101	↑125	101	98	↑123
心臓	対体重比	96	98	↑114	98	93	107
甲状腺 <sup>2</sup>	対体重比	112	108	123	136	109	↑127
副腎	対体重比	77	76	81	107	107	↑138
卵巣	対体重比	/			73	49	↑120
脳	対体重比	96	100	↑114	95	93	↑114

(Dunnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

<sup>2</sup> 甲状腺：対体重比（体重 100g 当り mg） 雄；対照群 6.31±1.36、125ppm 群 7.07±1.62、1,250ppm 群 6.79±2.40、12,500ppm 群 7.74±1.60、雌；対照群 7.47±1.28、125ppm 群 10.17±10.53、1,250ppm 群 8.13±2.73、12,500ppm 群 9.46±2.44



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01683 試験群の臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		125	1,250	12,500	125	1,250	12,500
体重		97	96	↓85	104	97	↓88
肝臓	重量	106	105	↑111	102	101	105
	対体重比	108	110	↑113	97	104	↑120
	対脳重比	107	106	↑113	102	101	106
腎臓	対体重比	106	107	↑139	96	99	↑115
	対脳重比	104	104	↑117	100	96	102
心臓	対体重比	98	↑107	↑120	95	103	107
甲状腺 <sup>3</sup>	対体重比	53	58	61	96	106	↑122
副腎 <sup>4</sup>	対体重比	193	107	↑206	71	75	83
卵巣	対体重比				106	107	↑129
脳	対体重比	102	104	↑118	96	104	↑113

(Dunnnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

<sup>3</sup> 甲状腺：対体重比（体重100g当りmg） 雄；対照群 12.62±26.38、125ppm群 6.69±0.92、1,250ppm群 7.34±1.29、12,500ppm群 7.70±1.24、雌；対照群 8.82±3.44、125ppm群 8.51±3.11、1,250ppm群 9.35±2.57、12,500ppm群 10.72±3.72

<sup>4</sup> 副腎：対体重比（体重100g当りmg） 雄；対照群 15.4±4.5、125ppm群 29.7±40.1、1,250ppm群 16.5±6.3、12,500ppm群 31.8±35.3、雌；対照群 28.1±34.6、125ppm群 19.9±3.0、1,250ppm群 21.2±4.8、12,500ppm群 23.3±4.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01583 試験群および R01683 試験群の合算臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		125	1,250	12,500	125	1,250	12,500
体重		101	98	↓86	103	101	↓87
肝臓	重量	105	106	↑112	101	104	106
	対体重比	103	107	↑130	97	101	↑121
	対脳重比	105	106	↑112	101	103	106
腎臓	重量	105	102	↑113	102	100	104
	対体重比	104	104	↑132	98	99	↑118
	対脳重比	105	102	↑114	102	100	104
心臓	重量	98	101	102	100	101	↓94
	対体重比	97	103	↑117	96	98	↑107
甲状腺 <sup>5</sup>	対体重比	71	73	↓80	114	105	↑124
副腎	対体重比	123	90	↑139	84	88	↑104
卵巣 <sup>6</sup>	重量	/			83	67	↓96
	対体重比				84	70	↑121
	対脳重比				83	66	↓96
前立腺	重量	102	81	↓75	/		
	対脳重比	102	82	↓75			
脳	対体重比	99	102	↑116	95	98	↑131

(Dunnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

<sup>5</sup> 甲状腺：対体重比（体重 100g 当り mg） 雄；対照群 9.71±19.71、125ppm 群 6.90±1.35、1,250ppm 群 7.08±1.89、12,500ppm 群 7.72±1.39、雌；対照群 8.16±2.68、125ppm 群 9.30±7.54、1,250ppm 群 8.80±2.68、12,500ppm 群 10.15±3.37

<sup>6</sup> 卵巣：重量 (mg) 対照群 150.0±371、125ppm 群 123.9±78.3、1,250ppm 群 100.0±20.4、12,500ppm 群 143.8±174.1

対体重比(体重 100g 当り mg) 対照群 44.32±100.60、125ppm 群 37.42±24.05、1,250ppm 群 31.05±7.28、12,500ppm 群 53.70±81.35

対脳重比 (脳 g 当り g) 対照群 0.0822±0.2038、125ppm 群 0.0683±0.0444、1,250ppm 群 0.0545±0.0116、12,500ppm 群 0.0792±0.0971

R01583試験群、R01683試験群および両試験群の合算値において、種々の臓器の重量、対体重比および対脳重比で対照群と投与群間に有意差が認められたが、12,500ppm群雌雄の肝臓および腎臓の増加はいずれの両試験群で共通して変化しているところから検体投与の影響と考えられる。

その他の臓器における変化は雌雄および両試験群で一致して変化せず検体投与による異常とは判断しなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肉眼的病理検査；投与期間中の全供試動物を解剖し、一般状態、開孔部、外部および内部臓器の異常を観察し記録した。

R01583試験群及びR01683試験群の雌雄に検体投与による異常を認めなかった。病理組織学的検査；動物を剖検後に下記の臓器・組織を採取し、全動物について組織学的検査を実施した。

腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、胸腺、リンパ節、唾液腺、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸、卵巣、子宮、副腎、甲状腺、精巣、前立腺、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、骨、骨髄、眼、大脳、小脳、脳幹、下垂体、気管、食道、大動脈、盲腸および肉眼的異常部位。

認められた主要な病変を後出の表に示すが、非腫瘍性病変については投与群で対照群に比し有意に増減した（統計解析；申請者実施）病変、並びに検体投与の影響と判断した腎臓病変に関して、R01583試験群とR01683試験群の合計頻度について掲載する。腫瘍性病変は全病変についてそれぞれの試験群、並びに両試験群の合計頻度を示す。

非腫瘍性病変；種々の臓器の病変が対照群に比し増減したが、検体投与による変化は腎臓の進行性糸球体腎症で、1,250ppm群雄および12,500ppm群雌雄において病変程度が増加した。雄では中等度と重度病変が、雌では軽度と中等度病変の頻度が増加した。また、本病変の二次的影響（尿毒症）として胃粘膜、大動脈、腎臓および心臓の鈣質沈着並びに上皮小体過形成が観察された。次表にR01583試験群およびR01683試験群における進行性糸球体腎症の頻度と程度を表示する。

R01583 試験群の腎臓進行性糸球体腎症

性 別	雄				雌				
	投 与 量 (ppm)	0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
検査動物数	30	30	30	30	30	30	30	30	30
進行性糸球体腎症									
軽微	6	6	6	3	13	7	12	6	
軽度	6	9	9	5	4	2	6	7	
中等度	3	4	6	11	2	4	1	7	
重度	0	0	1	4	1	0	1	2	

R01683 試験群の腎臓進行性糸球体腎症

性 別	雄				雌			
	投 与 量 (ppm)	0	125	1,250	12,500	0	125	1,250
検査動物数	29	30	30	30	31	30	30	30
進行性糸球体腎症								
軽微	4	9	6	3	10	10	10	8
軽度	5	4	10	10	4	3	5	12
中等度	2	1	2	15	0	1	0	5

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

腫瘍性病変；対照群と投与群の雌雄において腫瘍の種類および頻度に差はなかった。

以上の結果、イソキサベンをラットに0、125、1,250および12,500ppmの飼料中濃度で2年間投与したところ、1,250ppm群雌に体重増加抑制および食餌効率低下、12,500ppm群雌雄に体重増加抑制、食餌効率低下、コレステロールの増加、肝臓および腎臓重量増加が、また12,500ppm群雄に尿素窒素、クレアチニンおよび無機リンの増加が観察され、病理組織学的検査では1,250ppm群雄および12,500ppm群雌雄において腎臓の進行性糸球体腎症の頻度と程度が増加した。検体投与による腫瘍性病変の増加はなかった。本試験の無影響量は雌雄共に125ppm（雄 5.0 mg/kg/日、雌 6.1～6.3 mg/kg/日）であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01583 試験群および R01683 試験群の合計非腫瘍性病変

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
腎臓	所見/検査動物数	59	60	60	60	61	60	60	60
	円柱	1	0	1	↑6	0	0	0	0
	炎症	1	6	1	↑8	0	0	0	3
	リンパ球増生	3	8	↑12	7	2	0	1	1
	進行性糸球体腎症	26	33	↑40	↑51	34	27	35	↑47
肝臓	所見/検査動物数	59	60	60	60	61	60	60	60
	脂肪沈着	19	11	↓10	↓3	19	18	↓7	↓9
リンパ節	所見/検査動物数	59	57	60	59	58	56	59	58
	リンパ球増生	1	↑7	6	4	2	1	2	1
胸腺	所見/検査動物数	55	55	55	57	59	53	59	56
	色素沈着	0	3	1	1	6	2	1	↓0
脾臓	所見/検査動物数	55	57	56	56	60	56	59	59
	萎縮	24	↓14	22	↓11	11	↑22	8	15
胃	所見/検査動物数	59	60	60	59	61	60	60	60
	潰瘍	4	5	4	3	5	4	↓0	2
大腸	所見/検査動物数	57	56	58	58	60	58	57	60
	寄生虫性病変	16	15	11	↓8	16	13	11	↓6
骨	所見/検査動物数	59	59	60	60	61	60	60	60
	骨質増生	0	0	0	0	17	15	16	↓8
副腎	所見/検査動物数	59	59	60	60	60	60	60	60
	脂肪沈着	6	11	7	9	17	↓8	↓7	17
下垂体	所見/検査動物数	58	57	58	59	61	55	59	59
	のう胞	1	2	1	0	7	↓1	4	3
	血管拡張	9	12	6	13	33	↓21	↓20	↓22
眼	所見/検査動物数	57	57	58	58	61	58	60	60
	萎縮	7	4	14	7	20	13	15	↓9

(Fisher の正確確率検定、申請者実施) : ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01583 試験群および R01683 試験群の合計腫瘍性病変

性 別		雄				雌			
		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
投 与 量 (ppm)		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
多臓器	所見/検査動物数	22	31	29	20	16	11	14	17
	リンパ肉腫 (M)	1	2	4	3	1	0	1	3
	LGL 白血病 (M)	22	30	25	17	15	11	13	14
腎臓	所見/検査動物数	57	57	59	60	61	60	59	60
	粘液腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎腫 (nephroma) (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	移行上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	所見/検査動物数	49	44	52	46	54	56	55	56
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	3	2	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	所見/検査動物数	44	41	42	46	52	53	51	52
	肺胞/気管支腺腫 (B)	2	1	3	0	0	0	1	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	所見/検査動物数	44	33	40	47	46	52	46	45
	悪性線維性組織球腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
唾液腺	所見/検査動物数	59	58	60	59	61	60	58	58
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
膵臓	所見/検査動物数	55	56	56	56	60	56	58	59
	外分泌腺腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫 (B)	3	4	3	1	2	0	3	1
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
口唇	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性エナメル上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
空腸	所見/検査動物数	55	54	59	54	61	56	59	60
	粘液腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
大腸	所見/検査動物数	57	56	58	58	60	58	57	60
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
直腸	所見/検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腹膜	所見/検査動物数	2	1	1	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01583 試験群および R01683 試験群の合計腫瘍性病変 (つづき)

性 別		雄				雌			
		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
投 与 量 (ppm)		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
腸間膜	所見/検査動物数	7	6	11	2	5	14	7	3
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	良性中皮腫 (B)	1	0	0	2	0	0	0	0
	悪性中皮腫 (M)	1	1	1	0	0	0	0	0
卵巣	所見/検査動物数					60	60	60	59
	良性顆粒膜-英膜細胞腫 (B)					0	0	0	1
子宮	所見/検査動物数					61	60	60	60
	平滑筋腫 (B)					0	2	2	0
	悪性線維性組織球腫 (M)					0	2	0	0
	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0
膣	所見/検査動物数					0	3	1	0
	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0
	肉腫 (未分化) (M)					0	0	1	0
精巣	所見/検査動物数	59	59	60	60				
	間細胞腫 (B)	49	47	53	50				
前立腺	所見/検査動物数	58	57	57	58				
	腺腫 (B)	0	0	1	0				
包皮	所見/検査動物数	2	1	2	3				
	腺腫 (B)	2	1	2	2				
皮膚	所見/検査動物数	59	60	60	60	61	60	60	60
	腺腫 (B)	0	1	0	1	1	0	0	0
	基底細胞上皮腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	3	0	0	1	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	1	0	1	0	0	1	1	0
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0
皮下	所見/検査動物数	1	3	1	0	2	0	1	0
	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	所見/検査動物数	57	60	60	60	61	59	60	60
	腺腫 (B)	0	3	0	0	4	7	4	4
	線維腺腫 (B)	0	1	1	1	3	7	6	4
	線維腫 (B)	0	2	2	1	2	2	0	1
	良性線維性組織球腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	良性混合腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01583 試験群および R01683 試験群の合計腫瘍性病変 (つづき)

性 別		雄				雌			
		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
投 与 量 (ppm)		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
眼 (付属器)	所見/検査動物数	0	0	1	0	1	0	1	0
	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0
	癌肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
ジンバル腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	2	0
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
骨格筋	所見/検査動物数	59	60	59	60	61	60	60	60
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	横紋筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
骨	所見/検査動物数	59	59	60	60	61	60	60	60
	骨肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0
副腎	所見/検査動物数	57	55	57	60	59	59	60	60
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫 (B)	10	9	9	18	3	2	4	1
	悪性褐色細胞腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺	所見/検査動物数	59	57	58	57	59	59	60	58
	C細胞腺腫 (B)	5	3	3	↓0	4	6	2	5
	のう腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	ろ胞細胞腺腫 (B)	3	0	1	1	1	0	2	1
上皮小体	所見/検査動物数	2	1	1	5	0	1	0	0
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
下垂体	所見/検査動物数	56	57	58	59	61	55	59	59
	腺腫 (B)	16	15	9	13	29	21	↓17	21
大脳	所見/検査動物数	57	59	60	58	61	60	59	60
	良性上皮細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
小脳	所見/検査動物数	59	59	60	58	61	59	58	60
	良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
脳幹	所見/検査動物数	59	59	60	58	61	59	59	60
	悪性膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(Fisher の正確確率検定、申請者実施) : ↓ : 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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01583 試験群および R01683 試験群の合計腫瘍性病変 (つづき)

性 別		雄				雌			
投 与 量 (ppm)		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
耳介	所見/検査動物数	1	0	1	0	0	0	1	1
	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
腫瘤	所見/検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	0
	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01583 試験群腫瘍性病変

性 別		雄				雌			
		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
投 与 量 (ppm)		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
多臓器	所見/検査動物数	10	16	17	11	8	5	7	9
	リンパ肉腫 (M)	1	1	2	1	1	0	1	3
	LGL白血病 (M)	9	16	15	10	7	5	6	6
腎臓	所見/検査動物数	30	30	30	30	30	30	30	30
	腎腫 (nephroma) (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	所見/検査動物数	30	30	30	30	30	30	30	30
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	1	1	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	所見/検査動物数	30	30	30	30	30	30	30	30
	肺胞/気管支腺腫 (B)	1	1	2	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	所見/検査動物数	30	30	30	30	30	30	30	30
	悪性線維性組織球腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
唾液腺	所見/検査動物数	30	29	30	30	30	30	29	29
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
膵臓	所見/検査動物数	28	29	26	28	29	28	29	29
	外分泌腺腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫 (B)	1	1	2	0	1	0	1	1
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
口唇	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
口腔	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	良性エナメル上皮腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
空腸	所見/検査動物数	28	26	29	26	30	29	30	30
	粘液腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腸間膜	所見/検査動物数	5	3	7	1	1	8	4	2
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	良性中皮腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	悪性中皮腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0
卵巣	所見/検査動物数	/				30	30	30	30
	良性顆粒膜-莢膜細胞腫 (B)					0	0	0	1
子宮	所見/検査動物数					30	30	30	30
	平滑筋腫 (B)					0	2	1	0
	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0
膣	所見/検査動物数					0	1	1	0
	平滑筋肉腫 (M)					0	1	0	0
	肉腫 (未分化) (M)					0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01583 試験群の腫瘍性病変 (つづき)

性 別		雄				雌			
		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
投 与 量 (ppm)		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
精巢	所見/検査動物数	30	30	30	30				
	間細胞腫 (B)	25	24	28	22				
前立腺	所見/検査動物数	30	30	27	29				
	腺腫 (B)	0	0	1	0				
包皮	所見/検査動物数	2	1	0	3				
	腺腫 (B)	2	1	0	2				
皮膚	所見/検査動物数	30	30	30	30	30	30	30	30
	腺腫 (B)	0	0	0	1	1	0	0	0
	基底細胞上皮腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	2	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
皮下	所見/検査動物数	1	3	1	0	2	0	1	0
	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	所見/検査動物数	29	30	30	30	30	30	30	30
	腺腫 (B)	0	1	0	0	1	6	3	3
	線維腺腫 (B)	0	0	1	0	2	4	4	2
	線維腫 (B)	0	0	2	1	2	1	0	1
	良性線維性組織球腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	良性混合腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
眼 (付属器)	所見/検査動物数	0	0	1	0	0	0	1	0
	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	0
	癌肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
ジンバル腺	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	0	1	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
骨格筋	所見/検査動物数	30	30	30	30	30	30	30	30
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	横紋筋腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
骨	所見/検査動物数	30	30	30	30	30	30	30	30
	骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
副腎	所見/検査動物数	30	30	30	30	30	30	30	30
	褐色細胞腫 (B)	8	5	4	5	1	2	3	1
	悪性褐色細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01583 試験群の腫瘍性病変 (つづき)

