

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

11-1. イヌにおける2年間慢性毒性試験

(資料 15)

試験実施機関：

[非 GLP]

報告書作成年：1979年

検体の純度：

試験動物： 純系ビーグル犬、1群雌雄各4匹、試験開始時月齢 4.5～5.5ヶ月齢、
試験開始時体重 雄 5.4～7.8kg、雌 4.5～6.5kg

試験期間： 2年間

方法： 検体をゼラチンカプセルに封入して 12.5、50 及び 200mg/kg 用量となるように動物に毎日経口投与した。試験開始 3 週間までは食餌前に投与し、以降は食後に投与した。対照群には空のカプセルのみを与えた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡： 一般状態及び死亡について毎日動物を観察した。

200mg/kg/日投与群の雄 1 例 (No. 44) が試験第 95 週目に死亡した以外は、すべて試験終了時まで生存した。

被毛が黄色に着染する以外に投与に関連した変化と思われる所見はみられなかった。

その他、対照群の雌 1 例 (No. 40) が第 29 週に逃亡した。

体重変化： 毎週 1 回、全動物の体重を測定した。

統計学的に有意差のみられた週について次頁の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

		雄			雌		
投与群 (mg/kg)		12.5	50	200	12.5	50	200
投与前		99	87	100	109	104	100
投与後 (週)	10				↑ 123		
	12				↑ 122		
	23		↓ 80				
	25		↓ 80				
	26		↓ 79				
	30		↓ 77				
	32		↓ 78				
	33		↓ 78				
	34		↓ 79				
	35		↓ 77				
	39		↓ 76				
	40		↓ 78				
	45		↓ 76				
	46		↓ 77				
	64		↓ 78				
69			↓ 86				

表中の値は対照群の値を 100 とした場合の割合 (%)、
空欄は有意差がなかったことを示す。
統計検定： Dunnett's t-検定 ↑ ↓ ; $p < 0.05$

試験期間中にみられた統計学的有意な変動は、散発的で用量関連がない、また、投与前の群平均体重が低い又は高いことが影響したことによるもので検体投与に関連はないと考えられた。

飼料摂取量：一定量の固形飼料を毎日与えて測定し、週の平均 1 日摂餌量を動物ごとに算出した。

試験期間を通じて対照群と投与群との間に明らかな差はみられなかった。死亡した動物については 91 週から死亡まで摂餌量が低下した。

血液学的検査：投与前、投与開始後 12、26、52、79 および 104 週時に全動物を対象に血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、総白血球数、
白血球百分比、血小板、網赤血球数、赤血球形態

統計学的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及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

投与群 (mg/kg/日)		雄				雌			
		0	12.5	50	200	0	12.5	50	200
項目(単位)	週								
RBC (10 ⁶ /mm ³)	52	6.50	6.69	↑7.13	6.08				
HGB (g/dL)	52	17.1	↓14.9	↓15.4	↓15.7				
	104					15.1	↑17.8	16.1	16.2
PCV (%)	52	50.3	↓43.0	↓44.0	48.0				
	104	48.0	49.0	47.0	↓42.7				
WBC (10 ³ /mm ³)	12	6.4	↓5.0	5.3	↑8.1	6.2	6.9	5.9	↑8.8
Retic. (%)	12					0.5	↑1.7	1.0	0.8

統計検定: Dunnett's t-検定 ↑↓; p<0.05

表中の数値は群平均(実測値)を示す。矢印のない数値は有意差なし。

空欄はその項目及び当該週に有意な変化がなかったことを示す。

有意差のみられた項目はいずれも用量関連性がない、または継続性がなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査: 血液学的検査と同時期に全動物を対象に、その血清を用いて以下の項目の測定を行った。動物は採血前 18 時間絶食した。

尿素窒素(BUN)、血糖(GLU)、アルカリホスファターゼ(ALP)、
 グルタミン酸オキザロア酢酸トランスアミナーゼ(GOT)、
 グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)
 ブロムサルファレイン停滞(BSP)*

*: BSP 以外の項目用については BSP を静注の直前、静注後 5 及び 30 分後に採血した。

統計学的有意差のみられた項目を以下の表に示す。

投与群 (mg/kg/日)		雄				雌			
		0	12.5	50	200	0	12.5	50	200
項目(単位)	週								
GLU (mg%)	26	102	98	↓98	102				
	79	82	↑98	83	83				
GPT (IU)	52					54	45	↓34	60
ALP (IU)	26	65	73	92	↑110				
	52	33	42	↑67	↑69				
	79	34	37	↑69	↑64				
	104	39	35	↑73	↑81				

統計検定: Dunnett's t-検定 ↑↓; p<0.05

表中の数値は群平均(実測値)を示す。矢印のない数値は有意差なし。

空欄はその項目及び当該週に有意な変化がなかったことを示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

50 及び 200mg/kg/日群の雄にアルカリホスファターゼ活性の上昇が 26 週以降にみられた。血糖及びグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼにみられた有意な変化は継続性や用量関連性がなく、検体投与によるものとは考えられなかった。その他に変化はみられなかった。

尿検査： 血液学的検査と同時期に、採取した尿について以下の項目を検査した。

色調、外観、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血
尿沈査の鏡検

104 週の検査時に、雄 3 例及び雌 1 例に潜血(+3)とアルブミン(+1)が検出された。しかし尿沈査ではいずれも赤血球はみられなかったこと、病理所見で腎臓に病変がみられなかったことから、これらの変化は検体に関連した毒性学的意義のあるものではないと考えられた。

肉眼的病理検査： 途中死亡動物及び試験終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。生存動物はペントバルビタールナトリウムを投与して屠殺した。

多くの臓器に軽度の変性が見られたが、この年齢のイヌには通常みられる程度のものであった。200ng/kg/日群雌 1 例に肝実質の左葉に不規則な赤斑がみられ、検体投与に関連すると思われた。

臓器重量： 肉眼的病理検査後、以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、精巣、甲状腺

変化のみられた臓器を以下に記載した。

性別	雄			
	0	12.5	50	200
投与量 (mg/kg/日)				
最終体重 (kg)	14.60		78.6	
肝臓 対体重比	2.5021		↑141.1	
腎臓 対体重比	0.4460		↑153.3	

対照群の値は実測値を示す。

投与群の数値は対照群を 100 とした場合の割合 (%) を示し、空欄は有意差がないことを示す。

統計検定： Dunnett's t-検定 ↑ ; p < 0.05

50mg/kg/日投与群雄に腎臓及び肝臓の対体重比が有意に増加したが、200mg/kg/日群に有意な増加がみられなかったことから検体投与に関連した物ではないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

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、切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジンで染色して標本を作製し鏡検した。

副腎、大動脈、膀胱、骨/骨髓、脳、盲腸、内耳、食道、眼、心臓、大腸、小腸、腎臓、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、乳腺、骨格筋、神経、卵巣、脾臓、副甲状腺、下垂体、前立腺、唾液腺、皮膚、脊髄(頸部)、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺、舌、気管 子宮、膣、

検体投与に関連する主な非腫瘍性病変は肝臓にみられ、以下の表に示した。腫瘍性病変は認められなかった。

性 別		雄				雌			
		0	12.5	50	200	0	12.5	50	200
投与群 (mg/kg/日)									
検査動物数		4	3	4	4	4	4	4	4
肝 臓/所見	/ヘモジデリン沈着	極軽度	1		1			2	2
		軽 度			1	1	1	2	
		中等度							
		顕 著				1			
	/慢性炎症、多発性	極軽度		1	1		2	1	1
		軽 度				1		1	
		中等度			1			1	1
	/胆汁うっ滞	極軽度					1		
		軽 度				1		1	
		中等度			1	1		1	1
	/胆管過形成	極軽度				1	1		1
		軽 度				1		3	1
	/細胞変性、多発性	軽 度				1			
	/壊死、多発性	顕 著						1	1

統計学的検定なし。

その他に検体投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

以上、50mg/kg/日投与群以上の用量群に、検体投与に起因する変化として、血清アルカリホスファターゼ活性の上昇、肝臓の慢性炎症の程度の悪化、胆汁うっ滞、胆管過形成、細胞変性及び壊死の増加がみられたことから、本試験条件における無毒性量は 12.5mg/kg/日であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

11-2. ラットにおける 2 年間慢性毒性試験

(資料 16)

試験実施機関：

[非 GLP]

報告書作成年：1974 年, 1981 年 (病理)

本試験は試験開始 5 ヶ月間は高純度品と用いて試験をしたが、開始 6 カ月後からは販売規格原体を使用し、継続した。従って用いた検体の純度(不純物も含む)が一貫していなかったことから再試験をした。よって本試験は参考とし、新たな GLP 試験(資料 17)を評価に採用されたい。

検体の純度：

試験動物： Long-Evans ラット、1 群雌雄各 60 匹、

試験開始時週齢：離乳仔(週齢記載なし)

試験開始時体重 雄 $139.5 \pm 7.5\text{g}$ 、雌 $122.9 \pm 4.0\text{g}$

投与期間： 24 ヶ月

方 法： 検体 5.0%含有するプレミックスを調製し、100、500 及び 2500ppm の濃度となるように飼料に混入し、自由摂取させた。調製飼料は週 1 回調製した。2 つの対照群を設け、基礎飼料のみを与えた。試験開始 6 週間後に高用量群に死亡例がなく、体重増加抑制傾向も顕著でないことから用量を 2500ppm から 5000ppm に上げた。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡： 一般状態及び死亡について毎日動物を観察した。また、週に 1 回触診にて肉眼で組織塊の検査を行った。

一般状態においてみられた変化はこの種の動物に一般的に見られるもので頻度も散発的で検体投与の影響ではないと判断した。

本試験における生存率を次頁に記載する。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

生存率 (%)

用量群 (ppm)	対照 I	対照 II	100	500	2500/5000
動物数	55	55	50	49/50*	50
雄	67.3	56.4	64.0	51.0	58.0
雌	70.9	63.6	70.0	70.0	80.0

1 群の動物数は 3 ヶ月時の計画殺動物を除いた。

* : 500ppm 群は雄 1 例が逃亡した。

検体投与に起因する生存率の低下はなかった。

体重変化 : 投与開始前 1 回、投与開始から 3 ヶ月までは週 1 回、3 ヶ月から 6 ヶ月までは 2 週間に 1 回及び 6 ヶ月から 24 ヶ月までは月 1 回個々の動物について測定した。最終の測定のみ絶食後に行った。

投与開始 5 週目から 24 ヶ月まで高用量群の雌雄ともにほぼ一貫して統計学的有意な体重低下を示した。23 ヶ月時^{a)}の体重は対照群と比して雄では 88.3%、雌では 89.4%に抑制された(統計 : Dunnett 検定、 $p \leq 0.01$)。中及び低用量群にも統計学的有意な変化はみられたが、散発的で用量に関連性がなく、偶発的なものであった。

[^{a)} : 24 ヶ月時の体重は絶食後のため、23 ヶ月を示した。]

摂餌量 : 投与開始前 1 回、投与開始から 3 ヶ月までは週 1 回、3 ヶ月から 6 ヶ月までは 2 週間に 1 回及び 6 ヶ月から 24 ヶ月までは月 1 回測定した。

高用量群の雌において投与開始 11 週目から、しばしば統計学的有意な低下を示し、試験終了時には対照群の 85.4%に抑制された(統計 : Dunnett 検定、 $p \leq 0.01$)。しかし、体重 kg あたりの有意な変化はなかった。

雄の全投与群及び雌の中及び低用量群には検体投与による飼料摂取量の有意な変化はなかった。

検体摂取量 : 摂餌量及び投与濃度から 1 日あたりの平均検体摂取量を算出した。

試験期間を通した検体摂取量は以下のとおりである。(申請者の算出)

用量群 (ppm)		100	500	2500/5000
検体摂取量 (mg/kg 体重/day)	雄	4.3	21.7	232.2
	雌	5.4	27.1	276.3

血液学的検査 : 投与開始 3、6、12、18 及び 24 ヶ月後に選抜した動物(対照群 I 及び II は 1 群雌雄各 3 匹、投与群は 1 群雌雄各 6 匹)を対象に血液を採取し、全血について以下の項目を測定した。

