

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

#### 6) 90日間反復経口投与毒性

ラットを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験

(資料 T-2.1)

試験機関：Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年：2003年 [GLP対応]

検体純度： %

供試動物：Han Wistar系ラット、1群雌雄各10匹、開始時6週齢、

投与期間：13週間(2002年6月20日～2002年9月19～21日)

投与方法：検体を0、20、100、および500ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は1週間に1回調製した。

用量設定根拠；

#### 観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

20ppm投与群の雄1例で右眼窩の腫脹が認められたため、動物愛護の観点から9週目の終わりに屠殺した。当該異常部位の病理組織学的検査を行った結果、腺組織にも波及した膿瘍および顕著な炎症/壊死が認められた。しかしながら、当該所見は高用量群では見られなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

詳細な状態の観察；投与開始前、投与期間中は週1回、全動物を対象として詳細な身体検査およびオープンフィールドでの観察を行った。

投与に関連した影響は認められなかった。

なお、500ppm投与群において、雄では9週目、雌では8、9週目にケージの受け皿の吸収紙に桃色の着色がそれぞれ1ケージに観察されたが、一過性であることから、検体投与による影響ではないと考えられた。

機能検査；投与12週目にすべての生存動物を対象として以下の項目の測定を行った。

接近反応、前肢/後肢握力、聴覚性驚愕反射、tail pinch 反応、接触反応、自発運動量（水平運動、垂直運動）

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		20	100	500	20	100	500
後肢握力 <sup>a)</sup>				↓ 84			
自発運動量 <sup>b)</sup> (水平運動)	0~6分			↓ 69			82
	7~12分			85			76
	13~18分			82			
	19~24分			74			
	25~30分			69			
	31~36分			47			
	37~42分			86			
	43~48分			40			
	49~54分			62			
	55~60分			76			
	0~60分			72			

統計検定(a);Williams 検定、b);Williams 検定、Shirley 検定、Mantel 検定) : †↓ : p<0.05、†↑ : p<0.01  
表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

500ppm 投与群の雄で後肢握力（平均 273 g）が低値を示した。しかしながら、当該数値は背景データ（平均 282 g ; 215 g~306 g）の範囲内にあるため、本変化は偶発的なものと考えられた。

500ppm 投与群で自発運動量（水平運動）がやや減少した。雄では 1 時間の測定期間を通じてスコアが減少し、特に 6 分の記録で減少が顕著であった。雌では 6 および 12 分の記録でスコアの減少が認められた。雌における減少は統計学的に有意ではなかった。

体重変化； 投与開始前、投与開始日（0 週目）、投与期間中は週 1 回、すべての生存動物の体重を測定した。全投与期間の体重増加量について、Bartlett 検定の結果が統計学的に有意であった場合は Behrens-Fisher 検定により対比較を行い、有意でなかった場合には Dunnett 検定を行った。

500ppm 投与群の雄で、全投与期間にわたり、統計学的有意差はないものの、体重増加量の僅かな抑制（対照群の 93%）が認められた。

それ以外に検体投与に伴う変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	20	100	500	20	100
0 - 13 週の体重増加量	108	96	93	110	107	97

表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。  
統計検定(Dunnett 検定) : 有意差なし。

摂餌量および食餌効率；全動物の摂餌量を投与開始前の 6 日間、さらに、投与期間を通じて週 1 回測定し食餌効率を算出した。

500ppm 投与群の雌で、対照群と比較して全投与期間の摂餌量が僅かに減少した(対照群の 94%)。この変化は投与 6 週目以降の摂餌量減少に関連している(当該期間は対照群の 92%)。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	20	100	500	20	100
1 - 5 週の総摂餌量	107	97	95	111	104	98
6 - 13 週の総摂餌量	106	98	102	105	100	92
1 - 13 週の総摂餌量	106	98	99	107	102	94

表中の数値は対照群 100 とした場合の変動率(%)を示す。

なお、500 ppm 投与群の雄で、全投与期間に食餌効率のわずかな低下が認められた。

検体摂取量；投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		20	100	500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.7	8.5	43.7
	雌	2.0	9.6	46.1

血液学的検査；投与期間終了時すべての生存動物を対象として眼窩洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、総白血球数、WBC の分類 [好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球、大型非染色球]、血小板数、網赤血球数、メトヘモグロビン、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、血液塗抹 (形態学的変化、大小不同、小/大球症、低/過染色性、異型/芽細胞)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	20	100	500	20	100	500
投与量 (ppm)	20	100	500	20	100	500
ヘマトクリット値			↓94	↓96	↓94	↓95
ヘモグロビン濃度		↓97	↓93	↓95	↓93	↓93
赤血球数			↓91	↓95	↓94	↓91
MCHC						↓98
MCV						↑104
白血球数					↓68	↓80
リンパ球数		↓74			↓64	↓75
好塩基球					↓100 <sup>a</sup>	↓100 <sup>a</sup>
単球数					↓62	↓69
大型非染色球数					↓67	↓67
メトヘモグロビン			↑136			↑121

統計検定(Williams 検定、Dunnett 検定) : †↓ : p<0.05, †↑ : p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

<sup>a</sup> : 個数が少数のため、百分比は 100 であっても計算上で統計学的有意差を示した。

500ppm 投与群の雄および全投与群の雌でヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度および赤血球数の低値が認められた。100ppm 投与群の雄では、ヘモグロビン濃度の低値が認められた。500ppm 投与群の雌では MCHC の低値、MCV の高値が観察された。500ppm 投与群の雌雄でメトヘモグロビンが僅かな高値を示したが、ハイツ小体の形成は認められなかった。

各群の網赤血球の出現頻度を下表に示す。

性別	雄				雌			
	0	20	100	500	0	20	100	500
投与量 (ppm)	0	20	100	500	0	20	100	500
／検査動物数	10	9	10	9	9	10	10	10
網赤血球数の発現頻度	10	9	10	9	9	10	10	10
<2%	5	4	3	0	7	6	3	0
2.0%	5	5	6	3	2	4	5	3
3.0%	0	0	1	6	0	0	2	4
4.0%	0	0	0	0	0	0	0	3

500ppm 投与群の雌雄および 100ppm 投与群の雌で網赤血球数のわずかな高値が認められた。網赤血球数の高値および赤血球数の低値から、これらの投与群で赤血球の代謝回転が増加したことが示唆される。

有意差の見られたその他の変化は、すべて軽微であるか、あるいは用量依存性が認められないため、検体投与による影響とは考えられなかった。

[申請者注]

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

アルカリホスファターゼ (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)、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ (gGT)、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、中性脂肪、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

500ppm 投与群の雌雄で ALP の高値、500ppm 投与群の雌で ALT の低値が認められた。ALT の低値については、毒性学的意義があるとは考えられなかった。

全投与群の雌雄で尿素窒素の高値が観察されたが、用量依存性は認められなかった。一方、500ppm 投与群の雌雄および 100ppm 投与群の雌でクレアチニンの高値が見られた。500ppm 投与群の雌雄で総コレステロールの低値、全投与群の雄で総蛋白の低値が観察された。また、500ppm 投与群の雄でアルブミン/グロブリン比の高値が認

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

められた。

100ppm 以上の投与群の雄および全投与群の雌で、カルシウムおよび無機リンの低値が観察された。

その他に認められた変化は、軽微であるあるいは用量との関係は明瞭ではないため検体投与による影響とは考えられなかった。

性別	雄			雌		
	20	100	500	20	100	500
投与量 (ppm)						
ALP			↑ 158			↑ 129
ALT						↓ 78
gGT						↓ 0
ビリルビン		↓ 50	↓ 50			
尿素窒素	↑ 122	↑ 109	↑ 123	↑ 118	↑ 115	↑ 116
クレアチニン			↑ 109		↑ 113	↑ 115
総コレステロール			↓ 63			↓ 83
ナトリウム				↑ 101	↑ 101	↑ 101
カリウム		↓ 93	↓ 95			
クロール				↑ 102	↑ 101	↑ 102
カルシウム		↓ 94	↓ 94	↓ 95	↓ 97	↓ 96
無機リン		↓ 88	↓ 86	↓ 87	↓ 80	↓ 80
総蛋白	↓ 98	↓ 94	↓ 92			
アルブミン		↓ 95				
A/G 比			↑ 124			

統計検定(Williams 検定、Dunnett 検定、Shirley 検定) : ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01  
 表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

尿 検 査； 検査終了時に採取した尿について、以下の項目を検査した。

外観、量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン、ビリルビン、血色素、ウロ  
ビリノゲン、沈渣（結晶、上皮細胞、白血球、赤血球、円柱、精子および前駆

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

細胞、その他の異常成分)

グルコース、ケトン、ビリルビン、血色素、ウロビリノゲンは尿検査紙を用いて検査し、大まかな濃度(なし、微量、少量、中量、多量、非常に多量)を示した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	20	100	500	20	100
蛋白		↑ 136	↑ 177			

統計検定(Williams 検定、Shirley 検定) :  $\uparrow\downarrow$  :  $p < 0.05$ ,  $\uparrow\downarrow\downarrow$  :  $p < 0.01$

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

100ppm 以上の投与群の雄で蛋白の高値が認められた。

また、尿中のケトンを半定量的に調べた結果、下表のとおり、100ppm 以上の投与群の雄で尿中に非常に多量に存在した。

性別	雄				雌				
	投与量 (ppm)	0	20	100	500	0	20	100	500
検査動物数	10	9	10	10	10	9	10	10	
ケトン	存在しない	1	1	0	0	10	9	10	10
	微量	9	6	2	1	0	0	0	0
	少量(+)	0	2	3	2	0	0	0	0
	中量(++)	0	0	1	1	0	0	0	0
	多量(+++)	0	0	1	3	0	0	0	0
	非常に多量(++++)	0	0	3	3	0	0	0	0

眼科学的検査 ; 投与開始前に全動物を、また試験終了時に 0 および 500ppm 投与群のすべての生存動物を検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

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

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

対照群と比較して統計学的有意差が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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		20	100	500	20	100	500
腎臓	対体重比			↑ 112			↑ 112
	重量			↑ 123			↑ 112
肝臓	対体重比			↑ 129			↑ 114
	重量						
脾臓	重量						
	対体重比						↑ 115

Dunnett 検定 ↓: p<0.05, ↑↑: p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

500ppm 投与群の雌雄で腎重量対体重比、肝重量および対体重比の高値が認められた。  
また、500ppm 投与群の雌の脾重量の対体重比の高値が認められた。

肉眼的病理検査； 途中死亡、切迫屠殺および試験終了時の全生存動物について剖検を行った。  
検体投与に関連のある異常は認められなかった。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した動物のうち 0 および 500ppm 投与群の全動物を  
対象として以下の組織について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、動脈（胸部）、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巢上体、眼、大腿骨、心、  
回腸、空腸、腎、肝、肺、リンパ節（下顎、腸間膜）、乳腺領域（尾側）、食道、  
視神経、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格  
筋（大腿部）、皮膚、脊髄、脾、胸骨、胃、精巢、胸腺、甲状腺および上皮小体、  
気管、膀胱、子宮および子宮頸部、膣、肉眼的異常部位