性 別		雄				雌			
		投 与 量 (ppm)				投 与 量 (ppm)			
		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
甲状腺	所見/検査動物数	30	29	28	29	28	29	30	28
	C細胞腺腫 (B)	3	2	2	0	1	3	2	2
	ろ胞細胞腺腫 (B)	1	0	1	1	1	0	1	1
下垂体	所見/検査動物数	30	29	29	30	30	28	30	29
	腺腫 (B)	7	9	5	4	13	12	7	8
小脳	所見/検査動物数	30	30	30	28	30	30	30	30
	良性顆粒細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	悪性膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
耳介	所見/検査動物数	1	0	1	0	0	0	1	1
	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	1
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
腫瘤	所見/検査動物数	0	0	1	0	0	1	0	0
	線維腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01683 試験群の腫瘍性病変

性別		雄				雌			
		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
投与量 (ppm)		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
多臓器	所見/検査動物数	12	15	12	9	8	6	7	8
	リンパ肉腫 (M)	0	1	2	2	0	0	0	0
	LGL 白血病 (M)	13	14	10	7	8	6	7	8
腎臓	所見/検査動物数	29	30	30	30	31	30	30	30
	粘液腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	移行上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	所見/検査動物数	29	30	30	30	31	30	30	30
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	2	1	0	0	0	0
肺	所見/検査動物数	29	30	30	30	31	30	30	30
	肺胞/気管支腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	1	0
脾臓	所見/検査動物数	29	30	29	30	31	29	30	30
	組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
膵臓	所見/検査動物数	27	28	30	28	31	28	30	30
	外分泌腺腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	島細胞腺腫 (B)	2	3	1	1	1	0	2	0
大腸	所見/検査動物数	29	29	30	29	31	29	30	30
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
直腸	所見/検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
	平滑筋肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腹膜	所見/検査動物数	2	1	1	0	0	0	0	0
	悪性中皮腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
腸間膜	所見/検査動物数	2	3	4	1	4	6	3	1
	悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮	所見/検査動物数	/				31	30	30	30
	平滑筋腫 (B)					0	0	1	0
	悪性線維性組織球腫 (M)					0	2	0	0
精巣	所見/検査動物数	29	29	30	30	/			
	間細胞腫 (B)	24	23	25	28				
包皮	所見/検査動物数	0	0	2	0	/			
	腺腫 (B)	0	0	2	0				
皮膚	所見/検査動物数	29	30	30	30	31	30	30	30
	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	基底細胞上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	線維腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	0
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

R01683 試験群の腫瘍性病変 (つづき)

性 別		雄				雌			
		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
投 与 量 (ppm)		0	125	1,250	12,500	0	125	1,250	12,500
乳 腺	所見/検査動物数	28	30	30	30	31	29	30	30
	腺腫 (B)	0	2	0	0	3	1	1	1
	線維腺腫 (B)	0	1	0	1	1	3	2	2
	線維腫 (B)	0	2	0	0	0	1	0	0
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
骨	所見/検査動物数	29	29	30	30	31	30	30	30
	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
副 腎	所見/検査動物数	29	29	30	30	30	30	30	30
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫 (B)	2	4	5	↑13	2	0	1	0
	悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
甲 状 腺	所見/検査動物数	29	28	30	28	31	30	30	30
	C細胞腺腫 (B)	2	1	1	0	3	3	0	3
	のう腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	ろ胞細胞腺腫 (B)	2	0	0	0	0	0	1	0
上 皮 小 体	所見/検査動物数	2	1	1	5	0	1	0	0
	腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
下 垂 体	所見/検査動物数	28	28	29	29	31	27	29	30
	腺腫 (B)	9	6	4	9	16	9	10	13
大 腦	所見/検査動物数	29	29	30	30	31	30	29	30
	良性上皮細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性膠細胞腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
脳 幹	所見/検査動物数	29	29	30	30	31	29	29	30
	悪性膠細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(Fisher の正確確率検定 : 申請者実施) : ↑ : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

②イソキサベンのマウスにおける慢性毒性・発がん性併合試験

(資料No.55)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

本試験は、実際統計学的及び科学的観点から十分な評価ができるように同一規模の2試験(M00883、M00983)により構成されている。

検体の純度：

試験動物：B6C3F1マウス 1群雌雄各30匹\*、開始時週令：5～6週令

\*—ただし、M00883の100ppm群雄29匹及び1000ppm群雌29匹、

M00983の100ppm群雌29匹

開始時平均体重 (M00883：雄18.9g 雌15.7g) (M00983：雄20.6g 雌16.8g)

試験期間：104週間

(M00883：1983年3月14日～1985年3月15日)

(M00983：1983年3月31日～1985年4月5日)

投与方法：検体を0、100、1000、12500ppm含有する粉末飼料を104週間摂食させた。

投与量設定根拠：同研究所において同系統マウスを用い0、10、100、1400および12500ppmの投与量で3ヵ月亜急性毒性試験(資料No.11)を実施したところ、肝臓重量および肝臓のp-硝酸ベンゾール-o-脱メチラーゼ活性が雌雄の1400および12500ppm群で有意に増加し、同時に雄では肝細胞肥大が観察された。これらの成績から本試験の高投与量を12500ppm、以下1000および100ppmを中および低投与量に設定した。

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。

試験期間を通じて検体投与に伴う異常所見は認められなかった。

次表にM00883試験群およびM00983試験群の死亡率の推移を示すが、統計検定を実施していなかった。

M00883試験群の死亡率(%)

検査時期(月) /投与量(ppm)	雄				雌			
	0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
1	0.0	3.3	0.0	0.0	0.0	0.0	3.3	0.0
6	0.0	13.3	3.3	6.7	0.0	0.0	6.7	0.0
12	0.0	13.3	6.7	6.7	0.0	0.0	10.0	0.0
16	0.0	20.0	10.0	6.7	0.0	0.0	10.0	0.0
18	3.3	20.0	10.0	6.7	0.0	3.3	13.3	3.3
20	13.3	23.3	13.3	10.0	3.3	3.3	16.7	6.7
22	20.0	23.3	13.3	16.7	3.3	3.3	23.3	10.0
24	40.0	26.7	23.3	26.7	10.0	10.0	30.0	13.3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00983試験群の死亡率 (%)

検査時期 (月) /投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.3	0.0	0.0
6	0.0	10.0	3.3	0.0	0.0	3.3	3.3	0.0
12	0.0	10.0	3.3	0.0	0.0	6.7	3.3	0.0
16	0.0	10.0	3.3	3.3	3.3	6.7	6.7	3.3
18	3.3	10.0	3.3	6.7	3.3	6.7	10.0	3.3
20	6.7	13.3	6.7	6.7	3.3	10.0	10.0	3.3
22	10.0	23.3	10.0	6.7	10.0	10.0	13.3	3.3
24	16.7	33.3	20.0	20.0	16.7	16.7	20.0	13.3

M00883試験群およびM00983試験群における一部の投与群雌雄で対照群に比し死亡率の高い時期が見られたが、両試験で変動時期が一致せず、また、用量相関性もないところから検体投与の影響とは判断しなかった。

体重変化；試験期間中90日後までは毎週1回、その後は隔週毎に全生存動物の体重を測定した。

投与期間中の体重推移を抜粋して次表に示す。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00883試験群の体重推移

検査時期 (週) /投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	12500	100	1000	12500
1	103	101	101	104	100	98
4	99	101	99	103	102	↑ 107
8	102	99	99	96	96	96
12	99	98	↓ 95	98	98	98
19	99	101	95	99	102	99
27	95	↓ 92	↓ 93	102	102	97
31	99	↓ 93	95	102	105	100
35	98	94	↓ 93	106	102	100
39	96	↓ 93	↓ 93	104	102	104
43	97	↓ 93	↓ 92	104	102	103
47	98	95	93	102	105	102
51	98	94	↓ 92	101	102	101
55	97	95	↓ 92	99	101	101
59	98	96	↓ 93	101	104	102
63	100	95	94	103	104	98
67	98	97	95	102	103	102
71	98	97	94	101	102	100
75	101	99	96	102	104	100
79	99	98	97	101	102	98
83	100	97	99	103	101	98
91	102	100	98	102	105	101
99	107	105	104	101	104	102
104	108	102	101	102	103	104

(Dunnettの t 検定) ↑↓ : p<0.05

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

M00983試験群の体重推移

検査時期 (週) /投与量 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	12500	100	1000	12500
1	101	102	102	96	96	100
4	104	103	102	104	95	98
8	102	100	100	97	95	96
12	99	98	↓94	96	95	96
19	98	97	99	102	95	95
27	96	100	97	99	95	95
31	95	100	↓93	100	96	92
35	↓92	98	95	93	96	↓91
39	94	99	↓92	98	94	92
43	↓92	100	↓91	96	97	95
47	95	100	↓91	99	95	93
51	94	99	↓91	95	96	91
55	95	102	↓92	99	97	96
59	95	100	↓93	97	95	97
63	95	100	↓90	99	97	94
67	↓94	100	↓90	99	95	96
71	95	102	↓92	100	98	97
75	94	100	↓94	100	95	97
79	96	103	↓93	100	96	97
83	95	103	↓93	102	99	98
91	↓92	96	↓92	102	100	98
99	95	103	101	106	102	105
104	95	102	99	104	102	107

(Dunnettの t 検定) ↓ : p<0.05   ↓↓ : p<0.01  
 表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値

12500ppm群；M00883試験群およびM00983試験群雄において体重が投与26～91週に対照群に比し低下した。

1000および100ppm群雄においても一部の期間に体重が対照群に比し低下したが、両試験群において変動の時期が一致せず、また、明瞭な用量相関性もないところから生物学的に意味のある変化とは判断しなかった。

雌の体重には両試験群とも異常はなかった。

摂 餌 量；測定せず。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

検体摂取量；試験施設における同系統マウスの摂餌量の背景データとM00883試験群およびM00983試験群の体重から算出した1日当りの推定検体摂取量を次表に示す。  
M00883試験群およびM00983試験群における推定検体摂取量

投与量 (ppm)		100	1000	12500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	11.5	113.7	1476.4
	雌	12.2	123.9	1567.1

血液学的検査；M00883試験群およびM00983試験群の動物について、最終解剖時に雌雄の全生存動物を対象として、エーテル麻酔下で眼窩静脈叢より採血し以下の項目を検査した。

赤血球数 (ERYS) および赤血球形態、血色素量 (HGB)、ヘマトクリット (PCV)、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)、有核赤血球数 (N ERY)、白血球数 (LEUKS)、白血球百分率

次表にR00833試験群、M00983試験群および両試験群の合算成績において、対照群に比し有意に変動した項目（白血球百分率を除く）を示す。

M00883試験群における血液学的検査成績

検査項目 投与群 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	12500	100	1000	12500
ERYS	↓91	↓92	↓84	103	105	104
HGB	↓92	94	↓87	103	103	104
PCV	↓92	94	↓87	103	103	103
MCV	101	102	↑104	99	98	99
MCH	102	102	↑105	100	↓98	100
MCHC	100	100	100	100	99	↑101
NERY <sup>1</sup>	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	↑0.0952	0.0000

(Dunnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

<sup>1</sup> 申請者注) 検査値：白血球 100 個あたりの数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00983試験群における血液学的検査成績

検査項目 投与群 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	12500	100	1000	12500
MCH	↑102	101	↑102	101	↑103	↑102
MCHC	101	100	↑102	100	100	↑102
LEUKS <sup>2</sup>	↓66	↓67	↓72	96	104	125

(Dunnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

<sup>2</sup> 検査値: 雄; 対照群 5.59±3.78 (x10<sup>3</sup>)、100ppm群 3.67±1.82、1000ppm群 3.75±2.75、12500ppm群 4.00±3.10、雌; 対照群 3.70±3.85、100ppm群 3.57±2.26、1000ppm群 3.86±5.54、12500ppm群 4.64±8.12

M00883試験群およびM00983試験群の合算血液学的検査成績

検査項目 投与群 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	12500	100	1000	12500
ERYS	↓95	97	↓92	100	102	103
HGB	97	99	95	101	102	↑104
MCV	101	102	↑103	100	101	99
MCH	↑102	↑102	↑104	101	100	101
MCHC	100	100	101	100	100	↑102
LEUKS <sup>3</sup>	↓74	↓66	↓72	108	106	131

(Dunnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

<sup>3</sup>検査値: 雄; 対照群 5.85±3.47 (x10<sup>3</sup>)、100ppm群 4.30±2.15、1000ppm群 3.95±2.26、12500ppm群 4.23±2.23、雌; 対照群 3.45±2.85、100ppm群 3.71±2.11、1000ppm群 3.65±4.11、12500ppm群 4.51±6.28

M00883試験群、M00983試験群および両試験群の合算成績において、投与群雌雄で一部の項目に対照群に比し有意な変動が認められたが、いずれも変化の程度が小さい、病理学的変化を伴わない、用量相関性のない、また、一つの試験群においてのみ観察された変化であるところから、検体投与の影響とは判断しなかった。

血液生化学的検査; M00883試験群およびM00983試験群の動物について、最終解剖時に雌雄の全生存動物を対象として、血液学的検査に供した血液を用いて以下の項目を検査した。

血糖 (GLU)、尿素窒素 (BUN)、クレアチン (CREAT)、総ビリルビン (TBILI)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

下表にM00883試験群、M00983試験群および両試験群の合算成績において、対照群に比し有意に増減した項目を掲載する。

M00883 試験群における血液生化学的検査成績

検査項目 投与群 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	12500	100	1000	12500
T BILI	74	78	↓72	87	80	82
ALT	51	58	↑163	95	99	↑161

Dunnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

M00983 試験群における血液生化学的検査成績

検査項目 投与群 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	12500	100	1000	12500
GLU	98	↑121	116	94	109	104
BUN	90	90	93	107	113	↓98
CREAT	↑120	116	113	117	115	117
T BILI	78	↓71	100	86	101	108
ALP	96	142	↑223	112	115	97
ALT	54	133	↑330	70	106	124

Dunnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

M00883 試験群および M00983 試験群の合算血液生化学的検査成績

検査項目 投与群 (ppm)	雄			雌		
	100	1000	12500	100	1000	12500
GLU	104	↑118	↑117	94	108	111
BUN <sup>4</sup>	101	94	97	88	105	↑104
CREAT	111	↑115	111	110	105	102
T BILI	↓75	↓74	87	85	92	94
ALP	86	111	↑195	97	101	88
ALT	54	91	↑239	80	105	↑140

(Dunnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

<sup>4</sup> 検査値 (mg/DL) : 雌 ; 対照群 17.51±7.57、100ppm 群 15.45±2.46、1000ppm 群 18.37±10.35、12500ppm 群 18.20±6.18

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00883 試験群、M00983 試験群および両試験群の合算成績において、種々の項目が一部の投与群雌雄で対照群に比し増減したが、以下の変化を検体投与の影響と判断した。

12500ppm 群；雌雄のアラニンアミノトランスフェラーゼの増加、雄の血糖およびアルカリフォスファターゼの増加。

1000ppm 群；雄の血糖の増加。

その他の変化は僅かな変動であり、病理学的変化を伴わない、用量相関性を欠き、かつ、一方の試験群にのみ認められたことから検体投与の影響とは判断しなかった。

臓器重量； M00883試験群およびM00983試験群の投与期間終了後における全ての動物について、剖検後以下の臓器の重量を測定し体重比を計算した。

肝臓、腎臓（両側、副腎と共に摘出・秤量）、心臓、脾臓、精巣（両側）、  
卵巣（両側、子宮と共に摘出・秤量）

次表にM00883試験群、M00983試験群および両試験群の合算成績において対照群に比し有意に増減した変化を示す。

#### M00883 試験群の臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1000	12500	100	1000	12500
体重		105	100	98	104	103	104
肝臓	重量	88	89	↑129	103	↑108	↑140
	対体重比	82	87	↑126	99	105	↑133

(Dunnettの t 検定) ↑ : p<0.05

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

#### M00983 試験群の臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1000	12500	100	1000	12500
体重		95	102	99	104	102	107
肝臓	重量	96	108	↑150	88	106	↑117
	対体重比	99	105	↑149	↓84	103	↑109
腎臓/副腎	対体重比	111	104	96	94	94	↓92
心臓	対体重比	103	95	94	97	94	↓91
脾臓	重量	91	↓66	114	51	95	43
	対体重比	100	↓63	107	51	90	↓41

(Dunnettの t 検定) ↑↓ : p<0.05

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00883 試験群および M00983 試験群の合算臓器重量

