

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) イヌを用いた 90 日間経口投与による亜急性毒性試験

(資料 A-18)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、約 16～18 週齢、

投与開始時体重範囲：雄 8.3～10.5 kg、雌 7.6～9.4 kg

試験期間：13 週間 (1989 年 1 月 10 日～1989 年 4 月 18 日)

投与方法：検体を投与量 0, 15, 50 及び 150 mg/kg になるようにゼラチンカプセルに充填して、毎日 1 回、13 週間経口投与した。なお、対照群動物には、検体を含まないカプセルを同様に投与した。

[用量設定根拠]

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間中に死亡した動物はなかった。150 mg/kg/day 投与群では、雌雄各 1 例で投与期間の一時期の投与中あるいは投与直後に嘔吐が観察され、さらに、雄 1 例で発声、異常体位及び自発運動の抑制、雌で抑制状態、流涎及び外見の痩せた状態が観察された。15 mg/kg/day 投与群では、雌 1 例で投与期間の一時期の投与中及び投与直後に嘔吐が観察された。その他、検体投与によると考えられる症状は認められなかった。

体重変化；毎週 1 回全動物の体重を測定した。

150 mg/kg/day 投与群の雌で体重増加量の顕著な低下がみられた。50 及び 15 mg/kg/day 投与群では雌雄とも、検体の体重変化への影響は認められなかった。

摂餌量；投与期間中は毎日 400g の飼料を与え、摂餌後の残量から摂餌量を求めた。

150mg/kg/day 投与群の雌で投与期間を通して摂餌量が減少した。

飲水量；試験期間を通して、飲水量を観察した。

検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

詳細な臨床観察；各動物に対して、投与開始前、投与 3, 7 週及び投与終了時に詳細な検査を行った。投与 3 週の検査で、150 mg/kg/day 投与群の雄 1 例に自発運動の抑制及び頸部の硬直、並びに緊張が観察され、7 週及び 12 週後には側頭筋の部分的萎縮が観察された。この症状は、'ビーグル犬疼痛症候群 (Beagle Pain Syndrome)' として報告されている関節炎に起因する特発性筋障害と考えられた。150 mg/kg/day 投与群の雌 1 例では嘔吐が観察され、同群の雌 2 例では外見の痩せた状態が観察された。150 及び 50 mg/kg/day の雌では脱毛が観察され、その発生率と範囲は投与期間の進行に伴い増加する傾向を示した。

眼科学的検査；投与開始前及び投与終了時に全動物の両眼の検眼鏡による検査を行った。

いずれの投与群にも、検体投与による変化は認められなかった。

血液学的検査；投与前、投与後 6 週及び投与終了時に全例の頸静脈から採血し、抗凝固剤 EDTA を加えた血液を用いて以下の検査を行った。なお、採血時には 1 晩絶食させた。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、白血球数、白血球百分率及び血小板数

また、同時に採血し、クエン酸塩を加えた血液を用いてプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目の対照群に対する割合を次表に示す。

項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		投与群 (mg/kg/day)			投与群 (mg/kg/day)		
		15	50	150	15	50	150
ヘモグロビン濃度	投与前				▽ 90		
赤血球数	投与前				▽ 90		
	12						▽ 89
MCHC	投与前			▽ 97			
	12		▽ 97	▽ 97			
MCV	投与前			△ 106	▲ 110	△ 106	△ 106
	6						△ 103
	12				△ 105	△ 105	△ 106
MCH	6				△ 104		△ 104
白血球数	6			△ 130			△ 127
	12			▲ 138		△ 133	▲ 148
好中球数	12			△ 142			
リンパ球数	12						▲ 148
プロトロンビン時間	投与前					▽ 95	
	6					▽ 96	

▽△ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Student の t-検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

150 mg/kg/day 投与群雌雄において白血球数の増加を認めたが、僅かな増加であり毒性学的意義はないと考えられた。その他の統計学的有意差の認められた項目についても、その変化が正常範囲内であること、あるいは投与開始前の傾向を反映した変化であることから検体投与との関連はないと考えられた。

血液生化学検査；上記の血液学的検査時に採血し、ヘパリンリチウムを加えて抗凝固処理した血液を用いて以下の検査を行った。

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)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)、及びクレアチンホスホキナーゼ (CPK)、尿酸、クレアチニン、グルコース、直接ビリルビン、総コレステロール、総トリグリセリド、及び総蛋白の濃度、電気泳動蛋白分画 (アルブミン、グロブリン ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β 及び γ))、アルブミン/グロブリン比 (A/G比)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム及び無機リン

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及びその対照群に対する割合 (%) を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

項目	週	雄			雌		
		投与群 (mg/kg/day)			投与群 (mg/kg/day)		
		15	50	150	15	50	150
ALP	12						△151
ALT	6			▲308			▲763
	12			▲359		△303	▲453
GGT	6	▽ 50					
	12					△200	
OCT	6	▲172				△147	
	12		▲171				
尿素	6			▽ 69			
	12			▼ 71			
クレアチニン	6			▼ 88			
	12			▼ 80			
グルコース	投与前				▽ 92	▽ 91	▽ 91
	6				▽ 93		
総蛋白	6						△106
	12				△108		
アルブミン	投与前						▲111
	12						△107
α1 グロブリン	6					▽ 50	
	12	▽ 67		▽ 67	△150		
α2 グロブリン	6						△150
β グロブリン	6						△107
	12			△117	△108		
A/G比	投与前						△118
ナトリウム	6					▽ 99	
カリウム	6	△107					
塩素	1 2			▽ 97		▽ 98	
カルシウム	投与前		▽ 93	▽ 93	△104		
	12	▽ 93					

▽△ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Student の t-検定)

50 及び 150 mg/kg/day 投与群において、投与後 6 週及び投与終了時に雌雄とも ALT 活性の上昇が認められ、上昇率は雄に比較し雌で大きかった。15 mg/kg/day 投与群では、雌 2 例に投与期間の進行に伴って ALT 活性の上昇が認められ、雄 2 例でも投与開始 12 週後に ALT 活性の上昇が認められた。

150 mg/kg/day 投与群の雄 1 例及び雌 2 例において、投与後 6 週及び投与終了時に ALP 活性の上昇が認められた。以上の変化は検体投与に起因した変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

「ビーグル犬疼痛症候群」を示す変化が観察された 150 mg/kg/day 投与群の雄一例では、投与後 6 週及び投与終了時には、ALP 活性の上昇、尿素濃度の低下、投与開始 6 週後に A/G 比の低下、投与終了時には CPK 活性の上昇が認められた。

その他の統計学的な有意差の認められた項目については、軽度な変化であり、かつ正常範囲内であったことから、投与に関連する毒性学的意義はないものと考えられた。

尿検査；投与前及び投与後 11 週に全動物から一晚尿を採取し、以下の検査を行った。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリリン、亜硝酸塩、潜血及び尿沈渣

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及びその対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		投与群 (mg/kg/day)			投与群 (mg/kg/day)		
		15	50	150	15	50	150
尿量	11						▽ 44
比重	開始前		▽100	▽100			
	11		△101	▲102			▲102

▽△ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Student の t-検定)

150 mg/kg/day 投与群の雌において、投与 11 週に尿量の低下を伴った比重の増加が認められ、50 mg/kg/day 投与群雄で比重のみ増加が認められた。その他の項目には変化は認められなかった。

臓器重量；投与終了後、動物を麻酔下で放血致死させ、臓器・組織の肉眼的観察を行った後、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺 (気管支を含む)、下垂体、脾臓、精巣または卵巣、甲状腺 (上皮小体を含む) 及び子宮 (子宮頸を含む) または前立腺 (尿道を含む)

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた臓器及びその対照群に対する割合 (%) を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

臓器		雄			雌		
		投与群 (mg/kg/day)			投与群 (mg/kg/day)		
		15	50	150	15	50	150
副腎	実重量			▲134			
	対体重比			▲129			△141
心臓	実重量						▼85
腎臓	対体重比						△124
肝臓	実重量			△127			
	対体重比			△124			△132
肺	対体重比						△118
子宮	実重量	—	—	—			▽43
	対体重比	—	—	—			▽53

▽△ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Student の t-検定)

150 mg/kg/day 投与群において肝臓の重量及び対体重比の増加が認められ、50 mg/kg/day 投与群でも僅かな増加が認められた。15 mg/kg/day 投与群の雌1例では、肝臓の対体重比の僅かな増加が認められた。150 mg/kg/day 投与群では、副腎の対体重比の僅かな増加も認められた。以上の変化は、検体投与に起因する変化と考えられた。その他の臓器で認められた変化は病理学的な変化も認められないことから、毒性学的意義に乏しい変化であると考えられた。

肉眼的病理学的検査；投与終了後、全動物を対象に検査を行った。

150 mg/kg/day 投与群の雌2例に瘦衰が認められた。その他、検体投与と関連した肉眼的変化はいずれの投与群にも認められなかった。

病理組織学的検査；投与終了剖検時に全動物から以下の臓器・組織を摘出し、4%緩衝ホルマリン液で固定（眼球及び視神経は Davidson 液で固定）後、パラフィン切片を作成し、HE染色した後、鏡検した。骨髄塗抹標本を各動物から採取し、メタノールで固定後 May-Grunwald-Geimsa 液で染色した。なお、150 mg/kg/day 投与群の雌1例及び50 mg/kg/day 投与群の雌2例の肝臓切片の一部は、検体投与の影響を詳細に検討するため、Schmorl 染色、Fouchet 染色及び Perl 染色を行い、鏡検した。

副腎、大動脈、気管支、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球及び視神経、大腿骨、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、リンパ節（咽頭後部、腸間膜及び気管支周囲）、乳腺、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺（尿道を含む）、直腸、唾液腺（下顎下）、坐骨神経、骨格筋（大腿部）、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨及び骨髄、胃（胃底部及び幽門部）、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、舌、膀胱、子宮（子宮頸を含む）及び腔

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

全ての投与群において、肝細胞及びクッパー細胞に色素が認められ、その発生率及び程度は投与量と相関した。150 mg/kg/day 投与群の雌1例の肝臓切片を Schmorl、Perl あるいは Fouchet 試薬で染色した結果、観察された色素はリポフスチンであることが明かとなった。その他の変化はいずれも、供試した週齢の動物によく認められる自然発生的なものであり、毒性学的に重要な変化ではないと考えられた。

以上の結果から、本検体の投与による影響として、150 mg/kg/day 投与群の雌では瘦衰、体重増加量及び摂餌量の低下が認められた。50 及び 150 mg/kg/day 投与群の雌で観察された脱毛は食欲低下及び体重減少に起因する非特異的な健康障害と考えられた。

[申請者註：報告書の文章では上記のように記載されているが、50 mg/kg/day 群では、食欲低下や体重減少は見られていない。したがって、50 mg/kg/day 群で見られた脱毛の原因は不明である]

150 mg/kg/day 投与群の雄1例で観察された'ビーグル犬疼痛症候群'を示す変化は検体投与との関連はないと考えられた。この動物で観察されたCPK活性の増加は臨床所見の筋萎縮と関連する可能性が高いが、CPK活性の増加は投与群の他の動物にも認められたことから、その毒性学的意義は不明である。

血漿中ALT活性の上昇、肝重量の増加、及び肝細胞及びクッパー細胞中でのリポフスチンの発生率及び程度の用量相関性の増加は、本検体の肝臓への影響を示す所見であり、全投与群で肝臓への影響が認められた。

150 mg/kg/day 投与群で観察された尿量の低下及び尿比重の増加は、腎機能の変化を示す他の所見がないため、その毒性学的意義は不明である。また、同群で観察された副腎重量の僅かな増加は、病理組織学的検査で異常を認めず検体投与による非特異的反応と考えられた。

以上の結果から、本試験では低投与量である 15 mg/kg/day 投与群においても投与による影響がみられ、無毒性量は求められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

臓器/ 組織	性別	雄				雌			
	投与量 (mg/kg)	0	15	50	150	0	15	50	150
	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
副 腎	皮質空胞(脂肪)	3	3	3	3	2	3	1	4
	紡錘細胞肥大	2	2	3	2	1	1	2	2
腎 臓	乳頭部鈣物化	3	4	3	4	2	4	4	3
	皮質部鈣物化	0	0	1	1	0	1	1	1
肝 臓	慢性炎症/巣状線維化	0	1	0	0	1	0	0	0
	色素沈着 (クッパー細胞)	0	2	4	4	0	2	4	4

註：発生頻度に関する統計処理は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4) イヌを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 A-19)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1990 年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、約 16~20 週齢

投与開始時体重範囲：雄 9.0~11.0 kg、雌 9.2~10.2 kg

試験期間：13 週間（1989 年 10 月 11 日~1990 年 1 月 15 日）

投与方法：検体を 7.5 及び 15 mg/kg 相当量となるようにゼラチンカプセルに充填して、毎日 1 回、13 週間経口投与した。対照群には検体を充填していないゼラチンカプセルを投与した。

[投与量設定根拠]

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間中に死亡した動物はなかった。投与後 1 週に 15 mg/kg/day 群の雄 1 例で投与直後に流涎が認められたが、投与自体に起因する所見と考えられた。雌雄全投与群について、検体投与に起因すると考えられる症状は認められなかった。

体重変化；毎週 1 回全動物の体重を測定した。

雌雄全投与群について、検体投与による体重変化への影響は認められなかった。

摂餌量；投与期間中は毎日 400 g の飼料を与え、摂餌後の残量から摂餌量を求めた。

雌雄全投与群について、検体の摂餌量への影響は認められなかった。

飲水量；試験期間を通して、飲水量を観察した。

雌雄全投与群について、検体の飲水量への影響は認められなかった。

獣医学的検査；各動物に対して、投与開始前、投与 4 週、8 週及び 14 週時に詳細な検査を行った。

雌雄全投与群の動物について、検体投与に関連する所見は認められなかった。

眼科学的検査；投与前及び投与終了時に全動物の両眼の検眼鏡による検査を行った。

雌雄全投与群の動物について、検体投与による変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

血液学的検査；投与前、投与開始 6 週及び 12 週後に全例の頸静脈から採血し、抗凝固剤 EDTA を加えた血液を用いて以下の検査を行った。なお、採血時には前夜から絶食させた。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、白血球数、白血球百分率及び血小板数

また、同時に採血し、クエン酸塩を加えた血液を用いてプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及びその対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

項目	週	雄		雌	
		投与群 (mg/kg/day)			
		7.5	15	7.5	15
ヘマトクリット値	6			▼ 87	
	12			▼ 85	
赤血球数	6			▼ 86	
	12			▼ 87	
MCHC	12	▼ 94	▼ 94		▲ 103
MCV	6	▲ 103			
	12	▲ 106			
白血球数	6	▲ 124			
好中球数	6	▲ 143			
プロトロンビン時間	投与前			▼ 96	

▼▲ : $p < 0.05$ (Student の t 検定)

ヘマトクリット値、赤血球数、MCHC、MCV、白血球数、好中球数及びプロトロンビン時間で統計学的有意差が認められたが、いずれの変化も正常範囲内であることから検体投与との関連はないと考えられた。

血液生化学検査；上記の血液学的検査時に採血し、ヘパリンリチウムを加えて抗凝固処理した血液を用いて以下の検査を行った。

アルカリフォスファターゼ、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)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)、及びクレアチンホスホキナーゼ (CPK) の活性、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総コレステロール、総トリグリセリド、及び総蛋白の濃度、電気泳動蛋白分画 (アルブミン、グロブリン ($\alpha 1$, $\alpha 2$, β 及び γ))、アルブミン/

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

グロブリン比 (A/G比)、電解質 (ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム及び無機リン) の濃度