赤血球数(RBC)、ヘモグロビン量(HGB)、ヘマトクリット値(HCT)、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

総白血球数(WBC)、白血球百分比、赤血球像、凝固時間(CLOT)

統計学的有意差の見られた項目を次頁の表に示した。

血液学的検査

項目	検査時期 (月)	雄			雌		
		100	500	2500/5000	100	500	2500/5000
RBC	12				↑105.3		
HGB	6			↓91.7			
HCT	3		↑105.5				
	6			↓91.4			
CLOT	3						↓68.4

表中の値は対照群を 100 とした場合の割合(%)

統計検定：F-test 又は Student T 検定； ↑ ↓ p ≤ 0.05

空欄は有意差なし。

有意な変化が散見されたが、用量関連性や継続性がみられず、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

血液生化学的検査： 投与開始 3 及び 24 ヶ月後に上記血液学的検査における動物を対象にその血清を用いて以下の項目の測定を行った。

尿素窒素(BUN)、血糖(GLU)、アルカリホスファターゼ(ALP)、

グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)

また、22 ヶ月及び 24 ヶ月時に血漿及び赤血球コリンエステラーゼ活性(ChoE)を測定した。さらに 24 ヶ月時には脳コリンエステラーゼ活性を測定した。

統計学的有意差のみられた項目を以下の表に示す。

項目	検査時期 (月)	雄			雌		
		100	500	2500/5000	100	500	2500/5000
GPT	24		↑136.0				
ALP	3		↓71.5	↓76.4	↓79.3	↓75.8	↓77.1
赤血球 ChoE	22		↓83.3		↓81.8		
	24						
血漿 ChoE	22		↓70.1				
脳 ChoE	24				↓94.1		

表中の値は対照群(I+II)を 100 とした場合の割合(%)

統計検定：F-test 又は Student T 検定； ↑ ↓ p ≤ 0.05、↑ ↓ p ≤ 0.01

空欄は有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3 ヶ月時に認められた ALP の有意な低下は用量関連性が乏しく、その後有意でなくなっていることから、検体投与によるものではないと判断した。

その他の項目の有意な変化についても用量関連性や継続性がなく、検体投与に起因するものとは考えられなかった。

尿検査： 血液学的検査と同時期に、採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血
尿沈査の鏡検

投与開始 2 週間後より試験期間を通して中及び高用量群の尿が琥珀色から褐色の色調を呈した。全期間におけるビリルビン検出検査が陰性であったことからこの色調変化は検体及びその代謝物によるものと考えられた。

その他に検体投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量： 3 ヶ月時において対照群は 1 群雌雄各 5 匹及び投与群は 1 群雌雄各 10 匹を、試験終了時は全生存動物を屠殺した。3 ヶ月時の全動物の心臓、腎臓、肝臓及び甲状腺及び 24 ヶ月時の選抜した動物（対照群は 1 群雌雄各 5 匹及び投与群は 1 群雌雄各 10 匹）からはこれらの臓器の他、副腎、脳、卵巣、睪丸、肺及び脾臓について重量を測定した。

以下に統計学的有意差の認められた組織を示した。

検査 時期 (月)	組 織	雄			雌			
		100	500	2500/5000	100	500	2500/5000	
3	最終体重	108.5	103.7	99.0	96.3	↓ 89.2	95.7	
	肝 臓	絶 対	↑ 124.3	↑ 119.1	↑ 143.7			↑ 133.3
		対体重		↑ 115.9	↑ 145.2	↑ 114.9	↑ 118.5	↑ 138.9
	甲状腺	絶 対			↑ 172.2			128.6
		対体重			↑ 175.0			127.9
	腎 臓	絶 対		↑ 116.2				
		対体重			↑ 119.2			↑ 114.2
心 臓	対体重				↑ 110.6	↑ 115.2	↑ 111.3	
24	最終体重	102.2	106.2	92.0	104.5	107.3	85.4	
	肝 臓	絶 対			↑ 122.1			
		対体重			↑ 132.2			↑ 147.7
	甲状腺	絶 対	125	90.9	115.9	113.3	110.0	133.3
		対体重	117.1	84.1	128.0	111.6	103.2	157.9

表中の値は対照群 (I + II) を 100 とした場合の割合 (%)

統計検定：F-test 又は Student T 検定； ↑ p ≤ 0.05、↑ p ≤ 0.01

矢印のない数値または空欄は有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

3 ヶ月時における腎臓及び心臓の変化は 24 ヶ月時では認められず、継続的でないことから検体投与に直接関連したものではないと考えられた。肝臓においては雄の低用量群は絶対重量のみ、雌の低及び中用量群は対体重比のみ有意な増加であったことから、これらの用量群での変化は毒性学的意義が乏しいと考えられた。雄の中用量以上及び雌の高用量は絶対及び対体重比ともに有意な増加を示しており、検体投与による影響を顕かにしている。

甲状腺は雄のみ高用量群で有意に増加したが、雌の高用量群でも対照群と比して 27-28%の増加があった。

24 ヶ月時の検査では、肝臓のみに有意な変化がみられ、肝臓への影響は継続的なものであった。また甲状腺は統計学的有意差がなかったが、雌雄とも高用量群において絶対重量及び対体重比ともに 16-58%増加しており検体投与の影響が伺えた。100 及び 500ppm 群は用量関連性のある増減はなく、対照群と同等であった。

肉眼的病理検査； 投与後 3 ヶ月時、試験終了時の全生存動物及び途中死亡動物を対象として検査を実施した。

全体の発生率についての評価や発現の回数（頻度）における対照群と投与群の間の差異は認められなかった。

病理組織学的検査； 上記の肉眼病理検査を実施した動物を対象に以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。ただし 3 ヶ月時の低用量及び中間用量群については肝臓、腎臓、肺、心臓及び乳腺のみを鏡検した。

副腎(両側)、大動脈、骨髓(胸骨)、脳、眼(視神経を含む)、心臓、結腸、十二指腸、回腸、腎臓(両側)、肝臓、肺、腸間膜リンパ節、乳腺(鼠径部)、神経(末梢)、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊(24 ヶ月のみ)、骨格筋、皮膚、脊髓(胸)、脾臓、胃、睾丸、甲状腺、膀胱(頸部を含む)、子宮、肉眼的病変部(正常組織を含む)、組織塊

中途計画殺動物(3 ヶ月時検査)において、対照群に比して病理所見の発生率に差は認められなかった。

中途死亡及び切迫屠殺を含めた 24 ヶ月間投与の全動物については、肝臓に検体投与に起因する変化がみられた。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 BASF ジャパン株式会社にある。

肝臓の主な非腫瘍性病変

用量群 (ppm)	雌雄併合データ				
	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000
動物数	109	107	97	97	97
門脈周囲肝細胞肥大	7	3	47	35	27
肝細胞のくもり硝子様変化	1	2	37	39	33
肝細胞内の同心様層状小体	0	0	1	11	21
脂肪変性	25	23	51	45	43

統計検定なし。表中の数値は発生率(%)。

門脈周囲肝細胞肥大、くもり硝子様変化及び同心様層状小体は投与群において発現率が増加しているが、これは酵素誘導に関連した組織変化であった。脂肪変性は対照群にも認められたが、投与群でやや増加しており、検体投与に関連していると考えられた。

また投与群の甲状腺に濾胞上皮細胞に分泌顆粒の発現が増加した。

甲状腺の主な非腫瘍性病変

用量群 (ppm)	雌雄併合データ				
	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000
動物数	104	107	94	96	97
濾胞上皮細胞の分泌顆粒の増加	0	0	0	5	80

統計検定なし。

この変化は細胞における分泌物の産生増大あるいは分泌物の濾胞腔や細胞膜への通過の制限など、機能的な変化であると推察された。

腫瘍性病変は様々な臓器にみられ、以下の臓器において薬剤との関連性が疑われた。

用量群 (ppm)	雌雄併合データ				
	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000
動物数	109	107	97	97	97
肝臓/所見					
結節性過形成	7	3	5	8	11
肝細胞腺腫	1	2	0	0	1
肝細胞腺癌	1	0	0	0	1
過形成+腫瘍	9	5	5	8	13
群%	8.3%	4.7%	5.2%	8.2%	13.4%

統計検定なし。

肝臓における過形成及び腫瘍を合計したところ、高用量でやや増加した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

軽度な増加は検体投与が影響しているものと思われたが、腫瘍発生はなく対照群と同等であった。その他に腎臓及び膀胱に投与に関連した増殖性変化がみられたが、腫瘍発生率はいずれも対照群と同等であった。

また 2500/5000ppm 群で子宮内膜腺癌が増加したが、統計学的有意差はなかった。

以上、ラットに 2500/5000ppm までの濃度を飼料に混入して 2 年間の試験を実施したところ、2500/5000ppm 群雌雄に体重増加量の低下、肝臓及び甲状腺の重量の増加傾向、甲状腺濾胞上皮細胞過形成の増加傾向ならびに腎臓及び膀胱に弱い刺激性をうかがわせる過形成の軽度な増加がみられた。また 500ppm 群以上に甲状腺濾胞上皮細胞の分泌顆粒の増加が認められた。100ppm 群には毒性学的に意義のある変化はみられなかった。よって本試験条件下における無影響量は 100ppm (雄：4.3mg/kg/日、雌：5.4mg/kg/日) と判断された。また、発がん性はみられなかった。

申請者注：

500ppm 群にみられた甲状腺濾胞上皮細胞における分泌顆粒のわずかな増加は機能性の変化であり、病理組織、生化学的検査など、甲状腺に関連するパラメータに対照群と比して有意な影響がないことから、毒性学的に意義の低いものと判断した。また、全投与群にみられた肝臓の組織学的変化は酵素誘導に関連し、用量関連性のないものもあり毒性学的意義は低いと考えられた。

よって申請者は本試験条件下における無毒性量 (NOEL) を 500ppm (雄：21.7mg/kg/日、雌：27.1mg/kg/日) と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(注)

残留農薬安全性委員会において、下記コメントを求められ回答しました。

1. 高投与量群にみられた子宮内膜癌に関して実験者のコメント

本試験において、子宮内膜線癌は対照群が 5/110 であったのに対し、高用量群では 9/49 で、高頻度に認められた。このデータを標準的に統計解析すれば両群間には有意差が認められるであろうが、以下の 2 つの点より妥当ではないと考えられた。

- 1) Log-Evans 系ラットの自然発生的な子宮内膜線癌は後期に発生する腫瘍である。
- 2) 本試験における対照群の死亡率が高用量群より高かった。

以上の 2 点より、子宮内膜線癌の発生率は死亡率で補正する必要がある。

よって、本試験で得られた子宮内膜癌の発生率は、死亡率で補正 (Kaplan-Meier) した統計学的解析 (Breslow's Chisquare) において $P=0.242$ となり、有意水準 (<0.05) とはならなかった。

よって、本試験の高用量群ラットにおける子宮内膜線癌の発生は本検体とは関連がないと結論する。

提出資料；

実験者 (病理組織学的検査担当) Robert F. McConnell のコメント

アメリカン・サイアナミッド社 Agam N. Sinha による「AC92553 の腫瘍性に関する統計学的解析」及び「PROWL のラット 24 ヶ月経口混餌試験における子宮内膜癌発生率に対する統計学的解析」

2. 各群の死亡率の一覧表

表 A に示す一覧表を提出した。

3. 各群ごとに腫瘍発生の経過を百分率で示したもの

表 B-1 (全腫瘍) 及び表 B-2 (子宮内膜線癌) を提出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 A. 死亡率 (死亡/総動物数)