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1000	12500	100	1000	12500
体重		100	101	99	104	102	105
肝臓	重量	92	99	↑140	95	107	↑128
	対体重比	91	96	↑139	92	105	↑120
腎臓/副腎	重量 <sup>5</sup>	106	↑106	96	100	100	99
	対体重比	107	105	98	97	97	↓94
脾臓	対体重比 <sup>6</sup>	87	80	104	63	89	↓66

(Dunnnettの t 検定) ↑↓: p<0.05

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

<sup>5</sup> 検査値:雄;対照群 709.0±82.2 mg、100ppm 群 749.6±119.5、1000ppm 群 751.1±85.8、12500ppm 群 681.6±72.8

<sup>6</sup> 検査値 (体重 10g 当り mg):雌;対照群 81.7±110.8、100ppm 群 51.6±35.2、1000ppm 群 73.1±197.8、12500ppm 群 53.8±55.5

M00883 試験群、M00983 試験群および両試験群の合算成績において種々の臓器重量が雌雄の投与群において増減したが、12500ppm 群雌雄における肝臓重量増加を検体投与の影響と判断した。

その他の変化は僅かな変動であり、病理組織学的検査成績と関連せず、用量相関性を欠き、かつ、一方の試験群にのみ認められたことから検体投与の影響とは判断しなかった。

肉眼的病理検査;投与期間中の全供試動物を解剖し、一般状態、開孔部、外部および内部臓器の異常を観察し記録した。

M00883試験群の12500ppm群雌において肝臓の結節が対照群に比し有意に増加した(対照群 1/30例、12500ppm群 9/30例:Fisher正確確率検定 p<0.01、申請者実施)。M00883試験群およびM00983試験群のその他の雌雄に検体投与による異常を認めなかった。

病理組織学的検査;動物を剖検後に下記の臓器・組織を採取し、全動物について組織学的検査を実施した。

腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、胸腺、リンパ節、唾液腺、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸、卵巣、子宮、副腎、甲状腺、精巣、前立腺、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、骨、骨髓、眼、大脳、小脳、脳幹、下垂体および肉眼的異常部位。

認められた主要な病変を後出の表に示すが、非腫瘍性病変については投与群において対照群に比し有意に増減した（統計解析；申請者実施）病変について、M00883試験群とM00983試験群の合計頻度を記載する。腫瘍性病変は全病変について両試験群の合計頻度およびそれぞれの試験群での頻度を示す。

非腫瘍性病変；検体投与による変化は肝臓の肝細胞空胞化、肝細胞巨大細胞化（cytomegaly）および肝細胞過形成であった。

肝細胞空胞化は脂肪変性と同様の変化であり、1000ppm以上の投与群雌雄において頻度ないし程度が増加したが、特に12500ppm群雌で顕著であった。M00883試験群とM00983試験群の成績を示す次表では病変程度を軽微、軽度、中等度と区分したが、後出の非腫瘍性病変頻度表ではそれらの合計頻度を記載した。肝細胞巨大細胞化では豊富な細胞質と大型好塩基性の淡明核をもつ肝細胞が小葉中心性（cytomegaly, centrilobular）あるいは小葉全域で多発性（multiple cytomegaly）に認められた。12500ppm群雄では多発性の発生が顕著であった。M00883試験群とM00983試験群の成績を示す次表ではそれぞれの頻度を示すが、後出の非腫瘍性病変頻度表ではそれらの合計頻度を記載した。

肝細胞過形成では肝細胞が結節状に増殖し、肝細胞の索状構造は保持され、類洞、中心静脈および門脈域を内部に含むが、肝細胞の増殖により小葉構造が歪状を呈する。病変は単発性あるいは多発性に認められ、単発性病変は結節性肝細胞過形成（nodular hyperplasia）、多発性病変は多発性結節性肝細胞過形成

（multiple nodular hyperplasia）と報告書に記載されていた。12500ppm群雌雄で単発性病変および多発性病変の頻度が増加した。M00883試験群とM00983試験群の成績を示す次表では単発性および多発性病変の頻度を示すが、後出の非腫瘍性病変頻度表ではそれらの合計頻度を記載した。

次表に検体投与による肝臓非腫瘍性病変について、M00883試験群およびM00983試験群での発生頻度を示す。

M00883試験群の検体投与による肝臓の非腫瘍性病変

性別	雄				雌			
	0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
投与量 (ppm)	0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
検査動物数	30	30	30	30	30	30	29	30
肝細胞空胞化：合計	0	4	3	↑6	0	1	↑5	↑19
軽度	0	2	2	3	0	1	↑5	↑9
中等度	0	2	1	3	0	0	0	↑10
肝細胞巨大細胞化：合計	2	1	3	↑13	0	0	0	3
多発性	0	0	0	↑12	0	0	0	3
小葉中心性	2	1	3	1	0	0	0	0
肝細胞過形成：合計	7	↓1	9	13	1	2	5	↑12
単発性	6	1	8	9	1	1	5	↑10
多発性	1	0	1	4	0	1	0	2

(Fisherの正確確率検定：申請者実施) ↑↓：p<0.05   ↑↑：p<0.01



M00983 試験群の検体投与による肝臓の非腫瘍性病変

性別	雄				雌			
	0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
投与量 (ppm)	0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
検査動物数	30	29	30	29	30	30	30	30
肝細胞空胞化： 合計	5	1	7	↑16	4	3	6	↑21
軽微	3	0	1	1	3	1	1	2
軽度	2	1	2	↑10	1	2	5	↑7
中等度	0	0	4	↑5	0	0	0	↑12
肝細胞巨大細胞化：合計	7	↓1	4	↑20	0	0	0	1
多発性	1	0	2	↑20	0	0	0	1
小葉中心性	6	1	2	↓0	0	0	0	0
肝細胞過形成： 合計	12	10	7	14	2	0	1	↑8
単発性	11	9	6	8	2	0	1	↑8
多発性	1	1	1	↑6	0	0	0	0

(Fisherの正確確率検定：申請者実施) ↑↓：p<0.05 ↑↑：p<0.01

腫瘍性病変；12500ppm群雌雄で肝細胞腺腫が増加した。肝細胞腫瘍は肝臓において単発性あるいは多発性に認められたが、前者は単に腺腫 (adenoma) あるいは癌 (carcinoma) とし、後者は多発性腺腫 (multiple adenoma) あるいは多発性癌 (multiple carcinoma) と記載した。M00883試験群とM00983試験群における肝臓増殖性病変の合計頻度を示す次表では、単発性と多発性病変を別個に表示するが、後出の腫瘍性病変表においてはそれらを合算し腺腫および癌の合計頻度として記載した。

肝臓腫瘍以外の腫瘍性病変の発生頻度に対照群と投与群間に差は認められなかった。

次表に検体投与による肝臓の増殖性病変 (肝細胞過形成および腺腫・癌) について、M00883 試験群および M00983 試験群における合計頻度の詳細を表示する。

M00883試験群およびM00983試験群における肝臓増殖性病変合計頻度

性別	雄				雌			
	0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
投与量 (ppm)	0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
検査動物数	60	59	60	59	60	60	59	60
肝細胞過形成 合計	19	11	16	27	3	2	6	↑20
単発性	17	10	14	17	3	1	6	↑18
多発性	2	1	2	↑10	0	1	0	2
肝細胞腺腫： 合計	3	2	4	↑12	0	3	2	↑7
単発性	3	1	4	8	0	3	1	2
多発性	0	1	0	4	0	0	1	↑5
肝細胞癌： 合計	9	5	5	5	0	1	0	2
単発性	6	4	5	5	0	1	0	2
多発性	3	1	0	0	0	0	0	0
肝細胞腺腫・癌 合計	12	7	9	17	0	4	2	↑9

(Fisherの正確確率検定：申請者実施) ↑：p<0.05 ↑↑：p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00883 試験群および M00983 試験群の合計頻度においても、12500ppm 群雌雄で肝細胞過形成および肝細胞腺腫の頻度が増加したが、肝細胞の悪性腫瘍である肝細胞癌は増加しなかった。

以上の結果、12500ppm 群において、雌雄で肝臓毒性を示唆する ALT の増加、肝臓重量増加、および組織学的に肝細胞空胞化、肝細胞巨大細胞化、肝細胞結節性過形成並びに肝細胞腺腫の増加が、また雄で体重減少並びに血糖及び ALP の増加が認められた。また、1000ppm 群において、雌雄で肝細胞空胞化が増加し、また雄で血糖が増加した。したがって、本試験における無影響量は 100ppm (雄 11.5 mg/kg/日、雌 12.2 mg/kg/日) と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00883 試験群および M00983 試験群の合計非腫瘍性病変

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
肝臓	所見/検査動物数	60	59	60	59	60	60	59	60
	肝細胞空胞化	5	5	10	↑22	4	4	11	↑40
	肝細胞巨大細胞化	9	↓2	7	↑33	0	0	0	4
	肝細胞過形成	19	11	16	27	3	2	6	↑20
子宮	所見/検査動物数					60	58	59	60
	のう胞					28	24	↓14	22

(Fisher の正確確率検定 : 申請者実施) : ↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

M00883 試験群および M00983 試験群の合計腫瘍性病変

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
多臓器	リンパ肉腫 (M)	6	3	4	3	20	5	8	13
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	1	0	1	1	0
	悪性肥満細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	所見/検査動物数	58	58	59	58	58	56	56	58
	腎腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	所見/検査動物数	60	58	59	57	54	59	53	56
	肝細胞腺腫 (B)	3	2	4	↑12	0	3	2	↑7
	胆管癌 (M)	0	2	0	3	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	9	5	5	5	0	1	0	2
肺	所見/検査動物数	58	58	59	58	58	58	56	56
	肺胞/気管支腺腫 (B)	11	6	5	6	2	1	3	2
	肺胞/気管支癌 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0
脾臓	所見/検査動物数	56	54	55	57	44	56	54	49
	血管腫 (B)	0	0	1	1	0	2	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ節	所見/検査動物数	49	51	52	55	43	55	50	52
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	未分化肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
胃	所見/検査動物数	57	59	59	60	59	59	58	59
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
膵臓	所見/検査動物数	60	56	59	59	59	59	57	59
	線維肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(Fisher の正確確率検定 : 申請者実施) : ↑ : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00883 試験群および M00983 試験群の合計腫瘍性病変 (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
腸間膜	所見/検査動物数	5	3	0	2	13	8	8	7
	骨形成性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	未分化肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
卵巢	所見/検査動物数	/				55	55	57	57
	のう腺腫 (B)					1	1	0	0
	良性顆粒膜-莢膜腫 (B)					1	1	0	1
	乳頭状のう腺腫 (B)					0	1	0	0
子宮	所見/検査動物数	/				59	57	57	60
	平滑筋腫 (M)					1	0	0	1
	粘液腫 (B)					0	1	0	0
	平滑筋肉腫 (M)					2	0	0	1
膣	所見/検査動物数	/				1	0	1	0
	腺癌 (M)					0	0	1	0
精巣	所見/検査動物数	60	59	60	60	/			
	間細胞腫 (B)	2	1	0	0				
包皮	所見/検査動物数	2	5	4	1	/			
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0				
皮膚	所見/検査動物数	60	59	60	60	60	60	59	60
	線維腫 (B)	1	0	2	1	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	粘液腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脂腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	毛胞上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	線維肉腫 (M)	0	1	0	↑5	0	1	0	0
乳腺	所見/検査動物数	60	59	60	60	48	51	49	51
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
眼 (付属器)	所見/検査動物数	2	5	3	2	1	2	1	0
	腺腫 (B)	2	4	3	2	1	2	1	0
骨格筋	所見/検査動物数	60	59	60	60	60	60	59	60
	横紋筋腫 (M)	1	0	0	0	0	0	1	0
骨	所見/検査動物数	59	59	60	60	60	60	59	59
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(Fisher の正確確率検定 : 申請者実施) : ↑ : 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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00883 試験群および M00983 試験群の合計腫瘍性病変 (つづき)

性 別		雄				雌			
投 与 量 (ppm)		0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
副腎	所見／検査動物数	57	59	60	58	56	59	56	59
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	所見／検査動物数	56	56	53	57	58	57	53	55
	ろ胞腺腫 (B)	0	1	0	0	1	0	0	1
下垂体	所見／検査動物数	56	55	53	53	57	59	53	57
	腺腫 (B)	0	0	0	0	6	5	↓0	1
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
小脳	所見／検査動物数	60	56	60	60	60	59	59	60
	良性乏突起膠腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
脳幹	所見／検査動物数	60	58	60	60	60	59	59	60
	悪性上衣腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
耳	所見／検査動物数	1	0	0	0	0	1	1	0
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

(Fisher の正確確率検定 : 申請者実施) : ↓ :  $p < 0.05$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00883 試験群の腫瘍性病変

性 別		雄				雌			
		0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
投 与 量 (ppm)		0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
多臓器	リンパ肉腫 (M)	2	1	1	2	5	2	3	5
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	所見／検査動物数	30	30	30	30	30	30	29	30
	肝細胞腺腫 (B)	0	1	2	↑5	0	2	2	3
	胆管癌 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	8	↓2	3	4	0	0	0	2
肺	所見／検査動物数	30	30	30	30	30	30	29	30
	肺胞／気管支腺腫 (B)	7	4	3	2	0	0	1	1
脾臓	所見／検査動物数	30	29	28	30	30	30	28	29
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
リンパ節	所見／検査動物数	26	27	27	30	29	29	28	29
	血管腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	未分化肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
胃	所見／検査動物数	28	30	29	30	29	30	28	30
	腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
腸間膜	所見／検査動物数	3	0	0	2	4	6	4	5
	骨形成性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	未分化肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
卵巣	所見／検査動物数	/				30	29	28	29
	良性顆粒膜-莢膜腫 (B)					1	1	0	0
	乳頭状のう腺腫 (B)					0	1	0	0
子宮	所見／検査動物数	/				30	30	29	30
	平滑筋肉腫 (M)					2	0	0	0
精巣	所見／検査動物数	30	30	30	30	/			
	間細胞腫 (B)	1	0	0	0				
皮膚	所見／検査動物数	30	30	30	30	30	30	29	30
	線維腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	粘液腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	毛胞上皮腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
	線維肉腫 (M)	0	0	0	4	0	0	0	0
乳腺	所見／検査動物数	30	30	30	30	27	25	25	27
	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0

(Fisher の正確確率検定：申請者実施)：↑↓：p<0.05

(B)：良性腫瘍 (M)：悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00883 試験群の腫瘍性病変 (つづき)

性 別		雄				雌			
		0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
投 与 量 (ppm)		0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
眼 (付属器)	所見/検査動物数	1	3	2	2	0	1	1	0
	腺腫 (B)	1	2	2	2	0	1	1	0
骨格筋	所見/検査動物数	30	30	30	30	30	30	29	30
	横紋筋腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
骨	所見/検査動物数	30	30	30	30	30	30	29	30
	線維肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎	所見/検査動物数	28	30	30	29	28	29	29	30
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
甲状腺	所見/検査動物数	28	30	28	29	29	30	24	26
	ろ胞腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
下垂体	所見/検査動物数	28	29	27	28	30	30	25	28
	腺腫 (B)	0	0	0	0	2	4	0	1
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
小脳	所見/検査動物数	30	29	30	30	30	30	29	30
	良性乏突起膠腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
脳幹	所見/検査動物数	30	30	30	30	30	30	29	30
	悪性上衣腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
耳	所見/検査動物数	1	0	0	0	0	1	1	0
	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00983 試験群の腫瘍性病変

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
多臓器	リンパ肉腫 (M)	4	2	3	1	15	3	5	8
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	1	1	0	1	0	0
	悪性肥満細胞腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	所見/検査動物数	30	29	30	30	30	30	30	30
	腎腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	所見/検査動物数	30	29	30	29	30	30	30	30
	肝細胞腺腫 (B)	3	1	2	7	0	1	0	4
	胆管癌 (M)	0	2	0	1	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	肝細胞癌 (M)	1	3	2	1	0	1	0	0
肺	所見/検査動物数	30	29	30	30	30	30	30	30
	肺胞/気管支腺腫 (B)	4	2	2	4	2	1	2	1
	肺胞/気管支癌 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0
脾臓	所見/検査動物数	30	27	30	30	30	30	30	30
	血管腫 (B)	0	0	0	1	0	2	0	0
リンパ節	所見/検査動物数	28	27	30	28	28	29	29	29
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
卵巣	所見/検査動物数	/				28	27	30	30
	のう腺腫 (B)					1	1	0	0
	良性顆粒膜-莢膜腫 (B)					0	0	0	1
子宮	所見/検査動物数	/				30	28	30	30
	平滑筋腫 (M)					1	0	0	1
	粘液腫 (B)					0	1	0	0
膣	所見/検査動物数	/				0	0	1	0
	腺癌 (M)					0	0	1	0
精巣	所見/検査動物数	30	29	30	30	/			
	間細胞腫 (B)	1	1	0	0				
包皮	所見/検査動物数	1	2	4	1	/			
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0				
皮膚	所見/検査動物数	30	29	30	30	30	30	30	30
	線維腫 (B)	0	0	2	1	0	0	0	0
	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脂腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	基底細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維肉腫 (M)	0	1	0	1	0	1	0	0