また、20 および 100ppm 投与群の全動物を対象として以下の組織について病理標本  
を作製し、鏡検した。

腎、肝、肺、脾、肉眼的異常部位

認められた主要な所見を下表に示す。

臓器	性別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	20	100	500	0	20	100	500
肝	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	びまん性肝細胞肥大	0	0	0	↑ 6	0	0	0	1
脾	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	髄外造血 - 軽微	3	4	3	9	3	4	4	1
	- 軽度	0	0	1	1	4	5	3	2
	- 中等度	0	0	0	0	0	0	2	7
	- 合計	3	4	4	↑ 10	7	9	9	10

Fisher の正確確率検定 ↑↑: p<0.05, ↑↑↑: p<0.01

表中の数値は動物数

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

500ppm 投与群の雄で、びまん性肝細胞肥大の発生頻度が高値を示し、500ppm 投与群の雌 1 例でも同所見が認められた。

500 および 100ppm 投与群の雌で、髄外造血の重症度が僅かに増加した。また、500ppm 投与群の雄でも髄外造血の発生頻度の高値が認められた。

以上の結果から、本剤のラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験における影響として、500ppm 投与群の雄で体重増加量および食餌効率の低下が、500ppm 投与群の雌雄で自発運動量の減少が、血液学的検査では 100ppm 投与群の雄でヘモグロビン濃度の低値、500ppm 投与群の雄および 20ppm 以上の投与群の雌でヘマトクリット、ヘモグロビン濃度および赤血球数の低値が認められた。さらに 500ppm 投与群では、雌雄でメトヘモグロビンが僅かな高値、雄で網赤血球数の軽微な高値、雌で MCHC の低値、MCV の高値、網赤血球数の軽微な高値が見られ、100ppm 投与群では雌でも網赤血球数の軽微な高値が認められた。血液生化学的検査では 500ppm 投与群の雌雄で ALP の高値、全ての投与群の雌雄で尿素窒素の高値、500ppm 投与群の雌雄および 100ppm 投与群の雌でクレアチニンの高値が見られた。500ppm 投与群の雌雄で総コレステロールの低値、全投与群の雄で総蛋白の低値が観察され、500ppm 投与群の雄でアルブミン/グロブリン比の高値が認められた。また、100ppm 以上の投与群の雄および全投与群の雌で、カルシウムおよび無機リンの低値が観察された。

尿検査では 100ppm 以上の投与群の雄で尿蛋白の高値が認められ、尿中ケトンの量も高値を示した。臓器重量では、500ppm 投与群の雌雄で肝臓重量の高値、腎臓重量対体重比の高値が認められ、同群の雌では脾臓重量対体重比の高値も認められた。病理組織学的所見としては、500ppm 投与群の雌雄および 100ppm 投与群の雌で脾の髄外造血の発生頻度または重症度の高値が、500ppm 投与群の雌雄で軽度のびまん性肝細胞肥大が認められた。

従って、本試験における無毒性量は雄で 20ppm (1.7 mg/kg/日) であり、雌では 20ppm (2.0 mg/kg/日) を下回ると判断される。

[申請者注]

無毒性量は雌雄とも 20ppm (雄 1.7 mg/kg/日、雌 2.0 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

ビーグル犬を用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験 (資料 T-2.2)

試験機関：RCC Ltd.

報告書作成年：2005 年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： 純系ビーグル犬、1 群雌雄各 4 匹、開始時 5.5～7 か月齢

投与期間： 90 日間 (2004 年 3 月 5 日～2004 年 6 月 15 日)

28 日間回復期間 (2004 年 6 月 14 日～2004 年 7 月 14 日)

投与方法： 検体を 0、5、30 および 160 mg/kg/日の用量で、13 週間にわたって毎日カプセル投与した。また、対照群と最高用量投与群については投与期間終了後 4 週間の回復期間を設けた。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率；一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間中、死亡は認められなかった。

投与 10 週時に 160 mg/kg/日投与群のケージ内床に暗色の尿が観察され、濡れた時には赤色に見えた。その他に投与に関連すると考えられる症状は観察されなかった。

体重変化； 投与開始前および投与開始から毎週 1 回、全ての生存動物の体重を測定した。  
検体投与に関連した影響は認められなかった。

摂餌量； 全動物の摂餌量を毎日測定した。  
検体投与に関連した影響は認められなかった。

獣医学的検査； 投与開始前、投与 13 週時、回復期間 4 週時に全動物を対象として、聴覚反応、  
脊髄反射（膝蓋反射、屈筋／痛覚反射）および脳神経（瞳孔対光反射、眼瞼反射）  
について検査を実施した。  
検体投与に関連した影響は認められなかった。

血液学的検査； 投与開始前、投与 6 週時、13 週時および回復期間 4 週時に全動物を対象として  
頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。  
赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、赤  
血球分布幅、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、  
血色素濃度分布幅、血小板数、網赤血球数、網赤血球成熟度、総白血球数、白  
血球分類、トロンボプラスチン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次々頁の表に示す。

160 mg/kg/日投与群の雌雄において、6 週および 13 週時に平均赤血球容積の高値、  
平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値、網赤血球数ならびに血小板数の高値が観察さ  
れた。

その他に認められた変化は、一過性であり、用量との関係が見られず、あるいは背  
景データの範囲内にあり、検体投与に関連しないと考えられた。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製菓(株)にある。

性別	雄												雌											
	5				30				160				5				30				160			
投与量(mg/kg/日)	5				30				160				5				30				160			
検査時期(週)	Pre	6	13	R4	Pre	6	13	R4	Pre	6	13	R4	Pre	6	13	R4	Pre	6	13	R4	Pre	6	13	R4
赤血球数																								
ヘモグロビン濃度																								
ヘマトクリット値																								
平均赤血球容積 (MCV)																								
赤血球分布幅																								
平均赤血球ヘモグロビン濃度																								
血色素濃度分布幅																								
網赤血球数 (rel.1)																								
網赤血球数 (G/L)																								
L 網赤血球数 (rel.1)																								
M 網赤血球数 (rel.1)																								
H 網赤血球数 (rel.1)																								
好中球 (rel.1)																								
好中球 (G/L)																								
好酸性球 (rel.1)																								
リンパ球 (rel.1)																								
単球 (G/L)																								
血小板																								
tromboplasチン時間																								
活性化部分 tromboplasチン時間																								

Dunnett 検定 ↑ p<0.05, ↑↑ p<0.01 Pre: 試験開始前, R4: 回復期間 4 週間時, rel.1: 相対数、網赤血球数 (成熟度、L: 低度、M: 中等度、H: 高度)  
 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を。

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

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ (GLDH)、クレアチニンキナーゼ (CK)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (gGT)、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

160 mg/kg/日投与群の雄において、総ビリルビン、コレステロール、中性脂肪およびグロブリンの高値(6週および13週時)が認められ、リン脂質の高値(6週時)ならびに総蛋白の高値(13週時)も観察された。同投与群の雌においては、リン脂質の高値(6週時)、総ビリルビンの高値(13週時)が認められた。なお、160 mg/kg/日投与群において、雌雄でALTの低値/低値傾向(6週および13週時)、雄でGLDHの低値/低値傾向(6週および13週時)が観察された。

その他、いくつかの項目に統計学的有意差が認められたが、いずれも単発的であり、用量との関係も見られず、あるいは背景データの範囲内であるので、検体投与に関連しないと考えられた。

[申請者注]

性別	雄												雌											
	5				30				160				5				30				160			
検査時期	Pre	6	13	R4	Pre	6	13	R4	Pre	6	13	R4	Pre	6	13	R4	Pre	6	13	R4	Pre	6	13	R4
グルコース																			↓ 88				↓ 90	↓ 83
クレアチニン												↓↓ 92												
総ビリルビン										↑ 146	↑ 151												↑ 136	
コレステロール										↑ 132	↑ 137													
中性脂肪										↑ 200	↑ 218													
リン脂質										↑ 126												↑ 122		
ALT										↓↓ 66	↓↓ 56											84	66	
LDH														↑ 183										
GLDH										↓ 80	85	↑ 163												
CK												↓ 48												
ナトリウム	↑ 102	↑ 102			↑ 101	↑ 102			↑ 101		↑ 102	↑ 101												
カリウム		↓ 92																						
クロール																								↓ 97
カルシウム											↑ 105													
無機リン酸										↓ 91														
総蛋白											↑ 110													
グロブリン										↑ 113	↑ 117				↓ 90									

Dunnett 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 とした場合の値を表したもの。  
 Pre: 試験開始前、R4: 回復期間 4 週間時



尿検査；血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。

尿比重、重量オスモル濃度、色、外観、pH、亜硝酸塩、蛋白、ブドウ糖、  
ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球、白血球、尿沈査  
対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性別	雄									雌								
	5			30			160			5			30			160		
検査時期(週)	6	13	R 4	6	13	R 4	6	13	R 4	6	13	R 4	6	13	R 4	6	13	R 4
尿比重									↓ 99									↓ 98
重量オスモル濃度																↓ 65		↓ 52
pH				↑ 115														
蛋白							↓ 30											
ビリルビン									↓ 25									
尿沈査 リン酸塩結晶										↑↑ a)								

Dunnett 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 とした場合の値を表したもの。

R4: 回復期間 4 週間時

(申請者注) a): 対照群の値が 0 であるため、5 mg/kg/日投与群の変動の目安の値は計算できなかった。

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

対照群と比較して統計学的に有意な差が散見されたが、用量との関係は明らかではなく、背景データの範囲内または試験開始前に観察された差を反映したもので、正常な生物学的変動であると考えられた。

眼科学的検査；投与開始前、投与 13 週時および、回復期間 4 週時に全動物を対象として眼科学的検査を行った。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；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を算出した。

副腎(左右)、脳(脳幹を含む)、心臓、肝臓、腎臓(左右)、卵巣(左右)、下垂体、  
脾臓、精巣および精巣上体(左右)、胸腺、甲状腺および上皮小体(左右)、子宮  
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)		5		30		160		5		30		160	
検査時期(週)		13	R4	13	R4	13	R4	13	R4	13	R4	13	R4
心臓	対脳重量比						↓↓ 85						
肝臓	重量					↑↑ 123							
	対体重比												↑↑ 117
	対脳重量比					↑ 121							
甲状腺(左)	重量					↑ 185						↑↑ 229	
	対体重比						↑ 211					↑ 244	
	対脳重量比					↑ 183						↑↑ 232	
甲状腺(右)	重量						↑ 219					↑ 218	↑ 162
	対体重比						↑↑ 224					↑ 231	↑↑ 170
	対脳重量比						↑ 209					↑ 220	↑↑ 166
腎臓(左)	重量						↓ 84						
	対体重比												↑ 121
	対脳重量比						↓↓ 79						
腎臓(右)	対脳重量比					↓ 80							
卵巣(左)	対体重比												↑ 200

Dunnnett 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 とした場合の値を表したもの。

R4: 回復期間 4 週間時

160 mg/kg/日投与群の雌雄で、投与期間終了時に甲状腺の重量、対体重比および対脳重量比の高値が認められた。これらの変化は、回復期間終了時にも認められた。また、160 mg/kg/日投与群の雄では投与期間終了時に肝重量の高値がみられた。この変化は回復期間終了時には認められなかった。