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及びその対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

項 目	週	雄		雌	
		投与群 (mg/kg/day)			
		7.5	15	7.5	15
AST	投与前	▼ 73			
	6				▼ 75
GGT	6				▲ 400
OCT	投与前				▼ 81
	6				△ 157
	12	▽ 47		▼ 57	▼ 68
総トリグリセリド*	12	△ 193	▲ 180		
クレアチニン	12				▽ 90
アルブミン	6	▲ 114			
A/G比	6	▲ 122			
カリウム	12			▲ 107	
無機リン	投与前				▽ 93
	6				▼ 87
	12				▼ 83

▼▲ : p<0.05, ▽△ : p<0.01 (Student の t 検定)

統計学的な有意差の認められた変化は全て僅かなものであり、投与量との相関性も認められないことから、毒性学的意義がないものと考えられた。

尿 検 査 ; 投与前及び投与終了時に全動物から一晚尿を採取し、以下の検査を行った。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、
ビリルビン、ウロビリノ、亜硝酸塩、潜血及び尿沈渣

雌雄全投与群について、検体投与による変化は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了後、動物を麻酔下で放血致死させ、肉眼的観察を行った後、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺 (気管支を含む)、下垂体、脾臓、精巣または卵巣、胸腺、甲状腺 (上皮小体を含む) 及び子宮 (子宮頸を含む) または前立腺 (尿道を含む)

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた臓器及びその対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

臓器		雄		雌	
		投与群 (mg/kg/day)			
		7.5	15	7.5	15
心臓	実重量			▲ 114	
前立腺	実重量	▽ 47	▽ 64	—	—
	対体重比	▽ 47	▽ 62	—	—
精巣	対体重比	▲ 113		—	—

▼▲ : $p < 0.05$, ▽△ : $p < 0.01$ (Fisher-Behrens 検定あるいは Dunnett 検定)

雄の全投与群において前立腺の重量及び対体重比の低下が認められた。前立腺重量の低下は投与群の動物の性成熟の一段階を反映するもので検体投与に起因するものではないと考えられた。その他の臓器で認められた変化は病理学的な変化も認められないことから、毒性学的意義に乏しい変化であると考えられた。

肉眼的病理学的検査；投与終了時、全動物を剖検した。

雌雄全投与群の動物について、検体投与に関連する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；剖検時に全動物から以下の臓器・組織を摘出し、4%緩衝ホルマリン液で固定（眼球及び視神経は Davidson 液で固定）後、パラフィン切片を作成し、HE染色した後、鏡検した。骨髄塗抹標本を各動物から採取し、メタノールで固定後 May-Grunwald-Geimsa 液で染色した。なお、15mg/kg/day 投与群の雌雄各1例の肝臓切片の一部は、検体投与の影響を詳細に検討するため Schmorl 染色を行い、鏡検した。また、全動物の肝臓から電子顕微鏡検査のための標本作製した。

副腎、大動脈、気管支、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球及び視神経、大腿骨、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、リンパ節（咽頭後部、腸間膜及び気管支周囲）、乳腺、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺（尿道を含む）、直腸、唾液腺（下顎下）、坐骨神経、骨格筋（大腿部）、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨及び骨髄、胃（胃底部及び幽門部）、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、舌、膀胱、子宮（子宮頸を含む）及び陰

15 mg/kg/day 投与群の雌雄各1例の肝細胞及びクッパー細胞に微量の褐色色素の存在が認められた。Schmorl 染色の結果、この褐色色素はリポフスチンであることが確認された。その他の変化はいずれも、供試した週齢の動物によく認められる自然発生的なものであり、毒性学的に重要な変化ではないと考えられた。

以上の結果から、本検体の13週間経口投与によるイヌ亜急性毒性試験における影響として、15 mg/kg/day 投与群においてリポフスチンと確認された色素が肝細胞及びクッパー細胞で認められた。従って、本試験における無毒性量は7.5 mg/kg/day と判断された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

臓器/ 組織	性別	雄			雌		
	投与量(mg/kg)	0	7.5	15	0	7.5	15
	検査動物数	4	4	4	4	4	4
腎 臓	乳頭部鈣物化	4	4	4	4	4	4
	空胞形成	0	0	1	3	1	4
	皮質部線維化	0	0	1	0	0	0
肝 臓	胆管増殖	0	0	0	0	0	2
	色素沈着(クッパー細胞/肝細胞)	0	0	1	0	0	1

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(7) 反復経皮投与毒性

1) ウサギを用いた28日間亜急性経皮投与試験

(資料 A-84)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1996年

検体の純度：

供試動物：ニュージーランド白色系ウサギ、1群雌雄各5匹、投与開始時雄2ヶ月齢、雌1.5ヶ月齢
投与開始時体重範囲：雌雄ともに2.3~2.5 kg

試験期間：28日間（投与：1996年2月20日~1996年3月20日）

投与方法：蒸留水で湿らせた検体を0, 100, 300, 1000 mg/kgの用量で1日1回6時間、剪毛したウサギの皮膚に貼付した。

〔用量設定根拠〕

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；試験期間を通して一般状態及び生死を1日2回観察した。

試験期間を通して、死亡はなかった。

1000 mg/kg 群の雄で、1例に眼脂（投与8, 14~15, 18~19, 及び28日後）、他1例に軟便及び糞便による汚れ（投与25~26日後）が認められた。それ以外は投与に関連すると考えられる一般状態の異常はなかった。

皮膚観察；試験期間を通して、皮膚の状態を、検体投与前に毎日観察した。

1000 mg/kg 群の雄で、1例に落屑（投与15~22日後）、他1例に紅斑（投与2~3日後）が見られた。それ以外には投与に関連すると考えられる皮膚反応は見られなかった。

体重変化；投与開始前日、投与開始1, 8, 15, 22, 28日後に測定した。

雌雄いずれの投与群も、全投与期間を通じて対照群と差はなく、検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量；試験期間中、毎日測定した。

摂餌量は、雌雄いずれの投与群も全投与期間を通じて対照群と差はなく、検体投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

血液学的検査；投与期間終了時にすべての動物について、抗凝固剤 EDTA-3K を用いて耳翼辺縁静脈から採取した血液について下記の項目を測定した。

ヘマトクリット値 (Ht)、ヘモグロビン量 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、網赤血球数、白血球数、白血球百分率、活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目、及び対照群の測定値を 100 とした際の値を次表に示す。

性 別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与群 (mg/kg/day)	100	300	1000	100	300	1000
網赤血球		▽63	▼44			△177
リンパ球		▲133				▽67

▽△ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Dunnett 検定)

投与開始 28 日後において、雄では 300 及び 1000 mg/kg 群で網赤血球の減少、300 mg/kg 群でリンパ球比率の増加が認められた。雌では 1000 mg/kg 群で網赤血球の増加とリンパ球の減少が認められた。これらは背景データの範囲内であり毒性学的な意味は低いと考えられた。

検査項目	群	測定値	背景データ		
			平均値	範囲	動物数
網赤血球 (%RBC)	雄 300	1.7	2.96	1.2~4.8	117
	雄 1000	1.2			
リンパ球 (×10 ³ CMM)	雄 300	4	—	—	—
白血球数 (×10 ³ CMM)	—	—	8.48	6.0~11.2	167
リンパ球 比率 (%)	—	—	61.4	48~74	103
網赤血球 (%RBC)	雌 1000	2.3	3.16	1.8~4.4	117
リンパ球 (×10 ³ CMM)	雌 1000	4	—	—	—
白血球数 (×10 ³ CMM)	—	—	8.60	6.2~10.8	164
リンパ球 比率 (%)	—	—	64.1	51~76	102

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

血液生化学検査；上記の血液学的検査時に採取した血液の血清を用いて以下の検査を行った。

グルコース、総コレステロール、トリグリセリド、尿酸窒素、総ビリルビン、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G比)、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ活性 (GOT；報告書ではAST)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ活性 (GPT；報告書ではALT)、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、アルカリフォスファターゼ活性 (ALP)、

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目、及び対照群の測定値を100とした際の値を次表に示す。

性 別	雌		
	100	300	1000
投与群 (ppm)	100	300	1000
トリグリセリド			▲183
総ビリルビン	△123		△137
アルブミン		▼93	▽91
グロブリン		△115	▲121
A/G比		▽81	↓75
グルコース			▽93
ナトリウム	▲101		△101
カリウム			▼92

▽△：p<0.05、▼▲：p<0.01、↑↓：p<0.001 (Dunnett 検定)

雌では、主に1000 mg/kg 群でさまざまな変化が見られたが、カリウムの低下を除き、概ね背景データの範囲内の変動であり毒性学的な意味は低いと考えられた。また、雄は統計学的有意差の見られた項目はなかった。

次頁の表に、上表中の測定項目の背景データを示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

検査項目	群 (雌) (mg/kg/day)	測定値	背景データ		
			平均値	範囲	動物数
トリグリセリド (mg/dL)	1000	42	50.9	25~83	166
総ビリルビン (mg/dL)	100	0.70	0.680	0.54~0.80	166
	1000	0.78			
アルブミン (g/dL)	300	3.75	3.645	3.30~4.02	166
	1000	3.68			
グロブリン (g/dL)	300	1.82	1.664	1.38~1.97	166
	1000	1.91			
A/G 比	300	2.07	2.244	1.72~2.76	166
	1000	1.93			
グルコース (mg/dL)	0	128	153.2	137~166	166
	1000	119			
ナトリウム (mmol/L)	100	140	140.5	137~144	166
	1000	140			
カリウム (mmol/L)	1000	3.78	4.852	4.07~5.60	166

剖検及び臓器重量；投与終了時及び回復試験終了時、生存動物を麻酔下で放血致死させ、臓器・組織の肉眼的観察を行った後、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣または卵巣、脳、甲状腺/上皮小体、心臓

検体投与に関連した肉眼的変化はいずれの投与群にも認められなかった。

臓器重量について、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及び対照群を 100 とした場合の値を次表に示す。

性 別	雄			雌		
	100	300	1000	100	300	1000
投与群 (ppm)						
肝臓	実重量					↑ 141
	対体重比			△ 124		↑ 137
	対脳重量比			△ 128		▲ 141

▽△ : p<0.05、▼▲ : p<0.01、↑↓ : p<0.001 (Dunnnett 検定)

雌の 1000 mg/kg での肝臓の実重量、雌雄 1000 mg/kg 群での肝臓の対体重比、対脳重量比の増加が認められた。この変化は検体投与に起因すると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査；生存動物剖検時に対照群及び高用量群を対象に、以下の臓器・組織について10%中性ホルマリン液で固定後、パラフィン切片を作成し、HE染色した後鏡検した。

副腎、脳、食道、胃（前胃、腺胃）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈、眼球、舌、大腿骨及び骨髄、骨髄塗末、胸骨、下顎腺、心臓、腎臓、肝臓、胆嚢、脾臓、肺（気管を含む）、気管、腸間膜リンパ節、下顎リンパ節、縦隔リンパ節、乳腺、卵巣または精巣、精巣上体・精嚢・前立腺または子宮・膣、下垂体、脾臓、末梢神経（坐骨神経）、筋肉（大腿筋）、皮膚、脊髄、胸腺、甲状腺／上皮小体、膀胱、肉眼的異常部位、投与部皮膚（背部）、非投与部皮膚（臀部）

検査したいずれの臓器・組織にも、検体投与と関連した病変は認められなかった。

以上の結果から、本検体の28日間の反復経皮投与による影響として、雌雄の1000 mg/kg群で肝臓重量の対体重比及び対脳重量比の上昇、雌の1000 mg/kg群で肝臓実重量の上昇とカリウムの低下、雄の1000 mg/kg群で軽度皮膚反応が見られた。

従って、本試験における無毒性量は、雌雄ともに300 mg/kg/dayと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(8) 反復吸入毒性

(資料 A-85)

メパニピリムは、12農産8147号農林水産省農産園芸局長通知（平成12年11月24日）第4.試験成績の提出の除外について別表2の「急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性等を有するおそれがないと認められる場合」に該当し、当該試験成績の提出を除外できるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

(資料 A-82)

反復経口投与神経毒性試験の提出除外理由

1. ラット亜急性経口投与毒性試験からの考察

ラットの亜急性経口投与毒性試験において、以下の通り特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

(1) 詳細な状態の観察

(2) 組織病理学的検査

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(3) その他の検査

2. その他の試験（90日より長期の試験からの考察）

慢性毒性試験等において、以下の通り致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

3. 既知神経毒性物質との化学構造の相関について

現在の科学的知見において、メパニピリムは既知神経毒性物質との化学構造の相関はない。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(10) 反復経口投与遅発性神経毒性

(資料 A-86)

メパニピリムは、「りん酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬」に該当することから、本試験成績は除外できるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(11) 慢性毒性及び発癌性

1) マウスを用いた 104 週間混餌投与による発癌性試験

(資料 A-20)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度：

試験動物：B6C3F1 系マウス、開始時 6 週齢、1 群雌雄各 70 匹、

投与開始時体重範囲：雄 16.9～22.0 g、雌 15.1～19.8 g

試験期間：104 週間（1990 年 3 月 8 日～1992 年 3 月 5 日）

投与方法：検体を 0、70、350、3500 及び 7000 ppm の濃度となるよう飼料に混入し、104 週にわたって自由摂取させた。検体飼料調製は 2 週間に 1 回行った。

[投与量設定根拠]

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を 1 日 2 回観察した。

各群の雌雄でみられた一般状態の変化は、マウスの長期飼育で一般的にみられるもので、投与量との相関性は認められなかった。

投与終了時の死亡率は、0、70、350、3500 及び 7000 ppm 群より順に、雄で 11.0、13.7、12.0、1.7 及び 13.4%、雌で 15.7、24.8、25.0、15.4 及び 15.2%であった。いずれも検体投与の影響はなかった。

体重変化；投与開始から 26 週間は毎週 1 回、それ以降は 2 週間に 1 回全生存動物の体重を測定した。

雄では 7000 ppm 群で投与 17 週以降、対照群に比較して低値がみられ、投与終了時の平均体重の減少率は、5.6%であった。また 3500 ppm 群では投与 20 から 36 週の間僅かに低値を示したが、その後は回復した。雌では投与 5 から 12 週の間僅かに高値を示したが、その後は対照群との差はみられなかった。

摂餌量及び飼料効率；投与期間中毎週 1 回測定した。

摂餌量は雄の 7000 ppm 群で、投与 5 から 40 週の間対照群に比較して増加した。また同群の飼料効率は、対照群に比較して低値を示した週が多く認められた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

検体摂取量；投与量及び体重から算出した各群の平均検体摂取量を次表に示す。

投与群 (ppm)	検体摂取量 (mg/kg/day)			
	70	350	3500	7000
雄	11.3	56.0	578	1221
雌	13.7	68.0	681	1387

血液学的検査；投与後 52 及び 78 週は各群雌雄各 9～10 匹、また、投与終了時には全ての生存動物について、約 16 時間絶食後に腹部大動脈から採血し、抗凝固剤 EDTA を加えた血液を用いて下記の項目について測定した。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球百分率、赤血球恒数 (MCV、MCH、MCHC)

対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及びその対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