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

M00983 試験群の腫瘍性病変 (つづき)

性 別		雄				雌			
		0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
投 与 量 (ppm)		0	100	1000	12500	0	100	1000	12500
乳 腺	所見/検査動物数	30	29	30	30	21	26	24	24
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0
眼 (付属器)	所見/検査動物数	1	2	1	0	1	1	0	0
	腺腫 (B)	1	2	1	0	1	1	0	0
骨格筋	所見/検査動物数	30	29	30	30	30	30	30	30
	横紋筋腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
副 腎	所見/検査動物数	30	29	30	30	29	30	30	30
	褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
甲 状 腺	所見/検査動物数	29	26	25	28	29	27	29	29
	ろ胞腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	1
下 垂 体	所見/検査動物数	28	26	26	25	27	29	29	29
	腺腫 (B)	0	0	0	0	4	1	↓0	↓0

(Fisher の正確確率検定 : 申請者実施) : ↓ : p<0.05

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

③イソキサベンのイヌにおける1年間反復経口投与毒性試験

(資料No.56)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1群雌雄各4匹、開始時6カ月齢 体重；雄 7.8kg、雌 7.1kg

投与期間：12か月間（1983年10月6日～1984年10月5日）

投与方法：検体を0、10、100および1000 mg/kg/日の濃度で、12か月間にわたって毎日カプセル投与した。

投与量設定根拠：同試験施設でビーグル犬各群雌雄4匹ずつを用い、0、25、110および500 mg/kg/日の用量で90日間反復経口毒性試験（資料No.14）を実施したところ、高用量群の雄において肝臓の絶対重量および相対重量が増加したが、その他の項目に異常はなかった。このため、本試験では高用量を1000 mg/kg/日とし、以下100および10 mg/kg/日を投与量に設定した。

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日数回観察した。

投与期間中、死亡は認められなかった。

投与に関連する影響として、軟便または下痢が対照群を含む全群で観察され、検体様物の混入便が1000および100 mg/kg/日で観察された。ただし、動物の健康状態に毒性影響はなく、消化管に病変もみられなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられた。

投与量 (mg/kg/日)	発生総数	
	軟便または下痢	検体様物混入便
0	22	0
10	66	0
100	88	11
1000	229	684

体重変化；全動物について投与開始前および開始後は毎週1回体重を測定した。

対照群に比し有意差が認められた時期を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

検査時期 (日)	投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
3	94	94	95	↓86	94	96
5	94	93	93	↓86	94	95
12	93	94	93	↓87	94	95
25	93	94	93	↓87	93	93

Dunnett 検定 ↓ $p<0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

平均体重に投与に関連した影響は認められなかった。10 mg/kg/日群の雌において 3、5、12、25日目に平均体重の有意な低下がみられたが、一次的であり、100および1000 mg/kg/日群には対照群との差はみられなかったことから、毒性学的意義はないと判断した。

摂 餌 量；全動物の摂餌量を毎日測定した。

いずれの群においても投与の影響はみられなかった。

心 電 図；全動物について投与開始前、投与開始1か月後、6か月後および12か月後に心電図を検査した。

検査内容	検査時期 (日)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
心拍数	29	↓71	↓73	83	131	126	101
	183	↓70	↓72	87	120	111	113

Dunnett 検定 ↓ $p<0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

100 および 10 mg/kg/日群の雄において 29 日および 183 日に心拍数が有意に減少したが、1000 mg/kg/日群および雌の投与群に異常がみられないことから、投与とは関連しないと考えられた。

血液学的検査；投与開始前、投与 1、2、4週およびその後は月1回、全動物を対象として頸静脈から採血し、以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、血色素量、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、赤血球数、赤血球形態、白血球数、白血球型別百分率、活性化部分トロンボプラスチン時間、血小板数、有核赤血球

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査 時期 (日)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
赤血球数	274	96	97	100	97	↓90	97
	300	100	101	106	94	↓92	94
平均赤血球 血色素濃度	14	102	↑105	103	100	101	100
	91	101	101	↑102	101	101	101
	210	101	102	102	101	↑102	↑102
	244	101	↑102	101	101	101	101
	274	101	↑101	↑102	↑102	101	101
有核赤血球*	28	0.000	0.500	0.000	0.000	↑0.750	0.000
リンパ球	181	↓64	74	75	65	79	87
好中球	28	↑117	106	↑114	112	116	100
	56	↑120	↑119	108	110	105	106
	91	↑128	120	121	102	109	94
	181	↑126	121	↑125	127	119	115
単球	56	↓54	↓42	63	135	110	130
	300	97	90	87	85	↓44	74
好酸球	14	125	↑258	117	45	41	68
血小板数	56	↑133	104	119	102	110	117
	363	108	108	110	97	111	↑138
活性化部分トロン ボプラスチン時間	14	99	↓94	↓95	93	95	96
	28	97	↓94	↓94	↓92	95	95
	56	96	↓93	↓94	↓92	↓92	93
	91	98	↓95	↓94	93	96	94
	118	99	↓92	↓93	↓91	93	93
	181	96	↓94	↓92	94	↓93	94
	210	97	96	95	93	93	↓93
	244	97	↓94	↓93	↓93	↓91	↓94
	274	98	95	↓95	↓91	↓91	↓93
	300	96	96	95	↓92	↓94	↓95

Dunnett 検定 ↑↓p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

\* : 平均測定値 (白血球 100 個当りの数) (対照群については雄 : 0.2500、雌 : 0.000)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

1000 mg/kg/日群において、雄では投与 91 日と 274 日に、雌では投与 210 日に平均赤血球血色素濃度が有意に増加した。また、雄では投与 14、28、56、91、118、181、244、274 日に、雌では投与 210、244、274、300 日に活性化部分トロンボプラスチン時間が有意に減少した。100 mg/kg/日群においても、雄では投与 14、244、274 日に、雌では投与 210 日に平均赤血球血色素濃度が有意に増加し、雄では投与 14、28、56、91、118、181、244 日に、雌では投与 56、181、244、274、300 日に活性化部分トロンボプラスチン時間が有意に減少した。

100 mg/kg/日群の雌において投与 274、300 日に赤血球数が有意に減少し、投与 28 日に有核赤血球数が有意に増加した。

これらの血液学的検査項目の変化はいずれも用量との相関性はなく、程度も小さいことから投与に関連したものではないと考えられた。

血液生化学的検査；投与開始前、投与 1、2、4 週およびその後は月 1 回全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ブドウ糖、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、

アルカリホスファターゼ (ALP)、アラニントランスアミナーゼ (ALT)。

さらに投与開始前、投与 3、6 および 12 か月後には以下の項目も測定した。

アスパラギン酸トランスアミナーゼ (AST)、クレアチニンホスホキナーゼ、カルシウム、カリウム、塩素、ナトリウム、無機リン、コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミンおよびグロブリン。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

検査項目	検査 時期 (日)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		10	100	1000	10	100	1000
ブドウ糖	6	97	97	91	↑117	104	103
	118	100	107	101	↑129	107	107
クレアチニン	6	112	↑128	↑140	119	119	↑130
	14	90	↓71	↓81	100	↓77	83
	56	115	108	127	119	119	↑131
	118	92	↑121	↑125	104	112	↑129
	147	109	100	109	↑118	97	94
	210	97	↑116	↑119	106	108	↑114
	336	107	120	107	107	↑130	↑133
総ビリルビン	6	78	↓59	99	80	92	94
	14	94	77	↑142	↓78	86	↑157
	28	80	73	67	78	↓63	↓66
	91	↓68	94	↓47	↓70	↓70	↓51
	147	109	↑153	↑145	115	↑172	153
	181	↓82	↓34	↓45	87	↓49	↓49
	244	95	83	110	↓65	89	98
	300	87	↓48	↓44	105	↓52	↓44
336	↓81	104	84	↓72	97	↓71	
ALP	118	89	125	↑189	126	207	206
	147	95	132	↑192	164	178	213
	181	120	150	↑214	167	227	192
	210	91	146	↑206	149	224	↑276
	244	111	191	↑285	153	↑261	254
	300	106	197	↑270	179	269	217
	336	99	248	↑342	194	328	328
	363	99	188	↑272	145	195	192
ALT	14	102	↓68	↓73	92	↓61	90
	118	74	94	100	104	140	↑184
	147	102	↑142	137	88	↑165	↑164
AST	181	105	102	↓80	108	86	92
カルシウム	91	↓93	96	↓94	98	96	97
無機リン	91	94	↓85	↓85	101	94	90
	181	93	↓85	↓84	86	↓75	80
アルブミン	91	97	↓93	95	99	85	94
カリウム	181	98	102	98	94	↓87	93
トリグリセリド	363	94	103	↑221	111	94	136

Dunnett 検定 ↑↓p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を100とした場合の値を表したものの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

アルカリホスファターゼ活性値、投与開始前との比較

投与群 (mg/kg/日)		検査時期 (日)						
		pre	6	28	91	181	274	336
雄	0	100	71	69	52	29	24	25
	10	100	78	69	55	36	26	26
	100	100	74	77	88	59	81	65
	1000	100	79	93	102	85	94	94
雌	0	100	72	69	53	38	32	42
	10	100	76	75	56	51	39	49
	100	100	79	102	102	86	97	82
	1000	100	80	89	115	82	89	91

Pre: 試験開始前

表中の数値は変動の目安として投与開始前を 100 とした場合の値を表したものの。

1000 mg/kg/日群においてアルカリホスファターゼ活性が雄では 118 日以降、雌では 210 日に有意に増加した。100 mg/kg/日群においても増加傾向がみられ、雌では 244 日に有意に増加した。投与開始前の検査値と比較した結果、対照群および 10 mg/kg/日群では加齢に伴い減少したが、一方、1000 および 100 mg/kg/日群では減少しないところから相対的に増加したと考えられた。

1000 mg/kg/日群の雄においてトリグリセリドが 363 日に有意に増加した。また、その他いくつかの項目において対照群と比較して統計学的有意差が認められたが、単発的で用量との相関性もないことから投与に関連しないと考えられた。

肝酵素活性測定；全動物について剖検時に肝臓の一部を摘出し、p-ニトロアニソール-o-脱メチル化酵素活性を測定した。

検査内容	投与量 (mg/kg/日)					
	雄			雌		
	10	100	1000	10	100	1000
p-ニトロアニソール-o-脱メチル化酵素活性	114	93	↑131	130	142	107

Dunnett 検定 ↑ p<0.05

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

1000 mg/kg/日群の雄において p-ニトロアニソール-o-脱メチル化酵素活性が上昇した。

1000 mg/kg/日群雌および 100 mg/kg/日以下の群雌雄に異常はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

尿 検 査；全動物を対象として投与開始前、投与 1、2、4 週およびその後は月 1 回採取した尿について以下の項目を検査した。

尿比重、pH、蛋白、糖、潜血、ケトン体、ビリルビン、色調、透明度

いずれの検査項目についても検体投与に関連した変化は認められなかった (Dunnett 検定、申請者実施、 $p < 0.05$ )。

眼科学的検査；投与開始前および投与終了時に全動物を対象として、Kowa SL-2 細隙燈、Fison 双眼検眼鏡および American Optical 単眼間接検眼鏡等を用いて、以下の部位を検査した。

眼瞼、瞬膜、結膜、角膜、虹彩、前眼房、レンズ、眼底

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓 器 重 量；投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、対体重比および対脳重量比も算出した。

肝臓、腎臓、心臓、脳、甲状腺、副腎および精巣または卵巣  
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg/日)		10	100	1000	10	100	1000
肝臓	絶対重量	99	<b>109</b>	<b>120</b>	101	100	121
	対体重比	101	<b>127</b>	<b>121</b>	106	110	↑129
	対脳重量比	102	<b>124</b>	↑138	98	98	↑127

Dunnett 検定 ↑  $p < 0.05$

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

太字は統計学的有意差がないものの、検体投与に関連していると考えられるもの。

1000 mg/kg/日群において雌の肝臓重量の対体重比および雌雄の対脳重量比が有意に増加した。1000 および 100 mg/kg/日群の雄における肝臓重量および対体重比、ならびに 100 mg/kg/日群における対脳重量比にも増加傾向がみられ、いずれも投与に関連していると考えられた。

100 mg/kg/日群雌および 10 mg/kg/日群雌雄に異常はなかった。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物について剖検した。

投与に関連する肉眼的異常は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し検鏡した。

腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、胸腺、リンパ節、唾液腺、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、卵巣、子宮、副腎、甲状腺（上皮小体を含む）、胆嚢、精巣、前立腺、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、骨、骨髄、眼、大脳、小脳、脳幹、下垂体、肉眼的異常部位、気管、食道、大動脈

認められた組織学的所見を後出の表に示す。

1000 mg/kg/日群の雄1例および雌2例にそれぞれ軽微の小葉中心性肝細胞肥大および軽微の肝細胞肥大が観察され、これらは検体投与に起因すると考えられる変化と考えられた。

その他観察された病理組織学的所見は、本系統の同年齢のイヌにおいて通常発生するような偶発的な所見であった。

100 mg/kg/日以下の投与群雌雄に異常はなかった。

以上の結果から、イヌに対する本剤のカプセル投与による12か月間反復経口投与毒性試験における影響として、1000 mg/kg/日群において、雌雄でアルカリホスファターゼ活性および肝臓重量が増加し、肝細胞肥大が8例中3例に観察され、さらに、雄でp-ニトロアニソール-o-脱メチル化酵素活性が増加した。100 mg/kg/日群において雌雄でアルカリホスファターゼ活性が増加し、また雄で肝臓重量が増加した。本試験の結果に基づき、無毒性量（NOEL）は雌雄とも10 mg/kg/日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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

病理組織学的所見

性別		雄				雌			
		0	10	100	1000	0	10	100	1000
投与量 (mg/kg/日)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
腎臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	梗塞 (両側)	0	0	0	0	0	1	0	0
	髓質限局性炎症 (片側)	0	0	0	0	0	1	0	0
	尿管色素沈着	0	1	2	1	0	1	0	0
膀胱	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	3
	限局性鉍質沈着	0	0	0	0	1	0	1	0
肝臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性線維化	0	0	1	0	0	0	0	0
	肥大	0	0	0	0	0	0	0	2
	小葉中心性肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
	限局性肥大	0	0	0	0	1	0	0	0
	限局性リンパ球過形成	0	0	0	0	1	0	0	0
心臓	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性変性	0	0	0	0	0	0	1	0
気管	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性リンパ球過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
肺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性肉芽腫	1	0	0	0	0	0	1	0
	限局性単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管周囲性単核細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺炎	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓	所見/検査動物数	4	3	4	4	4	4	4	4
	限局性線維化	0	0	0	0	0	0	1	0
	色素沈着	0	0	0	0	0	1	1	2
リンパ節	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	3	4	4
	限局性壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
胸腺	所見/検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	のう胞	0	1	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
膵臓	所見/検査動物数	4	3	4	4	4	4	4	4
	限局性萎縮	0	0	1	0	0	0	0	0
	限局性炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
腸間膜	所見/検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	0	1	0	0
卵巣	所見/検査動物数	/				4	4	4	4
	性周期性変化					0	0	0	1
	のう胞 (両側)					0	0	0	1
子宮	所見/検査動物数	/				4	4	4	3
	内膜過形成					0	0	1	0
乳腺	所見/検査動物数	1	0	0	0	4	4	3	4
	のう胞	0	0	0	0	0	1	0	0
	多発性のう胞	0	0	0	0	0	1	1	1
	炎症	0	0	0	0	1	0	0	0

(注) 太字は統計学的有意差がないものの、検体投与に関連していると考えられるもの。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

病理組織学的所見（続き）

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	10	100	1000	0	10	100	1000
骨髄	所見／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	限局性異所性骨髄	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎	所見／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	空胞化（両側）	0	0	0	0	0	1	0	0
甲状腺	所見／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	のう胞（片側）	0	0	0	2	0	0	1	0
	C細胞過形成（片側）	0	0	0	0	0	1	1	1
下垂体	所見／検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	のう胞	2	0	1	1	0	1	0	1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(11) 繁殖毒性及び催奇形性

① イソキサベンのラットにおける繁殖毒性・催奇形性試験

(資料No.57)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：Wistar (Harlan) ラット、1群雌雄各25匹、投与開始時約6週齢

投与期間：F0世代；投与開始からF1b児離乳時までの約27週間

F1世代；離乳時からF2c胎児摘出の帝王切開時までの約30週間

F2世代；離乳時からF3a胎児摘出の帝王切開時までの約16週間

投与方法：検体を0、500、2,500および12,500ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。