その他、心臓、腎臓、卵巣の重量に有意な差が認められたが、単発的で回復期間終了時のみにみられており、投与に関連する変化ではないと考えられた。

肉眼的病理検査； 試験終了時の全生存動物について剖検行った。

検体投与に関連すると考えられる肉眼的所見として、160 mg/kg/日投与群では、甲状腺肥大が、投与期間終了時の雄 1 例、雌 1 例ならびに回復期間終了時の雄 3 例、

雌 2 例に観察された。卵巣の肥大が雌 1 例に観察され、乳腺の肥大が投与期間終了時に 1 例、回復期間終了時に 1 例に観察された。子宮の結節が回復期間終了時に雌 1 例に観察された。

30 mg/kg/日投与群では、卵巣の肥大が雌 1 例に観察された。

5 mg/kg/日投与群では卵巣の肥大が 2 例に観察されたが、これは検体投与の影響というよりは、発情期の正常な腺増殖によるものであった。

上記以外に、脾臓のうっ血、脾臓、心臓または皮膚の結節、子宮の肥厚、いくつかの臓器にみられた退色等の所見が観察されたが、それらは同年齢のイヌに見られる背景病変の正常範囲内である自然発生的な所見であると考えられた。

[申請者注]

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

副腎、大動脈、骨(関節面を含む大腿骨)、骨髓(胸骨)、脳(前脳、脳幹上部、中脳、延髄、橋、大脳皮質、小脳皮質)、精巣上体、食道、眼(視神経を含む)、雌の乳腺部位(雄の乳腺部位)、胆嚢、心臓、腎臓、大腸(盲腸、結腸、直腸)、喉頭、肝臓、肺、リンパ節(咽頭、腸間膜)、口鼻咽頭(硬口蓋隣接部位)、卵巣、膵臓、上皮小体、パイヤー斑、下垂体、前立腺、足底神経、唾液腺(下顎腺、耳下腺、舌下腺)、坐骨神経、骨格筋(半膜様筋、前脛骨筋、内側広筋、腓腹筋)、皮膚、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、脊髄(頸部、胸中間部、腰部(神経根、脊髄神経節を含む))、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮(膈を含む)、すべての肉眼的異常部位

認められた組織学的所見を表 1 (13 週間投与期間終了時) および表 2 (回復期間終了時) に示す。

主な所見は次のとおり。

下垂体： 160 mg/kg/日投与群の投与期間終了時で雌雄各 1 例、および回復期間終了時の雌 1 例に好塩基性細胞肥大がみられた。

甲状腺： 160 mg/kg/日投与群の雌雄全例および 30 mg/kg/日投与群の雌において、濾胞上皮細胞肥大あるいは過形成が認められた。これらの変化は回復期間後には完全に消滅したが、雌雄とも多くの動物にコロイド貯留の増加が認められた。

[申請者注]

骨髓：30 mg/kg/日以上との投与群の雌雄で骨髓脂肪化のグレードの低値が認められた。  
また、160 mg/kg/日投与群の雌雄各 3～4 例、30mg/kg 投与群の雌雄各 1～2 例で赤血球生成増進が見られた。

[申請者注]

副腎皮質：束状帯肥大が、雌の対照群では観察されなかったが、全投与群で各 1 例認められた。雄では対照群、5 mg/kg/日投与群および 160mg/kg/日投与群で各 1 例観察された。回復期間終了時の検査では、雄において 160mg/kg/日投与群で 3 例にグレードの高値もみられ、雌では対照群、160mg/kg/日投与群で各 1 例認められたが、グレードには影響がなかった。

[申請者注]

以上の結果から、本剤のビーグル犬を用いたカプセル投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、160 mg/kg/日投与群の雌雄で平均赤血球容積の高値、平均赤血球ヘモグロビン濃度の低値、網赤血球数の高値が、同群の雌でヘモグロビン濃度の低値、網赤血球数および血小板数の高値が投与 6 週および 13 週時に観察された。また、同群雄で投与 6 週時および 13 週時に総ビリルビン、コレステロール、中性脂肪およびグロブリンの高値が観察された。同群の雌雄で、投与期間終了時に甲状腺の重量、対体重比および対脳重量比の高値がみられた。これらの変化は、回復期間終了時にも認められた。また、同群の雄で投与期間終了時に肝重量の高値がみられ、雌では回復期間終了時に肝重量対体重比の高値が認められた。160 mg/kg/日投与群において、下垂体の好塩基性細胞肥大、甲状腺の濾胞上皮細胞肥大、骨髓脂肪化の低下および副腎皮質束状帯肥大のグレードの上昇が認められた。30 mg/kg/日以下の投与群では、有害な影響は観察されなかった。

従って、本試験における無毒性量は雌雄とも 30 mg/kg/日と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 1 病理組織学的所見 (13 週間投与終了時)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	5	30	160	0	50	30	160
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
大脳	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞巢	1	1	0	0	0	1	0	0
	神経膠細胞巢	0	0	0	1	0	0	0	0
小脳	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞巢	0	0	0	1	0	0	0	0
延髄	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	軸索腫脹	0	0	0	1	0	0	0	0
	単核細胞巢	0	0	0	0	1	0	0	0
脳橋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	軸索腫脹	1	0	0	1	1	1	0	0
脊髄、頸部	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	神経細胞壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
脊髄、腰部	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	軸索変性	0	1	0	0	1	0	0	0
脊髄神経後根	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	異所性神経細胞	1	1	0	1	2	0	0	0
	軸索腫脹	2	1	0	1	1	0	1	1
後根神経節	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	空胞化	0	0	0	0	0	0	0	1
坐骨神経	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	軸索変性	0	1	1	0	0	0	0	0
心臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	弁嚢胞	1	1	0	0	0	0	0	0
	ヘモジデリン沈着	1	1	0	0	0	0	0	0
	心内膜症	1	1	0	0	0	0	0	0
	単核細胞巢	0	1	4	1	2	2	1	1
喉頭 (喉頭蓋)	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	上皮過形成	0	0	1	2	1	0	0	0
気管	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	扁平上皮化生	0	2	1	2	2	2	3	2
	単核細胞巢	1	0	0	0	0	0	0	0

Fisher 検定、↑ p<0.05 (申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 1 病理組織学的所見 (13 週間投与終了時) (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	5	30	160	0	50	30	160
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
肺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	肺胞出血	1	0	0	0	0	0	0	0
	肺胞大食細胞	2	2	4	3	3	4	4	2
	血管周囲細胞浸潤	2	3	4	3	3	4	3	3
	肺胞炎	0	0	1	0	1	0	0	0
舌	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞巢	2	0	0	0	0	0	0	0
	上皮過形成	1	0	0	0	0	0	0	0
口鼻咽頭	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞巢	0	0	1	1	0	0	0	0
食道	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞巢	1	0	1	0	1	0	0	0
	腺拡張	0	0	0	0	1	0	0	0
胃	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞巢	0	2	1	2	2	2	3	2
	底部リンパ濾胞形成	1	0	0	0	0	2	1	0
十二指腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0
	陰窩膿瘍	2	0	0	1	0	2	1	0
	腺拡張	1	1	0	0	0	0	1	0
	リンパ管拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
空腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ管拡張	1	0	0	1	0	0	0	0
回腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ管拡張	0	2	1	0	0	0	1	0
	単核細胞巢	1	0	1	0	0	0	0	0
	絨毛萎縮	0	0	0	0	0	0	0	1
	上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
結腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	陰窩膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0

Fisher 検定、 $\uparrow p < 0.05$  (申請者実施)

表 1 病理組織学的所見 (13 週間投与終了時) (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	5	30	160	0	50	30	160
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
直腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	陰窩膿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
肝臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	グリコーゲン沈着	4	4	4	4	4	3	4	4
	脂肪変性	0	0	1	0	0	1	0	0
	単核細胞巣	3	4	2	3	4	4	2	2
	炎症性病巣	1	0	0	1	0	0	0	0
	単細胞壊死	0	1	0	0	0	0	0	0
	胆管増殖	0	0	0	0	0	0	0	1
	肝細胞肥大	0	1	0	0	0	1	1	1
胆嚢	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	粘膜過形成	0	1	1	0	1	0	0	0
膵臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	分泌物欠如	0	1	0	1	0	1	0	0
	単核細胞巣	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	鬱血	0	0	1	0	0	0	0	0
	尿細管鉍質沈着	2	4	4	4	4	4	3	4
	尿細管円柱	1	3	4	3	3	3	3	2
	糸球体空胞形成	1	0	0	0	0	0	0	0
	単核細胞巣	1	0	0	0	2	2	0	0
	尿細管好塩基性化	0	1	0	0	1	0	0	3
	尿路上皮過形成	1	1	4	1	3	0	2	2
膀胱	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞巣	0	0	1	0	0	1	0	0
	炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
	上皮過形成	0	0	1	0	1	1	0	0
	血管鉍質沈着	0	0	1	0	0	0	0	0
	平滑筋変性	0	0	0	0	0	1	0	0

Fisher 検定、↑ p<0.05 (申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表1 病理組織学的所見 (13週間投与終了時) (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	5	30	160	0	5	30	160
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
精巣	検査動物数	4	4	4	4	-	-	-	-
	巨大精子細胞	1	3	4	4	-	-	-	-
	精母細胞腫大	0	1	3	0	-	-	-	-
	精細管変性	0	0	1	1	-	-	-	-
前立腺	検査動物数	4	4	4	4	-	-	-	-
	未成熟	0	1	1	1	-	-	-	-
	単核細胞巣	0	1	1	0	-	-	-	-
	炎症	1	2	1	3	-	-	-	-
卵巢	検査動物数	-	-	-	-	4	4	4	4
	黄体なし	-	-	-	-	2	4	2	3
	黄体あり	-	-	-	-	2	0	2	1
	ルテイン嚢胞	-	-	-	-	0	1	0	1
	卵嚢胞	-	-	-	-	0	2	0	0
子宮	検査動物数	-	-	-	-	4	4	4	4
	発情前期	-	-	-	-	2	0	2	3
	発情期	-	-	-	-	0	3	0	1
	発情後期	-	-	-	-	2	0	2	0
	発情休止期	-	-	-	-	0	1	0	0
	内膜過形成	-	-	-	-	2	0	1	0
膣	検査動物数	-	-	-	-	2	2	0	0
	鬱血	-	-	-	-	2	0	0	0
	角化亢進	-	-	-	-	0	2	0	0
下垂体	検査動物数	3	4	4	4	4	4	4	4
	前葉嚢胞	1	2	0	0	0	1	1	1
	ヘモジリン沈着	0	0	0	0	0	0	1	0
	炎症	0	0	0	0	0	0	1	0
	好塩基性細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	1