用量 (ppm)	性	試 験 (週)													
		1-4	5-8	9-12	13-16b	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40	41-44	45-48	49-52	53-56
0	雄	1/120	1/120	1/120	0/110	0/110	0/110	0/110	1/110	1/110	1/110	1/110	0/110	1/110	1/110
	雌	1/120	1/120	1/120	0/110	0/110	0/110	0/110	0/110	0/110	0/110	0/110	0/110	1/110	1/110
100	雄	0/60	0/60	0/60	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50
	雌	0/60	0/60	0/60	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	1/50	1/50	0/50	0/50
500	雄	0/59a	0/59	0/59	0/49	0/49	0/49	0/49	0/49	0/49	0/49	2/49	1/49	2/49	1/49
	雌	0/60	0/60	0/60	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50
5000	雄	0/60	0/60	0/60	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	2/50	1/50	1/50	1/50	3/50
	雌	0/60	1/60	0/60	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
用量 (ppm)	性	試 験 (週)													
		57-60	61-64	65-68	69-72	73-76	77-80	81-84	85-88	89-92	93-96	97-100	101-104	105-106	
0	雄	2/110	0/110	0/110	4/110	1/110	2/110	1/110	0/110	7/110	6/110	3/110	7/110	0/110	
	雌	2/110	1/110	1/110	0/110	1/110	7/110	1/110	3/110	5/110	5/110	2/110	4/110	2/110	
100	雄	0/50	0/50	2/50	0/50	1/50	0/50	0/50	1/50	3/50	1/50	1/50	6/50	0/50	
	雌	1/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50	1/50	2/50	4/50	2/50	
500	雄	0/49	1/49	0/49	1/49	1/49	0/49	0/49	2/49	5/49	3/49	2/49	4/49	0/49	
	雌	1/50	2/50	0/50	0/50	1/50	0/50	2/50	4/50	1/50	1/50	1/50	3/50	1/50	
5000	雄	1/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	1/50	0/50	1/50	3/50	3/50	2/50	1/50	
	雌	2/50	0/50	0/50	2/50	2/50	1/50	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50	1/50	0/50	

a : 1 例逃亡

b : 13 週に 10 匹解剖

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B-1. 腫瘍発生率の変化

用量	0 ppm				100 ppm				500 ppm				5000 ppm				
	雄		雌		雄		雌		雄		雌		雄		雌		
	T	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B		
週																	
0-52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0	0	0
	0/17	0/17	0/11	0/11	0/13	0/13	0/13	0/13	0/15	0/15	0/10	0/10	1/15	0/15	0/10	0/10	
53-65	0	0	60	20	50	0	100	0	50	50	25	0	25	0	0	0	
	0/3	0/3	3/5	1/5	1/2	0/2	1/1	0/1	1/2	1/2	1/4	0/4	1/4	0/4			
66-78	40	20	100	33	0	0	0	0	100	100	100	0	100	100	100	67	
	2/5	1/5	3/3	1/3	0/1	0/1	0/1	0/1	2/2	2/2	1/1	0/1	1/1	1/1	3/3	2/3	
79-105	35	4	69	23	50	33	60	20	60	13	42	0	100	55	75	0	
	9/26	1/26	18/26	6/26	6/12	4/12	6/10	2/10	9/15	2/15	5/12	0/12	11/11	6/11	3/4	0/4	
106	72	43	60	16	75	28	66	17	64	24	56	19	59	24	53	25	
	50/69	20/69	45/75	12/75	24/32	9/32	23/35	6/35	16/25	6/25	18/32	6/32	17/29	7/29	21/40	10/40	
累積	59	23	58	17	52	22	50	13	47	19	42	10	52	23	45	20	
	71/120	28/120	69/120	20/120	31/60	13/60	30/60	8/60	28/59	11/59	25/60	6/60	31/60	14/60	27/60	12/60	

T: 腫瘍の分類 A: 腫瘍発生率, B: 悪性腫瘍発生率

上段: %, 下段: 発動物数/検査動物数

表 B-2. 子宮内膜線癌の経時的発現率

用量 (ppm) 試験期間(月)	0	100	500	5000
0-3	0 %	0 %	0 %	0 %
4-6	0 %	0 %	0 %	0 %
7-9	0 %	0 % (0/1)	0 %	0 %
10-12	0 %	0 % (0/2)	0 %	0 %
13-15	0 % (0/8)	0 % (0/1)	0 % (0/4)	0 % (0/2)
16-18	0 % (0/2)	0 % (0/1)	0 % (0/1)	33 % (1/3)
19-21	0 % (0/10)	0 % (0/1)	0 % (0/7)	0 % (0/2)
22-24	6 % (5/90)	9 % (4/44)	3 % (1/38)	19 % (8/42)
累積	4 % (5/110)	7 % (4/50)	2 % (1/50)	15 % (9/49)

○/○: 子宮内膜線癌を有するラットの数/検査動物数 (屠殺または死亡)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

主な非腫瘍性病変（全動物）

用量群 (ppm)	雄					雌				
	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000
肝/所見 検査動物数	54	52	47	47	47	55	55	50	50	50
門脈周囲肝細胞肥大	0	2	16	12	17	8	1	30	22	10
すりガラス様細胞形質変化	0	1	16	12	17	1	1	20	26	16
肝細胞内の同心様層状小体	0	0	1	0	14	0	0	0	11	7
脂肪変性	11	12	20	18	18	16	12	29	26	24
結節状過形成	2	0	3	1	5	5	3	2	7	6
甲状腺/所見 検査動物数	52	53	46	46	47	52	54	48	50	50
濾胞上皮細胞過形成	0	0	1	0	2	0	0	0	1	3
分泌顆粒の増加	0	0	0	5	33	0	0	0	0	47
膀胱/所見 検査動物数	51	50	46	44	46	52	54	47	48	47
移行上皮過形成*	0	3	2	2	3	0	2	2	2	5
腎臓/所見 検査動物数	54	53	46	47	49	55	55	50	50	50
腎盂上皮細胞過形成*	2	3	5	4	3	0	3	7	3	9

統計検定なし。

*：両所見雌雄の発生数を合計し、その百分率の有意差検定を実施したが有意差 (p<0.05) はなかった。(検定方法記載なし。)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

腫瘍性病変-1 (全動物)

用量群 (ppm)	雄					雌				
	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000
脳/所見 検査動物数	54	53	46	48	49	55	55	50	49	50
星状膠細胞腫 (B)	0	0	0	2	2	0	2	0	0	0
顆粒細胞腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
脳室上衣腫 (上衣腫)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
悪性髄膜腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
膠腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
脳下垂体/所見 検査動物数	52	44	42	43	42	51	52	47	45	45
腺腫 (B)	17	13	18	11	12	23	20	20	15	11
腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
副腎皮質/所見 臓器数	107	100	88	89	89	105	108	94	99	95
腺腫 (B)	0	1	5	0	1	0	1	2	2	0
副腎髄質/所見 臓器数	104	95	81	77	78	93	104	90	80	91
髄質腫瘍 良性 (B)	3	2	3	3	2	0	0	0	0	0
悪性 (M)	8	6	9	6	5	1	2	2	2	0
リンパ節/所見 検査動物数	43	46	41	43	40	45	51	46	44	42
細網細胞肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺/所見 検査動物数	52	53	46	46	47	52	54	48	50	50
髄質 (C細胞) 腺癌 (M)	0	0	0	2	2	3	0	0	1	1
髄質 (C細胞) 腺腫 (B)	7	6	2	3	2	3	2	3	1	1
扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
濾胞細胞腺腫 (B)	2	0	2	1	2	0	1	0	2	3
濾胞細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	1	1	2	0	0	0
肺/所見 検査動物数	54	53	47	47	49	55	55	50	50	50
細気管支-肺腺癌 (M)	1	1	0	0	0	1	1	0	0	1
細気管支-肺腺腫 (B)	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0
心臓/所見 検査動物数	54	53	47	48	49	55	55	50	50	49
血管内皮腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓/所見 動物数	54	53	46	47	49	55	55	50	50	50
脂肪腫	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
移行上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0

統計検定なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

腫瘍性病変-2 (全動物)

用量群 (ppm)	雄					雌				
	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000
脾臓/所見 検査動物数	50	50	44	44	46	53	53	44	49	49
島細胞腺腫 (B)	3	3	4	4	4	3	4	1	2	0
島細胞腺癌 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腺房細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
精巣/所見 検査動物数	53	53	47	48	49					
間細胞腫瘍	1	1	1	0	1					
中皮腫	0	0	1	0	1					
膀胱/所見 検査動物数	50	52	46	44	46	52	54	47	48	47
移行細胞癌 (M)	1	0	1	0	3	0	0	0	0	0
卵巢/所見 検査動物数						55	53	49	49	50
顆粒膜-莢膜細胞腫瘍						1	1	1	1	1
乳頭状腺癌 (M)						1	0	0	0	0
子宮/所見 検査動物数						55	55	50	49	49
Fibrovascular polyp						3	4	3	2	2
線維血管性ポリープ										
子宮内膜腺癌 (M)						3	2	4	1	9
平滑筋腫 (B)						1	0	0	0	1
子宮頸部/所見 検査動物数						55	55	50	49	50
Fibrovascular polyp										
線維血管性ポリープ						0	0	0	0	2
胃/所見 検査動物数	51	51	47	48	48	55	55	50	49	49
線維肉腫 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
回腸/所見 検査動物数	51	50	47	48	48	55	48	43	49	44
平滑筋腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚/所見 検査動物数	51	51	45	46	48	55	54	50	50	49
皮脂腺腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
乳頭腫 (B)	2	1	0	0	2	0	0	0	0	0

統計検定なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

腫瘍性病変-3 (全動物)

用量群 (ppm)	雄					雌				
	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000
乳腺/所見 検査動物数	25	32	25	29	31	46	47	48	46	39
線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	4	1	3	1	2
腺線維腫 (B)	0	0	0	0	0	4	4	1	4	1
導管腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0
腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
骨髓/所見 検査動物数	50	52	46	45	47	51	50	50	48	47
顆粒球性肉腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
包皮腺/所見 検査動物数	54	53	47	48	49	55	55	50	50	50
腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
胸腺/所見 検査動物数	54	53	47	48	49	55	55	50	50	50
胸腺腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腸間膜/所見 検査動物数	54	53	47	48	49	55	55	50	50	50
脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
神経鞘腫瘍	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胸腔/所見 検査動物数	54	53	47	48	49	55	55	50	50	50
線維肉腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
腹塊/所見 検査動物数	54	53	47	48	49	55	55	50	50	50
血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
その他/所見 検査動物数	54	53	47	48	49	55	55	50	50	50
硬癌 Scirrhous adenocarcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
皮下/所見 検査動物数	54	53	47	48	49	55	55	50	50	50
線維腫 (B)	2	2	2	1	1	0	2	0	0	0
線維肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
血管内皮腫	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
脂肪腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
悪性黒色腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
悪性線維性組織球腫 (M)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

統計検定なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

腫瘍性病変-4 (全動物)

用量群 (ppm)	雄					雌				
	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000	0 [I]	0 [II]	100	500	2500 /5000
上皮小体/所見 検査動物数	54	53	47	48	49	55	55	50	50	50
腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
非特定臓器 /所見 検査動物数	54	53	47	48	49	55	55	50	50	50
腺癌(M)	2	1	0	0	2	0	0	0	0	1
扁平上皮細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Endcine 腺癌肺転移(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

統計検定なし。

性別	雄				雌				
投与群 (ppm)	0 [I]+[II]	100	500	2500 /5000	0 [I]+[II]	100	500	2500 /5000	
検査動物数	110	50	49	50	110	50	50	50	
腫瘍 数	良性	71	38	25	30	87	36	33	25
	悪性	30	13	13	18	24	11	6	13
腫瘍総数	101	51	38	48	111	47	39	38	
坦腫瘍動物数	71	33	28	32	69	32	25	27	

統計検定なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

11-3. ラットにおける 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験

(資料 17)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1987 年

検体の純度：

試験動物： CrI:CD(SD)BR ラット、

1 群雌雄各 65 匹 (うち 1 群各 10 匹を 12 ヶ月時に中間と殺した。)

試験開始時週齢：約 5 週齢

試験開始時体重 雄 132.4~167.8g、雌 113.6~148.2g

投与期間： 24 ヶ月

方 法： 検体に少量の基礎飼料を 2 度に分けて添加し、用量ごとにプレミックスを調製した。さらに基礎飼料を添加して、100、500 及び 5000ppm の濃度の飼料を調製し、自由摂取させた。飼料は週 1 回調製した。対照群には基礎飼料のみを与えた。