調製飼料は2週間毎に作製した。

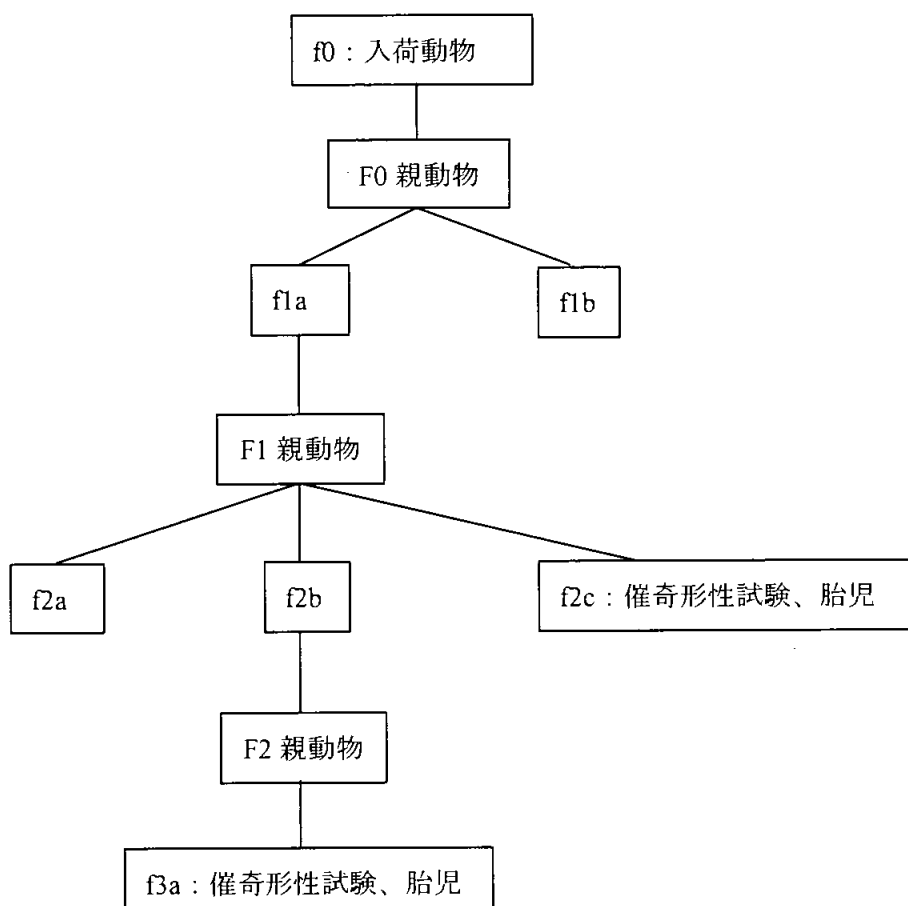
---

投与量の設定根拠：同研究所にてFischer 344ラットを用いた亜急性毒性試験を0、12,500、25,000および50,000ppmの飼料中濃度で実施したところ、50,000ppm群雌に有意な体重低値と全投与群雌雄に肝臓の実重量および体重比の増加が観察された(資料No.9)。この成績を参考にして高投与量を12,500ppmとし、以下公比5で2,500および500ppmを中・低投与量に設定した。

---

交配・調整・選抜および観察・検査項目：概要を後出の表にまとめた。本試験は繁殖毒性試験と催奇形性試験を組み合わせ実施された試験である。次図に各世代の親動物と産児・胎児を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。



一般状態および死亡率；投与期間を通じて全動物の一般状態を毎日観察し、毎週1回は筋の緊張度、被毛、眼、歯、分泌物および排泄物の状態を検査した。

体重；雄親動物については投与開始から第1回目の交配開始まで週1回、その後は毎月1回測定した。雌親動物については投与開始から第1回目の交配開始まで週1回、その後は各産時の妊娠0、20日および哺育21日に測定した。また、催奇形性試験に供した雌親動物（F1およびF2）は、交配日が近似した母動物（Females with timed pregnancies）について妊娠0、7、14および20日に測定した。さらに、各世代雌雄親動物の屠殺時体重も測定した。

児動物については哺育1、7および14日目に雌雄の同腹児をまとめて体重測定した。さらに、哺育4および21日目に児動物の個体別体重を測定した。

摂餌量；親動物について投与開始から第1回目の交配開始まで毎週1回測定し、食餌効率を計算した。

交配および妊娠の確認；雌雄を1対1で同居させ膣栓により交尾を確認し、その日を妊娠0日とした。同居期間は児動物を出産する場合は14日間、催奇形性試験用の交配では膣栓の発見時まで、あるいは最長15日間とした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

繁殖性に関する指標；交配期間、妊娠期および哺育期の観察に基づき、下記の指標を測定した。

分娩開始日を哺育0日とし、哺育4日目に1腹当たりの哺育児数を、原則として雌雄各5匹に調整した。

交尾カップル数、妊娠雌数

妊娠期間（日）

最低1回の妊娠成立の雄親数

最低1回の妊娠雌親数

生産児率 = 哺育0日の生存児数 / 総産児数（生存および死亡）

生存児率（哺育1、4日） = 哺育1、4日の生存児数 / 生産児数

生存児率（哺育7、14、21日） = 哺育7、14および21日の生存児数  
/ 哺育4日の間引き後の生存児数

性比 = 哺育4日および21日の腹当たりの雄児割合（%）

催奇形性に関する指標；催奇形性試験をF1動物の3産時（親F1、胎児f2c）およびF2動物（F1の2産児、f2b）の1産時（親F2、胎児f3a）に実施した。F1動物では無作為に選んだ各群雌雄25匹を親動物に選抜した。一方、F2動物の選択時には、眼異常に関する本系統ラットの遺伝的素因を確認するため、眼検査において異常を示さない動物から無作為に選抜した各群雌雄25匹の通常試験群に加えて、異常を示した対照群（線状網膜形成異常 linear retinal dystrophy）と12,500ppm群（小眼球症を示す雄1、雌9例；雌1例は交配前に死亡）を選び、これらに両群から無作為に選んだ動物を加えて雌雄10組の追加試験対照群および雌雄9組（交配実施は8組）の追加試験12,500ppm群を設けた。

これらの試験群について下記の指標を検査した。帝王切開予定日に分娩終了および分娩中の母動物並びに出生児・胎児についても同様に検査した。

黄体数、着床数、生存・死亡胎児数、吸収胚数（早期および後期）、生存胎児体重、性比、外表および内臓異常

半数の胎児をブアン固定後に内臓異常を検査した。残りの胎児について頸椎で頭部を離断し、ブアン固定後に頭蓋腔内臓器異常を検査した。頭部を除く部分について骨格異常を検査した。

F2の通常試験群の雄親動物は優性致死試験の雄動物に供した後に、同試験群母動物の帝王切開時に追加試験群の動物と共に屠殺し、F0世代と同様に検査した。

眼 検 査；全てのf2b児動物について、約6週齢時に生体顕微鏡および間接検眼鏡を用いて検査した。眼検査後にF2親動物を選抜した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

肉眼的病理検査；各世代の死亡親動物、並びに生産児動物について哺乳期間中の死亡例を検査した。

F0親動物はf1b児動物の離乳後に、F1およびF2親動物は催奇形性試験に供した雌の帝王切開終了時に、屠殺し検査した。

f2b児動物は死産児および4日齢での間引き児動物についても検査した。

f1a児動物の中でF1親動物への非選抜動物、およびf2a児動物について、離乳時に無作為に選択した各群雌雄5匹を屠殺し検査した。

f1b児動物は離乳時に全例を屠殺し検査した。

f2b児動物について、F2親動物への非選抜動物全例を眼検査後に屠殺し検査した。

臓器重量；繁殖試験においては、全親動物を対象として肝臓重量を測定し、最終体重による体重比も算出した。

催奇形性試験においては、交配日が近似したF1およびF2母動物について帝王切開時に子宮および肝臓重量を測定した。雄親動物はこれらの母動物の帝王切開時に肝臓重量を測定した。

病理組織学的検査；全ての親動物から以下の臓器を採取・固定し、F0とF2親動物は全例について、また、F1親動物では対照群および12,500ppm群の親動物を対象として、病理標本を作製し鏡検した。

肝臓、卵巣、子宮、精巣、前立腺、精巣上体、精嚢、乳腺（雌のみ）、膣、眼（F2親動物のみ）

f1aおよびf2a児動物の肉眼的病理検査を実施した各群雌雄5匹について、解剖後に以下の臓器を採取・固定し、病理標本を作製し鏡検した。

腎臓、肝臓、心臓、肺、脾臓、胸腺、リンパ節、唾液腺、膵臓、胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸、卵巣、子宮、副腎、甲状腺、精巣、前立腺、皮膚、乳腺、骨格筋、膀胱、

f2bのF2親動物への非選抜動物について眼を採取し固定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

親動物	児動物	期間・処置	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F0		生育 (70日)	雌雄1対1で14日間同居・交配。交尾成立は臍栓で確認 (妊娠0日)	雌雄の体重および摂餌量を週1回測定 雄親動物はその後に雌親動物のf1b児の離乳まで体重を毎月1回測定
		交配		交配状況の観察
		妊娠 (21日) 出産 (f1a)		妊娠0および20日に雌親動物の体重を測定 分娩状況の観察、産児数 (生存・死亡)
	f1a	哺育 (21日)		哺育21日に雌親動物の体重を測定 哺育1、7および14日に同腹児体重を測定 哺育4および21日に児動物の個体別体重を測定
		離乳	F1親動物用の各群雌雄25匹を選抜	F1親動物への非選抜児動物から各群雌雄5匹を選択し、剖検・病理組織学的検査
		交配 妊娠 (21日) 出産 (f1b)	(1産目に準ずる)	(1産目に準ずる) (1産目に準ずる) (1産目に準ずる)
f1b	哺育 (21日)		(1産目に準ずる) 離乳後、屠殺し外表異常観察	
				親動物の剖検、肝臓重量測定、病理組織学的検査
F1		生育 (70日)	(F0親動物に準ずる)	(F0親動物に準ずる) 雄親動物は雌親動物のf2c胎児摘出の帝王切開時まで体重を毎月1回測定
		交配 妊娠 (21日) 出産 (f2a)		(F0親動物に準ずる) (F0親動物に準ずる) (F0親動物に準ずる)
f2a	哺育 (21日)		(f1a児動物に準ずる)。離乳後、各群雌雄5匹を選択し、剖検・病理組織学的検査	



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

親動物	児動物	期間・処置	交配・調整・選抜	観察・検査項目
F1		交配 妊娠 (21日) 出産 (f2b)	(F0親動物に準ずる) (F0親動物に準ずる)	(F0親動物に準ずる) (F0親動物に準ずる) (F0親動物に準ずる)
		哺育 (21日)		(f1a児動物に準ずる)
	f2b	離乳	F2親動物用の各群雌雄 25匹を選抜 追加試験対照群10組、 12,500ppm群9組を選抜 <sup>a</sup>	全離乳児を約6週齢時に眼検査 F2親動物への非選抜児動物を眼検査後に外表および内臓異常検査
		交配 妊娠 (20日)	(F0親動物に準ずる)	(F0親動物に準ずる) 交配日が近似した母動物の妊娠0、7、14および20日に体重を測定
	f2c	帝王切開		妊娠20日に帝王切開し胎児を摘出 胎児の半数をブアン固定後に内臓検査 残りの胎児について頸椎で離断し、頭部をブアン固定し頭蓋腔内臓器検査。頭部を除く部分で骨格異常検査
				(帝王切開後、F0動物に準じ検査する)
F2		生育 (70日) 交配 妊娠 (20日)		(F0親動物に準ずる) (F0親動物に準ずる) (F1母動物に準ずる)
	f3a	帝王切開		(f2c胎児に準ずる)
				全群の母動物は帝王切開後に子宮および肝臓重量を測定する。眼の病理組織学的検査を加え、F0動物に準じ検査する。雄親動物は交配確認後に対照飼料を給餌する。通常試験群の雄親動物は優勢致死試験の雄動物に供試する。母動物の帝王切開時に全群の雄親動物を屠殺し、眼の病理組織学的検査を加え、F0動物に準じ検査する。

<sup>a</sup> : 追加試験群の対照群には眼検査で線状網膜形成異常 (linear retinal dystrophy) を示した雄3、雌7例、12,500ppm群は小眼球症を示した雄1、雌9例を含み、それらに両群より無作為に選択した雌雄を加えて追加対照群10組、12,500ppm群9組を構成した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果；繁殖毒性試験と催奇形性試験結果の概要を後出の表に示した。

#### 繁殖毒性試験

##### 1) F0およびF1親動物の一般毒性

12,500ppm 群；F0 世代の雌親動物への影響として、妊娠・哺乳期の体重および体重増加量の低下ないし低下傾向が認められた。同世代の雄親動物では肝臓重量が増加した。F1 世代の雌親動物では、育成・妊娠・哺乳期の体重および体重増加量の低下、摂餌量の低下、および肝臓重量増加が認められた。同世代の雄親動物では肝臓重量が増加した。

2,500ppm 群；F0 雌親動物において肝臓重量が増加した。F1 世代の雌親動物では妊娠期および哺育期の体重が低下し、肝臓重量が増加した。雄親動物に異常はなかった。

500ppm 群雌雄に異常は認められなかった。

一般状態および生死に検体投与による異常はなかった。

##### 2) F0 および F1 親動物の繁殖能力

12,500ppm 群 F1 雌親動物の 2 産目（児動物 f2b）に生産児数／腹が低下した。

交尾率、妊娠率、妊娠期間および妊娠期間中生存率に異常は認められなかった。

2,500ppm 以下の投与群に異常はなかった。

##### 3) f1 および f2 児動物への影響

12,500ppm 群；f1a、f1b、f2a および f2b において哺乳期および離乳時体重が低下あるいは低下傾向を示した。f2b の全離乳児について眼検査を実施したところ、小眼球症 10 例、視神経乳頭欠損 4 例および両側性線状網膜形成異常 10 例が認められた。また、死産児および死亡児において小眼球症および脳脱出が増加した。出産時および離乳時生存率および性比に検体投与による異常は認められなかった。

2,500ppm 群；f2a において哺育 14 日の体重が低下したが、その他の哺育期間および f2b に異常のないところから偶発的変化と判断した。

500ppm 群に異常はなかった。

#### 催奇形性試験

##### 1) 親（母）動物への影響

12,500ppm 群；F1 母動物において、妊娠期の体重および体重増加量が低下し、妊娠黄体数、着床数および生存胎児数が減少した。F2 親動物では雌雄で育成期体重が低下し、雄では雌の妊娠期間中での体重が低下した。雌では育成期の体重増加量・摂餌量および食餌効率が低下し、肝臓重量増加が増加した。病理組織学的検査において雌で小眼球症が増加し、無眼球症も認められた。また、母動物では妊娠期体重および体重増加量の低下、子宮重量低下、妊娠黄体数低下、着床数低下、生存胎児数低下が観察された。

2,500ppm 群；F2 雌親動物において育成期間中の体重、体重増加量および食餌効率が低下し、肝臓重量が増加した。また、F2 母動物では妊娠期間中の体重が低下した。雄親動物に異常はなかった。

500ppm 群に異常はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

## 2) 児・胎児動物への影響

帝王切開予定時に娩出済みあるいは娩出途中の児動物も胎児動物と同様に検査した。

12,500ppm群；水尿管症がf2cおよびf3aで増加した。また、小眼球症がf2cおよびf3aで共に5例認められた。胎児の性比、体重および骨格異常・変異に対照群との差はなかった。

2,500ppm群；水尿管症がf2cで増加したが、f3aに異常のないことから偶発的変化と判断した。

500ppm群に異常はなかった。

F2世代を親動物とする催奇形性試験の12,500ppm群について、小眼球症発生における本系統ラットの遺伝的背景の影響を調べるため、眼検査で異常のない動物を親動物とする通常試験群と、小眼球症と診断された動物を親動物とする追加試験群とを設けたが、胎児における小眼球症の発生頻度は通常試験群が3例/2腹、追加試験群が2例/1腹であった。したがって、小眼球症の発生に対する本系統ラットの遺伝的背景の関与は明らかでなかった。また、眼検査で線状網膜形成異常をもつ動物を親動物に選抜した追加試験対照群において、胎児に小眼球症は認められなかった。

次表に繁殖毒性試験の児動物および催奇形性試験の児・胎児動物で認められた小眼球症および脳脱出の総合的発生頻度を示す。

小眼球症および脳脱出の総合的発生頻度

用量群 (ppm)	検査腹数 合計	検査児/胎児 動物数合計	小眼球症	脳脱出
0	132	1649	2	0
500	129	1547	1	1
2,500	140	1634	0	0
12,500	138	1413	↑34	↑12

(Fisherの正確確率検定、申請者計算) ↑ ; p<0.01

(検査腹数および児動物/胎児数の両方において有意)