項目	検査時期 (週)	雄				雌			
		投与群 (ppm)							
		70	350	3500	7000	70	350	3500	7000
ヘマトクリット値	78				▼ 92				
	104				▽ 94			△ 105	
ヘモグロビン	78				▼ 93				
	104				▽ 94			▲ 105	
赤血球数	78	▼ 92					△ 104		▲ 106
MCV	52			▼ 97	▼ 96				▽ 98
	78	▲ 104	△ 102		▽ 97				▼ 96
	104			▼ 98	▼ 95				▼ 98
MCH	52				▼ 96				
	78	▲ 103			▽ 97				▼ 96
	104			▽ 97	▼ 95				
MCHC	78					▽ 98			
血小板数	52				△ 107				
	78				△ 110		△ 111	▲ 116	▲ 123
	104			▲ 114	▲ 114			▲ 117	▲ 123
白血球数	78					▼ 64	▼ 55	▽ 64	▽ 64
	104	▽ 61	▼ 43	▼ 46	▼ 54	▲ 188	▲ 175	▲ 163	

▽△ : p<0.05、▼▲ : p<0.01 (Dunnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)

雄 7000 ppm 群で MCV 及び MCH の低値と血小板数の高値、雌 7000 ppm 群で MCV の低値がみられた。また、雄 7000 ppm 群でヘマトクリット値及びヘモグロビンの低値がみられ、軽度の貧血傾向が示唆された。その他の変化はいずれも僅かであり、一貫性のある変化もみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

肉眼的病理検査及び臓器重量；投与終了後、動物を麻酔下で放血致死させ、剖検後、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣または卵巣

剖検所見では、雌雄の 3500 及び 7000 ppm 群で肝臓の結節と斑点の発生数が増加した。

臓器重量につき、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及びその対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

臓器	投与群 (ppm)	雄				雌			
		70	350	3500	7000	70	350	3500	7000
(体 重)					▽ 94				
脳	体重比				▲105				
心臓	実重量				▼ 90				▼ 94
	体重比		▼ 94		▼ 93		▼ 92		▼ 94
肝臓	実重量			▲131	▲148			▲130	▲146
	体重比			▲132	▲153			▲127	▲145
腎臓	実重量				▼ 94				
副腎	実重量								▽ 89
精巣	体重比				▲109				
卵巣	実重量					▽ 78			

▽△：p<0.05、▼▲：p<0.01 (Dunnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)

雌雄とも 3500 及び 7000 ppm 群で肝臓の高値がみられた。また、雌雄 7000 ppm 群で心臓の低値が認められた。その他いくつか変化がみられたが、これらの大部分が体重増加抑制によるものと考えられ、検体投与による直接的影響とは考えられなかった。

病理組織学的検査；投与後 104 週の計画屠殺動物(死亡・切迫殺動物を含む)について実施し、以下の臓器・組織を摘出し、10%緩衝ホルマリン液で固定後、パラフィン切片を作成し、H E 染色した後鏡検した。

副腎、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈、脳、眼球、大腿骨(骨髓を含む)、胸骨、胆嚢、心臓、腎臓、肝臓、肺(気管を含む)、リンパ節、雌の乳腺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、末梢神経、筋肉、皮膚、脊髄、脾臓、精巣及び精巣上体、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、膀胱、膣及び子宮、肉眼的異常部位

また、対照群、350 ppm 群及び 7000 ppm 群の雌雄各 2 例の肝臓について電顕標本を作製し、透過型電子顕微鏡による観察を実施した。7000 ppm 群では肝細胞肥大の認められた個体について標本を作製した。

〔非腫瘍性病変〕

雌雄の 7000 ppm 群と雄の 3500 ppm 群で肝細胞肥大がみられ、また雌雄の 7000 ppm 群と雌の 3500 ppm 群で変異細胞巣がみられた。雄の 7000 ppm 群では、肝細胞肥大に伴って単細胞壊死が増加する傾向を示した。また、腎臓では雄に高率に自然発生する近位尿管管脂肪化が、3500 ppm 以上の群ではまったくみられなかった。その他、雄及び、または雌 3500 ppm 以上の群において、十二指腸の形質細胞、腎臓の蛋白円柱と骨化生、唾液腺のリンパ球浸潤、甲状腺の色素沈着と肉芽腫が増加したが、いずれも自然発生的に観察されるものであり、その病変程度も軽かった。従って、それらは検体投与の二次的影響としての、自然発生病変の軽度な増強と考えられた。

肝臓の電子顕微鏡検査では、肝細胞の増殖亢進や前腫瘍性的変化を示唆する所見は観察されなかった。

〔申請者註〕報告書には“swelling of hepatocyte”と記載されているが、本抄録上では“肝細胞肥大”と記す。

〔腫瘍性病変〕

雌雄の 3500 及び 7000 ppm 群で肝細胞腺腫と肝細胞癌の発生増加が観察された。各群における腫瘍を持つ動物数、腫瘍総数、悪性及び良性腫瘍数は次表の通りであった。いずれの発生頻度とも、雌雄の 3500 及び 7000 ppm 群で増加する傾向がみられたが、これらは肝細胞腺腫と肝細胞癌の同群における増加によるものと考えられた。

性 別		雄					雌				
投与群 (ppm)		0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	44	37	35	50	53	39	40	39	64	64
	悪性	23	25	18	32	34	15	13	20	25	44
	総数	67	62	53	82	87	54	53	59	89	108
担腫瘍動物数	良性	31	25	25	33	42	23	25	27	39	43
	悪性	20	23	16	28	28	14	11	19	22	36
	総数	39	38	34	44	49	28	31	37	42	48

以上の結果から、本検体の 104 週間混餌投与によるマウス発癌性試験における影響として、雄の 7000 ppm 群で体重増加抑制、MCV、MCH、ヘマトクリットとヘモグロビンの低値及び血小板数の高値、雌雄の 3500 ppm 以上の群で肝臓重量の増加がみられた。さらに本検体は肝臓腫瘍の発生頻度を増加させた。しかし、B6C3F1 系マウスは肝臓腫瘍の好発系であるが、肝臓腫瘍増加は 3500 及び 7000 ppm 群のみにみられ、肝臓腫瘍の早期発生はなく、肝以外の臓器では検体に起因する腫瘍発生はみられなかった。これらの群では肝細胞肥大など慢性の肝傷害性変化が観察されることから、検体の高投与量による肝細胞傷害と関連した腫瘍発生と考えられた。さらに本検体の各種の変異原性は認められないことより、検体は非遺伝性発癌物質であり、その腫瘍発生には閾値があると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

本試験において、350 ppm 以下では投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。従って、本試験における無毒性量は雌雄とも 350 ppm(雄：56 mg/kg/day、雌：68 mg/kg/day)と判断された。なお、本剤には、催腫瘍性があるものと考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

非腫瘍性病変所見

[死亡/切迫殺]

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
	所見\検査動物数	5	7	6	1	7	8	12	12	7	8
甲状腺	色素沈着	0	1	1	0	0	0	0	1	2	2
	硝子体	2	4	1	0	1	0	7*	8**	6**	1
肝臓	単細胞壊死	1	2	3	0	2	2	3	1	3	2
腎臓	糸球体硬化症	3	2	0	0	4	3	4	5	1	2
	好塩基化/尿細管上皮	3	4	1	0	5	4	6	4	1	3
	脂肪化/近位尿細管	5	7	6	0	0**	0	0	0	0	0
	蛋白円柱	4	4	6	1	4	7	8	7	5	8
	リンパ球浸潤	2	0	3	0	3	2	7	7	4	2

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定)

[最終屠殺]

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
	所見\検査動物数	45	43	44	49	43	42	38	38	43	42
甲状腺	色素沈着	2	2	1	4	7	4	1	4	16**	16**
	硝子体	7	13	10	3	3	35	30	33	38	28
	肉芽腫	1	1	0	0	0	1	3	4	2	9**
	濾胞細胞過形成	0	3	0	2	1	4	2	3	10	7
唾液腺	リンパ球浸潤	17	21	23	15	15	16	22	17	29**	36**
肝臓	脂肪化	0	1	0	0	0	4	6	6	0	2
	単細胞壊死	4	10	5	8	12*	1	5	3	3	4
	肝細胞肥大	0	0	0	33**	32**	0	0	0	0	5*
	肉芽腫	16	17	26*	17	18	30	32	29	31	14**
	変異細胞巢	4	5	2	11	15**	2	3	2	17**	21**
十二指腸	形質細胞増加	3	10*	9	14**	20**	5	5	5	17**	19**
腎臓	糸球体硬化症	2	6	0	1	3	6	7	5	9	1
	好塩基化/尿細管上皮	38	36	42	49**	34	15	17	17	17	11
	石灰沈着	24	18	26	19	1**	0	1	0	1	0
	色素沈着	1	2	1	10**	0	26	26	19	21	3**
	脂肪化/近位尿細管	43	42	43	0**	0**	0	0	0	0	0
	蛋白円柱	43	41	43	49	43	36	34	32	37	42*
	リンパ球浸潤	28	28	25	31	36*	34	25	21*	24*	40*
	骨化生	1	0	0	2	2	0	4*	3	*	7**

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

非腫瘍性病変所見

[全動物]

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
甲状腺	色素沈着	2	3	2	4	7	4	1	5	18**	18**
	硝子体	9	17	11	3	4	35	37	41	44	29
	肉芽腫	1	1	0	0	0	1	3	4	2	9**
	濾胞細胞過形成	0	3	0	2	1	4	2	3	10	7
唾液腺	リンパ球浸潤	17	21	23	15	15	16	22	17	29*	36**
肝臓	脂肪化	1	1	0	0	1	4	6	6	0	2
	単細胞壊死	6	12	7	9	12	2	8	4	6	4
	肝細胞肥大	0	0	0	33**	33**	1	0	0	0	5
	肉芽腫	17	20	27*	17	18	31	35	32	33	14**
	変異細胞巢	5	5	2	11	16**	2	3	2	18**	24**
十二指腸	形質細胞増加	3	10*	9	14**	20**	5	5	5	17**	19**
腎臓	糸球体硬化症	5	8	0	1	7	9	11	10	10	3
	好塩基化/尿細管上皮	41	40	43	49	39	19	23	21	18	14
	石灰沈着	24	18	26	19	1**	0	1	0	1	0
	色素沈着	1	2	1	10**	0	28	32	23	24	3**
	脂肪化/近位尿細管	48	49	49	0	0	0	0	0	0	0
	蛋白円柱	47	45	49	50	47	43	42	39	42	50
	リンパ球浸潤	30	28	28	31	39	36	32	28	28	42
	骨化生	1	0	0	2	2	0	4	3	5	7*

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変所見

(死亡/切迫殺: 1/2)

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群(ppm)	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
	所見\検査動物数	5	7	6	1	7	8	12	12	7	8
心臓	血管内皮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
骨髄	血管内皮腫	0	0	1	0	0	1	1	1	0	0
	血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	白血病#	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
脾臓	血管内皮腫	0	0	2	0	1	1	1	2	1	0
	血管肉腫#	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	悪性リンパ腫#	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節	悪性リンパ腫#	2	1	0	0	3	4(7)	1	2	2	2
肺	肺胞/細気管支上皮腫	0	2	2	0	0	1	0	0	0	0
腺外分泌部	腺癌#	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
空腸	腺癌#	0(4)	0(5)	0	0	1	0	0	0	0	0
回腸	悪性リンパ腫	0	0	0	0	0	0	1(11)	1	0	0
盲腸	平滑筋肉腫#	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫	3	1	0	0	1	1	1	1	4	2
	血管腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝細胞癌#	3	3	4	0	3	0	1	1	1	4*
	組織球肉腫#	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	悪性血管内皮腫#	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	悪性リンパ腫#	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
乳腺	腺癌#	/					0	0	1	1	0
卵巣	血管内皮腫						0	0	1	0	0
	悪性顆粒膜-莖膜細胞腫#						0	0	1	0	0
	卵黄嚢腫#						1	0	0	0	0
子宮	子宮内膜間質ポリープ						1	0	2	1	1
	平滑筋腫						0	1	0	0	0
	黄色線維腫						0	1	0	0	0
	顆粒細胞腫						0	0	0	0	1
	組織球肉腫#						0	1	0	1	1

#: 悪性 *: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定)

() : 検査動物数

表中の括弧内数値は、検査動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変所見

[死亡/切迫殺：2/2]

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群(ppm)	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
	所見\検査動物数	5	7	6	1	7	8	12	12	7	8
下垂体	腺腫	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	中間部腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	濾胞細胞腺腫	2	0	0	0	0	1	0	0	1	1
	C細胞癌#	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
副腎	腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
ハーダー氏腺	腺腫	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0
皮膚	扁平上皮癌#	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮下	血管内皮腫	-	-	-	-	0(1)	-	1(4)	1(4)	0(4)	0(4)
	血管腫	-	-	-	-	0(1)	-	0(4)	0(4)	0(4)	1(4)
	線維肉腫#	-	-	-	-	0(1)	-	0(4)	0(4)	1(4)	0(4)
	血管肉腫#	-	-	-	-	0(1)	-	1(4)	0(4)	0(4)	0(4)
骨	骨肉腫#	-	-	1(1)	-	-	-	1(1)	-	-	-

#：悪性 *：P < 0.05 **：P < 0.01 (Fisher 確率検定)

()：検査動物数

-：検査動物なし

表中の括弧内数値は、検査動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変所見

[最終屠殺：1/2]

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
		投与群(ppm)					投与群(ppm)				
	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000	
	所見\検査動物数	45	43	44	49	43	42	38	38	43	42
骨髄	血管内皮腫	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0
脾臓	血管内皮腫	1	5	2	1	3	1	3	0	1	1
	血管腫	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	悪性リンパ腫#	1	0	0	0	0	0	1	2	1	1
リンパ節	悪性リンパ腫#	2	1	0	2	2	1	0	4	1	2
肺	肺泡/細気管支上皮腺腫	8	11	5	7	1*	1	1	3	1	3
	肺泡/細気管支上皮癌#	4	2	1	1	2	1	0	1	1	1
胸膜	血管内皮腫						1(1)	-	0(1)	-	-
胃	腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫	2	1	1	3	0	3	0	0	2	1
	悪性カサノト腫瘍#	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
十二指腸	腺癌#	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
空腸	血管内皮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫#	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
回腸	悪性リンパ腫#	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫	17	10	15	30*	38**	7	5	9	28**	36**
	血管腫	0	9	1	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞癌#	9	15	10	23**	20**	3	1	2	13**	26**
	組織球肉腫#	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	悪性血管内皮腫#	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫#	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
腎臓	腺腫	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	血管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎細胞癌#	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫#	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
膀胱	血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	間細胞腫	1	0	0	0	0	/				
精巣上体	黄色線維腫	-	0(1)	1(2)	2(3)	1(3)					
精囊	組織球肉腫#	0	0	0	1	0					
陰茎	扁平上皮乳頭腫	-	-	-	1(1)	-					
包皮腺	黄色線維腫	0(10)	1(14)	0(11)	0(14)	0(3)					

: 悪性 * : P < 0.05 ** : P < 0.01 (Fisher 確率検定)

0 : 検査動物数 - : 検査動物なし 表中の括弧内数値は、検査動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変所見

[最終屠殺：2/2]