用量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡； 一般状態及び死亡について毎日動物を観察した。また、週 1 回詳細な観察を実施した。

5000ppm 群雄に尿の着染、削瘦、接触過敏、蒼白及び低体温が一般にみられた。同群雌には削瘦がみられた。その他に検体投与に関連した一般状態の変化はみられなかった。

本試験における生存率を以下に記載する。検体投与による生存率の低下は認められなかった。

生存率 (%)

用量群 (ppm)	対照	100	500	5000
雄	36	38	42	29
雌	42	53	46	56
雌雄併合	39	46	44	42

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

体重変化： 投与開始前 1 回、投与開始から 14 週までは週 1 回、その後 40 週までは 2 週間に 1 回及びそれ以降は月 1 回個々の動物について測定した。

用量 (ppm)	体 重					
	雄			雌		
	100	500	5000	100	500	5000
週						
1			94.0 ↓			93.2 ↓
13			92.0 ↓			84.9 ↓
26			92.5 ↓			80.1 ↓
40			94.1 ↓		92.6 ↓	75.2 ↓
52			92.2 ↓			74.1 ↓
80	107.6 ↑		90.9 ↓			72.6 ↓
104	110.8	104.8	76.6 ↓	110.5	106.9	88.2

Dunnett 検定： ↑ ↓ ; $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群の値に対する割合 (%) を示す。

空欄及び矢印のない数値は有意差なし。

用量 (ppm)	体 重 増 加 量					
	雄			雌		
	100	500	5000	100	500	5000
週						
4	98.6	101.2	88.0	103.3	101.2	80.8
8	98.4	100.9	87.5	102.5	99.3	77.1
12	99.2	101.9	89.2	101.1	96.5	74.8
26	102.1	102.4	90.5	98.9	91.8	69.3
52	102.8	103.8	90.5	98.5	91.1	64.4
80	110.0	108.3	88.9	96.3	90.5	64.1
92	114.3	110.7	84.3	107.7	104.4	71.3
104	114.3	106.3	70.3	114.0	110.1	84.2

検定なし。

表中の数値は対照群の値に対する割合 (%) を示す。

5000ppm 群雌雄において、雄 72 週及び雌 104 週を除き、試験期間を通して有意な体重低下が認められた。その他の群に認められた有意な変化は、継続性や用量関連性がなく、偶発的なものと考えられた。

体重増加量は 5000ppm 群雌雄において体重測定の間隔ごと断続的に有意な低下を示した。投与期間終了間近では雄では対照群に比して約 30% 低下した。

摂餌量： 投与開始前 1 回、投与開始から 14 週までは週 1 回、その後 26 週までは 2 週間に 1 回及びそれ以降は月 1 回測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

5000ppm 群の雌雄において試験期間を通じてしばしば統計学的有意な摂餌量の低下がみられた。100 及び 500ppm 群の雌雄にも統計学的有意な変化が散見されたが、継続性や用量関連性がないことから偶発的なものと考えられた。

用量 (ppm)	飼料摂取量					
	雄			雌		
	100	500	5000	100	500	5000
週						
3			94.3 ↓			87.7 ↓
13			90.7 ↓			87.6 ↓
26						89.0 ↓
40		105.5 ↑				83.5 ↓
52						
80						87.1 ↓
104	101.3	101.9	72.8 ↓	112.7	107.4	102.4

Dunnett 検定 : ↑ ↓ ; $p \leq 0.05$

表中の数値は対照群の値に対する割合 (%) を示す。

空欄及び矢印のない数値は有意差なし。

検体摂取量 : 摂餌量及び飼料分析結果から 1 日あたりの群平均検体摂取量を算出した。

検体摂取量

用量群 (ppm)		100	500	5000
検体摂取量 (mg/kg 体重/day)	雄	3.8	19	195
	雌	4.7	24	260

EU Monograph より

血液学的検査 : 投与開始 3、6、12、18 及び 24 ヶ月時に選抜した 1 群雌雄各 10 匹の動物を麻酔下で眼窩静脈洞より採取し、全血について以下の項目を測定した。

赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (HGB)、ヘマトクリット値 (HCT)、

総白血球数 (WBC)、白血球百分比、血小板 (PLT)、網赤血球数 (RETIC)

統計学的有意差の見られた項目を次頁の表に示した。

24 ヶ月時の検査で 500 及び 5000ppm 群雄の赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値が有意な低下を示したが、用量関連性がなく、毒性学的意義の乏しいものと考えられた。

その他に認められた有意な変化はいずれも用量関連性や継続性がみられず、検体投与に起因するものではないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

血液学的検査結果

項目	検査 時期 (月)	雄			雌		
		100	500	5000	100	500	5000
RBC	12	↓ 94.0		↓ 94.2			
	24		↓ 79.6	↓ 84.8			
HGB	6						↓ 93.1
	12	↓ 94.2		↓ 91.3			↓ 91.2
	24		↓ 79.5	↓ 80.1			
HCT	12	↓ 93.8		↓ 92.6		↓ 92.8	↓ 91.1
	24		↓ 78.6	↓ 82.5		↑ 113.9	
PLT	3			↑ 117.2			
WBC/ 好酸性球 (%) a)	3		↑ 1	↑ 1			

表中の値は対照群を 100 とした場合の割合 (%)

a) : 対照群の値が 0 であったため実数値を記載した。

統計検定 : ANOVA (片側) 検定プログラム ; ↑ ↓ p < 0.05

空欄は有意差なし。

血液生化学的検査 : 上記血液学的検査に用いた動物を対象にその血清を用いて以下の項目の測定を行った。

アルブミン (ALB)、グロブリン (GLOB)、アルブミン/グロブリン比 (A/G)
 総ビリルビン (T BILI)、直接ビリルビン (D BILI)、尿素窒素 (UN)
 カルシウム (CA)、総コレステロール (CHOL)、血糖 (GLU)、カリウム (K)
 γ-グルタミルトランスぺプチターゼ (GGT)、総蛋白 (TP)
 アルカリホスファターゼ (ALP)、乳酸脱水素酵素 (LDH)
 グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)
 グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)

統計学的有意差のみられた項目を次頁の表に示す。

5000ppm 群雌雄ともに 12 ヶ月時まで総コレステロールの有意な増加が認められた。また γ-グルタミルトランスぺプチターゼも 6 ヶ月時まで有意な増加が認められたが、それ以降も統計学的な有意差はなかったが、対照群に比して約 110~190%と増加していた。これらの変動は検体投与に起因していると考えられた。

18 ヶ月時にみられた 500 及び 5000ppm 群のアルカリホスファターゼ活性の有意な低下がみられたが、対照群に 2 例の高値が含まれたことによるもの及び 24 ヶ月時には有意な変化がないことから検体の影響を示しているものではないと考えられた。その他に認められた有意な変化はいずれも用量関連性や継続性に欠けることから毒性学的意義の乏しいものであると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

血液生化学的検査結果

項目	検査時期 (月)	雄			雌		
		100	500	5000	100	500	5000
CHOL	3			↑ 165.4			↑ 127.9
	6			↑ 155.7			↑ 141.9
	12			↑ 134.1			↑ 137.5
	18			127.4	↓ 72		109
	24			90.5			114.9
GGT	3			↑ 240.0			↑ 372.7
	6			↑ 137.9			↑ 177.8
	12			133.3			181.3
	18			109.1			193.3
	24			168.0			194.1
TP	3			↑ 108.3			
	12			↑ 107.5			
	18						↓ 83.0
ALB	3			↑ 108.6			
	18						↑ 111.4
	24		↓ 83.3				
CA	3			↑ 103.1			
ALP	12			↓ 71.4			
	18		↓ 32	↓ 32			
GOT	18						↓ 72.6
K	24	↓ 86.0					

表中の値は対照群を 100 とした場合の割合 (%)

統計検定：ANOVA(片側)検定プログラム； ↑ ↓ p<0.05

矢印のない数値及び空欄は有意差なし。

尿検査： 上記の血液学的検査に供した動物より尿を採取し（どのように？）、以下の項目を検査した。

外観、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血
ウロビリノーゲン、尿沈査の鏡検

投与開始 3 ヶ月後より試験期間を通して 5000ppm 雌雄の尿が濃黄色から琥珀色の色調を呈した。全期間におけるビリルビン及びウロビリノーゲン検出検査が陰性であったことからこの色調変化は検体及びその代謝物によるものと考えられた。

その他に検体投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量： 試験開始 12 ヶ月時及び 24 ヶ月時の臨床検査に供した動物を対象に以下の臓器を摘出し重量を測定した。さらに対体重比及び対脳重量比を算出した。

以下に統計学的有意差の認められた組織を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

臓器重量結果

検査 時期 (月)	組 織	雄			雌			
		100	500	5000	100	500	5000	
12	最終体重						↓ 74.4	
	肝 臓 対体重			↑ 135.5			↑ 136.8	
	甲状腺(左) 絶 対	対体重			127.8	57.7	50.0	50.0
		対脳重量			↑ 134.6	55.9	52.5	69.5
		対脳重量			127.7	57.8	51.2	53.5
	甲状腺(右) 絶 対	対体重			↑ 150			106.3
		対体重			↑ 161.5			↑ 141.7
		対脳重量			↑ 148.2			107.4
	腎 臓 対体重			127.4			↑ 127.0	
	副腎(左) 絶 対	↑ 130						
	副腎(右) 絶 対	対体重	↑ 132					
		対体重			↑ 131.4			
	心 臓 対体重	対脳重量						↑ 117.0
		対脳重量						↓ 88.2
脳 対体重							↑ 132.8	
卵 巢 対体重							↑ 132.1	
肺 対体重							↑ 132.3	
24	最終体重			↓ 79.5			89.0	
	肝 臓 絶 対	対体重						
		対体重			↑ 123.8			↑ 115.3
		対脳重量						↑ 128.4
	甲状腺(左) 絶 対	対体重			104			139
		対体重			121.4			159.3
		対脳重量			102.6			144.7
	甲状腺(右) 絶 対	対体重	28.8 (84.0)	28.8 (84.0)	35.6 (104.0)			116.7
		対体重	24.2 (72.5)	25.0 (75.0)	44.2 (132.5)			110
		対脳重量	28.1 (81.7)	28.4 (82.6)	35.6 (106.1)			122.1
脳 絶 対				↓ 94.1	↓ 94.5	↓ 93.8		

表中の値は対照群を 100 とした場合の割合(%)

統計検定：ANOVA(片側)検定プログラム； ↑ ↓ p<0.05

矢印のない数値及び空欄は有意差なし。

()内の数値は対照群 1 例の突出した値(C-細胞癌)を除いた場合。

5000ppm 群雌雄ともに肝臓の対体重比が有意に増加しており、雌では 24 ヶ月時には対脳重量も増加していた。

甲状腺は 12 ヶ月時において 5000ppm 群雌雄ともに対体重比が有意な増加を示し、雄では絶対及び対脳重量も有意に増加していた。24 ヶ月時ではいずれも有意差が認められなかったが、対照群に比して増加傾向であり、検体投与の影響と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

24 ヶ月時の雌にみられた検体投与全群の脳の絶対重量の有意な低下は関連した病理学的所見もなく、用量関連性も明瞭でないことから毒性学的な意義はないものと考えられた。

その他にみられた有意な変化は、関連する組織病理学的変化がなく、用量関連性がないこと及び試験終了時では対照群と同等であったことなどから検体投与に関連したものは考えられなかった。

肉眼的病理検査： 投与後 12 ヶ月時に選抜した 1 群雌雄各 10 匹及び試験終了時の全生存動物を対象として検査を実施した。途中死亡/切迫殺動物については可能な限り検査を実施した。

主な所見を下記の表に示した。

用量群 (ppm)	雄				雌			
	0	100	500	5000	0	100	500	5000
12 ヶ月時検査								
組織/所見 検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
甲状腺/ びまん性暗色化	0	0	0	10	0	0	0	10
脂肪組織/ びまん性暗色化	0	0	0	2	0	0	0	6
肝臓/ 小葉像明瞭化	3	3	6	8	2	1	0	0
24 ヶ月時検査								
組織/所見 検査動物数	19	21	22	15	23	28	24	31
甲状腺/ びまん性暗色化	0	0	1	14	0	0	0	31
脂肪組織/ 黄色化/暗色化	0	0	0	1	0	0	0	11
途中死亡/切迫と殺								
所見/所見 検査動物数	36	34	33	40	32	27	31	24
甲状腺/ びまん性暗色化	0	1	1	24	0	0	1	16
脂肪組織/ 黄色化/暗色化	1	2	1	3	0	0	0	4