Fisher 検定、↑ $p<0.05$  (申請者実施)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表1 病理組織学的所見 (13週間投与終了時) (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	5	30	160	0	5	30	160
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
甲状腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	甲状腺舌管嚢胞	1	0	3	0	2	0	2	2
	上皮小体-胸腺管嚢胞	0	1	0	0	0	1	0	0
	単核細胞巣	0	0	0	0	0	1	0	0
	瀰漫性C細胞過形成	4	4	4	4	4	3	4	3
	結節状C細胞過形成	0	0	1	2	1	0	0	0
	濾胞上皮細胞肥大	0	0	0	↑4	0	0	2	↑4
	濾胞上皮細胞過形成	0	0	0	3	0	0	1	3
上皮上体	検査動物数	2	3	3	3	4	4	3	3
	上皮上体-胸腺管嚢胞	0	0	1	0	1	0	1	0
副腎皮質	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	副皮質組織	3	3	2	2	3	2	2	2
	球状帯空胞化	2	3	1	0	1	0	0	2
	束状帯空胞化	1	0	1	2	1	3	2	3
	球状帯肥大	0	0	1	0	0	0	1	1
	束状帯肥大	1	1	0	1	0	1	1	1
	(グレード平均)	(1.0)	(1.0)	—	(1.0)	—	(2.0)	(2.0)	(2.0)
脾臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	鬱血	1	0	2	0	2	1	1	0
	ヘモジデリン沈着	0	1	0	0	0	0	0	0
	髄外造血	1	0	1	2	0	0	1	2
骨髄、胸骨	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	脂肪化	4	4	4	4	4	4	4	4
	(グレード平均)	(2.8)	(2.3)	(1.8)	(1.5)	(2.5)	(2.3)	(1.0)	(1.0)
	赤血球生成増進	0	0	1	3	0	0	2	4
胸腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	嚢胞	3	1	1	3	1	0	0	1
	萎縮/退縮	3	3	3	4	3	4	3	2

Fisher 検定、↑p<0.05 (申請者実施)

表 1 病理組織学的所見 (13 週間投与終了時) (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	5	30	160	0	5	30	160
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
縦隔リン節	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	0
	出血	0	0	1	0	0	0	0	0
	リンパ過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
腸管膜リン節	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	出血	1	3	1	1	3	0	2	3
	リンパ過形成	4	4	4	4	4	4	4	4
咽頭後リン節	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	出血	0	0	1	0	0	0	1	0
	リンパ過形成	4	4	4	4	4	4	4	4
耳下腺	検査動物数	4	3	4	4	4	4	4	4
	粘液腺遺残	0	0	0	0	1	0	1	0
	単核細胞巢	1	1	2	1	2	4	1	3
	炎症性病巣	1	1	0	0	0	0	0	0
	分泌物減少	0	1	1	1	0	0	0	0
	腺房萎縮	0	0	2	1	2	1	1	1
舌下腺	検査動物数	4	4	4	3	4	4	4	4
	鉍質沈着	1	0	0	0	1	1	0	0
	単核細胞巢	1	1	0	0	0	3	1	1
	炎症	0	0	0	0	1	0	0	0
	腺房萎縮	0	0	1	0	0	1	0	2
	腺房肥大	0	0	1	0	0	0	0	0
下顎腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞巢	1	0	0	0	0	2	0	0
乳腺部位	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	乳腺組織欠如	4	4	4	4	2	2	1	1
	腺増生	0	0	0	0	2	0	2	1
	単核細胞巢	0	0	1	1	1	0	0	1
	毛嚢炎	0	1	0	0	0	1	1	1

Fisher 検定、↑ p<0.05 (申請者実施)

表 1 病理組織学的所見 (13 週間投与終了時) (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	5	30	160	0	5	30	160
臓器	所見/物数	4	4	4	4	4	4	4	4
皮膚/皮下	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単核細胞巣	1	1	2	0	2	1	2	3
	毛嚢炎	1	1	0	2	0	1	0	0
	乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0
	汗腺肥大	0	0	0	0	1	0	0	0
半膜様筋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単一筋線維変性	0	0	3	0	0	0	0	1
前脛骨筋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単一筋線維変性	0	0	0	0	1	0	2	0
	単核細胞巣	0	0	0	0	0	0	2	0
内側広筋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単一筋線維変性	2	3	2	2	2	2	1	3
腓腹筋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	単一筋線維変性	1	1	0	1	0	0	0	0
	単核細胞巣	0	0	1	1	0	0	1	0
骨、大腿骨	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	成長板閉鎖	3	3	0	1	2	2	4	0
	赤血球増生増加	0	0	0	0	0	0	0	1
眼	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	網膜ロゼット	0	0	1	0	0	0	0	0
	角膜潰瘍	0	0	0	1	0	0	0	0

Fisher 検定、↑ $p<0.05$  (申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 2 病理組織学的所見 (回復期間終了時)

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg/日)		0	160	0	160
臓器	所見/動物数	4	4	4	4
大脳	検査動物数	4	4	4	4
	単核細胞巢	0	1	0	0
	脈絡膜線維化	0	1	0	0
	グリア細胞巢	0	0	1	0
脳橋	検査動物数	4	4	4	4
	軸索腫脹	1	0	0	0
脊髄神経後根	検査動物数	4	4	4	4
	異所性神経細胞	1	0	0	0
	軸索腫脹	1	0	0	0
	軸索変性	0	0	1	0
後根神経節	検査動物数	4	4	4	4
	単核細胞巢	0	0	0	1
坐骨神経	検査動物数	4	4	4	4
	軸索変性	1	0	0	0
足底神経	検査動物数	4	4	4	4
	軸索変性	0	0	0	1
心臓	検査動物数	4	4	4	4
	心内膜症	0	1	0	0
	単核細胞巢	2	1	1	1
気管	検査動物数	4	4	4	4
	扁平上皮化生	2	2	1	1
	単核細胞巢	1	0	0	0
肺	検査動物数	4	4	4	4
	肺泡出血	2	0	1	0
	肺泡大食細胞	2	3	4	2
	血管周囲細胞浸潤	2	1	3	2
舌	検査動物数	4	4	4	4
	単核細胞巢	0	1	0	0
口鼻咽頭	検査動物数	4	4	4	4
	リンパ過形成	1	0	1	0

Fisher 検定、↑ $p<0.05$  (申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 2 病理組織学的所見 (回復期間終了時) (つづき)

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg/日)		0	160	0	160
臓器	所見/動物数				
食道	検査動物数	4	4	4	4
	上皮過形成	0	0	0	1
	単核細胞巣	0	1	0	1
胃	検査動物数	4	4	4	4
	鬱血	0	0	1	0
	単核細胞巣	3	4	3	1
	底部リンパ濾胞形成	0	1	0	0
十二指腸	検査動物数	4	4	4	4
	鬱血	0	1	0	0
	陰窩膿瘍	1	0	1	1
	腺拡張	1	1	0	0
	リンパ管拡張	0	0	0	1
結腸	検査動物数	4	4	4	4
	陰窩膿瘍	1	1	0	0
	リンパ濾胞出血	0	1	0	0
直腸	検査動物数	4	4	4	4
	陰窩膿瘍	1	0	0	0
肝臓	検査動物数	4	4	4	4
	鬱血	1	0	0	2
	グリコーゲン沈着	3	3	2	4
	脂肪変性	0	0	1	0
	単核細胞巣	3	3	4	4
	炎症性病巣	0	0	2	0
	単細胞壊死	0	0	1	0
	胆管増生	1	1	1	0
胆嚢	検査動物数	4	4	4	4
	粘膜過形成	1	0	0	1
膵臓	検査動物数	4	4	4	4
	好酸性細胞巣	1	0	0	0

Fisher 検定、↑ p<0.05 (申請者実施)

表 2 病理組織学的所見 (回復期間終了時) (つづき)

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg/日)		0	160	0	160
臓器	所見/動物数	4	4	4	4
腎臓	検査動物数	4	4	4	4
	尿細管鉍質沈着	4	4	4	4
	尿細管円柱	2	1	2	0
	尿細管空胞化	0	0	0	1
	尿細管好塩基性化	0	1	2	0
	尿路上皮過形成	3	2	1	0
精巣	検査動物数	4	4		
	巨大精子細胞	4	4		
	精母細胞腫大	0	1		
	精細管変性	0	1		
前立腺	検査動物数	4	4		
	未成熟	0	1		
	炎症	1	2		
卵巢	検査動物数			4	4
	黄体なし			3	0
	黄体あり			1	4
	卵胞嚢胞			1	0
子宮	検査動物数			4	4
	発情前期			1	0
	発情期			1	0
	発情後期			0	3
	発情休止期			2	1
	内膜嚢胞			1	1
	内膜過形成			0	2
	偽妊娠			0	1
膣	検査動物数			1	0
	角化亢進			1	0

Fisher 検定、† p<0.05 (申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 2 病理組織学的所見 (回復期間終了時) (つづき)

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg/日)		0	160	0	160
臓器	所見/動物数	4	4	4	4
下垂体	検査動物数	4	4	4	4
	前葉嚢胞	0	1	1	2
	炎症	1	0	0	0
	好塩基性細胞肥大	0	0	0	1
甲状腺	検査動物数	4	4	4	4
	甲状舌管嚢胞	0	0	0	2
	上皮小体-胸腺管嚢胞	2	1	2	1
	瀰漫性 C 細胞過形成	3	4	4	3
	結節状 C 細胞過形成	0	0	1	0
	コロイド貯留	0	3	0	4
副腎皮質	検査動物数	4	4	4	4
	副皮質組織	3	3	2	1
	球状帯空胞化	1	3	0	1
	束状帯空胞化	2	3	1	3
	球状帯肥大	0	3	2	0
	束状帯肥大	0	3	1	1
	(グレード平均)	—	(1.7)	(1.0)	(1.0)
脾臓	検査動物数	4	4	4	4
	鬱血	2	1	1	2
	ヘモジデリン沈着	1	0	0	0
	リンパ過形成	0	0	1	0
骨髄、胸骨	検査動物数	4	4	4	4
	脂肪化	4	4	4	4
	赤血球生成増進	0	1	0	0
胸腺	検査動物数	4	4	4	4
	嚢胞	2	1	1	0
	萎縮/退縮	3	3	2	3

Fisher 検定、† p<0.05 (申請者実施)

表 2 病理組織学的所見 (回復期間終了時) (つづき)

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg/日)		0	160	0	160
臓器	所見/動物数	4	4	4	4
縦隔リン節	検査動物数	1	1	0	0
	出血	1	1	0	0
	リンパ過形成	1	1	0	0
	洞内組織球増生	1	1	0	0
腸管膜リン節	検査動物数	4	4	4	4
	出血	3	3	4	4
	リンパ過形成	4	4	4	4
咽頭後リン節	検査動物数	4	4	4	4
	出血	1	2	0	2
	リンパ過形成	4	4	4	4
耳下腺	検査動物数	4	4	4	4
	粘液腺遺残	1	0	0	0
	単核細胞巣	3	1	3	3
	炎症性病巣	0	0	0	0
	分泌物減少	2	0	0	1
舌下腺	腺房萎縮	2	0	1	0
	検査動物数	4	4	4	4
	単核細胞巣	3	1	1	3
下顎腺	腺房萎縮	0	1	1	2
	検査動物数	4	4	4	4
乳腺部位	単核細胞巣	0	1	0	1
	検査動物数	4	4	4	4
	乳腺組織欠如	4	4	0	0
	出血	0	0	0	1
	腺増生	0	0	2	4
皮膚/皮下	単核細胞巣	0	0	0	1
	検査動物数	4	4	4	4
	毛嚢炎	1	1	0	2
		0	0	1	1