臓器/ 組織	性別	雄					雌									
		投与群(ppm)														
	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000						
	所見\検査動物数	45	43	44	49	43	42	38	38	43	42					
乳腺	腺癌#	/					2	1(37)	0	1	0					
卵巢	腺腫						1	0(37)	0	0	0					
	囊腺腫						0	0	2	1	0					
	顆粒膜-莢膜細胞腫						1	0	0	0	1					
子宮	子宮内膜間質ポリープ						6	4	3	8	4					
	平滑筋腫						0	0	1	0	1					
	間質性ポリープ						0	0	0	1	0					
	黄色線維腫						0	0	0	1	0					
	腺癌#						0	0	0	0	1					
	組織球肉腫#						0	1	0	1	1					
	平滑筋肉腫#						0	0	0	0	1					
腫	組織球肉腫#						0	1	0	0	0					
下垂体	腺腫						0	0	0	0	0	3	5	2	4	4
	中間部腺腫						0	0	0	0	0	0	1	1	0	1
甲状腺	C細胞腺腫	0	0	0	0	1	1	1(37)	2	3	1					
	濾胞細胞腺腫	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0					
副腎	腺腫	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0					
	褐色細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
ラ氏島	腺腫	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0					
脊髄	表皮嚢腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0					
ハーダー氏腺	腺腫	6	4	0*	4	2	2	5	3	4	3					
	腺癌#	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0					
皮膚	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1					
皮下	検査動物数	-	(1)	-	(2)		(3)	(1)	(2)	(1)	(1)					
	黄色線維腫	-	1	-	1	-	0	0	0	0	0					
	血管内皮腫	-	0	-	0	-	0	1	0	0	0					
	血管腫	-	0	-	0	-	1	0	1	0	0					
	顆粒細胞腫	-	0	-	0	-	0	0	0	1	0					
	悪性線維性組織球腫#	-	0	-	0	-	1	0	0	0	0					

#: 悪性 * : P < 0.05 ** : P < 0.01 (Fisher 確率検定)

- : 検査動物なし

表中の括弧内数値は、検査動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変所見

(全動物: 1/3)

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
		投与群(ppm)									
	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000	
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
心臓	血管内皮腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
骨髄	血管内皮腫	0	0	2	0	1	2	2	1	0	
	血管腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	白血病#	0	0	1	0	0	0	0	1	0	
脾臓	血管内皮腫	1	5	4	1	4	2	4	2	2	
	血管腫	1	0	0	0	1	1	0	0	1	
	血管肉腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	悪性リンパ腫#	1	0	0	0	0	1	1	2	1	
リンパ節	悪性リンパ腫#	4	2	0	2	5	5(49)	1	6	3	
肺	肺泡/細気管支上皮腺腫	8	13	7	7	1*	2	1	3	1	
	肺泡/細気管支上皮癌#	4	2	1	1	2	1	0	1	1	
胸膜	血管内皮腫	-	-	-	-	-	1(1)	-	0(1)	-	
膵外分泌部	腺癌#	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
胃	腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	扁平上皮乳頭腫	2	1	1	3	0	3	0	0	2	
	悪性カサノイ'腫瘍#	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
十二指腸	腺癌#	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
空腸	血管内皮腫	0(49)	0(48)	0	0	1	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫#	1(49)	0(48)	0	0	0	0	0	0	0	
	腺癌#	0(49)	0(48)	0	0	1	0	0	0	0	
回腸	悪性リンパ腫#	0	0	0	0	1	0	1(49)	1	0	
盲腸	平滑筋肉腫#	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
肝臓	肝細胞腺腫	20	11*	15	30*	39**	8	6	10	32**	
	血管腫	0	0	1	0	1	0	1	0	0	
	肝細胞癌#	12	18	14	23*	23*	3	2	3	14**	
	組織球肉腫	0	0	0	1	1	0	0	1	0	
	悪性血管内皮腫#	0	1	1	1	0	0	0	1	0	
	悪性リンパ腫#	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

#: 悪性 (): 検査動物数 * : P < 0.05 ** : P < 0.01 (Fisher 確率検定)

- : 検査動物なし 表中の括弧内数値は、検査動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変所見

[全動物：2/3]

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
		投与群(ppm)					投与群(ppm)				
	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000	
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腎臓	腺腫	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
	血管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	腎細胞癌#	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性リンパ腫#	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
膀胱	血管腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
精巣	間細胞腫	1	0	0	0	0	/				
精巣上体	黄色線維腫	-	0(1)	1(2)	2(3)	1(4)					
精囊	組織球肉腫#	0	0	0	1	0					
陰茎	扁平上皮乳頭腫	-	-	-	1(1)	-					
包皮腺	黄色線維腫	0(10)	1(14)	0(11)	0(14)	0(3)					
乳腺	腺癌#	/									
卵巣	血管内皮腫						0	0	1	0	0
	腺腫						1	0	0	0	0
	囊腺腫						0	0	2	1	0
	顆粒膜-莖膜細胞腫						1	0	0	0	1
	悪性顆粒膜-莖膜細胞腫#						0	0	1	0	0
	卵黄嚢腫#	1	0	0	0	0					
子宮	子宮内膜間質ポリープ	7	4	5	9	5					
	平滑筋腫	0	1	1	0	1					
	間質性ポリープ	0	0	0	1	0					
	黄色線維腫	0	1	0	1	0					
	顆粒細胞腫	0	0	0	0	1					
	腺癌#	0	0	0	0	1					
	組織球肉腫#	0	2	0	2	2					
	平滑筋肉腫#	0	0	0	0	1					
膈	組織球肉腫#	0	1	0	0	0					
下垂体	腺腫	0	0	0	0	0	3	7	2	4	4(49)
	中間部腺腫	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1
甲状腺	C細胞腺腫	0	0	0	0	0	1	1(49)	2	3	1
	濾胞細胞腺腫	3	0	1	0	1	1	0	0	1	1
	C細胞癌#	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0

#: 悪性 * : P < 0.05 ** : P < 0.01 (Fisher 確率検定)

- : 検査動物なし 表中の括弧内数値は、検査動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変所見

[全動物: 3/3]

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	70	350	3500	7000	0	70	350	3500	7000
	所見\検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎	腺腫	1	0	2	1	0	0	0	0	1	0
	褐色細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ラ氏島	腺腫	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
脊髄	表皮嚢腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
ハーダー氏腺	腺腫	6	4	0*	4	2	3	6	5	4	3
	腺癌#	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
皮膚	扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	扁平上皮癌#	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮下	検査動物数	-	(1)	-	(2)	(1)	(3)	(5)	(4)	(2)	(5)
	黄色線維腫	-	1	-	1	0	0	0	0	0	0
	血管内皮腫	-	0	-	0	0	0	2	1	0	0
	血管腫	-	0	-	0	0	1	0	1	0	1
	顆粒細胞腫	-	0	-	0	0	0	0	0	1	0
	線維肉腫#	-	0	-	0	0	0	0	0	1	0
	血管肉腫#	-	0	-	0	0	0	1	0	0	0
	悪性線維性組織球腫#	-	0	-	0	0	1	0	0	0	0
骨	骨肉腫#	-	-	1(1)	-	-	-	1(1)	-	0(1)	-

#: 悪性 * : P < 0.05 ** : P < 0.01 (Fisher 確率検定)

- : 検査動物なし

表中の括弧内数値は、検査動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2) ラットを用いた 104 週間混餌投与による慢性毒性・発癌性併合試験 (資料 A-21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

検体の純度:

試験動物: F344 系ラット、1 群雌雄各 80 匹、開始時 6 週齢

投与開始時体重範囲: 雄 90~107 g、雌 75~89 g

試験期間及び群構成:

屠殺時期	1 群当り動物数		投与開始日及び終了日
投与後 26 週 (中間屠殺)	10	10	1990 年 2 月 20 日~1990 年 8 月 22 日
投与後 52 週 (中間屠殺)	10	10	1990 年 2 月 20 日~1991 年 2 月 21 日
投与後 78 週 (中間屠殺)	10	10	1990 年 2 月 20 日~1991 年 8 月 21 日
投与後 104 週 (最終屠殺)	50	50	1990 年 2 月 20 日~1992 年 2 月 18 日

注) 各群雌雄各 30 匹を臨床検査の衛星群として設定した。

投与方法: 検体を 0、50、150、2000 及び 4000 ppm の濃度となるよう粉末飼料に混入し、104 週にわたって自由摂取させた。検体飼料調製は 2 週間に 1 回行った。

(投与量設定根拠)

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死を 1 日 2 回観察した。

一般状態では雄の 2000 及び 4000 ppm 群で瘦削、耳介等の蒼白、自発運動低下及び呼吸促進の発生頻度が対照群に比較し高く、これらの所見は検体投与の影響と考えられた。

(ARFD に関する追記事項 (2015 年 1 月): これらの所見は投与 0~78 週では対照群と差が無く、投与 79~104 週で対照群に比べて増加が見られている) その他、各群の雌雄で

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

認められた一般状態の変化はラットの長期飼育で一般的に認められるもので、その発生頻度に用量相関性はなかった。

各群の累積死亡率を次表に示す。

性 別		雄					雌				
群 (ppm)		0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
累 積 死 亡 数	投与開始-26週 (80)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	26週 - 52週 (70)	0	0	0	1	2	0	1	1	0	0
	52週 - 78週 (60)	2	2	1	4	4	4	4	3	2	2
	78週 - 104週 (50)	17	11	11	22	27	14	14	13	10	10
累 積 死 亡 率 (%)		33.5	21.5	23.3	43.1	52.9	27.0	28.3	26.6	22.7	19.4

[申請者註]死亡率の算出は生命表解析法に基づいて行った。

括弧内の数値は各投与時期で死亡率算出に用いた動物数。

投与終了時(104週)の雄の2000及び4000ppm群の死亡率は他の群に比較し高く、検体投与の影響と考えられた。

体重変化;投与開始から26週間は毎週1回、それ以降は2週間に1回全生存動物の体重を測定した。各群の経時的な体重推移を次表に示す。

(%、対照群に対する割合)

経過週	雄				雌			
	50	150	2000	4000	50	150	2000	4000
26				96**			97**	91**
52				94**			94**	86**
78			96**	91**			94**	81**
104				88**			94*	82**

*:p<0.05, **:p<0.01 (Dunnettの多重比較またはDuncanの多重範囲検定)

空欄は有意差なし

雄では4000ppm群で投与1~104週まで、2000ppm群で投与56~100週まで体重増加抑制が認められた。雌では4000ppm群で投与1~104週まで、2000ppm群で投与2~104週まで体重増加抑制が認められた。雌雄とも4000及び2000ppm群で投与終了時の体重が対照群に比較し減少した。

摂餌量及び飼料効率;摂餌量は投与期間中毎週1回測定した。飼料効率は、体重及び摂餌量から、投与後52週まで算出した。全投与期間の総摂餌量及び投与後52週時までの平均飼料効率を次表に示す。

(%、対照群に対する割合)

性 別	雄				雌			
群 (ppm)	50	150	2000	4000	50	150	2000	4000
0-104週総摂餌量 対照群比(%)	100	99	100	101	100	101	98	96**
1-52週平均飼料効率 対照群比(%)	102	100	98**	91**	100	97	92**	81**

** : p < 0.01 (Dunnettの多重比較またはDuncanの多重範囲検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

摂餌量は 2000 及び 4000 ppm 群の雄で投与後 1~2 週の間僅かに減少したが、投与 6 週以降は増加した。雌では 2000 ppm 群で投与後 1~3 週の間、4000 ppm 群で投与後 1~6 週の間減少がみられ、4000 ppm 群では総摂餌量も減少したが、2000 ppm 群では投与 4 週以降変化に一貫性が認められなかった。飼料効率も雌雄の 2000 ppm 以上の群で減少がみられた。

検体摂取量；検体投与濃度、摂餌量及び体重から算出した、各群の全試験期間における平均検体摂取量(mg/kg/day)を次表に示す。

平均検体摂取量 (mg/kg/day)	性別	50 ppm	150 ppm	2000 ppm	4000 ppm
	雄	2.45	7.34	100	212
雌	3.07	9.29	125	264	

血液学的検査；投与開始後 26、52、78 週は各群雌雄 8~10 匹について、104 週はすべての生存動物について、約 16 時間絶食後に腹部大動脈から採血し、抗凝固剤 EDTA-3K を加えた血液を用いて下記項目について測定した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、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、
白血球数、白血球百分率、網赤血球数

次頁に、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(%、対照群に対する割合)

項目	週	雄				雌			
		群 (ppm)				群 (ppm)			
		50	150	2000	4000	50	150	2000	4000
ヘマトクリット値	26			▼95	▼93		▲106		▼90
	52				▼96	▲104	▲104		▼90
	78			▼91	▼88				▼92
	104			▽90	▼81			▽95	▼92
ヘモグロビン量	26			▼95	▼94		▲104		▼90
	52				▼95	▲104	△104		▼92
	78			▼93	▼90				▼94
	104			▽90	▼79				▼93
赤血球数	26						▲105		
	52					▲104	▲105		
	104				▽86				
MCV	26			▼95	▼92			▽97	▼91
	52			▼95	▼92			▼96	▼90
	78			▼94	▼89			▽95	▼89
	104				▼98			▼97	▼89
MCH	26			▼95	▼93			▼97	▼91
	52			▼94	▼91			▼96	▼92
	78				▼91			▼95	▼90
	104							▽98	▼89
MCHC	26				△101	▽99	▽99		
	52	▼98	▼98		▽99				▲103
	78			△103	△102				▲102
血小板数	26			▲113	△108			▼87	▼81
	52								▼90
	78			△110	△110			▽82	▼80
	104		▽85					▼88	
白血球数	26							▲163	
好中球	26		▲118	▲145	▲126				▲122
	52		△114	▲136	▲121	△123		▲132	▲147
	78		▲138	▲128	▲131	▽80			
	104				▲121				▲116
リンパ球	26		▼92	▼81	▼92				▽93
	52		▽92	▼78	▼90	▽89		▼85	▼78
	78		▼74	▼83	▼83	△120			
	104				▼79				▽90
単球	52						△159	△153	△147
	78			▽76	▼70				
	104				▽81			▼81	▼69
好酸球	52			▽79	▼47			▼58	▼47
	104			▽73	▼39		▽72	▼51	▼47
網赤血球	78	▼46	▼43	▼37	▼44				

△▽ : p<0.05、▲▼ : p<0.01 (Dunnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)
空欄は有意差なし

雌雄とも 2000 及び 4000 ppm 群で試験期間を通してヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCV 及び MCH の低値、投与後 78 週で MCHC の高値が認められ、軽度の貧血が示唆された。これら群では体重増加抑制が認められ赤血球数の減少及び網赤血球比率の増加がみられないことから、以上の変化は検体の直接的影響でなく、検体の大量投与による全身的負荷に起因すると考えられた。その他、測定週により雄の 150 ppm 以上の群、雌の 2000 及び 4000 ppm 群で好中球比率の増加、リンパ球比率の減少、雌雄 2000 及び 4000 ppm 群で単球比率の減少、雄の 2000 及び 4000 ppm 群で血小板数の高値、雌の 2000 及び 4000 ppm 群で血小板数の低値が認められ、いずれも検体の影響を示唆する変化と考え

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

られた。

その他の統計学的に有意差のみられた変化は、極めて軽微か、投与量との相関のない変化で毒性的意義の乏しい変化と考えられた。

血液生化学検査；上記の血液学的検査時に採取した血液の血清を用いて以下の検査を行った。

なお、104週目の検査は各群10匹について実施した。

糖、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸、尿素窒素、総ビリルビン、クレアチニン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン(A/G)比、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ活性(GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ活性(GPT)、アルカリフォスファターゼ活性(ALP)

以下に、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目を次表に示す。

(%、対照群に対する割合)