統計検定：なし

12 ヶ月計画殺及び 24 ヶ月時の 5000ppm 群雌雄の甲状腺にびまん性の暗色化の増加がみられた。途中死亡/切迫殺動物においても 5000ppm 群雌雄で増加しており、投与に関連しているものと考えられた。

12 ヶ月時の脂肪組織にみられた 5000ppm 群のびまん性暗色化は 24 ヶ月時及び途中死亡/切迫殺動物においては増加がみとめられず、毒性学的には意義の乏しいものであると判断した。5000ppm 群の雌においてみられた黄色化の著明な増加は、本剤投与による色素沈着の結果生じたものであり、本剤の薬理作用によるものではない。

その他に検体投与に関連した変化はみられなかった。

病理組織学的検査： 上記の肉眼的病理検査を実施した動物を対象に以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎(両側)、大動脈、骨髓(胸骨)、膀胱、脳(前脳、中脳、後脳)、食道、眼、心臓、大腸(盲腸、結腸、直腸)、小腸(十二指腸、空腸、回腸)、腎臓、肝臓、

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

肺(主気管支を含む)、リンパ節(縦隔、腸間膜)、乳腺、骨格筋、坐骨神経、視神経、卵巣、膵臓、副甲状腺、脳下垂体、前立腺、唾液腺、精囊、皮膚(乳房部位)、脊髄(腰椎、胸部)、脾臓、胃、精巢、胸腺、甲状腺、舌、気管、子宮(体部、頸部)、腫、肉眼的病変部位

主な非腫瘍性病変を表 A に示した。

本試験で認められた主な非腫瘍性病変として甲状腺の色素沈着、コロイドの変色が認められた。甲状腺の色素について別の染色法で確認したところ Fontana-Masson 染色(陽性)、Kinyoun' s 染色(陰性)、PAS 染色(陰性)および Perls 染色(陰性)であり、この色素沈着は恐らくペンディメタリンまたはその代謝物であると考えられる。

また、肝臓において胆管過形成(雌)、脂肪変性(雌)が認められた。

その他にみられた所見はいずれも対照群と同等でこの系統のラットに一般的にみられるものであり、検体投与によるものではないと考えられた。

腫瘍性病変を表 B に示した。

検体投与による病変として、5000ppm 投与群の雌雄において甲状腺に腺腫の有意な増加が認められた。その他に検体投与に関連した腫瘍性病変の増加はみられなかった。甲状腺の増殖性病変について、次頁に示すように甲状腺の主な増殖性病変-1 および-2 の表にまとめた。

これらの表より甲状腺濾胞細胞の過形成及び腺腫の発現率の増加が 5000ppm 群で有意であった。C 細胞腺腫にみられた統計学的有意差は発現率の低下であり、毒性学的意義はない。

以上より、ペンディメタリンを飼料中に混入して 2 年間ラットに摂取させたところ、5000ppm 群において体重増加抑制、摂餌量の低下、血液生化学的变化(γ -GT 及び総コレステロールの増加)、甲状腺の臓器重量の増加及び病理組織学的検査における甲状腺濾胞細胞の変色、コロイドの変色、過形成ならびに腺腫の増加がみられた。500ppm 群においては甲状腺濾胞細胞の変色が 4 例認められたことから、本試験条件下における無影響量(NOEL)は 100ppm(雄: 3.8mg/kg/日, 雌: 4.7mg/kg/日)であった申請者注。

申請者注:

報告書において 100ppm を無影響量としているが、以下の理由より申請者は無毒性量(NOEL)を 500ppm と判断した。

500ppm 群で認められた濾胞細胞の色素沈着は検体投与の影響であるが、甲状腺重量及び濾胞細胞の過形成ならびに腺腫の発現率増加がなく毒性学的意義が低い。よって 500ppm 群(雄 19mg/kg/日、雌: 24mg/kg/日)を無毒性量(NOEL)と判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

甲状腺の主な増殖性病変-1

性別	雄				傾向 分析	雌				傾向 分析
	0	100	500	5000		0	100	500	5000	
濾胞細胞過形成										
12ヶ月	0/10	0/10	0/10	1/10		0/10	0/10	0/10	0/10	
最終	4/19	4/21	4/22	6/15		2/23	1/28	3/24	6/31	
死亡・切迫	3/36	3/34	0/33	4/40		0/32	0/27	0/31	2/24	
総計	7/65	7/65	4/65	11/65		2/65	1/65	3/65	8/65	*
濾胞細胞腺腫										
12ヶ月	0/10	0/10	1/10	2/10		0/10	0/10	0/10	1/10	
最終	3/19	2/21	0/22	1/15		1/23	1/28	1/24	4/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	2/33	5/40		0/32	0/27	0/34	2/24	
総計	3/65	2/65	3/65	8/65	*	1/65	1/65	1/65	7/65	*
濾胞細胞癌										
12ヶ月	0/10	0/10	0/10	0/10		0/10	0/10	0/10	0/10	
最終	0/19	0/21	0/22	0/15		0/23	0/28	0/24	0/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	0/33	1/40		0/32	0/27	0/31	0/24	
総計	0/65	0/65	0/65	1/65		0/65	0/65	0/65	0/65	
濾胞細胞腺腫+癌										
12ヶ月	0/10	0/10	1/10	2/10		0/10	0/10	0/10	1/10	
最終	3/19	2/21	0/22	1/15		1/23	1/28	1/24	4/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	2/33	6/40		0/32	0/27	0/31	2/24	
総計	3/65	2/65	3/65	9/65	*	1/65	1/65	1/65	7/65	

○/○：所見を有する動物数/検査動物数、

統計検定：Cochran-Amitage and Fisher (↑↓；p<0.05, 対対照、*；p<0.05, 傾向)

Logistic Prevalence (↑↓；p<0.05, 対対照、#；p<0.05, 傾向)

記号のついていない数値は発現率に有意差なし。空欄は有意傾向なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

甲状腺の主な増殖性病変-2

性別 用量群 (ppm)	雄				傾向 分析	雌				傾向 分析
	0	100	500	5000		0	100	500	5000	
C 細胞過形成										
12ヶ月	0/10	1/10	0/10	0/10		2/10	2/10	0/10	0/10	
最終	3/19	3/21	2/22	3/15		4/23	2/28	4/24	3/31	
死亡・切迫	2/36	3/34	1/33	5/40		8/32	9/27	8/32	5/24	
総計	5/65	7/65	3/65	8/65		14/65	13/65	12/65	8/65	
C 細胞腺腫										
12ヶ月	0/10	1/10	0/10	0/10		0/10	0/10	0/10	0/10	
最終	4/19	1/21	6/22	0/15		4/23	3/28	5/24	4/31	
死亡・切迫	5/36	2/34	5/33	1/40		2/32	4/27	3/31	5/24	
総計	9/65	4/65	11/65	1/65	↓↓ * #	6/65	7/65	8/65	9/65	
C 細胞癌										
12ヶ月	0/10	0/10	0/10	0/10		0/10	0/10	0/10	0/10	
最終	1/19	0/21	0/22	1/15		0/23	2/28	0/24	0/31	
死亡・切迫	0/36	0/34	1/33	0/40		0/32	0/27	0/31	0/24	
総計	1/65	0/65	1/65	1/65		0/65	2/65	0/65	0/65	
C 細胞腺腫+癌										
12ヶ月	0/10	1/10	0/10	0/10		0/10	0/10	0/10	0/10	
最終	5/19	1/21	6/22	1/15		4/23	5/28	5/24	4/31	
死亡・切迫	5/36	2/34	6/33	1/40		2/32	4/27	3/31	5/24	
総計	10/65	4/65	12/65	2/65	↓ ↓ * #	6/65	9/65	8/65	9/65	

○/○：所見を有する動物数/検査動物数、

統計検定：Cochran-Amitage and Fisher (↑ ↓ ; p<0.05, 対対照、* ; p<0.05, 傾向)

Logistic Prevalence (↑ ↓ ; p<0.05, 対対照、# ; p<0.05, 傾向)

記号のついていない数値は発現率に有意差なし。空欄は有意傾向なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 A. 非腫瘍性病変

	用量群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	500	5000	0	100	500	5000
12ヶ月	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	臓器: 所見								
	腎臓: 慢性腎症	7	8	10	10	4	3	5	5
	甲状腺: 濾胞細胞色素沈着				10				10
	コロイド変色				9				10
	濾胞細胞過形成				1				
	C細胞過形成		1			2	2		
膵臓: 膵島色素沈着	6	5	4	2					
途中死亡・切迫屠殺	検査動物数	36	34	33	40	32	27	31	24
	臓器: 所見								
	腎臓: 慢性腎症	32	26	27	36	6	8	12	11
	肝臓: 胆管線維症を伴う/ 伴わない胆管過形成	12	9	10	9	1	8	7	8
	脂肪変性	5	3	5	5	11	7	5	1
	甲状腺: 濾胞細胞過形成	3	3		4				2
	C細胞過形成	2	3	1	5	8	9	8	5
	濾胞細胞色素沈着			2	35			1	22
	コロイド変色				29				15
	下垂体: (検査動物数) 血管拡張	10	(33)	11	8	21	12	18	15
	副腎: 脈管拡張/変性	3	(33)	8	3	21	18	21	13
精巣: 萎縮/変性	16	7	10	16					
最終解剖	検査動物数	19	21	22	15	23	28	24	31
	臓器: 所見								
	腎臓: 慢性腎症	16	20	20	15	9	12	14	17
	肝臓: 胆管線維症を伴う/ 伴わない胆管過形成	14	11	13	6	7	7	2	12
	脂肪変性		3	4	1	2	1	1	8
	甲状腺: 濾胞細胞色素沈着			1	15				31
	コロイド変色				10				17
	濾胞細胞過形成	4	4	4	6	2	1	3	6
	C細胞過形成	3	3	2	3	4	2	4	3
	下垂体: 血管拡張	6	11	13	5	13	22	16	23
	副腎: 脈管拡張/変性	2	2	3	3	20	26	23	29
乳腺: 導(乳)管拡張	6	8	12	3	17	23	20	27	
乳汁分泌	6	8	12	2	17	22	18	27	
Aciner 過形成					1		1	4	

空欄は所見なし。

統計検定: 甲状腺の増殖性病変(濾胞細胞およびC細胞の過形成、腺腫および癌)のみに実施した。検定結果は前述の甲状腺の主な増殖性病変-1、-2の表中に記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 腫瘍性病変-1

検査時期	用量群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	500	5000	0	100	500	5000
12ヶ月	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	組織: 所見								
	甲状腺: C細胞腺腫(B)		1						
	濾胞細胞腺腫(B)			1	2				1
	下垂体: 腺腫(B)		1		1	1			
	癌(M)		1						
	副腎: 皮質腺腫(B)			1					
	乳腺: 腺線維腫(B)							1	
	腺癌(M)							1	
子宮: 子宮内膜間質林'リーフ'(B)							2	1	