以上の結果から、繁殖毒性試験において、2,500ppm群雌および12,500ppm群雌雄親動物に低体重並びに肝臓相対重量増加が認められた。また、催奇形性試験では2,500および12,500ppm群母動物に妊娠期間中の体重低値、摂餌量および食餌効率の低下並びに肝臓体重比の増加がみられ、12,500ppm群では着床数低下と妊娠黄体数減少を伴う腹当たりの生産児数減少が観察された。12,500ppm群の児動物では哺乳期および離乳時に体重低下が認められ、児・胎児動物において小眼球症、脳脱出および水尿管症が増加した。したがって、親動物の無影響量 (NOEL) は500ppm (F0 : 雄39mg/kg/日 雌42mg/kg/日、F1 : 雄35mg/kg/日 雌39mg/kg/日、F2 : 雄34mg/kg/日 雌37mg/kg/日)、児/胎児動物の無影響量は2,500ppm (F0 : 雄200mg/kg/日 雌217mg/kg/日、F1 : 雄181mg/kg/日 雌199mg/kg/日、F2 : 雄173mg/kg/日 雌185mg/kg/日) と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

繁殖毒性試験：結果の概要

世代		親：F0 児：fla				親：F0 児：flb				
投与量 (ppm)		0	500	2,500	12,500	0	500	2,500	12,500	
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	
親動物	一般状態	雄	投与による影響はなかった				投与による影響はなかった			
		雌								
死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	1	0	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	
検体摂取量 (育成期、mg/kg/日)	雄	0	39	200	1009	/				
	雌	0	42	217	1101					
体重 [数値は対照に対する相対値 (%)]										
育成期	雄	投与による影響はなかった				/				
1産期	雄	投与による影響はなかった								
2産期	雄	/				投与による影響はなかった				
育成期	雌					投与による影響はなかった				
妊娠期	妊娠0日	雌	—	102	97	99	—	101	97	↓93
	妊娠20日	雌	—	98	96	95	—	101	98	↓89
哺育期	哺育21日	雌	—	99	97	94	—	100	98	↓92
体重増加量 [数値は対照に対する相対値 (%)]										
育成期	雄	投与による影響はなかった				/				
育成期	雌	投与による影響はなかった								
妊娠期 (妊娠0~20日)	雌	—	90	93	↓87	—	99	99	↓79	
摂餌量 (育成期)	雄	/				/				
	雌									投与による影響はなかった
食餌効率 (育成期)	雄	/				/				
	雌									投与による影響はなかった
肉眼的病理検査	雄	/				/				
	雌									投与による影響はなかった
臓器重量 [数値は対照に対する相対値 (%)]										
肝臓体重比	雄	/				—	102	102	↑110	
	雌					—	95	↑110	104	
病理組織学的検査	雄	/				/				
	雌									投与による影響はなかった

(Dunnett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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

繁殖毒性試験：結果の概要（続き）

世代		親：F0 児：f1a				親：F0 児：f1b				
投与量 (ppm)		0	500	2,500	12,500	0	500	2,500	12,500	
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	
親動物	交尾カップル数	25	23	25	25	25	23	24	25	
	妊娠雌数	23	21	24	25	23	22	23	24	
	交配2回中、1回の妊娠が成立した動物数	雄	24	24	25	25				
		雌	24	23	25	25				
	生産児分娩腹数	23	21	24	25	23	22	23	24	
	妊娠期間 (日)	21.6	21.8	21.7	21.6	21.8	21.9	21.7	22.0	
	妊娠期間中生存率 (%)	99.7	99.2	99.0	98.5	97.9	98.5	99.3	98.3	
	生産児数/腹	12.8	11.5	11.9	11.5	12.8	12.6	12.9	11.0	
児動物	生産児腹数 (哺育0日)	23	21	24	25	23	22	23	24	
	生存率 (哺育1日、%)	99.3	93.9	98.1	94.8	97.8	97.8	99.1	98.1	
	(哺育4日、%)	92.7	87.1	96.9	87.4	93.4	93.0	94.1	91.5	
	生存児腹数 (哺育4日)	23	21	24	25	23	22	22	23	
	生存率 (哺育7日、%)	96.3	93.3	93.3	96.1	96.5	97.3	98.2	85.9	
	(哺育14日、%)	93.7	90.9	92.5	94.5	91.7	93.2	97.2	84.8	
	(哺育21日、%)	93.7	90.9	92.5	94.5	91.7	93.2	97.2	84.3	
	生存児数/腹 (哺育21日)	8.8	8.3	8.7	8.2	8.9	9.2	9.2	7.4	
	体重 (g) (哺育1日)	6.3	6.5	6.4	6.2	6.6	6.5	6.5	6.2	
	(哺育4日)	8.0	8.2	8.0	7.8	8.9	8.6	8.4	↓7.8	
	(哺育7日)	11.7	12.1	11.8	11.0	13.0	12.7	12.1	↓11.1	
	(哺育14日)	23.6	24.1	23.5	21.5	26.1	25.5	23.9	↓22.5	
	(哺育21日)	36.1	37.5	35.8	↓31.4	40.6	39.1	36.5	↓32.5	
	性比 (雄児、%)									
	(哺育4日、腹児数調整前)		48.4	47.8	51.2	49.1	48.7	51.4	48.9	54.0
	(哺育4日、腹児数調整後)		50.2	48.2	51.9	47.6	48.1	49.5	48.0	56.2
(哺育21日)		50.6	49.2	50.9	48.5	46.2	49.1	48.1	54.3	
肉眼的病理所見										
脳脱出		0	0	0	1	0	0	0	0	
病理組織学的検査		投与による影響はなかった								

(Dunnnett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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

繁殖毒性試験：結果の概要（続き）

世代		親：F1 児：f2a				親：F1 児：f2b				
投与量 (ppm)		0	500	2,500	12,500	0	500	2,500	12,500	
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	
親動物	一般状態	雄	投与による影響はなかった				投与による影響はなかった			
		雌								
死亡数	雄	0	0	0	1	0	0	0	1	
	雌	0	0	0	0	0	0	0	0	
検体摂取量 (育成期、mg/kg/日)	雄	0	35	181	937					
	雌	0	39	199	1011					
体重 [数値は対照に対する相対値 (%)]										
	育成期	雄	投与による影響はなかった							
	1産期	雄	投与による影響はなかった							
	2産期	雄					投与による影響はなかった			
	育成期	雌	—	102	94	↓88				
妊娠期	妊娠0日	雌	—	100	↓92	↓86				
	妊娠20日	雌	—	101	↓92	↓84	—	99	↓91	↓82
哺育期	哺育21日	雌	—	99	94	↓86	—	101	↓94	↓89
体重増加量 [数値は対照に対する相対値 (%)]										
	育成期	雄	投与による影響はなかった							
	育成期	雌	—	97	91	↓85				
妊娠期	(妊娠0~20日)	雌	—	101	93	↓81	—	94	88	↓70
摂餌量 (育成期、対照に対する%)	雄	投与による影響はなかった								
	雌	—	102	97	↓92					
食餌効率 (育成期)	雄	投与による影響はなかった								
	雌									
肉眼的病理検査	雄					投与による影響はなかった				
	雌									
臓器重量 [数値は対照に対する相対値 (%)]										
肝臓体重比	雄					—	100	105	↑110	
	雌					—	104	↑113	↑113	
病理組織学的検査	雄					投与による影響はなかった				
	雌									

(Dunnett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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

繁殖毒性試験：結果の概要（続き）

世代		親：F1 児：f2a				親：F1 児：f2b				
投与量 (ppm)		0	500	2,500	12,500	0	500	2,500	12,500	
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	
親動物	交尾カップル数	21	24	24	25	21	25	25	25	
	妊娠雌数	20	24	24	21	18	24	23	20	
	交配2回中、1回の妊娠が成立した動物数	雄	24	25	25	25				
		雌	25	25	25	25				
	生産児分娩腹数	21	24	24	21	18	23	23	18	
	妊娠期間 (日)	22.4	22.1	22.3	22.3	21.9	22.2	22.4	22.2	
	妊娠期間中生存率 (%)	98.0	94.3	93.8	93.8	98.3	94.3	97.2	88.6	
	生産児数/腹	11.0	11.2	10.0	9.6	12.2	11.2	11.6	↓8.1	
	児動物	生産児腹数 (哺育0日)	21	24	24	21	18	23	23	18
生存率 (哺育1日、%)		96.0	92.8	94.0	97.1	97.1	98.8	98.9	100	
(哺育4日、%)		87.6	92.0	93.7	95.5	92.2	94.1	98.3	90.7	
生存児腹数 (哺育4日)		20	23	23	21	18	23	23	18	
生存率 (哺育7日、%)		99.5	98.3	99.5	100	97.6	99.0	99.5	94.8	
(哺育14日、%)		99.5	98.3	99.0	99.3	95.7	96.4	98.0	90.9	
(哺育21日、%)		99.5	98.3	98.6	99.3	95.7	96.4	98.0	90.1	
生存児数/腹 (哺育21日)		8.2	8.8	8.3	8.5	9.1	8.5	9.4	6.2	
体重 (g)		(哺育1日)	6.8	6.9	7.0	6.6	6.6	6.7	6.8	6.6
		(哺育4日)	9.2	9.3	9.1	8.4	8.7	8.8	8.7	8.3
		(哺育7日)	13.3	13.3	12.4	↓11.3	12.5	12.6	12.2	10.7
		(哺育14日)	24.7	24.5	↓22.6	↓20.1	24.4	24.3	23.3	↓20.6
		(哺育21日)	36.5	36.7	33.6	↓27.2	37.0	37.0	35.3	↓30.7
性比 (雄児、%)										
(哺育4日、腹児数調整前)		46.2	52.4	52.1	44.8	47.0	54.0	51.6	51.8	
(哺育4日、腹児数調整後)		48.9	51.6	51.2	45.3	47.2	52.0	50.9	51.1	
(哺育21日)		48.6	52.3	52.0	45.5	46.9	53.0	51.3	52.2	

(Dunnett 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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

繁殖毒性試験：結果の概要（続き）

世代		親：F1 児：f2a				親：F1 児：f2b				
投与量（ppm）		0	500	2,500	12,500	0	500	2,500	12,500	
児 動 物	眼検査									
	検査動物数（雌雄合計） <sup>a</sup>	/				163	204	215	116	
	小眼球症					0	0	0	F↑10	
	視神経乳頭欠損					1	1	0	4	
	線状網膜形成異常					10	5	3	10	
	肉眼的病理検査（死産児および死亡児について） <sup>b</sup>									
	検査匹数（雌雄合計）	不詳				9	10	8	16	
	小眼球症	0	0	0	1	0	1	0	F↑9	
	脳脱出	0	0	0	1	0	0	0	F↑9	
	病理組織学的検査 <sup>c</sup>	投与による影響はなかった				投与による影響はなかった				

（Fisherの正確確率検定、申請者実施）F↑：p<0.01

<sup>a</sup>：F2親動物用選抜動物および非選抜動物（離乳後の肉眼的病理検査動物）の合計

<sup>b</sup>：離乳児の肉眼的病理検査に検体投与の影響はなかった。

<sup>c</sup>：死産児および哺育期間中の死亡児の病理組織学的検査は実施されず。眼検査における小眼球症、視神経乳頭欠損および線状網膜形成異常動物の病理組織学的検査成績は催奇形性試験結果（F2親 f3a胎児）に表示した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

催奇形性試験：結果の概要

世代		親：F1 児・胎児：f2c				
投与量 (ppm)		0	500	2,500	12,500	
母動物	動物数	25	25	25	25	
	総妊娠数	21	19	24	23	
	交配日が近似した妊娠数	14	18	23	22	
	死亡数	0	0	0	0	
	一般状態	投与による影響はなかった				
	体重 [数値は対照に対する相対値 (%)]					
		妊娠0日	—	106	100	92
		7日	—	104	98	↓90
		14日	—	104	99	↓91
		20日		107	99	↓90
	体重増加量 [数値は対照に対する相対値 (%)]					
		妊娠0～20日	—	109	97	↓83
		子宮実重量 (対照に対する%)	—	114	99	87
		妊娠黄体数	15.2	15.4	15.0	↓13.2
		着床数	13.5	14.8	13.2	↓12.1
		着床前胚損失	13.1	5.3	12.2	9.6
		生存胎児数	12.0	12.9	11.0	↓9.6
		死亡胎児数	0.0	0.0	0.0	0.1
		吸収胚数	1.5	1.9	2.1	2.4
児・胎児動物	頭部異常					
		検査動物数 (腹数)	202 (16)	245 (19)	265 (24)	208 (22)
		小眼球症	1 (1)	0 (0)	0 (0)	5 (3)
		水頭症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
	内臓異常					
		検査動物数 (腹数)	104 (16)	127 (19)	136 (24)	109 (22)
		水尿管症	4 (3)	11 (8)	F↑14 (8)	F↑28 (F↑13)
		性比 (雄児、%)	50.7	49.4	50.2	47.8
	体重 (g)					
		雄	3.74	3.74	4.12	3.83
	雌	3.60	3.51	3.65	3.73	

(Dunnett検定) ↓ : p<0.05、(Fisherの正確確率検定、申請者実施) F↑ : p<0.05、F↑↑ : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

催奇形性試験：結果の概要（続き）

世代		親：F1 児・胎児：f2c			
投与量（ppm）		0	500	2,500	12,500
児 ・ 胎 児 動 物	矮小児（%）				
	雄	0	1.7	0	5.7
	雌	1.1	2.8	0	1.3
	正常児（%）				
	雄	62.7	62.4	59.1	45.5
	雌	59.7	52.9	51.3	49.2
	変異（variant）児（%）				
	雄	35.6	35.4	39.3	45.5
	雌	35.2	46.3	48.7	41.8
	異常児（%）				
	雄	1.7	2.2	1.6	9.0
	雌	5.0	0.8	0	9.0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

催奇形性試験：結果の概要（続き）

世代			親：F2 児・胎児：f3a												
投与量（ppm）			0	500	2,500	12,500	追加 12,500	追加 0							
親 動 物	動物数	雄	25	25	25	25	9	10							
		雌	25	25	25	25	9	10							
	一般状態	雄	投与による影響はなかった												
		雌	投与による影響はなかった												
	死亡数	雄	0	0	0	0	0	0							
		雌	0	0	0	0	1	0							
	検体摂取量（育 成期、mg/kg/日）	雄	0	34	173	932	/								
		雌	0	37	185	983									
	飼育関連項目 [数値は対照に対する相対値 (%)]														
	育成期 体重	雄	—	99	96	↓89	92	—							
		雌	—	99	↓90	↓82	↓81	—							
	体重増加量	雄	投与による影響はなかった												
		雌	—	96	↓84	↓80	↓79	—							
	摂餌量	雄	投与による影響はなかった												
雌		—	101	95	↓91	↓90	—								
食餌効率	雄	投与による影響はなかった													
	雌	—	95	↓88	↓88	↓88	—								
雌の妊娠期体重 (%)	雄	—	99	96	↓90	94	—								
肝臓体重比（対照 に対する%）	雄	—	102	102	102	100	—								
	雌	—	102	↑108	↑112	↑112	—								
病理組織学的検査															
眼	検査動物数	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌		
		25	25	25	25	25	25	25	25	9	8	10	10		
	無眼球症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0		
	白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0		
	小眼球症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	F↑5	0	0		
	網膜形成異常	0	0	0	0	0	0	2	2	2	3	0	3		
網膜変	0	1	2	1	1	2	0	1	0	F↓0	3	6			

(Dunnett検定) ↑↓ : p<0.05

(Fisherの正確確率検定；申請者実施、対照群および12,500ppm群は通常試験群と追加試験群の合計頻度で比較した) F↑↓ : 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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

催奇形性試験：結果の概要（続き）

世代		親：F2 児・胎児：f3a					
投与量（ppm）		0	500	2,500	12,500	追加 12,500	追加 0
母 動 物	総妊娠数	18	21	22	23	7	10
	交配日が近似した妊娠数	17	17	21	23	7	10
	妊娠期体重 [数値は対照に対する相対値（%）]						
	妊娠0日	—	100	↓90	↓83	↓80	—
	7日	—	101	↓91	↓82	↓80	—
	14日	—	100	↓91	↓81	↓78	—
	20日	—	101	93	↓80	↓76	—
	体重増加量 [数値は対照に対する相対値（%）]						
	妊娠0～20日	—	104	102	↓71	↓66	—
	子宮実重量（対照に対する%）	—	95	95	↓74	↓65	—
	妊娠黄体数	15.9	15.3	14.6	↓12.8	↓12.6	14.0
	着床数	14.4	12.1	12.4	↓11.3	↓11.1	13.6
	着床前胚損失	9.4	10.9	15.1	12.2	13.0	5.8
	生存胎児数	13.1	10.7	11.8	↓9.1	↓7.7	12.6
死亡胎児数	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
吸収胚数	1.3	1.4	0.6	2.1	3.4	1.0	

(Dunnnett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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