項目	週	雄				雌			
		群 (ppm)				群 (ppm)			
		50	150	2000	4000	50	150	2000	4000
糖	26	▼90							
	52						▽92		▼82
	78	▽89			▼84				▼84
	104							▼85	▼79
総コレステロール	26			△119		△112	△112		
	52				▼71				▼78
	78				▽74			△121	
	104								
中性脂肪	26		▽70	▼44	▼35			▼61	▼53
	52			▼49	▼35			▼54	▼38
	78			▼54	▼31			▼43	▼31
	104				▼49			▼35	▼20
リン脂質	26			▽91	▼66	△112	△109	▼81	▼64
	52			▽73	▼54			▼76	▼54
	78				▼52			▽88	▼60
	104								▼51
遊離脂肪酸	26		▼75	▼76	▼67			▼78	▼79
	52			▼62	▼55	▼78		▼77	▼64
	78		▼74	▼62	▼56			▼48	▼44
	104			▼76	▼66			▼61	▼56
尿素窒素	26			▽109					▲121
	52			▽108	▲119				▲119
	78			▲120	▲134				▲133
	104			▲111	▲172				▲125
総ビリルビン	26			▲115				▲116	▲118
	52							▲117	
	78							▲122	▲113
	104							▲120	
クレアチニン	52				△108			▲121	▲135
	78								▲114
	104			△104	△159			△120	▲125
総蛋白	26			▲104	△103		▲105	▲107	▲108
	52			▲105	△104	△103		▲105	▲105
	78				▼96				△103
	104								▽94

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(続き)

項目	週	雄				雌			
		群 (ppm)				群 (ppm)			
		50	150	2000	4000	50	150	2000	4000
アルブミン	26			▲107	▲107		△106	▲111	▲114
	52			▲106	△104			▲111	▲110
	78							▲109	▲108
A/G比	26			▲107	▲110			▲111	▲113
	52							▲113	▲113
	78							▲113	▲110
ナトリウム	26	▲101	▲101	▲101	△101				△101
	52		△101	▲102	▲102	▲101		▲102	△101
	78	△101	△101	▲101	▲102			△101	▲101
	104							△101	△101
カリウム	26					▼90			
	52	▲108				▲112	△110		▲113
	104				△107			△111	△110
塩素	26	▲102	▲103		▽99		▼97	▼97	▼96
	52			△101		▽98			▼98
	78	▲102	▲102	△101				▼99	▼99
カルシウム	26		△103	△103	▲104		△104	▲105	▲107
	52			▲103	▲103			▲106	△103
	78							△103	▲103
	104						△103		
無機リン	26	▼87	▽90				▲131		△125
	52	▼89	▼88	▽92	▽92	▲159	▲142	▲143	
	78	▼89							▲119
	104						△121		
GOT	26			▼46	▼43			▼60	
	52				▼38			▼54	
	104							▲273	▲221
GPT	26			▼65	▽66			▼44	▼50
	52				▼44			▼28	▼26
	78				▼65				
	104				△149	▲152		▲174	▲170
ALP	26			▼85	▼77				
	52			▼77	▼70				
	78			▽86	▼78				
	104								△137

△▽ : p<0.05、▲▼ : p<0.01 (Dunnettの多重比較またはDuncanの多重範囲検定)

空欄は有意差なし

雄の150 ppm以上の群、雌の2000 ppm以上の群では試験期間を通して中性脂肪、リン脂質及び遊離脂肪酸の低下が認められた。総コレステロールは、一部の測定週で雌雄の4000 ppm群で低下が認められた。また、雄では投与後78週まで、雌では投与後52週まで2000 ppm以上の群でGOT、GPT及びALPの低下が認められ、投与後104週では雄の4000 ppm群でGPTの高値と、雌の2000 ppm以上の群でGOT、GPTの高値、雌の4000 ppm群でALPの高値が認められた。さらに、雌雄の2000 ppm以上の群で試験期間を通して尿素窒素及びクレアチニンの高値が、また一部の測定週に雌雄の150 ppm以上の群でカルシウムの高値、雌の2000 ppm以上の群で血糖の低値、雌の150 ppm群、雌雄の2000 ppm以上の群でアルブミン及び総蛋白の高値が認められ、これらは検体投与に起因した変化と考えられた。その他の変化は、いずれも軽微か、投与量との相関のない変化で検体投与に起因しないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

尿検査；投与開始後 26、52、78 及び 104 週に各群雌雄 8～10 匹について 24 時間尿を採取し、以下の検査を行った。

尿量、比重、色調、濁度、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、沈渣

以下に、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目を次表に示す。

(%、対照群に対する割合)

		尿 検 査							
項 目	週	雄				雌			
		群 (ppm)				群 (ppm)			
		50	150	2000	4000	50	150	2000	4000
尿 量	52				▲133				
	78				▲133				
	104				▲136				
比 重	78								△101

△▽：p<0.05、▲▼：p<0.01 (Dunnett の多重比較または Duncan の多重範囲検定)
空欄は有意差なし

雌雄の 4000 ppm 群で試験期間を通してケトン体が 1+ の動物数が増加し、雌雄の 2000 及び 4000 ppm 群でビリルビンの低値が雄で投与後 52 週まで、雌で試験期間を通して認められた。一部の測定週において、雌雄の 2000 ppm 以上の群で蛋白の高値、雌の 2000 ppm 群及び雌雄の 4000 ppm 群で pH の低値が認められた。また、投与 52 週以降雄の 4000 ppm 群で尿量の増加が認められ、検体投与に起因した変化と考えられた。

眼科学的検査；投与直前の対照群及び 4000 ppm 群の全動物、及び投与終了後のこれら 2 群の生存動物を対象として検査した。

投与開始前及び投与終了時の検査において、異常所見あるいは検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

肉眼的病理検査及び臓器重量；全ての間及び最終屠殺動物を対象として、動物を麻酔下で放血致死させ、臓器・組織の肉眼的観察を行った後、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比も算出した。切迫殺及び死亡動物も病理解剖を行った。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎臓、精巣/卵巣

中間及び最終屠殺、切迫殺及び死亡動物で認められた主要な肉眼的病変を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

臓器/変化	週	雄					雌					
		群 (ppm)					群 (ppm)					
		0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000	
中間・最終屠殺	肝臓/肥大	26	0(10)	0(10)	0(10)	5(10)	10(10)	0(10)	0(10)	0(10)	9(10)	10(10)
		52	0(10)	0(10)	0(10)	10(10)	10(10)	0(10)	0(10)	0(10)	7(10)	9(10)
		78	0(10)	0(10)	0(9)	9(10)	10(10)	0(10)	0(9)	0(9)	8(8)	10(10)
		104	0(33)	5(39)	4(39)	10(28)	22(23)	1(36)	0(36)	0(37)	11(40)	37(40)
	肝臓/黄色化	26	0(10)	0(10)	0(10)	0(10)	10(10)	0(10)	0(10)	0(10)	0(10)	10(10)
		52	0(10)	0(10)	1(10)	8(10)	10(10)	0(10)	0(10)	0(10)	7(10)	9(10)
		78	0(10)	3(10)	1(9)	8(10)	10(10)	0(10)	0(9)	0(9)	8(8)	10(10)
		104	1(33)	3(39)	5(39)	7(28)	21(23)	0(36)	2(36)	2(37)	33(40)	39(40)
	肝臓/白色斑・区域	104	6(33)	4(39)	13(39)	17(28)	3(23)	2(36)	2(36)	3(37)	9(40)	21(40)
	肝臓/有色斑・区域	104	2(33)	1(39)	2(39)	1(28)	4(23)	1(36)	1(36)	0(37)	4(40)	15(40)
	腎臓/嚢胞	104	1(33)	0(39)	2(39)	2(28)	11(23)	0(36)	0(36)	0(37)	0(40)	0(40)
	腎臓/淡色化	104	2(33)	2(39)	2(39)	5(28)	9(23)	0(36)	1(36)	1(37)	0(40)	0(40)
	胸腺/萎縮	26	1(10)	1(10)	1(10)	3(10)	6(10)	0(10)	0(10)	0(10)	2(10)	3(10)
	切迫屠殺・死亡	肝臓/肥大	6(17)	3(11)	3(12)	6(22)	12(27)	0(14)	3(15)	1(14)	0(12)	6(10)
肝臓/黄色化		1(17)	0(11)	1(12)	1(22)	10(27)	1(14)	2(15)	1(14)	5(12)	1(10)	
心臓/白色斑/区域		1(17)	0(11)	1(12)	6(22)	13(27)	1(14)	1(15)	1(14)	0(12)	0(10)	
大動脈/硬化		0(17)	0(11)	0(12)	3(22)	11(27)	0(14)	0(15)	0(14)	0(12)	0(10)	
上皮小体/肥大		0(17)	0(11)	0(12)	4(22)	15(27)	0(14)	1(15)	0(14)	0(12)	0(10)	
腎臓/表面粗ぞう		2(17)	3(11)	4(12)	10(22)	21(27)	4(14)	1(15)	0(14)	3(12)	0(10)	

括弧内は検査動物数

中間屠殺動物及び最終屠殺動物とも、雌雄の2000及び4000 ppm群で肝臓の肥大及び黄色化が発生率の増加を示した。また、雌雄の2000 ppm以上の群の投与後26週の間中屠殺動物では胸腺の萎縮が高い発生率を示し、雌の2000 ppm以上の群の最終屠殺動物では肝臓の白色斑/区域及び有色斑/区域が発生率の増加を示した。最終屠殺動物ではさらに、雄の4000 ppm群で腎臓の嚢胞及び淡色化、上皮小体の肥大が多く発生し、雄の2000 ppm以上の群で下垂体の結節の発生率が僅かに減少した。切迫殺及び死亡動物では、雄の4000 ppm群で肝臓の黄色化、心臓の白色斑/区域、大動脈の硬化、上皮小体の肥大、腎臓の表面粗ぞう、雌の4000 ppm群で肝臓の肥大が多く観察された。以上の所見は、検体投与に起因すると考えられた。

臓器重量について、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

(%、対照群に対する割合)

臓器	検査 (週)	実重量/ 相対重量	雄				雌			
			50 ppm	150 ppm	2000 ppm	4000 ppm	50 ppm	150 ppm	2000 ppm	4000 ppm
体重	52	-	△105					▼94	▼86	
	78	-			▼96	▼91		▼94	▼81	
	104	-				▼88		▽94	▼82	
肝臓	26	実重量			▲136	▲163			▲152	▲203
		相対重			△131	▲166			▲150	▲214
	52	実重量	▲111		▲146	▲193			▲142	▲186
		相対重			▲143	▲194			▲154	▲215
	78	実重量			▲138	▲177			△155	▲182
		相対重	△110		▲146	▲199			▲173	▲233
	104	実重量	▲111		▲133	▲166			▲153	▲181
		相対重	△109		▲139	▲187			▲162	▲220
腎臓	26	実重量			△109	▲111			△107	▲113
		相対重			△106	▲113			△106	▲118
	52	実重量	▲111	△107	▲112	▲121				
		相対重	△105		▲110	▲122				▲119
	78	実重量		△105	▲108	▲111				
		相対重	△106	▲108	▲115	▲125			▲110	▲123
	104	実重量			▲109	▲122				
		相対重			▲115	▲138				▲119
脾臓	26	実重量							▲118	▲114
		相対重				▲107			▲119	▲121
	52	実重量			▲109	▲111			▲113	
		相対重			▲108	▲112			▲121	▲120
	78	相対重			▲119				△116	▲118
	104	実重量							▲192	
		相対重							▲208	▲117

△▽: p<0.05 ▲▼: p<0.01 (Dunnet の多重比較または Duncan の多重範囲検定)

空欄は有意差なし。

雌雄とも 2000 ppm 以上の群で肝臓及び脾臓の実重量あるいは相対重量が高値を示し、雄の 150 ppm 群及び雌雄の 2000 ppm 以上の群で腎臓の実重量あるいは相対重量が高値を示した。以上の変化は検体投与に起因すると考えられた。その他、雌雄の 2000 ppm 以上の群で脳、心臓、副腎臓及び卵巣の実重量の低値あるいは相対重量の高値が認められたが、いずれも体重増加抑制に起因した二次的变化と考えられた。

病理組織学的検査; 投与後 52 及び 104 週の計画屠殺動物(死亡・切迫殺動物を含む)について実施し、以下の臓器・組織を摘出して、10%緩衝ホルマリン液で固定後、パラフィン切片を作成し、HE染色した後鏡検した。

副腎臓、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈、脳、眼球、大腿骨(骨髓を含む)、胸骨、心臓、腎臓、肝臓、肺(気管を含む)、リンパ節、雌の乳腺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、精囊腺、末梢神経、筋肉、皮膚、脊髄、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、唾液腺、膀胱、陰及び子宮、肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

さらに、投与後 26 及び 78 週の計画屠殺動物の雄全例の肝臓について脂肪染色(ズダン III)を行い鏡検した。さらに、投与後 52 週時計画屠殺動物の各群雄 2 例、及び 104 週時計画屠殺動物の対照群雌 3 例及び 4000 ppm 群雌 4 例の肝臓についてホルマリン固定試料から戻し電顕標本を作製し、透過型電子顕微鏡による観察を行った。

〔非腫瘍性病変〕

雌雄とも肝臓、膵外分泌部、腎臓が主な標的臓器であった。肝臓では、雄の 2000 ppm 群及び雌雄の 4000 ppm 群で、小葉周辺性脂肪化、肉芽腫の増加や病変程度の増強がみられ、リンパ球浸潤及び卵円形細胞増殖も雌雄の 4000 ppm 群で発生率が増加し、2000 ppm 群でも増加傾向がみられた。また、雌雄の 4000 ppm 群では変異細胞巢の発生率の増加が認められた。膵外分泌部では、雌雄の 2000 ppm 以上の群で萎縮や腺管増生が増加した。雌 2000 ppm 以上の群では空胞化も増加した。腎臓では、自然発生性の諸変化が主として雄の 2000 ppm 以上の群で増加や程度の増強がみられ、腎盂移行上皮の増生も雄の 2000 ppm 以上の群で増加した。また、腎症に随伴して生ずる上皮小体の増生が雄の 4000 ppm 群で増加した。切迫殺及び死亡例でも、上記の肝臓病変や腎臓ネフロパシーに関連した変化が、雄の 4000 ppm 群でみられた。また、同群では上皮小体の増生や、心臓、動脈、胃などにおける石灰沈着も観察された。雌の 4000 ppm 群では、膵外分泌部における腺管増生や下垂体の嚢腫／嚢胞が増加を示した。

〔腫瘍性病変〕

52 週中間屠殺動物では、検体投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。最終屠殺動物、切迫殺及び死亡動物では、検体投与に関連する所見として、雌の 4000 ppm 群で発生率は低い肝細胞腺腫が明確な増加を示した。その他、検体投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。なお、本試験で観察された腫瘍性病変では、切迫殺及び死亡動物において腫瘍発生時期に群間で差は認められなかった。各群における良性、悪性及び総腫瘍数、及び担腫瘍動物数は次頁の表のとおりであった。腫瘍総数の群間比較では、良性及び悪性腫瘍とも特に明確な差は認められなかった。

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
検 査 動 物 数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腫瘍数	良性	91	97	102	81	82	52	40	45	46	49
	悪性	17	20	16	17	21	12	12	16	11	15
	総数	108	117	118	98	103	64	52	61	57	64
担腫瘍動物数	良性	48	50	50	48	47	37	32	33	31	36
	悪性	17	18	16	15	19	12	12	16	11	14
	総数	50	50	50	50	48	42	38	37	36	41

〔脂肪染色による肝臓（雄のみ）の評価の結果〕

投与後 26 及び 52 週における肝臓の脂肪化の発生動物数を次表に示した。

群 (ppm)			0	50	150	2000	4000
検査動物数			26週	10	10	10	10
			78週	10	10	10	10
脂肪化の所見なし			26週	0	1	0	0
			78週	2	0	2	0
脂肪化	部分的	小葉中心	26週	0	0	0	0
			78週	2	3	1	0
		不規則分布	26週	10	9	10	1
			78週	6	7	6	0
	不規則分布		26週	0	0	0	7
			78週	0	0	1	0
	小葉周辺部		26週	0	0	0	2
			78週	0	0	0	10