空欄は所見なし。

統計検定: 甲状腺の増殖性病変(濾胞細胞およびC細胞の過形成、腺腫および癌)のみに実施した。検定結果は前述の甲状腺の主な増殖性病変-1、-2の表中に記載した。

表 B. 腫瘍性病変-2

検査時期	用量群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	500	5000	0	100	500	5000
死亡・ 切迫 屠殺	検査動物数	36	34	33	40	32	27	31	34
	組織: 所見								
	脳: 悪性星状膠原細胞腫 (M)				1			1	
	脳室上衣腫 (B)				1				
	良性混合膠腫 (B)	1							
	癌 (M)								1
	肺: 悪性線維性組織球腫 (M)	1				1			
	骨源性肉腫 (M)				1				
	腺癌 (M)		1						
	腎臓: 肉腫, NOS (M)				1				
	腺腫 (B)				2				
	腺癌 (M)				1				
	移行上皮癌 (M)				1				
	脂肪様腫瘍 (B)	1							
	肝臓: 悪性線維性組織球腫 (M)	2							
	肝細胞腺腫 (B)	1		1					
	肝細胞癌 (M)		1		2				
	脾臓: (検査動物数)								(23)
	悪性線維性組織球腫 (M)				1				
	線維腫 (B)	1							
	舌: 肉腫, NOS (M)				1				
	扁平上皮癌 (M)								1
	気管: 肉腫, NOS (M)				1				
	造血組織: (検査動物数)	(0)	(2)	(1)	(2)	(1)	(0)	(0)	(0)
	単核球性白血病 (M)				1				
	リンパ球性悪性リンパ腫 (M)		1	1	1				
	幹細胞悪性リンパ腫 (M)		1			1			
	甲状腺: C細胞腺腫 (B)	5	2	5	1	2	4	3	5
C細胞癌 (M)			1						
濾胞細胞腺腫 (B)			2	5				2	
濾胞細胞癌 (M)				1					

空欄は所見なし。()の検査動物の記載がないときは上記検査動物数に同じ。

統計検定: 甲状腺の増殖性病変(濾胞細胞およびC細胞の過形成、腺腫および癌)のみに実施した。検定結果は前述の甲状腺の主な増殖性病変-1、-2の表中に記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 腫瘍性病変-3

検査時期	用量群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	500	5000	0	100	500	5000
死亡・ 切迫層 殺	検査動物数	36	34	33	40	32	27	31	34
	組織: 所見								
	上皮小体: (検査動物数)			(33)		(30)	(25)	(27)	(23)
	腺腫 (B)							1	
	下垂体: (検査動物数)				(39)				
	腺腫 (B)	20	11	15	14	23	20	20	16
	癌 (M)	2	2	2	1	2	2		2
	副腎: (検査動物数)		(33)						
	皮質腺腫 (B)	1		1			2		
	未分化肉腫 (M)							1	
	褐色細胞腫 (B)	3	4	6	5				
	腺癌 (M)				1				
	皮質癌 (M)				1				
	脾臓: (検査動物数)	(35)			(39)				
	脾臓細胞癌 (M)		1			1			
	島細胞腺腫 (B)	2		2	1				1
	皮膚: 肉腫, NOS (皮膚) (M)				1				
	良性角化棘細胞腫 (B)	1		1			1		
	粘液腫 (B)								1
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1	1		1				1
	乳腺: (検査動物数)	(35)	(29)	(30)	(39)	(30)			
	線維腺腫 (B)			1	1	9	7	8	2
	腺癌 (M)				1	2			1
	線維腫 (B)	1	3	1		1	1		
	癌 (M)	1					2	2	2
	肉腫, NOS (M)							1	
	腺腫 (B)					1	3	2	
	線維肉腫 (M)			1					
	血管腫 (B)								1
骨格筋: 脂肪腫 (B)	1								
骨源性肉腫 (M)				1					
扁平上皮癌 (M)						1			
胸腺: 褐色脂肪腫 (B)	1								
胸腺腫 (上皮 type) (B)					1				
胸腺腫 (M)								1	

空欄は所見なし。()の検査動物の記載がないときは上記検査動物数に同じ。

統計検定: 甲状腺の増殖性病変(濾胞細胞およびC細胞の過形成、腺腫および癌)のみに実施した。検定結果は前述の甲状腺の主な増殖性病変-1、-2の表中に記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 腫瘍性病変-4

検査時期	用量群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	500	5000	0	100	500	5000
死 ・ 切 迫 層 殺	検査動物数	36	34	33	40	32	27	31	34
	組織: 所見								
	縦隔リンパ節: (検査動物数)	(35)		(31)		(31)	(25)	(30)	(23)
	肉腫, NOS (M)				1				
	精巣: 間質細胞腫 (B)		1	3					
	子宮: (検査動物数)						(26)		
	血管腫 (B)						1		
	子宮内膜間質ホリフ (B)					2	1		1
	子宮頸部: (検査動物数)						(25)		
	平滑筋肉腫 (M)					1			
	間質肉腫 (M)								1
	腫: (検査動物数)						(26)		
	間質肉腫 (M)								1
	血管腫 (B)								1
	凝固腺/陰核腺: (検査動物数)	(4)	(6)	(5)	(8)	(0)	(1)	(0)	(0)
	腺腫 (B)				1				
	頸下リンパ節: (検査動物数)	(4)	(3)	(5)	(7)	(1)	(2)	(3)	(5)
	悪性線維性組織球腫 (M)	1							
	耳介: (検査動物数)	(2)	(1)	(3)	(2)	(8)	(10)	(7)	(8)
	扁平上皮乳頭腫 (B)			1					
	線維腫 (B)			1					
	腋窩リンパ節: (検査動物数)	(3)	(0)	(1)	(1)	(3)	(0)	(2)	(1)
	肉腫, NOS (M)							1	
	皮下: (検査動物数)	(2)	(1)	(0)	(1)	(1)	(0)	(1)	(0)
	ジンバル腺, 癌 (M)	1	1						
	肉腫, NOS (M)							1	
	悪性線維性組織球腫 (M)	1							
脳頭骸: (検査動物数)	(2)	(0)	(0)	(3)	(0)	(0)	(0)	(0)	
扁平上皮癌 (M)	1								
口腔: (検査動物数)	(0)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	
線維肉腫 (M)				1					

空欄は所見なし。()の検査動物物の記載がないときは上記検査動物数に同じ。

統計検定: 甲状腺の増殖性病変(濾胞細胞およびC細胞の過形成、腺腫および癌)のみに実施した。検定結果は前述の甲状腺の主な増殖性病変-1、-2の表中に記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 腫瘍性病変-5

検査時期	用量群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	500	5000	0	100	500	5000
最終層殺	検査動物数	19	21	22	15	23	28	24	31
	組織: 所見								
	脳: 良性混合膠腫 (B)		1		1				1
	肺: 肉腫, nos						1		
	腎臓: 腺腫 (B)		1						1
	脂肪肉腫 (M)			1					
	扁平上皮癌 (M)						1		
	肝臓: 肝細胞腺腫 (B)	1	1	1	1			2	2
	肝細胞癌 (M)	1		1					
	胆管癌 (M)	1							
	舌: 扁平上皮乳頭腫 (B)			1					
	甲状腺: C細胞腺腫 (B)	4	1	6		4	3	5	4
	濾胞細胞腺腫 (B)	3	2		1	1	1	1	4
	C細胞癌 (M)	1			1		2		
	上皮小体: (検査動物数)	(15)			(14)			(20)	(25)
	腺腫 (B)		2						
	下垂体: 腺腫 (B)	8	9	10	4	15	20	10	10
	癌 (M)		1				1		1
	副腎: 皮質腺腫 (B)						1		
	皮質癌 (M)					1			1
	良性褐色細胞腫 (B)	5	2		2	3	1	1	
	悪性褐色細胞腫 (M)			1					1
	神経節細胞腫 (B)					1			
	膵臓: 島細胞腺腫 (B)	5	3	2	1	2	1		
	島細胞癌 (M)	1					1		
	結腸: 直腸細胞肉腫 (M)			1					
	皮膚: 良性角化棘細胞腫 (B)	1	1	1	1				
	扁平上皮乳頭腫 (B)		1		2		1		
	乳腺: 線維腺腫 (B)				1	7	10	6	13
	腺癌 (M)					2	6		2
	線維腫 (B)	2			2				
	腺腫 (B)					3		3	2
乳頭腫 (B)					1	1			
胸腺: (検査動物数)	(16)	(17)	(13)	(14)	(20)	(18)	(20)	(28)	
褐色脂肪腫 (B)	1								
胸腺腫 (上皮 type) (B)						1			

空欄は所見なし。()の検査動物物の記載がないときは上記検査動物数に同じ。

統計検定: 甲状腺の増殖性病変(濾胞細胞およびC細胞の過形成、腺腫および癌)のみに実施した。検定結果は前述の甲状腺の主な増殖性病変-1、-2の表中に記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 腫瘍性病変-6

検査時期	用量群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	500	5000	0	100	500	5000
最終層殺	検査動物数	36	34	33	40	32	27	31	34
	組織: 所見								
	精巣: 間質細胞腫 (B)		3	1	2				
	子宮: 子宮内膜間質'リーフ' (B)					2	4	1	1
	子宮内膜腺癌 (M)								1
	子宮頸部: 間質肉腫 (M)								1
	子宮内膜間質'リーフ' (B)					1		1	
	腫: 間質肉腫 (M)								1
	間質線維腫 (B)					1			
	卵巣: 良性顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)						1		
	尾: (検査動物数)	(2)	(1)	(3)	(2)	(0)	(1)	(0)	(0)
	線維腫 (B)			1					
	扁平上皮乳頭腫 (B)						1		
	脂肪組織: (検査動物数)	(1)							
	脂肪腫 (B)					2			
	耳介: (検査動物数)	(1)	(0)	(0)	(0)	(2)	(1)	(1)	(1)
	扁平上皮乳頭腫 (B)	1							
	造血組織: (検査動物数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(2)
単核球性白血病 (M)								1	
皮下: (検査動物数)	(0)	(0)	(1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(1)	
悪性線維性組織球腫 (M)			1						

空欄は所見なし。()の検査動物の記載がないときは上記検査動物数に同じ。

統計検定: 甲状腺の増殖性病変(濾胞細胞およびC細胞の過形成、腺腫および癌)のみに実施した。検定結果は前述の甲状腺の主な増殖性病変-1、-2の表中に記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 腫瘍性病変-7

検査時期	用量群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	500	5000	0	100	500	5000
全動物	検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	組織: 所見								
	脳: 良性混合膠腫 (B)	1	1		1				1
	脳室上衣腫 (B)				1				
	悪性星状膠原細胞腫 (M)				1			1	
	癌 (M)								1
	肺: 骨源性肉腫 (M)				1				
	悪性線維性組織球腫 (M)	1				1			
	肉腫, NOS (M)						1		
	腺癌 (M)		1						
	腎臓: 肉腫, NOS (M)				1				
	腺腫 (B)		1		2				1
	脂肪肉腫 (M)			1					
	扁平上皮癌 (M)			1				1	
	腺癌 (M)				1				
	移行上皮癌 (M)				1				
	脂肪様腫瘍 (B)	1							
	肝臓: 肝細胞腺腫 (B)	2	1	2	1			2	2
	悪性線維性組織球腫 (M)	2							
	肝細胞癌 (M)	1	1	1	2				
	胆管癌 (M)	1							
	脾臓:								
	悪性線維性組織球腫 (M)				1				
	線維腫 (B)	1							
	舌: 肉腫, NOS (M)				1				
	扁平上皮乳頭腫 (B)			1					
	扁平上皮癌 (M)								1
	気管: 肉腫, NOS (M)				1				1
	造血組織:								
	単核球性白血病 (M)				1				1
	リンパ球性悪性リンパ腫 (M)		1	1	1				
	幹細胞悪性リンパ腫 (M)		1				1		
甲状腺: C細胞腺腫 (B)	9	4	11	1	6	7	8	9	
C細胞癌 (M)	1		1	1		2			
濾胞細胞腺腫 (B)	3	2	3	8	1	1	1	7	
濾胞細胞癌 (M)				1					

空欄は所見なし。

統計検定: 甲状腺の増殖性病変 (濾胞細胞および C 細胞の過形成、腺腫および癌) のみに実施した。検定結果は前述の甲状腺の主な増殖性病変-1、-2 の表中に記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 腫瘍性病変-8