催奇形性試験：結果の概要（続き）

世代		親：F2 児・胎児：f3a					
投与量（ppm）		0	500	2,500	12,500	追加 12,500	追加 0
児 ・ 胎 児 動 物	頭部異常						
	検査動物数（腹数）	219 (17)	211 (18)	259 (22)	209 (21)	54 (6)	126 (10)
	小眼球症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2)	F↑2 (1)	0 (0)
	水頭症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
	内臓異常						
	検査動物数（腹数）	113 (17)	109 (18)	136 (22)	110 (21)	28 (6)	65 (10)
	水尿管症	4 (3)	6 (5)	7 (5)	22 (13)	F↑4 (F↑3)	3 (3)
	性比（雄児、%）	47.5	48.2	49.6	51.6	44.2	48.7
	体重（g）						
	雄	3.57	3.90	3.75	3.69	3.88	3.84
	雌	3.32	3.72	3.47	3.43	3.63	3.69
	矮小児（%）						
	雄	0	3.5	1.6	0	0	2.0
	雌	0	3.1	7.6	1.3	0	0
	正常児（%）						
	雄	65.1	73.8	55.8	64.0	48.5	76.5
	雌	55.6	64.3	64.6	50.2	42.9	68.9
	変異（variant）児（%）						
	雄	34.3	24.9	44.2	33.9	43.1	23.5
	雌	41.3	34.9	33.1	39.8	48.7	31.1
異常児（%）							
雄	0.6	1.3	0	2.1	8.3	0	
雌	3.1	0.8	2.3	10.0	8.3	0	

（Fisherの正確確率検定；申請者実施、対照群および12,500ppm群は通常試験群と追加試験群の合計頻度で比較した）F↑：p<0.05、F↑↑：p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

## ②ラットにおける催奇形性試験

(資料No.15)

試験機関：

報告書作成年：1987年

検体の純度：

試験動物：Hsd：(WI)BR系妊娠ラット(平均体重；216.6 kg) 1群 25匹

試験期間：26日間(1983年6月27日～7月22日)

投与方法：検体を10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、0、100、320及び1000 mg/kg/日の投与量で妊娠6～15日の10日間、毎日1回強制経口投与した。

投与量の設定根拠；

膣栓が観察された日を妊娠0日とした。

試験項目：

親動物；臨床症状について毎日観察した。妊娠0、6、11、16及び20日に体重及び飼料摂取量を測定した。

妊娠20日に屠殺し、肉眼的病理検査を行い、妊娠子宮の重量を測定した後、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、死亡吸収胚数を記録した。

妊娠20日の体重から妊娠0日の体重を減じて総体重増加量を、また総体重増加量から妊娠子宮重量を減じて正味の体重増加量を算出した。

胎児；全生存胎児の外表を検査し、異常の有無及び性別を調べた。

全生存胎児の体重を測定し、対照群の平均体重より33.3%以上軽い胎児を矮小胎児とし、その数を記録した。

さらに各腹の約半数の生存胎児について内臓異常の有無を、残りの生存胎児について骨格異常の有無を検査した。

結果；概要は次頁の表に示した。

親動物には、検体投与による毒性症状も死亡もみられなかった。正味体重増加量及び飼料摂取量は、すべての試験群でほぼ同じであった。

すべての検体投与群雄の胎児体重が対照群(平均4.31g)に比して有意に低かったが、当試験機関の背景データ(7試験、合計腹数142、平均体重 $4.05 \pm 0.12$ g)とほぼ同じであった。さらに、ラットにおける繁殖毒性・催奇形性試験(資料No.57)ですべての検体投与群雄で胎児体重の低下が見られなかったことから、本試験における雄の胎児体重の低下は偶発的な変化であり、毒性の反応を示すものではなかった。

投与用量にかかわらず繁殖性に関する指標には、検体投与による悪影響はみられなかった。また、発生変異及び異常をもつ胎児の数は検体投与によって増加しなかった。

以上の結果から、イソキサベンを妊娠ラットに投与した場合、母動物及び胎児動物における無毒性量は1000 mg/kg/日であった。また、最高用量の1000 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼ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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

結果の概要：

投与群 (mg/kg/日)	対 照	100	320	1000	
1群当たり動物数	25	25	25	25	
一般状態	ラッセル音 (妊娠10 ~19日)-1	異常なし	異常なし	異常なし	
死亡動物数	0	0	0	0	
死亡率 (%)	0	0	0	0	
生存動物の 肉眼的病理所見	異常なし	異常なし	子宮角膜腫(右側)-1 卵巣周囲嚢胞(右側)-1 水腎症、中等度(左側)-1	子宮角膜腫(両側)-1	
総体重増加量 (g)	151.0	150.1	146.1	139.9↓	
正味の体重増加量 (g)	78.5	79.6	75.9	76.2	
飼料摂取量	—	影響なし	影響なし	影響なし	
妊娠動物数 (%) <sup>a</sup>	23 (92)	23 (92)	22 (88)	24 (96)	
妊娠20日の 生存妊娠動物数	23	23	22	24	
着 床 所 見	黄体数 <sup>b</sup>	13.4	13.7	13.8	14.0
	着床数(%) <sup>b</sup>	12.2 (91)	11.9 (87)	12.6 (91)	11.6 (83)
	生存胎児数/腹 <sup>b</sup> (%)	11.5 (94.4)	11.4 (95.3)	11.5 (91.5)	10.0 (87.7)
	死亡胎児数/腹 <sup>b</sup> (%)	0	0	0	0
	死亡吸収胚数/腹 <sup>b</sup> (%)	0.7 (5.6)	0.5 (4.7)	1.1 (8.5)	1.6 (12.3)

(注) ↓ : P<0.05 で対照群に比し統計学的有意差あり。

a : カイ 2 乗検定

b : Dunnett による順位和検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

胎 児；

投与群 (mg/kg/日)	対 照	100	320	1000	
生存胎児総数 (腹数)	265 (23)	262 (23)	253 (22)	241 (24)	
性 比 (♂%)	51.3	50.9	47.7	51.5	
平均体重 (g)	♂ ♀	4.31 4.03	4.11↓ 3.96	4.08↓ 3.91	4.08↓ 4.00
正常胎児 の頻度 (%)	♂ ♀	61.5 61.0	51.8 51.3	57.3 59.4	57.9 63.9
変異胎児 の頻度 (%)	♂ ♀	37.1 34.6	47.7 48.7	40.6 39.4	36.8 35.4
異常胎児 の頻度 (%)	♂ ♀	1.4 4.4	0.5 0.0	2.0 1.1	5.1 0.7
外表検査					
検査胎児数 (腹数)	265 (23)	262 (23)	253 (22)	241 (24)	
異常胎児数 (腹数)					
矮 小	1 (1)	1 (1)	2 (2)	4 (4)	
内臓検査					
検査胎児数 (腹数)	136 (23)	137 (23)	131 (22)	128 (24)	
異常胎児数 (腹数)					
停留精巣	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1) <sup>a</sup>	
鼠蹊ヘルニア	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
水腎症-重度	3 (1)	0 (0)	1 (1)	2 (2)	
腎無形成	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1) <sup>a</sup>	
変異胎児数 (腹数)					
水腎症-軽度	46 (20)	54 (22)	50 (20)	43 (18)	
水腎症-中等度	15 (8)	27 (13)	20 (9)	14 (11)	
水尿管症	9 (4)	17 (12)	7 (7)	8 (7)	
骨格検査					
検査胎児数 (腹数)	129 (23)	125 (23)	122 (22)	113 (24)	
異常胎児数 (腹数)					
肋骨の欠損	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
変異胎児数 (腹数)					
頭蓋冠の不完全発生	10 (5)	7 (6)	5 (4)	2 (1)	
頸肋骨	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)	
肋骨の短縮	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	
第14肋骨一片側性	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	
胸骨分節の不完全発生	0 (0)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	
胸骨分節の非対称	1 (1)	3 (1)	3 (3)	2 (2)	
胸骨分節のゆ合不全	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	
椎体の不完全発生または欠損	23 (13)	33 (16)	18 (10)	21 (13)	

(注) ↓ : P<0.05 で対照群に比し統計学的有意差あり。共分散分析による検定。

a : 同一胎児(矮小もみられた)。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

### ③ウサギにおける催奇形性試験

(資料No.16)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

試験動物：Dutch Belted 系ウサギ(平均体重；2.87 kg) 1 群 20 匹

試験期間：32 日間(1983 年 7 月 5 日～8 月 5 日)

投与方法：検体を 10%アラビアゴム水溶液に懸濁し、0、100、320 及び 1000 mg/kg/日の投与用量で妊娠 6～18 日の 13 日間、毎日 1 回挿管法によって経口投与した。

人工授精を行った日を妊娠 0 日とした。

試験項目：

親動物；臨床症状について毎日観察した。体重を妊娠 0、6、13、19、24 及び 28 日に、飼料摂取量を毎日測定した。

妊娠 28 日に屠殺し、剖検を行い、妊娠子宮重量を測定した後、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数、死亡吸収胚数を記録した。

妊娠 28 日の体重から妊娠 0 日の体重を減じて総体重増加量を、また総体重増加量から妊娠子宮重量を減じて正味の体重増加量を算出した。

胎児；各生存胎児の体重を測定し、対照群の平均体重より 33.3%以上軽い胎児を矮小胎児とした。各生存胎児の外表、内臓及び骨格異常について検査した。

結果：概要は次頁の表に示した。

母動物に対する毒性として、1000mg/kg/日投与群で死亡及び流産が認められた。投与用量にかかわらず胚/胎仔毒性に関する指標には、検体投与による影響は認められなかった。

1000mg/kg/日投与群では、外表検査で 1 例に多発の骨格異常が、さらに骨格検査で別の 1 例に肋骨の欠損がみられたが、当試験機関の背景対照動物にもみられることから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

以上の結果から、インキサベンを妊娠ウサギに投与した場合、母動物及び胎児動物における無毒性量はそれぞれ 320 及び 1000 mg/kg/日であった。また、最高用量の 1000 mg/kg/日でも胎児動物に対して催奇形性を及ぼ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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

親動物；

投与群 (mg/kg/日)	対 照	100	320	1000	
1 群当たり動物数	20	20	20	20	
一 般 状 態	異常なし	異常なし	異常なし	食欲欠乏、2 流産、1	
死亡動物数	0	0	0	1	
死 亡 率 (%)	0	0	0	5	
生存動物の 肉眼的病理所見	—	—	—	胃毛球、空の消化管	
生存動物の 肉眼的病理所見	異常なし	肺の腫瘍形成、1	肺の腫瘍形成、1	胃内飼料及び毛で充満、盲腸及び下部消化管内内容物少で膨張、1 (流産の途中殺例)	
総体重増加量 (kg) a	0.18	0.20	0.13	0.21	
正味の体重増加量 (kg) a	-0.13	-0.12	-0.18	-0.13	
飼料摂取量 a	—	影響なし	影響なし	影響なし	
妊娠動物数 (%) b	16 (80)	16 (80)	12 (60)	18 (90)	
妊娠 28 日の 生存妊娠動物数	16	16	12	16	
c 着 床 所 見	黄 体 数	9.8	9.6	11.2	9.6
	着 床 数 (%)	6.6 (67)	6.6 (69)	7.2 (64)	7.2 (75)
	生存胎児数/腹 (%)	6.3 (91.8)	6.3 (88.7)	6.3 (79.7)	6.9 (96.6)
	死亡胎児数/腹 (%)	0.0 (0.0)	0.1 (0.6)	0.0 (0.0)	0.1 (0.8)
	死亡吸収胚数/腹 (%)	0.3 (8.2)	0.3 (10.7)	0.9 (20.3)	0.3 (2.7)

統計手法名：a-共分散分析    b-カイニ乗分析    c-Dunnett の t 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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

胎 児；

投与群 (mg/kg/日)		対 照	100	320	1000
生存胎児総数 (腹数) c		101 (15)	101 (15)	75 (10)	110 (16)
性 比 (%) c	♂	57.1	59.1	66.1	52.4
	♀	42.9	40.9	33.9	47.6
体 重 (g) c	♂	35.85	36.70	36.13	34.95
	♀	36.48	36.14	35.42	34.67
正常胎児 の頻度 (%) c	♂	78.4	67.7	68.8	65.9
	♀	62.0	60.8	73.6	69.8
変異胎児 の頻度 (%) c	♂	20.7	31.0	28.8	27.7
	♀	31.3	31.1	26.4	24.1
異常胎児 の頻度 (%) c	♂	1.0	1.3	2.5	6.4
	♀	6.7	8.1	0	6.1
外表検査 c					
異常胎児数 (腹数)					
多発異常 d		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
矮 小		3 (2)	5 (2)	2 (1)	4 (3)
内臓検査 c					
異常胎児数 (腹数)					
水頭症		1 (1)	1 (1)	0 (0)	1 (1)
骨格検査 c					
変異胎児数 (腹数)					
頭蓋冠の不完全発生		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
13 肋骨					
両側性		13 (8)	13 (6)	12 (5)	19 (7)
片側性		10 (6)	12 (10)	7 (5)	8 (5)
胸骨分節の不完全発生		1 (1)	6 (2) f	1 (1)	4 (2)
胸骨分節の非対称		1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
椎体の不完全発生		0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1) e
異常胎児数 (腹数)					
肋骨欠損		0 (0) *	0 (0)	0 (0)	1 (1) e

c : Dunnett の t 検定 p<0.05

d : 舌突出、中軸骨格短、胸骨分節の不完全発生、椎体(頸椎と胸椎)の不完全発生、肋骨鋤状及び短、肩甲骨(両側)の不完全発生、短小長骨、坐骨及び恥骨の不完全発生

e : 同一胎児

f : 5 例の胎児は同腹児

\* : 背景対照データ ; 肋骨欠損 (3/6328 例)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

(12) 変異原性

1) 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No.17)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

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* (TA1535, TA1537, TA98 及び TA100) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA<sup>-</sup>) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9) の存在下及び非存在下で Ames らの方法で変異原性を検定した。検体を溶解させるため、DMSO を用いた。溶解限度である 500  $\mu\text{g}/\text{plate}$  を最高投与量とした。

用量設定根拠：

試験結果：

薬 物	S-9 mix の 有 無	濃 度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	復 帰 変 異 コ ロ ニ ー 数 / p l a t e				
			塩 基 置 換 型			フ レ ー ム シ フ ト 型	
			WP2uvrA <sup>-</sup>	TA1535	TA100	TA1537	TA98
対 照 (DMSO)	-		28 $\pm$ 6	15 $\pm$ 1	98 $\pm$ 13	9 $\pm$ 1	24 $\pm$ 3
検 体	-	31	22 $\pm$ 7	16 $\pm$ 1	87 $\pm$ 2	9 $\pm$ 3	29 $\pm$ 2
	-	62.5	23 $\pm$ 4	16 $\pm$ 4	89 $\pm$ 1	9 $\pm$ 2	27 $\pm$ 7
	-	125	19 $\pm$ 2	17 $\pm$ 2	89 $\pm$ 3	10 $\pm$ 2	27 $\pm$ 6
	-	250	21 $\pm$ 2	17 $\pm$ 1	95 $\pm$ 4	9 $\pm$ 0	34 $\pm$ 7
	-	500	22 $\pm$ 2 e	16 $\pm$ 2 e	102 $\pm$ 12 e	14 $\pm$ 2 e	32 $\pm$ 3 e
陽性対照 (ENNG)	-	5	1276 $\pm$ 91	203 $\pm$ 18	585 $\pm$ 50	-	-
	-	10	2163 $\pm$ 25	630 $\pm$ 21	1173 $\pm$ 102	-	-
陽性対照 (9AmAc)	-	50	-	-	-	1004 $\pm$ 15	-
	-	100	-	-	-	2032 $\pm$ 52	-
陽性対照 (2NF)	-	0.5	-	-	-	-	140 $\pm$ 20
	-	5	-	-	-	-	893 $\pm$ 43
対 照 (DMSO)	+		23 $\pm$ 3	16 $\pm$ 1	91 $\pm$ 2	7 $\pm$ 3	42 $\pm$ 10
検 体	+	31	25 $\pm$ 2	13 $\pm$ 2	110 $\pm$ 4	10 $\pm$ 2	55 $\pm$ 3
	+	62.5	21 $\pm$ 3	16 $\pm$ 1	100 $\pm$ 5	9 $\pm$ 3	45 $\pm$ 8
	+	125	26 $\pm$ 3	12 $\pm$ 4	110 $\pm$ 7	12 $\pm$ 3	51 $\pm$ 12
	+	250	29 $\pm$ 7	10 $\pm$ 2	101 $\pm$ 12	10 $\pm$ 2	46 $\pm$ 4
	+	500	32 $\pm$ 4 e	21 $\pm$ 3 e	124 $\pm$ 9 e	18 $\pm$ 3 e	69 $\pm$ 14 e
陽性対照 (2AA)	+	1.25	-	66 $\pm$ 10	561 $\pm$ 30	56 $\pm$ 5	762 $\pm$ 33
	+	2.5	-	126 $\pm$ 10	1159 $\pm$ 110	124 $\pm$ 11	1425 $\pm$ 100
	+	5	90 $\pm$ 29	-	-	-	-
	+	10	414 $\pm$ 16	-	-	-	-