検体投与に起因する所見と考えられる肝小葉周辺部を主体とする脂肪化は、投与後 26 及び 78 週とも、2000 及び 4000ppm 群で発生率が増加した。

〔透過電子顕微鏡による肝臓の評価の結果〕

投与後 52 週に雄の肝臓を評価した結果、対照群、50 及び 150 ppm 群の小葉中心肝細胞の形態変化に差は認められなかった。2000 及び 4000 ppm 群では、小葉周辺部肝細胞で小脂肪滴の細胞質内への出現増加が認められたが、周辺オルガネラの変化は見られなかった。投与後 104 週に雌の肝臓では、4000 ppm 群で肝細胞及びマクロファージ内に中性脂肪滴及びコレステロールの出現が認められ、この変化は光顕所見で小葉周辺部に観察された脂肪変性及びマクロファージ出現の増加に対応し、検体の脂質代謝系への影響を示唆する所見と考えられた。その他のオルガネラに顕著な病変は観察されなかった。4000 ppm 群の肝細胞腺腫では、軽度のミトコンドリアの変形を伴い、さらに 1 例ではコレステリン結晶類似の結晶状裂隙が認められ、検体投与に関連する特徴的な脂質異常病変と考えた。

考察及び結論

検体を 0、50、150、2000 及び 4000 ppm の用量で 104 週間ラットに混餌投与した結果、雄の 2000 及び 4000 ppm 群で一般状態の変化及び死亡率の増加が認められた。死因としては自然発生の腫瘍の白血病あるいは下垂体腺腫などが大きく関与したが、雄の 4000 ppm 群では諸検査で認められた肝臓及び腎臓への影響が死因に大きく関与したと考えられた。

体重増加、摂餌量及び飼料効率は雌雄とも 2000 及び 4000 ppm 群で低下が認められた。血液学的検査では、雌雄とも 2000ppm 以上の群でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、MCV 及び MCH の低値が認められ、雄の 150 ppm 以上の群ではリンパ球比率及び血小板に変化が認められた。これらの変化から雌雄の 2000 ppm 以上の群では、小球性低色素性貧血が推察されたが、体重増加抑制が雌雄の 2000 ppm 以上の群で認められていること

から検体の直接的影響ではなく、検体の大量投与による全身の負荷に起因する変化と考えられた。

血液生化学検査において雄の 150 ppm 以上の群、雌の 2000 及び 4000 ppm で試験期間を通して認められた脂質関連項目の低下、雌雄の 2000 及び 4000 ppm 群でそれぞれ投与後 78 及び 52 週まで認められた GOT、GPT 及び ALP の低下は、検体投与による栄養の吸収不良、脂質代謝異常に加え肝機能の低下を反映した複合的な要因に起因すると考えられた。尿検査において雌雄 4000 ppm 群で試験期間を通して認められたケトン体の増加も脂質代謝との関連性が示唆された。また、投与後 104 週に雄の 4000 ppm 群、雌の 2000 及び 4000 ppm 群で認められた GOT、GPT あるいは ALP の高値は、肝機能低下から肝実質傷害への進行を反映した変化と考えられた。雌雄の 2000 及び 4000 ppm 群で試験期間を通して認められた尿素窒素及びクレアチニンの高値は、腎臓への影響を反映すると考えられた。

尿検査において雌雄の 2000 及び 4000 ppm 群で認められた蛋白の高値、雄の 4000 ppm 群で認められた尿量の増加も検体の腎臓への傷害を反映する変化と考えられた。また、雌雄とも 150 ppm 以上の群で認められたカルシウムの高値は甲状腺または上皮小体の変化を反映したものと推察された。雌の 2000 及び 4000 ppm 群で認められた血糖の低値は、膵臓でこの変化に対応する病変が認められないことから栄養吸収の不良に起因するものと推察された。一方、雄の 2000 及び 4000 ppm 群、雌の 150 ppm 以上の群で認められたアルブミン及び総蛋白の高値であった要因は明らかではない。

臓器重量測定の結果、検体投与に起因する変化として雌雄の 2000 ppm 以上の群で肝臓、脾臓及び腎臓の重量が高値を示し、腎臓重量の高値は雄の 150 ppm 群でも認められた。

剖検所見では、雌雄とも 2000 ppm 以上の群で肝臓の肥大と黄色化には、投与量に相関して発生頻度の増加が認められ、また、腎臓及び上皮小体の変化が雄の 4000 ppm 群で増加した。

組織所見では非腫瘍性病変として、104 週時では、雄の 2000 ppm 群及び雌雄の 4000 ppm 群で肝臓の小葉周辺性脂肪化及び肉芽腫の発生率が増加した。肝臓の小葉周辺性脂肪化は、生化学検査及び尿検査の結果から推察された脂質代謝異常に対応する所見であり、脂肪染色の結果から 150 ppm 以下の群及び対照群で観察された小葉中心部脂肪滴とは区別されるもので、電子顕微鏡学的には肝細胞内及びマクロファージ内の中性脂肪滴及びコレステロールの出現であると推定された。

小葉周辺肝細胞での脂肪化の発生機序として、投与により脂質代謝系に大きな負荷がかかり、リポ蛋白形成の傷害となる蛋白代謝の阻害を示唆する所見を認めないことから、脂肪球の細胞内転送あるいは分泌機能の阻害の関与が推定され、ミトコンドリアに対する脂質酸化代謝の生理的処置能力を越える負荷の発生とリポ蛋白形成及び/あるいは分泌が抑制された結果であろうと推察された。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変として、雌の 4000 ppm 群で 104 週時に肝細胞腺腫の発生率が増加し、雄の 4000 ppm⁴ 及び雌の 2000 ppm 群でも増加傾向が認められ、マウス発癌性試験でも雌雄の高用量群（3500 及び 7000 ppm）で肝細胞腺腫及び肝細胞癌が観察されており、本検体は催腫瘍性であろうと考えられた。以下に検体の腫瘍発生の特徴をまとめた。

- ・発生増加を示した肝腫瘍は肝細胞腺腫のみで悪性腫瘍の発生は認められなかった。
- ・肝臓以外の臓器、組織で検体に起因すると考えられる腫瘍の発生は観察されなかった。
- ・変異細胞巢等の傷害像が、高投与群に認められ、肝細胞腫瘍の発生が増加したが、傷害性の所見がみられなかった低投与群では、腫瘍の発生増加は認められなかった。
- ・腫瘍の早期発生は認められず、投与の遅い時期に発生した。

以上、慢性毒性の観点から、150 ppm 群雌雄に血液学的検査及び生化学検査で投与に関連する変化が認められたことから、最大無作用量は雌雄とも 50 ppm（雄：2.45 mg/kg/day、雌：3.07 mg/kg/day）と判断された。なお、検体は催腫瘍性があるものと判断された

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

非腫瘍性病変

(52週)

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	群(ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
脾臓 (外分泌部)	萎縮	3	0	0	1	4	0	3	1	1	3
	腺管増生	3	0	0	2	2	0	0	0	0	0
肝臓	マクロファージ集簇	7	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	胆管増生	9	10	6	6	4*	0	3	3	8**	10**
	脂肪化	1	8**	10**	1	0	0	0	0	0	0
	脂肪化(小葉周辺性)	0	0	0	9**	10**	0	0	0	10**	10**
	肉芽腫	8	8	9	10	10	10	10	10	10	10
腎臓	硝子滴変性	6	8	3	8	9	2	1	1	0	5
	石灰沈着	0	0	0	0	0	9	10	8	7	0**
	慢性ネフロパチー	0	0	0	3	10**	0	0	0	0	0
下垂体	嚢腫・嚢胞	0	0	0	1	0	2	5	1	3	2

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定)

(途中死亡・切迫殺)

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	群(ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	17	11	11	22	27	14	14	13	10	10
心臓	石灰沈着	0	0	0	4	13**	0	0	0	0	0
動脈	石灰沈着	0	0	0	4	14**	0	0	0	0	0
リンパ節	リンパ濾胞増生	3	0	2	5	5	3	1	8*	6	6
肺	石灰沈着	0	0	0	4	12**	0	0	0	0	0
胃	石灰沈着	0	0	0	4	15**	0	1	0	0	0
脾臓 (外分泌部)	萎縮	3	2	0	9	11	3	5	4	4	5
	空胞化	3	4	1	5	8	3	5	3	6	3
	腺管増生	1	1	0	7	10*	0	2	3	5**	5**
肝臓	マクロファージ集簇	10	7	7	16	25	9	4	9	8	8
	胆管増生	16	8	9	3**	5**	3	6	4	1	0
	変異細胞巣	6	5	3	6	16	3	2	5	2	6
	脂肪化(小葉周辺性)	2	4	2	4	18**	2	1	0	3	2
	単細胞壊死	2	1	1	0	0	3	3	5	2	0
	肉芽腫	5	2	4	11	20**	5	3	2	7	5
	卵円形細胞増殖	0	0	2	0	15**	0	0	0	3	5**
腎臓	移行上皮増生	0	1	0	7*	17**	0	0	0	0	0
	糸球体拡張	5	4	6	11	19*	5	4	1	3	2
	梗塞	1	2	1	10**	17**	3	2	0	3	2
	糸球体硬化	3	3	4	11*	23**	9	7	10	8	8
	硝子滴変性	2	1	2	2	4	5	4	2	4	2
	線維化	12	9	7	16	27**	4	4	3	4	3
	嚢腫・嚢胞	0	0	0	5	9**	0	0	0	0	0

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

[途中死亡・切迫殺] 続き

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	群(ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	17	11	11	22	27	14	14	13	10	10
腎臓	石灰沈着	0	0	0	5	14**	6	7	6	6	2
	慢性ネフロパチー	0	1	2	9*	16**	3	3	0	5	0
下垂体	嚢腫・嚢胞	0	0	1	2	4	3	6	6	5	8**
上皮小体	増生	1	0	0	5	16**	0	1	1	0	0
骨	異栄養症	0	0	1	5*	9**	0	0	0	0	0

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定)

[104週]

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	群(ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	33	39	39	28	23	36	36	37	40	40
心臓	石灰沈着	1	0	0	2	3	0	0	0	0	0
リンパ節	リンパ濾胞増生	9	11	12	10	14*	12	4*	33**	20	32**
肺	石灰沈着	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
胃	石灰沈着	1	0	1	2	4	0	0	0	0	0
膵臓 (外分泌部)	萎縮	5	11	11	14**	11**	2	3	2	15**	23**
	空胞化	6	7	6	2	7	4	14**	5	22**	19**
	腺管増生	6	13	11	13*	10*	0	3	4	14**	19**
盲腸	結節性動脈周囲炎	0	0	0	0	6**	0	0	0	0	0
肝臓	リンパ球浸潤	9	10	7	23**	19**	24	25	28	32	37**
	マクロファージ集簇	29	32	29	25	22	34	31	37	39	40
	胆管増生	30	34	35	2**	0**	8	10	7	8	2*
	変異細胞巣	20	27	26	15	21*	11	6	5	19	38**
	脂肪化(小葉周辺性)	8	2*	2*	13	21**	8	11	10	32**	39**
	単細胞壊死	0	0	0	0	0	0	1	0	5*	4
	肉芽腫	17	23	26	23**	23**	31	33	33	39	40*
	卵円形細胞増殖	0	1	1	3	16**	0	0	0	5*	38**
腎臓	移行上皮増生	1	4	4	11**	16**	0	0	0	0	0
	糸球体拡張	7	14	16	14**	17**	7	14	18**	12	11
	梗塞	16	13	11	19	15	4	9	18**	10	12*
	糸球体硬化	14	22	21	25**	16*	31	31	35	38	39
	硝子滴変性	19	20	24	15	6*	30	27	30	23**	14**
	線維化	30	35	36	28	23	14	16	29**	18	35**
	嚢腫・嚢胞	2	2	2	2	10**	0	1	0	0	0
	石灰沈着	2	2	3	1	7*	33	26*	30	31	7**
	慢性ネフロパチー	7	6	10	10	10	9	12	20*	13	3*
下垂体	嚢腫・嚢胞	2	4	1	3	3	14	13	17	23	25*
上皮小体	増生	4	1	2	6	11**	0	0	0	0	1

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

非腫瘍性病変

[全動物]

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	群(ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
心臓	石灰沈着	1	0	0	6	16**	0	0	0	0	0
動脈	石灰沈着	0	0	0	4	14**	0	0	0	0	
リンパ節	リンパ濾胞増生	12	11	14	15	19	15	5*	41**	26	38**
肺	石灰沈着	0	0	0	5	13**	0	0	0	0	
胃	石灰沈着	1	0	1	6	19**	0	1	0	0	
脾臓 (外分泌部)	萎縮	11	13	11	24*	26*	5	11	7	20**	31**
	空胞化	9	11	7	7	15	7	19*	8	28**	22**
	腺管増生	10	14	11	22*	22*	0	5	7	19**	24**
盲腸	結節性動脈周囲炎	0	0	0	3	11**	0	0	0	0	
肝臓	リンパ球浸潤	12	11	7	28**	24**	26	26	29	35	40*
	マクロファージ集簇	48	49	46	51	57	53	45	56	57	58
	胆管増生	55	52	50	11**	9**	11	19	19	17	12
	変異細胞巣	26	32	29	21	37	14	8	10	21	44**
	脂肪化(小葉周辺性)	10	6	4	26*	49**	10	12	20*	45**	51**
	単細胞壊死	2	1	1	0	0	3	4	5	7	4
	肉芽腫	30	33	39	44*	53**	46	46	45	56	55
卵円形細胞増殖	0	1	3	3	31**	0	0	0	8*	43**	
腎臓	移行上皮増生	1	5	4	18**	33**	0	0	0	0	0
	糸球体拡張	12	18	22	25*	36**	12	18	19	15	13
	梗塞	17	15	12	29*	32**	7	11	18*	13	14
	糸球体硬化	17	25	25	36**	39**	40	38	45	46	47
	硝子滴変性	27	29	29	25	19	37	32	32	27	21**
	線維化	42	44	43	44	50	18	20	32*	22	38**
	嚢腫・嚢胞	2	2	2	7	19**	0	1	0	0	0
石灰沈着	2	2	3	6	21**	48	43	44	44	9**	
慢性ネフロパシー	7	7	12	22*	36**	12	15	20	18	3*	
下垂体	嚢腫・嚢胞	2	4	2	6	7	19	24	26	31*	35**
上皮小体	増生	5	1	2	11	27**	0	1	1	0	1
骨	異栄養症	0	0	1	5*	9**	0	0	0	0	0

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変
[52週]

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群(ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺	肺泡/細気管支上皮腺腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腎臓	移行上皮乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
膀胱	移行上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	腺腫	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0
皮下	線維腫	-	-	1(1)	-	-	-	-	-	-	-
子宮	内膜間質ポリープ						1	0	0	0	1

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定) -: 該当なし

(途中死亡・切迫殺)