Fisher 検定、 $\uparrow p < 0.05$  (申請者実施)



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 2 病理組織学的所見 (回復期間終了時) (つづき)

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg/日)		0	160	0	160
臓器	所見/動物数	4	4	4	4
半膜様筋	検査動物数	4	4	4	4
	単一筋線維変性	2	0	1	0
	単核細胞巣	1	0	0	0
前脛骨筋	検査動物数	4	4	4	4
	単一筋線維変性	1	1	0	0
	単核細胞巣	0	1	1	0
	間質線維化	1	0	0	0
	筋線維再生	1	0	0	0
内側広筋	検査動物数	4	4	4	4
	単一筋線維変性	2	2	0	0
腓腹筋	検査動物数	4	4	4	4
	単一筋線維変性	0	0	1	0
	単核細胞巣	0	1	0	1
骨、大腿骨	検査動物数	4	4	4	4
	成長板閉鎖	2	2	4	4

Fisher 検定、↑ p<0.05 (申請者実施)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

マウスにおける飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験 (資料 T-3.3-参考 1)

試験機関 :Huntingdon Life Sciences Ltd.(英国)

報告書作成年 :2003 年 [GLP 対応]

検体純度 : %

供試動物 : CD-1 系マウス、1 群雌雄各 10 匹、投与開始時週齢 ; 雌雄約 5 週齢、  
投与開始時体重 ; 雄 23.8-30.3g、雌 18.5-25.4g

投与期間 : 13 週間 (2002 年 9 月 5 日~2002 年 12 月 6 日)

投与方法 : 検体を 0、50、300 および 1800ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠 ;

観察・検査項目および結果 :

一般状態および死亡率 ; 一般状態および生死を 1 日 2 回観察し、ケージおよびケージトレー上の変化を毎日観察した。動物の状態の詳細な観察を毎週行い、投与開始 2 週以降に床敷の観察を交換時に行った。

いずれの投与群においても投与期間中の途中死亡、動物の外観及び行動に異常は認められなかったが、1800ppm 投与群の雌雄の床敷に赤色/桃色の汚れが認められ、特に雌の 2 ケージで顕著であった。次頁の表に観察週と観察されたケージ番号を示す。この所見は、動物の被毛の汚れはみられなかったことから、排泄された尿中に含まれる代謝物による可能性が考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	300	1800	0	50	300	1800
ケージ番号		1-5	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40
観 察 週	2				16-20				36,37,39,40
	3,4								37,38
	5				16-20				36-40
	7~12								37
	13,14								37,38

表中の数字は観察されたケージ番号を示す。空欄は異常がなかったことを示す。

体重変化； 投与開始前、投与開始日、投与期間中は週 1 回および剖検前に全動物の体重を測定した。

雌雄とも体重及び体重増加量(0-13 週)において、いずれの投与群にも統計学的有意差はみられなかった。

しかしながら、1800ppm 投与群の雌雄の体重及び体重増加量は対照群より高値傾向を示した。この傾向は、後述のとおり、検体投与により肝臓重量の高値がみられたことと関連していると考えられた。

摂餌量および食餌効率； 全ケージの摂餌量を週 1 回測定し、ケージ毎に動物 1 匹あたりの各週の群平均摂餌量 (g/マウス/週) を算出し、総摂餌量も算出した。食餌効率は体重増加量を総摂餌量で除して算出した。

摂餌量においては、いずれの投与群とも検体投与の影響は認められなかった。食餌効率では、試験期間を通して、群内及び群間変動が大きかったが、全期間 (1-13 週) の食餌効率では 1800ppm 投与群の雌が対照群より高値であった。全投与期間における食餌効率を下表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	300	1800	0	50	300	1800
1-13 週の食餌効率		3.2	3.8	3.3	3.5	1.7	1.9	1.8	2.2
対照群に対する変動率(%)		-	119	103	109	-	112	106	129

検体摂取量； 全投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

投与量 (ppm)		50	300	1800
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.4	45.0	272.5
	雌	9.8	59.2	344.4

血液学的検査； 投与 13 週に全動物を対象として軽麻酔下で眼窩静脈叢から血液を採取し、以下の項目を測定した。なお、採血前の絶食は行わなかった。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン量 (MCH)、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、総白血球数、白血球分類 [好中球、リンパ球、好酸球、好塩基球、単球、大型非染色球]、血小板数

全動物の血液塗抹標本を作成し、形態学的変化 [大小不同、小/大球症、低/過染色性、異型/芽細胞、その他の異常]も観察した。

対照群と比較して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		
	50	300	1800	50	300	1800
投与量 (ppm)						
ヘマトクリット値			↓97			↓96
ヘモグロビン量			↓93			↓93
赤血球数			↓94			↓95
MCHC			↓97			↓96
血小板数			↓85			↓80
総白血球数			↑139			↑148
好中球数		↑168	↑174		↑131	↑166
リンパ球数			↑133			↑143
好塩基球			↑200			↑200
単球			↑190			↑300
大型非染色球						↑250

統計検定(Williams 検定、Dunnett 検定)：↑↓：p<0.05、↑↑↓：p<0.01  
表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

1800ppm 投与群の雌雄において、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC) および血小板数の低値が認められた。また、総白血球数の高値ならびに好中球数、リンパ球数、好塩基球数および単球数の高値が観察された。さらに雌 1800ppm 投与群では大型非染色球の高値もみられた。これらの変動は肝臓の門脈炎症に関連していると考えられた。

300ppm 投与群の雌雄でも好中球数の有意な増加が認められたが、その他の白血球分画あるいは白血球数への影響は認められなかったことから、有害影響ではない可能性が考えられた。

なお、50ppm 投与群においては、影響は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査と同時期に同様の方法で採取した血液から得られた血漿を用い、以下の項目の測定を行った。

アルカリホスファターゼ (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-グルタミントランスペプチダーゼ (gGT)、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、総コレステロール、中性脂肪、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、総蛋白、アルブミン、アルブミン/グロブリン比 (A/G 比)

対照群と比較して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 (ppm)	50	300	1800	50	300	1800
ALP				↑845			↑690
ALT				↑815			↑1428
AST				↑282			↑421
gGT							↑*
総ビリルビン			↓50				↑150
尿素窒素	↓76	↓73	(105)		↓81		(107)
クレアチニン							↑117
グルコース	↑133				↑125		
総コレステロール			↓68				
中性脂肪							↓63
カリウム		↑110	↑108				
カルシウム			↑104				↑105
総蛋白			↑110				↑108
アルブミン			↑117				↑109
A/G 比			↑112				↑112

統計検定(Williams 検定、Dunnett 検定、Shirley 検定)：↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

( )内の数値は、参考値として提示。\*：実測値は、対照値が 0 に対し 2 であった。

1800ppm 投与群の雌雄において、ALP、ALT、AST の高値がみられ、雌の方がやや影響が強く発現した。また、雌では gGT の高値も観察された。これらの変動は肝障害を示唆するものであった。さらに同群の雌雄で総蛋白、アルブミン、A/G 比およびカルシウムの高値が観察され、雄では総コレステロールの低値、カリウムの高値、雌では中性脂肪の低値、クレアチニン、総ビリルビンの高値がそれぞれ観察された。

300ppm 投与群において、雌雄で尿素窒素の低値、雄で総ビリルビンの低値、カリウムの高値、雌でグルコースの高値がみられたが、雄のカリウムの変動を除いて、いずれも 1800ppm 投与群に変化がみられなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。

50ppm 投与群において、雄で尿素窒素の低値、雌雄でグルコースの高値がみられたが、1800ppm 投与群に変化がみられなかったことから、偶発的な変化であると考えられた。同群の雌では統計学的に有意な変化は認められなかった。

臓器重量； 試験期間終了後に全動物を対象として以下の臓器重量（絶対重量）を測定し、剖検直前の最終体重を用いて対体重比を算出した。統計解析は、Bartlett 検定の結果が統計学的に有意であった場合は Behrens-Fisher 検定により対比較を行い、有意でなかった場合には Dunnett 検定を行った。

脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、  
子宮(子宮頸部含む)

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		50	300	1800	50	300	1800
脳	絶対						↓95
	対体重比						↓87*
精巣上体	絶対			↑118*			
肝臓	絶対		↑137	↑325		↑123	↑287
	対体重比		↑135	↑310		↑127	↑260
肺	絶対			↑120*			
卵巣	絶対						↓29
	対体重比						↓26
脾臓	絶対			↑141*			
	対体重比			↑132*			
精巣	絶対		↑122*				
腎臓	対体重比	↓90*				↑114*	
胸腺	対体重比				↓77*		

Dunnett 検定(\*印)および Behrens-Fisher 検定 ↑↓: p<0.05、↑↓: p<0.01  
表中の数値は対照群を 100 とした場合の変動率(%)を示したもの。

300ppm 以上の投与群の雌雄において、肝臓の絶対重量、対体重比の高値が認められた。1800ppm 投与群の雄では、脾臓の絶対重量、対体重比の高値がみられ、同群の雌では卵巣の絶対重量、対体重比の低値が認められた。卵巣重量の変動は、卵巣嚢胞の減少を反映したものと考えられた。

[申請者注]

300ppm 投与群において、雄で精巣絶対重量の高値、雌で腎臓重量の対体重比の高値が認められ、50ppm 投与群においては、雄の腎臓重量の対体重比の低値、雌の胸腺重量の対体重比の低値が認められたが、これらの変動は、いずれも 1800ppm 群では影響がみられなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。

肉眼的病理検査； 13 週間の投与期間終了後に全動物を二酸化炭素吸入により屠殺し、剖検を行った。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた病変を次表に示す。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		0	50	300	1800	0	50	300	1800
臓器	所見/検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
肝	肥大	0	0	1	↑10	0	0	0	↑10
	暗調化	0	0	↑5	↑8	0	0	0	↑9
卵巣	嚢胞					5	3	3	↓0

Fisher の正確確率検定 ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01、↑↓ : p<0.001  
表中の数値は動物数を示す。

投与に関連した変化は肝臓に限定して認められ、肝の肥大が 1800ppm 群の全例および 300ppm 投与群の雄 1 例にみられ、暗調化が 1800ppm 群の雄 8 例および雌 9 例、300ppm 投与群の雄 5 例に認められた。1800ppm 群の雌では卵巣嚢胞の出現頻度の低値が認められた。

50ppm 投与群では検体投与に関連する異常は認められなかった。

病理組織学的検査； 全動物の肝臓を常法に従って処理し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、鏡検した。