検査時期	用量群 (ppm)	雄				雌				
		0	100	500	5000	0	100	500	5000	
全動物	検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65	
	組織: 所見									
	上皮小体: 腺腫 (B)		2					1		
	下垂体: 腺腫 (B)		28	21	25	19	39	40	30	26
		癌 (M)	2	4	2		2	3		3
	副腎: 皮質腺腫 (B)		1		1			3		
		未分化肉腫 (M)							1	
	良性褐色細胞腫 (B)		8	6	6	7	3	1	1	
		悪性褐色細胞腫 (M)			1					1
	神経節細胞腫 (B)						1			
	膵癌 (M)					1				
	皮質癌 (M)					1	1			1
	膵臓: 膵房細胞癌 (M)			1			1			
		島細胞腺腫 (B)	7	3	4	2	2	1		1
	島細胞癌 (M)	1					1			
	結腸: 直腸細胞肉腫 (M)				1					
	皮膚: 扁平上皮乳頭腫 (B)		1	2		3		1		1
		肉腫, NOS (皮膚) (M)				1				
	良性角化棘細胞腫 (B)	2	1	2	1		1			
	粘液腫 (B)									1
	乳腺: 線維腺腫 (B)				1	2	16	17	14	15
		腺癌 (M)				1	4	6		3
	線維腫 (B)	3	3	1	3	1	1			
	癌 (M)	1					2	2	2	
	肉腫, NOS (M)							1		
	腺腫 (B)						4	3	5	2
	線維肉腫 (M)			1						
	血管腫 (B)									1
	乳頭腫 (B)						1	1		
	骨格筋: 脂肪腫 (B)		1							
骨源性肉腫 (M)					1					
扁平上皮癌 (M)						1				

空欄は所見なし。

統計検定: 甲状腺の増殖性病変 (濾胞細胞および C 細胞の過形成、腺腫および癌) のみに実施した。検定結果は前述の甲状腺の主な増殖性病変-1、-2 の表中に記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 腫瘍性病変-9

検査時期	用量群 (ppm)	雄				雌			
		0	100	500	5000	0	100	500	5000
全動物	検査動物数	65	65	65	65	65	65	65	65
	組織: 所見								
	胸腺: 褐色脂肪腫 (B)	2							
	胸腺腫 (上皮 type) (B)					1	1		
	胸腺腫 (M)								1
	縦隔リンパ節: (検査動物数)								
	肉腫, NOS (M)				1				
	精巣: 間質細胞腫 (B)		4	4	2				
	子宮: 血管腫 (B)						1		
	子宮内膜間質*リーフ* (B)					4	5	1	2
	子宮内膜腺癌 (M)								1
	子宮頸部: 間質肉腫 (M)								2
	平滑筋肉腫 (M)					1			
	子宮内膜*リーフ* (B)					1		1	
	腔: 間質肉腫 (M)								2
	間質線維腫 (B)					1			
	血管腫 (B)								1
	卵巢:								
	良性顆粒膜/莢膜細胞腫 (B)						1		
	凝固腺/陰核腺: 腺腫 (B)				1				
	尾: 線維腫 (B)			1					
	扁平上皮乳頭腫 (B)						1		
	脂肪組織: 脂肪腫 (B)					2			
	顎下リンパ節:								
	悪性線維性組織球腫 (M)	1							
	耳介: 扁平上皮乳頭腫 (B)	1		1					
	線維腫 (B)			1					
	腋窩リンパ節: 肉腫, NOS (M)							1	
皮下: シンガム腺, 癌 (M)	1	1							
肉腫, NOS (M)							1		
悪性線維性組織球腫 (M)	1		1		1				
脳頭骸: 扁平上皮癌 (M)	1								
口腔: 線維肉腫 (M)				1					

空欄は所見なし。

統計検定: 甲状腺の増殖性病変 (濾胞細胞および C 細胞の過形成、腺腫および癌) のみに実施した。検定結果は前述の甲状腺の主な増殖性病変-1、-2 の表中に記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

性別		雄				雌			
投与群 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	5000
検査動物数		65	65	65	65	65	65	65	65
腫瘍	良性	71	51	64	54	73	86	64	71
	悪性	14	10	11	20	12	16	8	19
腫瘍総数		85	61	75	75	85	102	72	90
坦腫瘍 動物数	良性	37	31	36	28	42	41	39	35
	悪性	10	8	8	13	10	12	5	14
坦腫瘍総動物数		47	39	44	41	52	53	44	49

11-4. マウスにおける 2 年間発がん性試験

(資料 18)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988 年

検体の純度：

試験動物： CD-1 系マウス 1 群雌雄各 65 匹

試験開始時週齢雌雄とも 6 週齢、試験開始時体重 雄 18-29g、雌 14-25g

試験期間： 18 ヶ月 (1986 年 7 月 2 日～1988 年 1 月 8 日)

投与方法： 検体を 100、500 及び 5000ppm の濃度で飼料中に混入して自由に摂取させた。
飼料中濃度は補正係数を用い有効成分に換算した。検体混入飼料は週 1 回調製した。調製飼料は室温で 14 日間安定であることが確認されている。

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。詳細な観察は週 1 回実施した。

検体投与に関連する明らかな毒性徴候は認められなかった。5000ppm 群の動物の尿が暗橙色を示し、500ppm 群の動物の尿は暗黄色であった。これは検体またはその代謝物の色に由来するものと考えられた。

死亡率 (%) は以下のとおりであった。

死亡率 (%)

用量群 (ppm)	0 (対照群 I)	0 (対照群 II)	100	500	5000
雄	24	12	22	15	29
雌	11	17	22	25	34

統計検定なし。

5000ppm 群雌の死亡率が他の投与群に比して高い死亡率を示した。経時的な死亡率 (次頁表) をみると、途中死亡及び切迫屠殺の増加は 53-79 週にかけて発生した。病理組織学的検査ではこの群の死亡を含め切迫屠殺の原因となる病変に検体投与に起因するものは認められず、大半が自然発生的なものであり死亡率の増加の原因は解明できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

死亡数 (%)

群	性	動物数	週						合計 (%)
			1-13	14-26	27-39	40-52	53-65	65-79	
対照 I	雄	55				2	3	8	13 (24)
	雌	55					2	4	6 (11)
対照 II	雄	65		2	1		1	4	8 (12)
	雌	65					1	10	11 (17)
100ppm	雄	65			1	1	4	8	14 (22)
	雌	65			2	2	3	7	14 (22)
500ppm	雄	65	1		1	2		6	10 (15)
	雌	65			3a	2	5	6	16 (25)
5000ppm	雄	65	2				4	13	19 (29)
	雌	65		1	1	2a	5	13	22 (34)

空欄は死亡なし。 a : 事故による死亡 1 例を含む。

体重及び体重増加量： 試験開始前、試験開始後 2 週間までは週 1 回、26 週までは 2 週間に 1 回及びその後は月 1 回記録した。

試験期間中の体重変化を以下の図 1 及び 2 に示す。

図 1. 雄

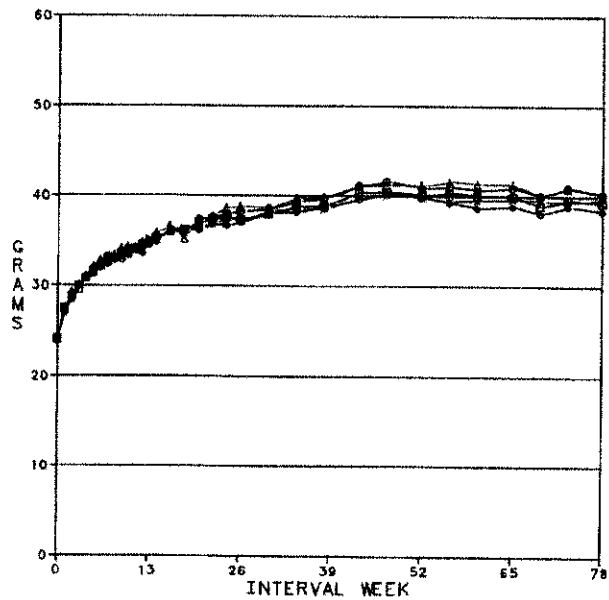
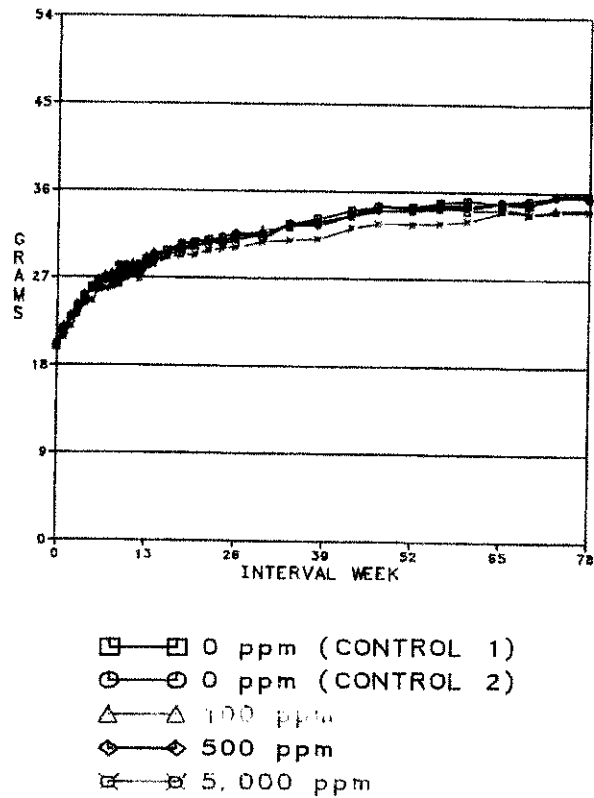


図 2. 雌



両対照群と比してともに統計学的に有意 (Dunnett 検定 1~5%) な、しかしわずかな体重低下 (約 3~6%) が 5000ppm 群雌において試験期間中しばしば認められた。

体重増加量は、雌 5000ppm 群において試験期間中両対照群と比較して 7~12.5% 低下した (有意検定なし)。

雄では体重の両対照群に対する有意な低下はみられなかった。

飼料摂取量； 試験開始後 14 週目までは週 1 回、26 週までは 2 週間に 1 回およびその後は月 1 回測定した。

結果を次頁の図 3 及び 4 に示す。

図 3. 雄

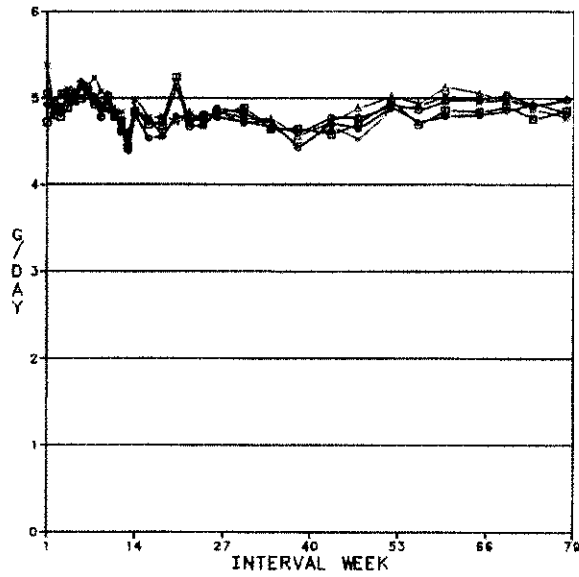
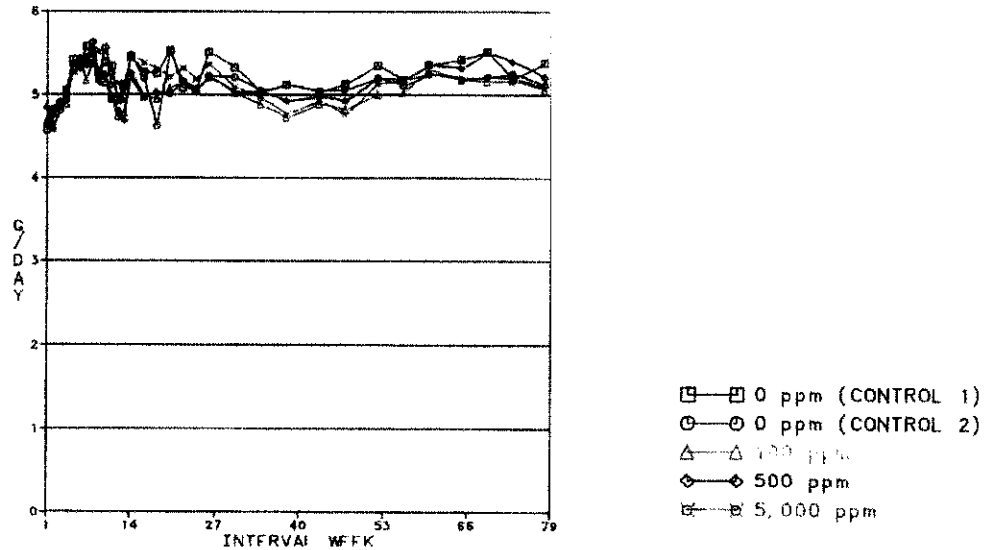