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群(ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	17	11	11	22	27	14	14	13	10	10
脾臓	線維肉腫#	0(16*)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	単核球性白血病#	5	5	3	8	8	5	4	8	5	5
リンパ節	悪性リンパ腫#	1(16)	0	1	0	0	2	3	2	0	0
胸腺	胸腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肺	肺泡/細気管支上皮腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	扁平上皮癌#	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
縦隔	悪性血管内皮腫#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1)
舌	扁平上皮癌	-	-	0(1)	-	1(1)	-	-	-	-	-
胃	表皮嚢腫	0(16)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
膵臓 (外分泌部)	腺腫	0(16)	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	癌肉腫#	0(16)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫	0(16)	1	0	2	0	0	0	0	0	3
	粗核球肉腫#	0(16)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
唾腺	腺癌#	0(2)	0(4)	0(6)	0(6)	1(12)	0	0	0	0	0
乳腺	腺腫	0(2)	0(4)	0(6)	0(6)	0(12)	0	0	1	0	0
	癌性腺腫	0(2)	0(4)	0(6)	0(6)	1(12)	0	1	0	0	0
	腺癌#	0(2)	0(4)	0(6)	0(6)	0(12)	1	0	1	0	0
	癌肉腫#	0(2)	0(4)	0(6)	0(6)	0(12)	0	0	0	0	1
精巣	間細胞腫	13	8	10	19	21					
前立腺	腺腫	0	0	1	0	1					
	腺癌#	0	0	0	0	1					
陰囊	中皮腫#	1(1)	-	1(1)	1(1)	-					
子宮	子宮内膜間質ポリープ						1	0	3	0	1
	顆粒細胞腫						0	0	0	0	1
	子宮内膜肉腫#						0	1	0	0	0

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定) -: 該当なし #: 悪性

括弧内数値は個別の検査動物数(自己融解の為、臓器/組織消失)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変

(途中死亡・切迫殺) 続き

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群(ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	17	11	11	22	27	14	14	13	10	10
下垂体	腺腫	2(16)	4	3	2	5	7	5	4	6	3
	腺癌#	2(16)	1	0	0	1	1	1	0	0	0
甲状腺	C細胞腺腫	0(16)	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	濾胞細胞腺腫	1(16)	0	0	0	3	0	0	0	0	0
上皮小体	腺腫	0(16)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎	褐色細胞腫	2(16)	1	0	1	2	0	0	0	0	0
ラ氏島	ラ氏島腺	1(16)	2	0	0	2	1	0	0	0	0
	ラ氏島腺癌#	1(16)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	星細胞腫#	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	神経芽細胞腫#	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乏突起神経膠腫#	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
皮膚	基底細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	角化棘細胞腫	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫#	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
皮下	線維腫	-	1(1)	0(1)	0(1)	3(5)	0(1)	0(3)	0(2)	-	0(1)
	皮脂腺腺腫	-	0(1)	0(1)	0(1)	0(5)	0(1)	1(3)	1(2)	-	0(1)
	神経鞘腫	-	0(1)	0(1)	0(1)	0(5)	0(1)	0(3)	0(2)	-	1(1)
	線維肉腫#	-	0(1)	1(1)	0(1)	0(5)	0(1)	0(3)	0(2)	-	0(1)
	脂肪肉腫#	-	0(1)	0(1)	1(1)	0(5)	0(1)	0(3)	0(2)	-	0(1)
	横紋筋肉腫#	-	0(1)	0(1)	0(1)	1(5)	0(1)	0(3)	0(2)	-	0(1)
	悪性線維性組織球腫#	-	0(1)	0(1)	0(1)	0(5)	0(1)	1(3)	0(2)	-	0(1)
骨	骨肉腫#	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定) - : 該当なし #: 悪性

括弧内数値は個別の検査動物数(自己融解の為、臓器/組織消失)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変

(104週)

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	33	39	39	28	23	36	36	37	40	40
脾臓	血管内皮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	単核球性白血病#	4	5	5	0	4	2	2	3	3	1
	白血病, NOS#	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ節	悪性リンパ腫#	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
肺	肺泡/細気管支上皮腺腫	3	0	2	1	0	1	0	0	0	0
	肺泡/細気管支上皮癌#	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌#	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
膵臓 (外分泌部)	腺腫	5	1	1	2	2	0	0	0	0	0
回腸	腺癌#	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫	1	0	0	0	4	1	1	1	4	10**
	囊腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	血管内皮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	胆管細胞癌#	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
総胆管	腺癌#	-	-	-	1(2)	-	0(2)	-	0(1)	-	1(2)
腎臓	腺腫	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0
	脂肪腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	癌#	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱	乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺	腺癌腫	1(13)	1(17)	0(11)	1(14)	0(5)	0	0	0	0	0
	腺腫	0(13)	0(17)	0(11)	0(14)	0(5)	7	3	2	2	1*
	囊腺腫	0(13)	0(17)	0(11)	0(14)	0(5)	0	0	1	0	0
	線維腺腫	0(13)	0(17)	0(11)	0(14)	0(5)	3	0	2	0	0
	腺癌#	0(13)	0(17)	1(11)	0(14)	0(5)	0	0	0	0	1
精巣	間細胞腫	32	37	39	27	23					
前立腺	腺腫	3	2	3	0	2					
包皮腺/ 陰核腺	腺腫	1(1)	1(2)	-	-	0(2)	-	-	-	1(1)	-
	腺癌#	0(1)	1(2)	-	-	1(2)	-	-	-	0(1)	-
陰囊	中皮腫	-	1	-	-	-					
卵巣	セルトリ細胞腫						1	0	0	0	0
	顆粒膜-莖膜細胞腫						0	1	0	0	0
子宮	腺腫						0	0	0	1	0
	子宮内膜肉腫ポリープ						5	2	10	8	7
	平滑筋腫						0	1	0	0	0
	腺癌#						0	0	0	1	2
膣	平滑筋腫						1	0	0	0	0

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定) -: 該当なし #: 悪性
括弧内数値は個別の検査動物数(自己溶解の為、臓器/組織消失)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

腫瘍発生
[104 週] 続き

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	160	2000	4000
	所見\検査動物数	33	39	39	28	23	36	36	37	40	40
下垂体	腺腫	12	13	16	6	4	16	14(35)	13	12	12
	神経節神経腫	0	0	0	0	0	1	0(35)	0	0	0
	腺癌#	0	1	1	0	0	0	0(35)	0	0	0
甲状腺	C細胞腺腫	4	7	5	3	0	0	2	3	6*	2
	濾胞細胞腺腫	2	0	0	3	0	0	0	0	0	1
	濾胞細胞癌#	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
副腎	神経節神経腫	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	褐色細胞腫	4	1	5	1	0	0	2	0	0	0
ラ氏島	ラ氏島腫	2	3	6	5	1	3	3	3	1	2
脳	星細胞腫#	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
鼻	基底細胞腫	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1)	-
耳	扁平上皮乳頭腫		0(1)	0(1)		1(1)	-	-	-	-	-
	無色素性黒色腫		1(1)	0(1)		0(1)	-	-	-	-	-
皮膚	基底細胞腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	表皮嚢腫	0	2	0	0	0	1	0	0	1	0
	角化棘細胞腫	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0
	皮脂腺腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	毛嚢上皮腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮下	類皮嚢胞	0(1)	0(6)	0(3)	1(2)	0(1)	0(1)	0(1)	-	0(2)	0(3)
	線維腫	0(1)	5(6)	3(3)	1(2)	1(1)	0(1)	1(1)	-	1(2)	1(3)
	血管内皮腫	0(1)	0(6)	1(3)	0(2)	0(1)	0(1)	0(1)	-	0(2)	0(3)
	角化棘細胞腫	0(1)	0(6)	0(3)	0(2)	0(1)	0(1)	0(1)	-	0(2)	1(3)
	皮脂腺腺腫	0(1)	0(6)	0(3)	0(2)	0(1)	1(1)	0(1)	-	0(2)	0(3)
	皮膚線維腫	0(1)	0(6)	0(3)	0(2)	0(1)	0(1)	0(1)	-	1(2)	0(3)
	脂肪腫	0(1)	0(6)	0(3)	0(2)	0(1)	0(1)	0(1)	-	0(2)	1(3)
	線維肉腫#	1(1)	0(6)	0(3)	0(2)	0(1)	0(1)	0(1)	-	0(2)	0(3)
骨	骨肉腫#	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定) -: 該当なし #: 悪性

括弧内数値は個別の検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変
(全動物)

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群(ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
脾臓	血管内皮腫	0(59)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	線維肉腫#	0(59)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	単核球性白血病#	4(59)	5	5	0	5	2	2	3	3	1
	白血病, NOS#	0(59)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
リンパ節	悪性リンパ腫#	1(59)	0	1	0	0	2	3	2	1	1
胸腺	胸腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
肺	肺泡/細気管支上皮腺腫	3	1	2	1	0	1	0	1	0	0
	肺泡/細気管支上皮癌#	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌#	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1
総経路	悪性血管内皮腫#	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1)
舌	扁平上皮癌#	-	-	0(1)	-	1(1)	-	-	-	-	-
胃	表皮嚢腫	0(59)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脾臓 (外分泌部)	腺腫	5(59)	1	1	3	2	1	0	0	0	0
	癌肉腫#	0(59)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
回腸	腺癌#	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
肝臓	肝細胞腺腫	1(59)	1	0	2	4	1	1	1	4	13**
	嚢腺腫	0(59)	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	血管内皮腫	0(59)	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	組織球肉腫#	0(59)	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	胆管細胞癌#	0(59)	0	0	1	0	0	0	0	0	0
総胆管	腺癌#	-	-	-	1(2)	-	0(2)	-	0(1)	-	1(2)
腎臓	腺腫	1	2	0	1	1	0	0	0	0	0
	移行上皮乳頭腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	癌#	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱	移行上皮乳頭腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺	線維腫	1(15)	1(21)	0(17)	1(20)	0(17)	0	0	0	0	0
	腺腫	0(15)	0(21)	0(17)	0(20)	0(17)	7	3	3	2	1*
	嚢腺腫	0(15)	0(21)	0(17)	0(20)	0(17)	0	0	1	0	0
	線維腺腫	0(15)	0(21)	0(17)	0(20)	1(17)	3	1	2	0	0
	癌肉腫#	0(15)	0(21)	0(17)	0(20)	0(17)	0	0	0	0	1
	腺癌#	0(15)	0(21)	1(17)	0(20)	0(17)	1	0	1	0	1
精巣	間細胞腫	45	45	49	46	44					
前立腺	腺腫	3	2	4	0	3					
	腺癌#	0	0	0	0	1					
包皮腺/ 陰核腺	腺腫	1(1)	1(2)	-	-	0(2)	-	-	-	1(1)	-
	腺癌#	0(1)	1(2)	-	-	1(2)	-	-	-	0(1)	-

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定)

- : 該当なし #: 悪性

括弧内数値は個別の検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変
〔全動物〕 続き

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群(ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
陰囊	中皮腫#	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	-					
卵巣	セルトリ細胞腫						1	0	0	0	0
	顆粒膜-莖膜細胞腫						0	1	0	0	0
子宮	顆粒細胞腫						0	0	0	0	1
	腺腫						0	0	0	1	0
	子宮内膜間質ポリープ						7	2	13	8	9
	平滑筋腫						0	1	0	0	0
	子宮内膜肉腫#						0	1	0	0	0
	腺癌#						0	0	0	1	2
膣	平滑筋腫						1	0	0	0	0
下垂体	腺腫	15(59)	17	19	8	9	23	20(59)	17	17	15
	神経節神経腫	0(59)	0	0	0	0	1	0(59)	0	0	0
	腺癌#	2(59)	2	1	0	1	1	1(59)	0	0	0
甲状腺	C細胞腺腫	4(59)	7	5	4	1	0	2	3	6*	2
	濾胞細胞腺腫	3(59)	0	0	3	3	0	0	0	0	1
	濾胞細胞癌#	0(59)	1	1	0	1	0	0	0	0	0
上皮小体	腺腫	0(59)	0	0	0	1	0	0	0	0	0
副腎	神経節神経腫	0(59)	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	褐色細胞腫	6(59)	2	5	2	2	0	2	0	0	0
ラ氏島	ラ氏島腫	3(59)	5	6	5	3	4	3	3	1	2
	ラ氏島腺癌#	1(59)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脳	神経芽細胞腫#	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	乏突起神経膠腫#	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	星細胞腫#	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
鼻	基底細胞腫	-	-	-	-	-	-	-	-	1(1)	-
耳	扁平上皮乳頭腫	-	0(1)	0(1)	-	1(1)	-	-	-	-	-
	無色素性黒色腫	-	1(1)	0(1)	-	0(1)	-	-	-	-	-
皮膚	基底細胞腫	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	表皮嚢腫	0	2	0	0	0	1	0	0	1	0
	角化棘細胞腫	0	1	2	2	0	0	2	0	0	0
	皮脂腺腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮乳頭腫	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0
	毛嚢上皮腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	悪性線維性組織球腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定) -: 該当なし #: 悪性
括弧内数値は個別の検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

腫瘍性病変
[全動物] 続き

臓器/ 組織	性別	雄					雌				
	投与群 (ppm)	0	50	150	2000	4000	0	50	150	2000	4000
	所見\検査動物数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
皮下	神経鞘腫	0(1)	0(7)	0(5)	0(3)	0(6)	0(2)	0(4)	0(2)	0(2)	1(4)
	線維腫	0(1)	6*(7)	3(5)	1(3)	4(6)	0(2)	1(4)	0(2)	1(2)	1(4)
	血管内皮腫	0(1)	0(7)	1(5)	0(3)	0(6)	0(2)	0(4)	0(2)	0(2)	0(4)
	角化棘細胞腫	0(1)	0(7)	0(5)	0(3)	0(6)	0(2)	0(4)	0(2)	0(2)	1(4)
	皮脂腺腺腫	0(1)	0(7)	0(5)	0(3)	0(6)	1(2)	1(4)	1(2)	0(2)	0(4)
	皮膚腺癌腫	0(1)	0(7)	0(5)	0(3)	0(6)	0(2)	0(4)	0(2)	1(2)	0(4)
	脂肪腫	0(1)	0(7)	0(5)	0(3)	0(6)	0(2)	0(4)	0(2)	0(2)	1(4)
	脂肪肉腫	0(1)	0(7)	0(5)	1(3)	0(6)	0(2)	0(4)	0(2)	0(2)	0(4)
	横紋筋肉腫	0(1)	0(7)	0(5)	0(3)	1(6)	0(2)	0(4)	0(2)	0(2)	0(4)
	悪性線維性組織球腫	0(1)	0(7)	0(5)	0(3)	0(6)	0(2)	1(4)	0(2)	0(2)	0(4)
	線維肉腫#	1(1)	0(7)	1(5)	0(3)	0(6)	0(2)	0(4)	0(2)	0(2)	0(4)
骨	骨肉腫#	1	0	1	1	0	0	0	0	0	

*: P < 0.05 **: P < 0.01 (Fisher 確率検定) #: 悪性
括弧内数値は個別の検査動物数

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

3) イヌを用いた 52 週間経口投与による慢性毒性試験

(資料 A-22)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1992 年

検体の純度：

試験動物：ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、約 14~21 週齢

投与開始時体重範囲：雄 6.7~10.0 kg、雌 6.0~9.3 kg

試験期間：52 週間（1990 年 9 月 3 日~1991 年 9 月 5 日）

投与方法：検体をゼラチンカプセルに充填して、毎日 1 回、52 週間経口投与した。対照群には検体を充填していないゼラチンカプセルを投与した。

投与量設定根拠

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日観察した。

2.5 mg/kg/day 投与群の雄 1 例で投与後 31 日から頻呼吸、うめき、軽度体温上昇、抑制状態、異常姿勢が観察され、投与後 33 日目には前腹部に堅い塊が触診されたため、開腹手術を行った。手術の結果、胃表面の顕著な赤色化及び腸間膜リンパ節の軽度肥大が認められた。しかし、塊あるいは腫脹は存在しなかった。投与後 34 日には抑制状態となったが、外科的処置からは完全に回復したと考えられたが、投与後 35 日にこの動物は死亡した。肉眼的検査の結果、この死亡は胸膜炎によるもので投与に起因するものではなかった。その他、投与期間中に死亡した動物はなく、投与に関連する異常所見も認められなかった。