認められた肝臓の主要な所見を次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

性別		雄				雌				
投与量 (ppm)		0	50	300	1800	0	50	300	1800	
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	
所見	程度									
	肝細胞肥大	小葉中心性	軽度	0	8	2	0	0	0	0
中等度			0	0	8	0	0	0	0	
合計			0	↑8	↑10	0	0	0	0	
小葉全体		軽度	0	0	0	0	0	0	10	0
		中等度	0	0	0	10	0	0	0	10
		合計	0	0	0	↑10	0	0	↑10	↑10
細胞分裂活性亢進		0	0	1	↑6	0	1	0	↑7	
肝細胞アポトーシス		軽微	0	0	0	3	0	0	0	4
		軽度	0	0	1	4	0	0	0	1
		中等度	0	0	0	1	0	0	0	0
		合計	0	0	1	↑8	0	0	0	↑5
クッパー細胞色素沈着		軽微	0	0	0	0	0	0	0	2
		軽度	0	0	0	10	0	0	0	8
		合計	0	0	0	↑10	0	0	0	↑10
卵円形細胞増生		軽微	0	0	0	4	0	0	0	7
		軽度	0	0	0	5	0	0	0	3
		合計	0	0	0	↑9	0	0	0	↑10
胆栓		軽微	0	0	0	6	0	0	0	3
		軽度	0	0	0	4	0	0	0	7
		合計	0	0	0	↑10	0	0	0	↑10
門脈炎症		軽微	0	0	0	1	0	0	0	3
		合計	0	0	0	1	0	0	0	3

Fisherの正確確率検定    ↑↓ : p<0.05、↑↑ : p<0.01、↑↓↑ : p<0.001  
 表中の数値は動物数を示す。

全投与群の雄および 300ppm 以上の投与群の雌において、肝細胞肥大の発生頻度が高値を示し、用量依存的にその発現部位は小葉中心性から肝小葉全体へと拡大し、程度も増大した。

また 1800ppm 投与群の雌雄においては、胆栓、クッパー細胞の色素沈着、肝細胞アポトーシス、卵円形細胞増生および細胞分裂活性亢進の発生頻度の高値が認められた。



[申請者注]

以上の結果から、メタミホップのマウスを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験における主な影響として、1800ppm 投与群の雌雄において、血液学的検査ではヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球血色素濃度 (MCHC) および血小板数の低値が認められた。また、総白血球数などの高値が認められた。同群の血液生化学的検査では、肝障害のパラメーターである ALP、ALT、AST および gGT の高値が観察され、臓器重量では肝臓重量の高値、病理組織学的検査では肝細胞肥大の発生頻度の高値がみられ、肝臓への影響が認められた。300ppm 投与群の雌雄においては、肝臓重量の高値、肝細胞肥大の発生頻度の高値が認められた。50ppm 投与群においては、雄で小葉中心性肝細胞肥大の発生頻度の高値がみられたが、肝障害を示唆するその他の変化がみられなかったことから、当該変化は適応性反応であり、有害影響ではないものと判断された。同群の雌では検体投与の影響はみられなかった。

従って、本試験における無毒性量は雌雄とも 50 ppm (雄 7.4 mg/kg/日、雌 9.8 mg/kg/日) であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

7) ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 T-2.3)

試験機関 : RCC Ltd.

報告書作成年 : 2006 年 [GLP 対応]

検体の純度 : %

供試動物 : HanRCC: WIST ラット (SPF)、試験開始時週齢 : 雄 8 週齢、雌 12~13 週齢

投与时体重 : 雄 226.5~251.2g、雌 183.5 ~206.1g、1 群雌雄各 5 匹

なお、対照群および最高用量群(1000mg/kg/日投与群)については、投与終了後、回復期間を設けた。

群	試験群	投与量(mg/kg/日)	投与期間	動物数	
				雄	雌
1	対照群	0	28 日間	5	5
			28 日間+回復期間 14 日間	5	5
2	投与群	100	28 日間	5	5
3	投与群	500	28 日間	5	5
4	投与群	1000	28 日間	5	5
			28 日間+回復期間 14 日間	5	5

投与期間 : 28 日間 (2005 年 7 月 28 日~2005 年 8 月 24 日)

投与方法 : 検体をポリエチレン・グリコール 300 に溶解し、0、100、500 および 1000 mg/kg の用量でラットの背部を刈毛した皮膚(約 5 cm x 5 cm)に毎日 6 時間暴露し(半閉塞)、28 日間反復して塗布した。投与液は 10mL/kg の割合で塗布した。対照群は、溶媒ポリエチレン・グリコール 300 のみを同様に投与した。

投与終了の翌日、各群雌雄各 5 匹を投与終了翌日に屠殺した。また、対照群および 1000 mg/kg/日投与群については、投与終了後に 14 日間検体を投与しない回復期間を設け、その後、屠殺した。

投与量の設定根拠 :

観察・検査項目 :

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。

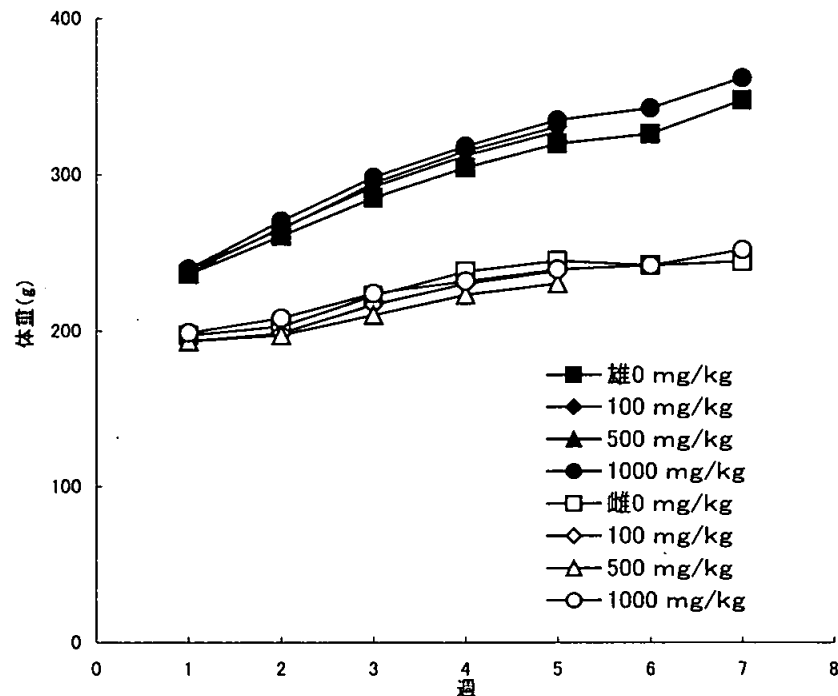
100 mg/kg/日投与群の雌 1 例が投与終了後に剖検室への移動中に死亡した。死因は判定できなかったが、当該動物の死亡に検体投与との関連はないと考えられた。

一般状態観察において異常は認められなかった。

局所症状 ; Draize の方法 (一部改変) を用いて投与部位の皮膚反応を毎日探点した。  
対照群と比較して明らかな異常はなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与および回復期間中に週 1 回、全動物の体重を測定した。  
体重変化を次図に示す。

体重変化



いずれの投与群の雌雄でも投与に関連した変化はなかった。

摂餌量 ; 投与開始前から毎週、全動物の摂餌量を測定した。

投与期間中、全ての用量群の雌雄において、検体投与に関連した変化は認められなかった。また、1000 mg/kg/日投与群の回復期間中についても、影響は認められなかった。

血液学的検査 ; 投与終了翌日 (29 日目) または回復期間終了時 (43 日目) に全動物を対象として眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、赤血球容積分布幅、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、血小板数、網赤血球数、網赤血球成熟度、メトヘモグロビン、総白血球数、白血球分類、トロンボプラスチン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間 (PTT)

対照群と比較して統計学的有意差または傾向が認められた項目を下表に示す。

血液学的検査

検査項目		投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		100	500	1000	100	500	1000
28日間 投与後 の検査	ヘモグロビン量			↓96			↓95
	ヘマトクリット値			↓96			
	MCHC						↓97
	HDW						↓92
	網赤血球数 (相対数)			↑123			126
	網赤血球数 (絶対数)			↑121			123
	好中球数 (相対数)				↑135		
	好中球数 (絶対数)	↑153					
	リンパ球数 (相対数)				↓94		
	単球数 (相対数)			↑136			
	単球数 (絶対数)	↑171					
	大型非染色球数 (相対数)			↓64			
	PTT			↑122		↑125	↑120
回復*	赤血球数						↓97

\* : 回復 : 回復期間(14日間)終了後の検査

Dunnett 検定または Steel 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 とした場合の値を示したものの。

1000mg/kg/日投与群において、ヘモグロビン量(雌雄)、ヘマトクリット値(雄)、MCHC(雌)および HDW(雌)の低値が認められ、網赤血球数 (相対数および絶対数 : 雌雄) の高値あるいは高値傾向が観察された。また、同群の雄では、単球数の高値、大型非染色球数の低値も見られた。さらに、1000 mg/kg/日投与群の雄、500mg/kg/日以上の投与群の雌で PTT の高値が観察された。これらの変化は回復期間終了時には認められなかった。

血液生化学的検査 ; 血液学的検査で使用した血液を用い、以下の項目を測定した。

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

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

血液生化学的検査

検査項目		投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		100	500	1000	100	500	1000
28日間 投与後 の検査	クレアチニン				↑115		
	総ビリルビン			↓64			
	コレステロール		↓71	↓56			
	リン脂質		↓84	↓70			
	AST				↑120	↑127	↑117
	ALT	↓79					
	ナトリウム			↑102			
	アルブミン					↑112	↑110
	グロブリン		↓87	↓83	↓86	↓84	↓80
	A/G 比			↑125		↑131	↑135
	回復*	AST					
ALT							↑123
GLDH				↑146			↑156
ナトリウム				↑101			

\* : 回復 : 回復期間(14日間)終了後の検査

Dunnett 検定または Steel 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 とした場合の値を示したもの。

1000 mg/kg/日投与群の雄において、総ビリルビン、コレステロール、リン脂質およびグロブリンの低値が認められ、ナトリウム、A/G 比の高値が見られた。同群の雌においては、AST、アルブミンおよび A/G 比の高値、グロブリンの低値が観察された。

500mg/kg/日投与群の雄において、コレステロール、リン脂質およびグロブリンの低値が認められた。同群の雌においては、AST、アルブミンおよび A/G 比の高値、グロブリンの低値が観察された。

100mg/kg/日投与群の雌においては、AST の高値、グロブリンの低値が観察された。その他、100mg/kg/日投与群で認められたの変動は、高用量群で影響がないことから、有害影響ではないと考えられた。

[申請者注]

尿検査；血液検査と同時期に採取した尿について以下の項目を測定・観察した。

尿量（18 時間）、比重、色、外観、pH、亜硝酸塩、蛋白、グルコース、ケトン、ウロビリノゲン、ビリルビン、赤血球、白血球

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

#### 尿検査

検査項目	検査時期 (日)	投与量 (mg/kg/日)					
		雄			雌		
		100	500	1000	100	500	1000
ケトン	29		↑636	↑791			

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

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を示したもの。

500 mg/kg/日以上の投与群の雄において尿中ケトンが増加した。これらの変化は回復期間終了時には認められなかった。

臓器重量；投与終了の翌日または回復期間終了時に全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を算出した。