(注) e : 検体の沈澱が若干認められた。

表中の数値は、3 反復の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

検体は代謝活性化を含め、投与限界である  $500 \mu\text{g}/\text{plate}$  の濃度においても、復帰コロニーの増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた N-エチル-N'-ニトロソグアニジン (ENNG)、9-アミノグアニジン (9-AmAc) 及び 2-ニトロフルオレン (2NF) は S-9mix の非存在下で、2-アミノアントラセン (2AA) は S-9mix の存在下で、対照と比べ著明な復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、復帰変異誘発性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

2) 細菌を用いた DNA 修復試験

(資料No.18)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1989 年

検体純度:

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組み換え修復機構保持株(H-17)と欠損株(M-45)を用い、賀田らの方法に従って、代謝活性化系の存在下及び非存在下で DNA の損傷の誘発性を検定した。検体を溶解させるため、DMSOを用いた。

溶解限度である 100 mg/ml (2000 µg/disk に相当) を最高投与量とした。

試験結果:

薬 剤	濃 度 (µg/ ディスク)	S9 分画 (-)			S9 分画 (+)		
		阻止帯 (mm) *		差 (mm)	阻止帯 (mm) *		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
溶媒対照 (DMSO)		0	0	0	0	0	0
イソキサベン	50	0	0	0	0	0	0
	100	0	0	0	0	0	0
	200	0	0	0	0	0	0
	500	0	0	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0	0
	2000	0	0	0	0	0	0
Kanamycin	0.1	6	5	1			
	0.2	9	7	2			
Mitomycin C	0.005	15	0	15			
	0.01	19	1	18			
2-Aminoanthracene	5	0	0	0	11	0	11
	20	0	0	0	10	0	10

\* 生育阻止帯の直径からディスクの直径 (8mm) を引いた値  
空欄は試験せず

検体投与群では代謝活性化を含め、溶解限度である 2000 µg/disk においても両株に全く生育阻止帯を誘起しなかった。

一方、陰性対照として用いた Kanamycin では両株に同程度の生育阻止帯を示した。

また、陽性対照として用いた Mitomycin C は代謝活性化系の非存在下で、2-Aminoanthracene は代謝活性化系の存在下で、組み換え修復機構保持株(H-17)に比べ、修復機構欠損株 (M-45) に著明な阻止帯を誘起した。

以上の結果、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で、DNA 損傷誘発性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

3) チャイニーズ ハムスターの卵巣細胞を用いた in vitro 細胞遺伝学的試験

(資料No.19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度：

試験方法：チャイニーズ ハムスターの継代培養した卵巣細胞(CHO-WBL)を用いた。

試験前に濃度設定のために実施した細胞毒性ならびに細胞周期の遅延についての試験から、本試験の濃度は非活性化法で  $80.1 \mu\text{g/ml}$ 、活性化法で  $200 \mu\text{g/ml}$  までとした。

試験は2反復で行い、培養10時間及び20時間で細胞を固定し、各濃度で100個分裂中期像を観察した。染色体の異常をギャップ (gap)、切断 (break)、交換 (exchange)、細粉化 (pulverization)、倍数性 (polyploidy) 及び染色体核内倍加 (endoreduplication) に分類し計測し、細胞当りの異常数及び異常を有する細胞率を算出した。ただし、ギャップ、倍数性及び染色体核内倍加は細胞当りの異常数ならびに異常を有する細胞率の計算には入れなかった。

染色体異常の誘発性は、以下の要因を考慮して評価した。

- (1) 全体的な染色体異常の発現頻度
- (2) 特定の染色体異常を有する細胞率
- (3) 1種以上の染色体異常を有する細胞率
- (4) 染色体異常の発現頻度の薬量相関性
- (5) 種々の異常型の発現に関与する切断の推定数

試験結果：結果を次頁の表に示した。

検体投与群は細胞毒性試験から設定した最高濃度を含め、染色体異常の発現頻度及び異常を有する細胞率において、濃度と相関した増加または対照と比較して有意な増加は認められなかった。

一方、陽性対照として用いた MMC では、細胞当りの染色体異常数が顕著な増加を示し、異常を有する細胞率が対照と比して有意に増加した。

以上の結果から、本検体における CHO 細胞を用いた in vitro 細胞遺伝学的試験での変異原性は陰性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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

培養時間	代謝活性化の有無	薬物	濃度 ( $\mu$ B/ml)	検査 細胞 数	染色体異常の型及び数													細胞 当り 異常数	異常を 有する 細胞率	2種以上 の異常を 有する 細胞率			
					NOT COMPUTED			SIMPLE			COMPLEX						OTHER						
					TG	SG	UC	TB	SB	DM	ID	TR	QR	CR	D	R	CI				MISC	PU	GT
10 時間	非 活 性 化	溶媒 対照	—	200	4	1		4										0.02		0.0			
		MMC	1.0	25	2			2	2	1	2	1							0.32	32.0 <sup>b</sup>	0.0		
		検 体	5.01 <sup>a</sup>																				
			10.0	200	7			2					1							0.02	1.5	0.0	
			20.0	200	8								1							0.01	0.5	0.0	
			40.1	200	13								1							0.01	0.5	0.0	
	80.1	200	8			1												0.01	0.5	0.0			
	活 性 化	溶媒 対照	—	200	8	2		1					1	1					0.02	1.5	0.0		
		MMC	50.0	25	4	1		2	3	1		1			1				0.32	28.0 <sup>b</sup>	4.0		
		検 体	12.5 <sup>a</sup>																				
			25.0	200	6	4		1	2				2							0.03	2.5	0.0	
			50.1	200	5	1		1	1											0.01	1.0	0.0	
100			200	5	4		2	2						1					0.03	2.5	0.0		
200	200	15	4		2	7					1						0.05	3.0	0.5				
20 時間	非 活 性 化	溶媒 対照	—	200	10	2		1											0.01		0.0		
		MMC	0.08	25	2	4		1	3			7	1						0.48	36.0 <sup>b</sup>	8.0 <sup>b</sup>		
		検 体	5.01 <sup>a</sup>																				
			10.0	200	5	2		1					1							0.01	1.0	0.0	
			20.0	200	10	1		1					1							0.01	1.0	0.0	
			40.1	200	9	2		2	1				1							0.02	2.0	0.0	
	80.1	200	13	3		1					1							0.01	1.0	0.0			
	活 性 化	溶媒 対照	—	200	11	2		1	1			1	1			1				0.03	2.5	0.0	
		MMC	17.5	25		2		2				2	3	4	1					0.48	36.0 <sup>b</sup>	12.0 <sup>b</sup>	
		検 体	12.5 <sup>a</sup>																				
			25.0	200	8	1		1	1			1									0.02	1.5	0.0
			50.0	200	9	3															0.00	0.0	0.0
100			200	16			3	1				1			2	1				0.04	3.5	0.5	
200	200	22	1	1	1	1				1								0.02	1.5	0.0			

(注) a: 検定せず b: 溶媒対照群と比較してP<0.01で有意差であり (Fischerの直接確率検定法)

計算に用いなかった異常

TG: 染色分体ギャップ、SG: 染色体ギャップ、UC: 非ラセン状染色体

単一型異常

TB: 染色分体切断、SB: 染色体切断、DM: 二十断片フラグメント

複合型異常

ID: 間質欠失、TR: 3放射状交換、QR: 4放射状交換、CR: 複合交換、

D: 2動原体染色体交換、R: 環状染色体、CI: 染色体内部交換

その他

PU: 細粉化、GT: 10以上の異常



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

4) ラットの肝細胞を用いた不定期 DNA 合成誘導試験

(資料No.20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度：

試験方法：ラットの初代培養肝細胞を用いた。

<sup>3</sup>H-チミジンの取り込みによるオートラジオグラフィにより標本を作製し、各濃度で 20 個の形態学的に正常な細胞核上の銀粒子数を測定して、DNA の部分修復による不定期 DNA 合成を検定した。

検体を溶解させるため、DMSO を用いた。

少なくとも連続する 2 濃度以上で、対照の 3σ 以上の銀粒子数が認められた場合、不定期 DNA 合成が陽性であるとした。

試験結果：

薬物濃度 (n mol/ml)	DMSO c (%)	核上の銀粒子数 (平均±標準偏差) a				DMSO b (%)
		対 照	検 体	MNNG	2 A A F	
1000	1	-1.28±1.78	-1.53±1.44	Toxic d	— g	
500	0.5	-0.71±1.45	-1.80±2.28	Toxic d	— g	
100	0.1	-1.11±1.04	-0.92±1.66	72.55±15.75f	Toxic/Pos e	1.0
50	0.05	-0.77±1.57	-1.11±1.79	35.84± 8.49f	Positive h	0.5
10	0.01	-0.35±1.35	-0.76±1.16	17.05± 7.21f	95.45±16.79f	0.1
5	0.005	-1.24±0.79	-1.04±1.21	-0.09±2.20	76.77±18.37f	0.05
1	0.001	-0.85±1.11	-1.43±1.12	-1.02±2.03	67.23±17.46f	0.01
0.5	0.0005	-1.12±0.98	-0.85±1.50	-0.52±1.42	33.90± 9.18f	0.005
0.1	— g	— g	— g	— g	17.17± 5.59f	0.001
0.05	— g	— g	— g	— g	2.69± 2.75	0.0005

(注) a: バックグラウンド補正值

b: 2 A A F 中の DMSO 濃度

c: 対照、検体及び MNNG 中の DMSO 濃度

d: 細胞毒性あり、銀粒子数の測定を行わなかった

e: 細胞毒性あり、生存細胞は不定期 DNA 合成陽性

f: 不定期 DNA 合成陽性と判定

g: 検査せず

h: 不定期 DNA 合成陽性、銀粒子は測定可能範囲以上

検体投与群は最高濃度の 100 n mol/ml を含め、細胞毒性及び濃度と相関した核上銀粒子数の増加が認められなかった。

一方、陽性対照として用いた MNNG 及び 2 A A F 投与群では濃度と相関した核上銀粒子数の増加がみられた。

以上の結果から、本検体におけるラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成誘導試験での DNA 損傷は陰性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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

5) マウスのリンホーマ細胞を用いた前進突然変異性試験

(資料No.21)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度：

試験方法：マウスリンホーマ細胞 L5178Y(TK<sup>+/+</sup>)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S-9)の存在下及び非存在下で、突然変異原性を検定した。

検体を溶解させるため、DMSOを用いた。

試験前に濃度設定のために実施した細胞毒性試験から、本試験の濃度は非活性化法で 250  $\mu$ g/ml、活性化法で 12  $\mu$ g/ml までとした。

細胞の生存率が 10%以上の培養細胞について、トリフルオロチミジン存在下でも生育するチミジンキナーゼ欠損株 (TK<sup>+/+</sup>) の発現頻度が対照と比較して、2倍以上で濃度と相関がある場合、突然変異原性が陽性とした。

試験結果：結果を次頁の表に示した。

検体は代謝活性化を含め、細胞毒性を示したレベルの濃度においても突然変異発現頻度及び指数に、濃度と相関した増加または対照と比べて有意な差は認められなかった。

一方、陽性対照として用いたメタンスルホン酸エチル (EMS) 及び 3-メチルコラントレン (3MC) では、それぞれ代謝活性化及び非活性化系において顕著な突然変異発生頻度及び指数の増加が認められた。

以上の結果から、本検体におけるマウスのリンホーマ細胞を用いた前進突然変異原性は陰性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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

代謝活性化系の有無	薬物	濃度 ( $\mu\text{g/ml}$ )	生存細胞率 <sup>a</sup> (%)	突然変異発現		
				頻度 <sup>b</sup>	指数 <sup>c</sup>	
-	DMSO	(1%)	100	2.6	(2.40) d	(1.0)
	DMSO	(1%)	100	2.2		
	EMS	620	18	85.6		35.7
	イソキサベン	250	31	2.2		0.9
	イソキサベン	200	41	1.8		0.8
	イソキサベン	150	50	2.1		0.9
	イソキサベン	100	46	2.9		1.2
	イソキサベン	75	45	2.2		0.9
	イソキサベン	50	58	3.1		1.3
	イソキサベン	10	101	2.0		0.8
	イソキサベン	1	130	1.6		0.7
	+	DMSO	(1%)	100	2.3	(2.35) d
DMSO		(1%)	100	2.4		
3MC		5	12	27.4		11.7
イソキサベン		12	3	2.7		1.1
イソキサベン		10	6	3.9		1.7
イソキサベン		8	25	2.0		0.9
イソキサベン		6	47	2.7		1.1
イソキサベン		4	93	2.3		1.0
イソキサベン		2	94	3.1		1.3
イソキサベン		1	104	3.2		0.9
イソキサベン		0.5	90	2.9		1.2

(注) a: 生存細胞率=培養液中の増殖率

$$\times \frac{\text{処理群の非選抜培地における平均コロニー数}}{\text{対照の非選抜培地における平均コロニー数}} \times 100$$

$$\text{b: 突然変異発現頻度} = \frac{\text{TK}^{-/-}\text{変異細胞数}}{\text{コロニー形成細胞} 1 \times 10^3 \text{個}}$$

$$\text{c: 突然変異発現指数} = \frac{\text{処理群の突然変異発現頻度}}{\text{対照の突然変異発現頻度}}$$

d: 溶媒対照群の平均値

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はダウ・ケミカル日本株式会社にある。

6) チャイニーズ ハムスターの骨髓細胞を用いた in vivo 姉妹染色分体交換誘導試験

(資料No.22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体純度：

試験方法：5-ブロモデオキシウリジン(BudR)を  $59.4 \pm 2.9$  mg 含むタブレットを体重範囲 28～32g のチャイニーズ ハムスター雄(検体投与群 3 匹、対照群 2 匹、陽性対照群 1 匹)の腹部皮下に移植し、5 時間後に検体を経口投与した。検体投与 19 時間後に Velban 1mg/kg を皮内投与し、2 時間後に動物を屠殺して、分裂中期の骨髓細胞標本を作製した。2 倍体の染色体を含み、典型的な第 2 回細胞周期の姉妹染色分体像を示す分裂中期細胞 25 個を各動物より選び、姉妹染色分体交換を検査した。

姉妹染色分体交換頻度に濃度と相関した増加がみられ、対照と比較して少なくとも 2 濃度で統計学的有意差が認められた場合を陽性とした。

試験結果：

薬 物	投与量 (mg/kg)	検査した 分裂中期細胞数	姉妹染色分体交換数/ 分裂中期細胞数
対 照	10 ml/kg	50	$3.5 \pm 1.6$
陽性対照 a	50	25	$25.7 \pm 12.4$ b
検 体	12.5	75	$3.8 \pm 1.5$
	25	75	$3.7 \pm 1.8$
	50	75	$3.5 \pm 1.7$
	100	75	$3.7 \pm 1.8$

(注) a: シクロfosファミド

b: Dunnett の t-検定 ( $P \leq 0.05$ ) で有意差あり。

検体は最高投与量の 100mg/kg においても、姉妹染色分体交換数の増加が認められなかった。

一方、陽性対照として用いたシクロfosファミドでは対照と比べ統計学的に有意な姉妹染色分体交換の増加が認められた。

以上の結果から、本検体はチャイニーズ ハムスターの骨髓細胞を用いた in vivo 姉妹染色分体交換誘導性は陰性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ダウ・ケミカル日本株式会社にある。

7) チャイニーズ ハムスターの骨髓細胞を用いた in vivo 姉妹染色分体交換誘導試験

(資料No.22-1)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体純度：

試験方法：5-プロモデオキシウリジン(BudR)を50 mg含むタブレットを体重範囲約30gのチャイニーズ ハムスター雄(検体投与群各10~12匹、陰性対照群11匹、陽性対照群9匹)の腹部皮下に移植し、4時間後に検体をピーナツ油に混合し、800、2000及び5000 mg/kgの用量で単回経口投与した。陰性対照群には溶媒を25 mL/kgの割合で単回経口投与し、陽性対照群にはメタルスルホン酸メチル(MMS)を32.5mg/kg体重の割合で単回経口投与した。検体投与15時間後にコルヒチン3.5mg/kgを腹腔内投与し、3時間後に動物を屠殺し、大腿骨から分裂中期の骨髓細胞標本を作成した。各動物について50個の2倍体の染色体を含む中期分裂細胞を観察し、姉妹染色分体交換を検査した。姉妹染色分体交換頻度に濃度と相関した増加がみられ、対照と比較して少なくとも2濃度で統計学的有意差が認められた場合を陽性とした。

試験結果：

薬物	投与量 (mg/kg)	十分な細胞分裂が 見みられた動物数	平均姉妹染色分体交換数 /分裂中期細胞数
陰性対照	—	7	6.1±0.3
陽性対照(MMS)	32.5	7	18.0±2.1 *
検体	800	9	6.0±0.3
	2000	9	6.2±0.4
	5000	9	5.7±0.4

(注) \*: Mann and Whitney の u 検定(P<0.01)で有意差あり。

いずれの検体投与群においても、姉妹染色分体交換数の増加が認められなかった。一方、陽性対照として用いたMMSでは対照と比べ統計学的に有意な姉妹染色分体交換の増加が認められた。

以上の結果から、本検体はチャイニーズ ハムスターの骨髓細胞を用いた in vivo 姉妹染色分体交換誘導性は陰性であると判断される。