体重変化；毎週 1 回全動物の体重を測定した。

50 mg/kg/day 投与群の雌 2 例で体重増加量の低下がみられた（ARFD に関する追記（2015 年 1 月）：投与 1 週後及び 2 週後には見られていない）。また、同群の雄 1 例でも投与 35 週から顕著な体重減少が認められた。その他の投与群では雌雄とも、検体の体重変化への影響は認められなかった。

摂餌量；投与期間中は毎日 400 g の飼料を与え、摂餌後の残量から摂餌量を求めた。

50 mg/kg/day 投与群の雌 3 例で投与期間を通して摂餌量が減少した（ARFD に関する追記

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

(2015年1月)：投与1週間後及び2週間後の摂餌量について多重比較検定 (Bartlett→ANOVAもしくはBartlett→Kruskal-Wallis) を行ったが、雌雄ともに対照群との有意差無し)。同群の雄2例でも摂餌量がそれぞれ投与後16週及び39週以降低下した。その他の投与群では雌雄とも、検体の体重変化への影響は認められなかった。

〔申請者註 (2015年1月追記)〕 摂餌量の変化を以下にまとめた。

週	雄 (mg/kg/day)			雌 (mg/kg/day)		
	2.5	7.5	50	2.5	7.5	50
第1週	100	98	100	97	99	95
第2週	100	99	95	103	102	87

表内の数値は対照群の値を100とした場合の割合。雌雄群いずれも有意差は見られなかった。

飲水量；試験期間を通して、飲水量を観察した。

検体投与による影響は認められなかった。

一般症状観察；各動物に対して、投与開始前、投与開始12週、26週、38週及び51週後に詳細な検査を行った。

投与後26、38及び51週時の検査で、50 mg/kg/day 投与群の雌1例に瘠瘦が認められた。

同群の他の雌1例でも投与51週後の検査で軽度の瘠瘦が認められた。その他、投与に起因すると考えられる所見は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与後50週に全動物の両眼の検眼鏡による検査を行った。

いずれの投与群にも、検体投与による変化は認められなかった。

血液学的検査；投与開始前、投与後12、24及び50週に全例の頸静脈から採血し、抗凝固剤EDTAを加えた血液を用いて以下の検査を行った。なお、採血時には前夜から絶食させた。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、網状赤血球数、平均赤血球色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球色素量(MCH)、白血球数、正赤芽球、白血球百分率及び血小板数

また、同時に採血し、クエン酸塩を抗凝固剤として加えた血液を用いてプロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間を測定した。

骨髓標本は、剖検数日前に塩酸リドカイン麻酔下での生検により、各動物の腸骨稜から採取した。標本はメタノール固定後、May-Grunwald-Giemsa法により染色、鏡検し、骨髓球対赤血球比を算出した。

次表に、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及びその対照群に対する割合(%)を示す。

血液学的検査							
項目	週	雄			雌		
		投与群 (mg/kg/day)			投与群 (mg/kg/day)		
		2.5	7.5	50	2.5	7.5	50
M C V	50			▽96			

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

白血球数	12			▲178		
	24			▲171		
	50			▲210		△127
好中球	12			▲169		
	24			▲158		
	50			▲216		
リンパ球数	12			▲181		△130
	24			▲174		▲143
	60			▲177		▲160
活性化部分トロンボプラスチン時間	24	▽78	▽78	▼72		△122
	60		▽81	▼79		
骨髓球対赤血球比	51					△133

△▽: p<0.05、▲▼: p<0.01、(Student の t 検定)

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

血液学的検査の結果、投与開始 12、24 及び 50 週に、50 mg/kg/day 投与群の雄の白血球数が投与開始前の値及び対照群の値に比較し増加した。この増加は白血球画分の増加に起因した。同群の雌でも全ての検査時期でリンパ球数が増加し、投与後 50 週では白血球数も対照群に比較し高い値を示した。

その他の統計学的有意差の認められた変化については、検体投与との関連はないと考えられた。

血液生化学検査; 投与開始前、投与後 24 及び 50 週に全例の頸静脈から採血し、血漿を分離後、以下の検査を行った。

アルカリフォスファターゼ、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)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、尿酸、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総コレステロール、総トリグリセリド、総蛋白の濃度、電気泳動蛋白分画 (アルブミン、グロブリン (α1, α2, β 及び γ))、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)、電解質 (ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム及び無機リン)

次表に、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及びその対照群に対する割合 (%) を示す。

血液生化学検査							
項目	週	雄			雌		
		投与群 (mg/kg/day)			投与群 (mg/kg/day)		
		2.5	7.5	50	2.5	7.5	50
アルカリフォスファターゼ	24			▲147			▲182
	50			△193			▲185
A L T	24			▲297			▲218
	50			▲198			
C P K	24			▽58			
G G T	50					△-	
O C T	24	▲436	△329				
	50						▲126

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

尿 素	24				▽81	▼72	▼81
	50						▼71
総トリグリセリド	50					▼67	
総 蛋 白	24						△ 107
	50						▲119
アルブミン	24						
	50			▽88			
α1-グロブリン	24						▽67
α2-グロブリン	24		△133				
	50			△129			
β-グロブリン	24				▽81	▼75	
A / G 比	24				△122	△133	
	50					▽82	
ナトリウム	24				▽95	▼93	
	50				▽99		▼99
カリウム	24	▽91					
	50	▽91		▽93			
塩 素	24						▼91
	50		▽96				
カルシウム	24	△108			▽92	▼88	

△▽:p<0.05、▲▼:p<0.01 (Student の t 検定)

空欄: 統計学的に有意な変化なし、-: 対照群の値が0のため割合の計算不能

雌雄 50 mg/kg/day 投与群において、投与後 24 及び 50 週にアルカリフォスファターゼ活性及び ALT 活性の上昇が認められた。これらの変化は検体投与に起因すると考えられた。その他の統計学的な有意差の認められた項目については、僅かな変化であり、用量相関性も認められないことから毒性学的意義がないものと考えられた。

尿 検 査 ; 投与開始前、投与後 12、24 及び 50 週に、全動物から一晚尿を採取し、以下の検査を行った。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノーゲン、亜硝酸塩、潜血及び尿沈渣

次表に、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた項目及びその対照群に対する割合(%)を示す。

項 目	週	尿 検 査					
		雄			雌		
		投与群(mg/kg/day)			投与群(mg/kg/day)		
		2.5	7.5	50	2.5	7.5	50
尿量	50			△353			
比重	24			△101			

△▽:p<0.05 (Student の t 検定)

空欄: 統計学的に有意な変化なし。

いずれの投与群においても、投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了後、動物を麻酔下で放血致死させ、臓器・組織の肉眼的観察を行った後、以下の臓器を摘出して重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺(気管支を含む)、下垂体、脾臓、精巣/卵巣、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)及び子宮(子宮頸を含む)または前立腺(尿道を含む)

下表に、対照群と比べて統計学的な有意差のみられた臓器及びその対照群に対する割合 (%) を示す。

臓 器		臓 器 重 量					
		雄			雌		
		投与群 (mg/kg/day)			投与群 (mg/kg/day)		
		2.5	7.5	50	2.5	7.5	50
肝 臓	実重量						△136
	対体重比						△152
卵 巢	対体重比				△142		
前立腺	対体重比		▽64	▽59	—	—	—
精 巣	実重量		▼75				

△▽: p<0.05、▲▼: p<0.01 (Fisher-Behrens 検定あるいは Dunnett 検定)

空欄: 統計学的に有意な変化なし。—: データなし。

雌 50 mg/kg/day 投与群の肝臓の重量及び対体重比の増加が認められた。この変化は、被験物質投与に起因する変化と考えられた。雄 7.5 及び 50mg/kg/day 投与群では、前立腺の対体重比の低下が認められた。前立腺及びその他の臓器で認められた変化は病理学的な変化が認められず、毒性学的意義に乏しい変化であると考えられた。

肉眼的病理学的検査; 投与終了後、全動物を対象に検査を行った。

検体投与と関連した肉眼的変化はいずれの投与群にも認められなかった。

病理組織学的検査; 剖検時に全動物から以下の臓器・組織を摘出し、4%緩衝ホルマリン液で固定 (眼球及び視神経は Davidson 液で固定) 後、パラフィン切片を作成し、HE染色した後、鏡検した。さらに、肝臓切片は、検体投与の影響を詳細に検討するため Schmorl 染色を行い鏡検した。

副腎、大動脈、気管支、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球及び視神経、大腿骨、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節 (咽頭後部、腸間膜及び気管支周囲)、乳腺、食道、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺 (尿道を含む)、直腸、唾液腺 (下顎下)、坐骨神経、骨格筋 (大腿部)、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨及び骨髓、胃 (胃底部及び幽門部)、精巣、胸腺、甲状腺 (上皮小体を含む)、気管、舌、膀胱、子宮 (子宮頸を含む) 及び陰

50 mg/kg/day 投与群の雄 1 例及び雌 3 例において、肝細胞肥大が観察された。この所見は検体投与に起因すると考えられた。

対照群及び全投与群の肝細胞及びクッパー細胞に色素が認められ、Schmorl 染色の結果、観察された色素はリポフスチンであった。色素沈着の発生頻度に用量相関性は認めなかったが、50 mg/kg/day 投与群の動物で認められた色素量は対照群に比較し増加していた。しかし、色素量の増加が検体投与に起因するものか明確ではなかった。

7.5 及び 50 mg/kg/day 投与群で重量低下がみられた前立腺では、病理組織学的変化が認められなかった。

その他の変化はいずれも、供試した週齢の動物によく認められる自然発生的なものであり、毒性学的に重要な変化ではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

以上の結果から、本検体の 52 週間経口投与によるイヌ慢性毒性試験における影響として、50 mg/kg/day 投与群では、体重増加量及び摂餌量の低下、血漿中アルカリフォスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の増加、雌の肝重量増加及び肝細胞肥大が認められた。体重及び摂餌量の変化は非特異的な健康障害と考えられ、血漿中アルカリフォスファターゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の増加、及び肝細胞肥大の発生頻度の増加は、本検体の肝臓への影響を示す所見と考えられた。

2.5 mg/kg/day 投与群では、投与期間中に雄 1 例の死亡が観察されたが、死因は胸膜炎であり、明らかに偶発的なものと考えられた。

以上の結果から、最大無作用量は 7.5 mg/kg/day と判断された。

病理組織所見表

臓器/ 組織	所 見	性別	雄				雌			
		投与量 (mg/kg/day)	0	2.5	7.5	50	0	2.5	7.5	50
		検査動物数	4	3	4	4	4	4	4	4
腎臓	移行上皮過形成		1	2	1	1	0	1	3	0
	尿細管好塩基化		0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	肝細胞肥大		0	0	0	1	0	0	0	3
	好酸性核内封入体		0	1	3	2	2	3	2	3
	細胞浸潤		0	0	1	4	1	0	0	2
肝臓 (Schmorl's 染色)	リボ'フスチンを含む肝細胞		1	0	1	4	2	1	1	4
	リボ'フスチンを含む クッパー細胞		1	3	2	3	0	4	3	3

註：発生頻度に関する統計処理は実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

4) ラットを用いた肝発癌プロモーション試験

(資料 A-23)

試験機関 :

報告書作成年 : 1993 年

試験実施の理由 :

検体の純度 :

供試動物 :

試験期間 :

試験方法 :

投与量設定根拠 :

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

試験項目及び結果：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

考察及び結論：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

5) ラット及びマウスを用いたDNA酸化傷害

(資料 A-24)

試験機関：

報告書作成年：1993年

検体の純度：

供試動物：

試験の目的：

投与期間及び投与方法：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

投与量設定根拠：

結 果：

以上の結果から、

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

6) ラット及びマウスにおける肝薬物代謝酵素活性

(資料 A-25)

試験機関 :

報告書作成年 : 1993 年

検体の純度 :

供試動物 :

試験期間 :

試験の目的 :

投与期間及び投与方法 :

投与量設定根拠 :

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験項目及び結果：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

7) ラット及びマウスにおける肝脂質過酸化能

(資料 A-26)

試験：

報告書作成年：1993年

検体の純度：

供試動物：

試験期間：

試験の目的：

投与期間及び投与方法：

投与量設定根拠：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験項目及び結果：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

以上の結果から、

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

8) マウスにおける肝薬物代謝酵素活性

(資料 A-66)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体の純度：

試験動物：

試験期間：

試験の目的：

投与期間及び投与用量：

試験項目及び結果：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

9) ラットにおける肝薬物代謝酵素活性

(資料 A-67)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995 年

検体の純度：

試験動物：

試験期間：

試験の目的：

投与期間及び投与方法：

試験項目及び結果：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

以上より、

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

10) 原体のV79細胞を用いた細胞間代謝協同阻害作用

(資料 A-68)

試験機関 :

報告書作成年 : 1995 年

検体の純度 :

供試細胞株 :

試験期間 :

試験の目的 :

試験方法 :

試験結果 :

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

11) ラット肝細胞を用いた細胞間連絡阻害作用

(資料 A-69)

試験機関：

報告書作成年：1995年

検体の純度：

供試細胞株：

試験期間：

試験の目的：

試験方法：

試験結果：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

考察と結論：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

1 2) マウスにおける肝二段階発がん試験

(資料 A-70)

試験機関：

報告書作成年：1995年

検体の純度：

試験動物：

試験期間：

試験の目的：

投与期間及び投与用量：

試験項目及び結果：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

13) 肝脂肪化の発現機序

(資料A-27)

試験機関 :

報告書作成年 : 1993年

検体の純度 :

供試動物 :

試験期間 :

試験の目的 :

投与方法 :

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

試験項目及び結果：

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

ラット及びマウスにおける肝臓腫瘍誘発のまとめ及び考察

メパニピリムのラット及びマウスにおける発がん性試験において、ラットでは4000 ppm 群雌で肝細胞腺腫、マウスでは3500 及び7000 ppm 群の雌雄で肝細胞腺腫・癌が有意に増加した。メパニピリムは実施した変異原性試験の全てに陰性であり、その腫瘍発生には非遺伝毒性効果が考えられるところから、その効果を実証すべく以下に示す種々の試験を実施した。発がん性試験の病理組織学的所見とこれらの試験結果を精査し肝臓腫瘍誘発原因を考察する。

以下に各項目について考察を付記する；

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

雌ラットにおける肝細胞腫瘍増加の考察

以下に肝臓における腫瘍関連病変について述べ、次に雌での肝細胞腫瘍増加原因を考察する。

1. 肝細胞脂肪化（小葉周辺性）と慢性炎症
2. 肝細胞脂肪化（小葉周辺性）のメカニズム
3. 肝細胞脂肪化（小葉周辺性）と脂質過酸化の関連

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクミアイ化学工業株式会社にある。

4. 卵円形細胞増殖

5. 肝細胞増殖巣、細胞増殖活性亢進、プロモーション効果

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

6. 雌ラットにおける肝細胞腺腫増加

雌雄マウスにおける肝細胞腫瘍増加の考察

発がん性試験の肝臓における主たる病理組織学的検査結果とメカニズム試験結果を要約し表 2 に示した。

1. 肝細胞肥大と薬物代謝酵素活性

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

2. 肝細胞単細胞壊死、肉芽腫と肝細胞脂質過酸化

3. 細胞増殖活性亢進と肝細胞増殖巣及び肝細胞腫瘍増加

4. B6C3F1 マウスは肝細胞腫瘍好発系統

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

参考文献

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表1. ラットの主要肝臓病変及びメカニズム試験結果要約

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はクマイ化学工業株式会社にある。

表 2. マウスの主要肝臓病変及びメカニズム試験結果要約