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を下表に示す。

臓器重量

検査項目			投与量 (mg/kg/日)					
			雄			雌		
			100	500	1000	100	500	1000
28日間 投与後 の検査	脳	絶対重量					↓94	
	肝臓	絶対重量			↑132			
		対体重比			↑125			↑112
		対脳重量比			↑129			
	腎臓	絶対重量	↑111	↑110	↑115			
		対体重比						↑118
		対脳重量比			↑113			↑112
脾臓	絶対重量						↓77	
回復*	胸腺	絶対重量			↑125			
	腎臓	絶対重量			↑112			
		対体重比			↑108			

\* : 回復 : 回復期間(14日間)終了後の検査

Dunnett 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 とした場合の値を示したものの。

1000 mg/kg/日投与群において、肝臓の絶対重量(雄)、対体重比(雌雄)、対脳重量比(雄)の高値が認められた。また、同群において、腎臓の絶対重量(雄)、対体重比(雌)および対脳重量比(雌雄)の高値、脾臓の絶対重量(雌)の低値が観察されたが、病理組織学的検査では特段影響は観察されなかった。

500 mg/kg/日投与群の雌において、脳の絶対重量の低値がみられたが、1000mg/kg/日投与群では影響がないことから、偶発的な変動と考えられた。

回復期間終了後の検査では、1000 mg/kg/日投与群の雄において、腎臓の絶対重量、対体重比の高値がみられた。なお、同群雄で胸腺重量の高値も観察されたが、投与期間終了後に認められなかったため、偶発的なものと考えられた。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

肉眼的病理検査；投与終了翌日または回復期間終了時に全動物を剖検した。

対照群との有意差が認められた所見はなかった。

病理組織学的検査；対照群および 1000 mg/kg/日群の全動物を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。

副腎、骨髄（大腿骨）、脳（3カ所以上）、盲腸、凝固腺、結腸、十二指腸、精巣上体、心臓、回腸（パイエル板を含む）、空腸（パイエル板を含む）、腎臓、肝臓、肺、下顎および腸間膜リンパ節、卵巣、上皮小体、前立腺、直腸、坐骨神経、精嚢、皮膚（投与および非投与部位）、脊髄（頸部、胸部中央、および腰部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的異常部位

500 および 100 mg/kg/日群の雄を対象として、以下の組織について病理標本作製し、鏡検した。

肝臓、肉眼的異常部位

検体投与に関連すると考えられる所見を下表に示す。

病理組織学的検査

臓器	性別 投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
		0	100	500	1000	0	100	500	1000
28日間 投与後の 検査	所見 /検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	小葉中心性 肝細胞肥大								
	軽微	0	0	0	4	0	—	—	0
	軽度	0	0	0	1	0	—	—	0
	合計	0	0	0	↑5	0	—	—	0

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

—：検査実施せず

1000 mg/kg/日投与群の雄において、全例に軽微から軽度の小葉中心性肝細胞肥大が認められた。本所見はミクロソーム薬物代謝酵素の誘導に起因すると考えられ、肝臓重量の増加と関連すると推察された。しかしながら、回復期間終了時には本所見は認められなかったことから、本所見は回復性があると考えられた。

なお、同群の雌では、肝臓に影響はなかった。

以上の結果から、メタミホップのラットに対する 28 日間反復経皮投与毒性試験における主な影響として、1000mg/kg/日投与群において、血液学的検査ではヘモグロビン量、ヘマトクリット値、MCHC および HDW の低値が認められ、網赤血球数の高値あるいは高値傾向、PTT の高値が観察され、血液生化学的検査ではコレステロール、リン脂質(以上、雄のみ)およびグロブリンの低



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

値、アルブミン(雌)および A/G 比の高値が観察された。また、同群において、尿中ケトンの高値(雄)が認められ、臓器重量測定では肝臓および腎臓重量の高値(雄)が認められたが、病理組織学的検査では、雄の肝臓で小葉中心性肝細胞肥大が認められたのみであった。当該所見は、回復期間後の検査では認められなかったことから、重篤な変化ではないと考えられた。500mg/kg/日投与群においては、PTT の高値(雌)、コレステロール(雄)、リン脂質(雄)およびグロブリンの低値、アルブミン(雌)および A/G 比の高値が観察され、尿中ケトンの高値(雄)、腎臓重量の軽微な高値が認められた。

従って、本試験における無毒性量は雌雄とも 100mg/kg/日と考えられた。

[申請者注]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

#### 8)90日間反復吸入投与毒性

試験省略

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

9) 反復経口投与神経毒性

(資料 T-2.4)

試験未実施

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

#### 10) 28日間反復経口投与遅発性神経毒性

試験省略

11) 1年間反復経口投与毒性

イヌにおける52週間反復経口投与毒性試験

(資料 T-3.1)

試験機関：RCC Ltd.

報告書作成年：2006年 [GLP 対応]

検体純度： %

供試動物： 純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹、投与開始時6~7か月齢

供試動物は雌雄各4匹、4群に分けた。

なお、第1群(対照群)および第4群(最高用量群)については、さらに雌雄各4匹を配分し、52週間の投与期間終了後に8週間の回復期間を設けた。

試験群の構成を次表に示す。

群	試験群	投与量 (mg/kg)	群	試験期間	動物数	
1	対照群	0	試験群	52週	雄4匹	雌4匹
			回復群	52週+8週	雄4匹	雌4匹
2	投与群	1	試験群	52週	雄4匹	雌4匹
3	投与群	10	試験群	52週	雄4匹	雌4匹
4	投与群	100	試験群	52週	雄4匹	雌4匹
			回復群	52週+8週	雄4匹	雌4匹

投与期間： 52週間(2004年10月27日~2005年10月28日)

8週間回復期間(2005年10月27日~2005年12月22日)

投与方法： 検体を0、1、10および100 mg/kg/日の用量で、52週間にわたって毎日カプセル投与した。

用量設定根拠；

観察・検査項目および結果：

一般状態および死亡率； 一般状態および生死を毎日観察した。

投与期間および回復期間を通じて、死亡は認められなかった。

検体投与に関連する一般状態の変化は認められなかった。

詳細な状態の観察； 投与開始前、投与13、26、52週時および回復期間8週時に全動物を対象として、聴覚反応、脊髄反射(膝蓋反射、屈筋/痛覚反射)および脳神経(瞳孔対光反射、眼瞼反射)の検査を行った。

検体投与に関連する変化は認められなかった。

体重変化； 投与開始前から剖検時まで、毎週1回すべての動物の体重を測定した。

検体投与に関連する体重の変化は認められなかった。

摂餌量； 全動物の摂餌量を毎日測定した。

検体投与に関連する摂餌量の影響は認められなかった。

血液学的検査； 投与開始前、投与13、26、52週時に全動物を対象として、頸静脈から血液を採取し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、赤血球分布幅 (RDW)、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、ヘモグロビン濃度分布幅 (HDW)、血小板数、網赤血球数、網赤血球成熟度、総白血球数、白血球分画、トロンボプラスチン時間、活性化部分トロンボラスチン時間 (PTT)

対照群と比べ統計学的有意差の認められた項目を次頁の表に示す。

100 mg/kg/日投与群の全検査時期において、赤血球数(雄)、ヘモグロビン量(雄)およびMCHC(雌雄)の低値、MCV(雌雄)、網赤血球数(相対数、絶対数；雌雄)の高値が認められた。また、同群の雌雄で血小板数の高値(13週、26週時)、雌で総白血球数、リンパ球数およびPTTの高値が認められた。

その他に認められた統計学的に有意な変化、試験開始前の差を反映したものか、あるいは用量との関係が認められず、検体投与に関連するとは考えられなかった。

表. 血液学的検査結果

性別	雄												雌													
	1				10				100				回	1				10				100				回
投与量(mg/kg/日)	前	13	26	52	前	13	26	52	前	13	26	52	回	前	13	26	52	前	13	26	52	前	13	26	52	回
赤血球数												↓ 90														
ヘモグロビン量									↓ 90	↓ 90	↓ 90	↓ 90														
MCV									↑ 104	↑ 103	↑ 103	↑ 103										↑ 104	↑ 104	↑ 105		
RDW													↓ 96													
MCHC									↓ 98	↓ 96	↓ 95	↓ 97										↓ 98				
HDW													↓ 86													↓ 83
網赤血球数(相対数)									↑ 192	↑ 190	↑ 182	↑ 182										↑ 289	↑ 250	↑ 375		
網赤血球数(絶対数)									↑ 180	↑ 168	↑ 175	↑ 175										↑ 258	↑ 250	↑ 351		
総白血球数																									↑ 131	
好酸球数		↑ 153	↑ 138	↑ 156																						
リンパ球数																									↑ 132	
単球数						↓ 65		↓ 55																		
大型不染色性細胞数											↑ 200															
血小板数									↑ 152	↑ 142												↑ 147	↑ 143			
PTT																									↑ 112	

Dunnett 検定 ↑↓ p<0.05, ↑↑ p<0.01, ; a: Steel 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。  
 前: 投与前期間、回: 回復期間 8 週間時



血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血清を用い、以下の項目を測定した。

グルコース、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪、リン脂質、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ)、クレアチニンキナーゼ (CK)、アルカリホスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、クロール、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比

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。

100 mg/kg/日投与群の雌雄において、総ビリルビン、総コレステロール、中性脂肪およびリン脂質の高値、グルコースの低値が認められた。同群の雄では、AST の高値、ALT の低値がみられ、雌では ALP の高値が認められた。これらの変化は、回復期間終了時には認められなかった。

その他に認められた統計学的に有意な変動は、試験開始前の差を反映したもの、用量依存性のないものなど、一貫性のない変動であったため、検体投与に関連するとは考えられなかった。

表. 血液生化学的検査結果

性別	雄												雌																		
	1				10				100				1				10				100										
	前	13	26	52	前	13	26	52	前	13	26	52	回	前	13	26	52	前	13	26	52	前	13	26	52	回					
グルコース								↑ 113			↓ 88		↓ 90															↓ 90	↓ 88		
クレアチニン			↑ 114										↓ 88			↓ 84												↓ 85			
総ビリルビン											↑ 142	↑ 129																	↑ 134		
総コレステロール									↑ 125	↑ 125																			↑ 143		
中性脂肪									↑ 189		↑ 180				↑ 215												↑ 183	↑ 214			
リン脂質									↑ 123	↑ 124																			↑ 134		
AST												↑ 119					↑ 128	↑ 135													
ALT									↓ 64		↓ 56																				
LDH																													↑ 130		
ALP																											↑ 146	↑ 182	↑ 196		
CK				↑ 131													↑ 148	↑ 158													
無機リン													↓ 85																		
ナトリウム									↑ 102		↑ 102																				
カリウム																													↑ 112		
クロール					↑ 103	↑ 103	↑ 102																						↓ 97		
蛋白																											↑ 105				
グロブリン									↑ 108																		↑ 112				
A/G 比											↓ 87																↓ 89				

Dunnett 検定 ↑↓ p<0.05, ↑↑ p<0.01, ; a: Steel 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。前: 投与前期間、回: 回復期間 8 週間時

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

尿検査； 血液学的検査と同時期に採取した尿について以下の項目を検査した。  
尿比重、重量オスモル濃度、色、外観、pH、亜硝酸塩、蛋白、ブドウ糖、  
ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球、白血球、尿沈査

検体投与に関連する変化は認められなかった。

眼科学的検査； 投与開始前、投与 13、 26、 52 週時および回復期間 8 週時に全動物を対象として眼科学的検査を行った。

検体投与に関連する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。

副腎(左右)、 脳(脳幹を含む)、 心臓、 腎臓(左右)、 肝臓、 卵巣(左右)、 下垂体、  
脾臓、 精巣および精巣上体(左右)、 甲状腺および上皮上体(左右)、 胸腺、 子宮

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。

表. 臓器重量

性別		雄				雌			
投与量(mg/kg/日)		1	10	100		1	10	100	
検査時期(週)		52週	52週	52週	回復群	52週	52週	52週	回復群
体重		↑121							
肝臓	重量			↑129				↑175	
	対体重比			↑121				↑132	
	対脳重量比			↑127	↑113			↑180	
甲状腺(左)	重量							↑291	↑165
	対体重比							↑219	↑191
	対脳重量比							↑299	↑164
甲状腺(右)	重量							↑271	↑152
	対体重比							↑206	↑174
	対脳重量比							↑281	↑153
腎臓(左)	対体重比								↑128
腎臓(右)	対体重比								↑117
脾臓	重量			↑201					
	対体重比			↑183					
	対脳重量比			↑197					
卵巣(左)	対体重比								↑150

Dunnett 検定 ↑↓ p<0.01、↑↓ 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。

回復群：52 週間投与+回復期間 8 週間時

100 mg/kg/日投与群の雌雄で、投与期間終了時に肝の重量(絶対重量、対体重比、対脳重量比)の高値が認められ、同群雌では甲状腺の重量(絶対重量、対体重比、対脳重量比)の高値が認められた。甲状腺重量は、回復期間終了時にも高値を示した。また、同群の雄で脾臓重量(絶対重量、対体重比、対脳重量比)の高値、雌で卵巣重量の対体重比の高値も観察された。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検した。

100 mg/kg/日投与群の雌3例において、投与期間終了時に甲状腺の肥大または肥厚が観察された。本所見は、回復期間後には観察されなかった。

その他に検体投与に関連すると考えられる肉眼的所見はなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理標本を作成し、検鏡した。

副腎、大動脈、骨（関節面を含む大腿骨）、骨髄（胸骨）、脳(前脳、脳幹上部、中脳、延髄、橋、大脳皮質、小脳皮質)、精巣上体、食道、眼（視神経を含む）、乳腺部位、胆嚢、心臓、腎臓、大腸（盲腸、結腸、直腸）、喉頭、肝臓、肺、リンパ節（咽頭後、腸間膜）、口鼻咽頭（硬口蓋隣接部位）、卵巣、膵臓、上皮小体、下垂体、足底神経、前立腺、唾液腺（下顎腺、耳下腺、舌下腺）、坐骨神経、骨格筋（半膜様筋、前脛骨筋、内側広筋、腓腹筋）、皮膚、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄(頸部、胸中間部、腰部(神経根、脊髄神経節を含む))、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮(膈を含む)、すべての肉眼的異常部位

認められた組織学的所見を表1および表2に示す。

100 mg/kg/日投与群の雌雄において、全例に肝臓のびまん性肝細胞肥大および甲状腺のびまん性濾胞細胞肥大が観察された。また、同群の雄1例に下垂体の甲状腺刺激ホルモン分泌(TSH)細胞の肥大が認められた。10 mg/kg/日投与群の雌雄各2例で、びまん性肝細胞肥大が観察された。これらの所見は回復期間後には観察されなかった。

その他の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。

[申請者注]

以上の結果から、メタミホップのビーグル犬を用いたカプセル投与による52週間反復経口投与毒性試験における影響として、100 mg/kg/日投与群でコレステロール、リン脂質、中性脂肪および総ビリルビンの高値、グルコース、ALTの低値、ALPの高値がみられた。また、肝臓のびまん性肝細胞肥大、甲状腺のびまん性濾胞細胞肥大が認められた。10 mg/kg/日投与群の数例にみられた肝細胞肥大は適応性変化であると考えられた。

従って、本試験における無毒性量（NOAEL）は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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 1 病理組織学的所見 (52 週間投与終了時)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	1	10	100	0	1	10	100
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
心臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	弁膜性心内膜症	0	1	0	0	0	0	0	0
	心筋鈣質沈着	1	0	0	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	肺泡出血	0	0	0	0	1	0	0	0
	動脈炎/動脈周囲炎	2	1	0	2	0	1	0	2
	肺炎	0	0	0	0	1	0	0	1
肝臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	びまん性肝細胞肥大	0	0	2	↑4	0	0	2	↑4
	肝細胞グロコゲン沈着増加	1	1	1	2	0	3	3	↑4
	小肉芽腫	0	1	1	0	1	1	0	1
	色素沈着	0	0	1	0	1	0	0	3
	小葉中心性空胞化	0	0	0	0	1	0	0	0
脾臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	鬱血	0	0	0	↑4	1	2	1	0
	色素沈着	0	0	2	0	0	0	1	0
腎臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	乳頭鈣質沈着	3	4	4	4	4	4	4	4
	尿細管色素沈着	3	0	2	3	0	0	0	1
	腎盂腎炎	0	0	0	0	1	0	0	0
副腎皮質	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	びまん性肥大	0	1	0	0	0	0	0	0
	内側束状帯/網状帯空胞化	0	0	0	0	1	1	1	0
胸腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	萎縮	0	0	0	1	1	0	1	0
腸粘膜	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
リンパ節	赤血球貪食	1	0	2	2	2	0	0	0
結腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	鬱血	0	0	0	0	0	0	1	0
胆嚢	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ濾胞過形成	1	0	0	0	1	1	1	1

Fisher 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表1 病理組織学的所見 (52週間投与終了時) (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	1	10	100	0	1	10	100
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
精巣	検査動物数	4	4	4	4	-	-	-	-
	伸長精細胞変性	0	0	0	1	-	-	-	-
	多核生殖細胞増加	0	0	0	1	-	-	-	-
	精細管萎縮	1	1	0	0	-	-	-	-
卵巣	検査動物数	-	-	-	-	4	4	4	4
	嚢胞	-	-	-	-	0	0	0	1
前立腺	検査動物数	4	4	4	4	-	-	-	-
	炎症	4	3	4	3	-	-	-	-
子宮	検査動物数	-	-	-	-	4	4	4	4
	嚢胞	-	-	-	-	1	0	0	0
甲状腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	びまん性濾胞細胞肥大	0	0	0	↑4	0	0	0	↑4
	限局性C細胞過形成	0	0	0	0	2	1	2	1
	炎症	1	0	0	0	0	0	0	1
上皮上体	検査動物数	4	3	4	3	4	4	4	4
	嚢胞	0	1	0	0	0	0	0	0
膈	検査動物数	-	-	-	-	4	4	4	4
	鬱血	-	-	-	-	0	1	0	0
皮膚/皮下	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	-	-	-	-	4	4	4	4
	乳汁分泌	-	-	-	-	3	1	3	2
下垂体	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	TSH細胞肥大	0	0	0	1	0	0	0	0
	嚢胞	3	1	1	1	0	1	0	0
耳下腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症	1	0	0	0	0	1	1	2
舌下腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	1	0
下顎腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	リンパ球浸潤	0	0	1	1	0	0	1	0

Fisher 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 1 病理組織学的所見 (52 週間投与終了時) (つづき)

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		0	1	10	100	0	1	10	100
臓器	所見/動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
喉頭 レベル <sup>2</sup>	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	濾胞過形成	0	0	0	0	0	0	0	1
咽頭	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	濾胞過形成	1	0	1	0	0	0	2	0
半膜筋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	筋変性	0	0	0	0	1	0	0	0
前脛骨筋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症	1	0	0	0	1	0	0	0
	筋変性	0	0	0	0	1	0	0	0
	萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
内側広筋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	筋変性	0	0	0	0	1	0	0	0
	萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0
腓骨筋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	萎縮	0	0	0	0	1	0	0	0

Fisher 検定、↑ p<0.05

※：喉頭レベル1；扁桃を通る縦断面、喉頭レベル2；喉頭小嚢を通る横断面

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表2 病理組織学的所見(回復期間終了時)

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg/日)		0	100	0	100
臓器	所見/動物数	4	4	4	4
肺	検査動物数	4	4	4	4
	動脈炎/動脈周囲炎	1	0	0	1
肝臓	検査動物数	4	4	4	4
	肝細胞グリコーゲン沈着増加	0	0	2	2
	小肉芽種	3	1	3	1
	色素沈着	0	0	0	3
脾臓	検査動物数	4	4	4	4
	鬱血	0	0	2	0
腎臓	検査動物数	4	4	4	4
	乳頭鉾質沈着	4	4	4	4
	尿細管色素沈着	2	2	1	0
	腎盂腎炎	0	0	1	0
胸腺	検査動物数	4	4	4	4
	萎縮	0	0	3	0
	異所性甲状腺	0	1	0	0
腸間膜	検査動物数	4	4	4	4
リン節	赤血球貪食	0	1	2	1
精巣	検査動物数	4	4		
	精細管萎縮	3	2		
卵巣	検査動物数			4	4
	嚢胞			1	0
前立腺	検査動物数	4	4		
	炎症	4	3		
子宮	検査動物数			4	4
	脱落膜変化			0	1
甲状腺	検査動物数	4	4	4	4
	炎症	0	1	0	0
膣	検査動物数			4	4
	鬱血			2	1

Fisher 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住商アグロインターナショナル(株)、科研製薬(株)にある。

表 2 病理組織学的所見 (回復期間終了時) (つづき)

性別		雄		雌	
投与量 (mg/kg/日)		0	100	0	100
臓器	所見/動物数	4	4	4	4
乳腺	検査動物数			4	4
	乳汁分泌			2	3
	腺増生			1	1
大脳	検査動物数	4	4	4	4
	脳室拡張	0	1	0	0
下垂体	検査動物数	4	4	4	4
	嚢胞	2	2	1	0
耳下腺	検査動物数	4	4	4	4
	炎症	0	0	1	1
舌下腺	検査動物数	4	4	4	4
	リンパ球浸潤	0	0	0	1
下顎腺	検査動物数	4	4	4	4
	リンパ球浸潤	0	0	1	1
喉頭 レベル1 <sup>a</sup>	検査動物数	4	4	4	4
	濾胞過形成	1	0	1	2
	炎症	0	0	1	0
喉頭 レベル2 <sup>a</sup>	検査動物数	4	4	4	4
	濾胞過形成	0	0	1	0
咽頭	検査動物数	4	4	4	4
	濾胞過形成	1	2	1	2

Fisher 検定、↑ p<0.05

<sup>a</sup>: 喉頭レベル1; 扁桃を通る縦断面、  
喉頭レベル2; 喉頭小嚢を通る横断面