図 4. 雌



摂餌量の統計学的有意な増減 (Dunnett 検定 1~5%) が試験期間中、雌雄全投与群に散発的に認められたが、差はわずか (10%以内) であり生物学的な変動と思われた。

検体摂取量： 摂餌量の測定毎に摂餌量及び投与濃度からその期間の 1 日当りの平均検体摂取量を算出した。

試験期間を通した検体摂取量 (申請者の計算) を次頁に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

検体摂取量 (mg/kg/日)

投与群 (ppm)	100	500	5000
雄	13.6	69.4	691.4
雌	17.0	87.0	905.6

摂餌量測定毎の検体摂取量 (mg/kg/日) の平均値を算出した。

眼科学的検査： 投与開始後 6、12 及び 18 ヶ月目に全動物について実施した。

各時期で得られた所見はいずれもこの種のその週齢において予想されるものであり、検体投与との関連を示唆する明らかな傾向は認められなかった。

血液学的検査： 投与開始後 12 ヶ月目に対照群Ⅱ、100、500 及び 5000ppm 群の雌雄各 10 匹、ならびに試験終了時 (18 ヶ月目) の全群より雌雄各 10 匹について実施した。血液は眼窩静脈叢より採取し、以下の項目について検査した。

白血球数 (WBC)、赤血球数 (RBC)、ヘモグロビン量 (Hb)、
ヘマトクリット値 (Hct)、平均赤血球容積 (MCV)、
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)、
血小板 (PLT)、白血球百分比、網状赤血球 (Rtics)*

*: 貧血症状 (RBC < 4.0×10^6 /cmm, Hb < 11.0 g/dL, Hct < 30.0%) が認められた場合に測定。

統計学的有意差のみられた項目について以下の表に示す。

	検査時期	項目	用量群 (ppm)		
			100	500	5000
雌	18	RBC		88.1 ^c	
		Hb		87.1 ^d	
		MCHC		97.2 ^a 96.9 ^d	

表中の値は対照に対する割合 (%)

MCHC 項の数値：上段は対照群Ⅰに対する割合、下段は対照群Ⅱに対する割合

Dunnett 検定： 対照群Ⅰに対し、a: $p < 0.05$, b: $p < 0.01$

対照群Ⅱに対し、c: $p < 0.05$, d: $p < 0.01$

500ppm 群雌において 18 ヶ月時の検査時に RBC、Hb 及び MCHC に有意な低下が認められた。これらは片方の対照群に対する有意差であり、また用量関連性がないことから検体投与に起因するものとは考えられなかった。

肉眼的病理検査： 12 ヶ月目に血液学的検査に供した動物及び試験終了時 (18 ヶ月時) の全生存動物について二酸化炭素による窒息屠殺の後、詳細な肉眼的病理検査を実施し、異常を記録した。途中死亡及び切迫屠殺動物についても同様に実施した。

12 ヶ月の中間屠殺群、切迫屠殺及び途中死亡動物ならびに 18 ヶ月の試験終了時において、動物にはいずれも検体投与に関連すると思われる肉眼的病変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 BASF ジャパン株式会社にある。

臓器重量：肉眼的病理検査の後、動物より以下の臓器を摘出し重量を測定し、剖検時の体重とともに記録した。

副腎(両側)、脳、心臓、腎臓(両側)、肝臓/胆嚢、肺/気管支、卵巣(両側)、下垂体(固定後)、脾臓、精巣(両側)、甲状腺/上皮小体

統計学的有意差のみられた臓器を以下に示す。

臓器	用量 (ppm)	雄			雌		
		100	500	5000	100	500	5000
	月						
副腎	重量	12	66.7 ^a				
肝/胆	重量	12		129.0 ^b			
		18	118.3 ^c	115.4 ^b 121.0 ^d			118.4 ^b 116.7 ^c
	対 B.W.	12		128.9 ^b			117.3 ^b
		18	118.4 ^c	110.4 ^c	112.5 ^b 121.4 ^d		121.9 ^b 119.3 ^d
	対 B	12			129.0 ^b		
		18	121.2 ^c		114.8 ^a 122.3 ^d		117.9 ^b 114.6 ^c
腎臓	重量	12				90.0 ^a	
	対 B.W.	12				83.3 ^a	
	対 B	12					85.7 ^a
脾臓	対 B.	18	123.4 ^c				
下垂体	重量	18		100 ^a	100 ^b		
	対 B.W.	18		130.3 ^b	126.4 ^a		116.2 ^a
	対 B	18		127.4 ^a	128.4 ^b		
甲状腺/ 上皮小体	重量	18					133.3 ^b 133.3 ^d
	対 B.W.	18		114.2 ^c	114.8 ^c		123.8 ^d 124.4 ^d
	対 B	18			115.5 ^c		118.5 ^d 119.5 ^d
心臓	対 B.W.	18		108.7 ^c			
	対 B	18			92.7 ^a		
卵巣	重量	18				28.5 ^a	
	対 B.W.	18				30.5 ^a	
	対 B	18				30.2 ^a	

B.W: 最終体重、B: 脳重量、表中の数値は対照群に対する割合(%)。

12ヶ月時は対照群Ⅱのみ、18ヶ月時は対照群Ⅰ及びⅡの両群との比較。

18ヶ月時の数値：上段は対照群Ⅰに対する割合、下段は対照群Ⅱに対する割合

Dunnett 検定：対照群Ⅰに対し、a: p<0.05、b<0.01

対照群Ⅱに対し、c: p<0.05、d<0.01

12ヶ月の中間屠殺時において、5000ppm 群雄の肝臓/胆嚢の絶対、対体重及び対脳重量ともに有意な増加が認められた。試験終了時においてもこの増加は2つの両対照群に対して有意に増加していた。雌では12ヶ月時には有意な変化はなかったが、試験終了時には雄同様に有意に増加を示し、この変化は検体投与に関連していると考えられた。雄の100及び500ppm群にみられた有意差は用量関連性がないことから偶発的なものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験終了時において、5000ppm 群雌の甲状腺／上皮小体の絶対、対体重及び対脳重量ともに両対照群と比して有意な増加が認められた。雄では対体重及び対脳重量において、統計学的有意差がみられたが、片方の対照群のみであったことから偶発的なものと考えられた。雌の有意な増加は検体投与に関連するものであると判断されたが関連する肉眼的又は病理組織学的変化はみられなかった。

その他の統計学的有意差を伴う変化は、用量関連性に乏しい、及び/又は一方の対照群に対してのみの有意差であり、毒性学的意義はないものと考えられた。

病理組織学的検査： 肉眼的病理検査及び臓器重量の測定後、全動物について以下の組織をホルマリン固定した。途中死亡例、切迫屠殺例の全例及び 12 ヶ月時の中間屠殺群ならびに 最終屠殺動物（対照群 I を除く）を対象に、切片を作製、ヘマトキシリン・エオジン染色し、病理組織学的検査を実施した。

副腎(両側)、大動脈、脳(前脳、中脳、後脳)、骨(大腿骨)、骨髓(大腿骨)、眼及び視神経(両側)*、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、胆嚢、卵巣(両側)、精巣(両側)、精嚢(両側)、心臓、腎臓(両側)、肺(気管支主幹を含む；両側)、乳腺、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄(腰椎、胸椎)、脾臓、舌、胸腺、甲状腺／上皮小体、気管、膀胱、子宮、膈、肉眼的病変部位、腫瘍

*：グルタルアルデヒド固定

非腫瘍性病変

主な非腫瘍性病変を表 A に示した。

5000ppm 群雄の複数の臓器にアミロイドーシスの増加がみられたが、これはマウスに通常見られる加齢性病変であり、検体投与に関連したものではないと思われる。

12 ヶ月の中間屠殺時において 5000ppm の雄 2 例に肝細胞の肥大が認められ、これは肝臓/胆嚢重量の増加に関連したものと思われたが、同群雌には同様の所見はみられなかった。また、この所見は試験終了時には認められなかった。

その他に検体投与に起因する非腫瘍性病変の増加は認められなかった。

腫瘍性病変

全ての腫瘍性病変を表 B に示した。

検体投与によると思われる腫瘍発生の増加はみられなかった。

以上、本検体に発がん性はないものと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

申請者注：

報告書において一般毒性の無毒性量の記載はないが、5000ppm 群における死亡率の増加(雌)、体重及び体重増加量の抑制(雌)、肝臓/胆嚢の絶対、対体重及び対脳重量の増加(雌雄)、甲状腺/上皮小体の絶対、対体重及び対脳重量の増加(雌)より、本試験条件下における無毒性量 (NOAEL) は、500ppm (雄；69.4mg/kg/日、雌；87.0mg/kg/日) であると判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 A. 主な非腫瘍性病変

検査時期	性別	雄					雌				
		0 (I)	0 (II)	100	500	5000	0 (I)	0 (II)	100	500	5000
	供試動物数	55	65	65	65	65	55	65	65	65	65
12ヶ月中間屠殺	臓器: 所見 検査動物数	-	10	10	10	10	-	10	10	10	10
	副腎: 7ミロト-シス	-	2	1		1	-		1		
	十二指腸: 7ミロト-シス	-			1		-		1		1
	心臓: 7ミロト-シス	-		1	2	2	-				
	回腸: 7ミロト-シス	-	5	1	2	2	-	1	2		2
	空腸: 7ミロト-シス	-	1	1	2		-	1	1		1
	腎臓: 7ミロト-シス	-		1	2	1	-	1	1		1
	肝臓: 7ミロト-シス	-				1	-				
	肝細胞肥大	-				2	-				
	(検査例数)										(9)
	腸間膜リンパ節: 7ミロト-シス	-			1		-		1		
	卵巣: 7ミロト-シス	-					-		1		
	(検査例数)							(9)	(6)	(7)	(5)
	上皮小体: 7ミロト-シス	-				1	-				1
	脾臓: 7ミロト-シス	-				1	-				
	精巣: 7ミロト-シス	-				1	-				
	(検査例数)										(9)
甲状腺: 7ミロト-シス	-		1		2	-		1		1	
膀胱: リンパ球浸潤	-					-	8	5	4	2↓	

()内の数値はその臓器における検査例数を表す。記載のないときは検査動物数に同じ。

空欄: 所見動物なし。 -: 該当なし。

カイニ乗検定: ↓; 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 BASF ジャパン株式会社にある。

表 A. 主な非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	5000
		0 (I)	0 (II)				0 (I)	0 (II)			
	供試動物数	55	65	65	65	65	55	65	65	65	65
死亡・ 切迫層殺	臓器: 所見 検査動物数	13	8	14	10	19	6	11	14	16	22
	(検査例数)		(7)	(13)	(9)	(18)					
	副腎皮質: 7ミロト-リス	3	1	5	4	11	1	6	4	6	7
	骨髓(大腿骨): 7ミロト-リス					1					
	盲腸: 7ミロト-リス	1		1		4		1		2	4
	結腸: 7ミロト-リス	1		2		6			1		3
	十二指腸: 7ミロト-リス	2	1	3	3	10	1	5	2	5	7
	心臓: 7ミロト-リス	3	1	5	4	11	1	5	5	6	7
	回腸: 7ミロト-リス	5	1	5	4	11	3	5	4	6	8
	空腸: 7ミロト-リス	2	1	4	3	10	2	6	1	3	6
	腎臓: 7ミロト-リス	3	1	5	4	11	1	5	4	7	7
	結石		2	4	2	4		1	2		1
	慢性腎炎	3	2	2	2	8	1	4	8	2	6
	肝臓: 7ミロト-リス	3		3	2	10	1	5	2	3	7
	慢性肝炎	2	1					1		2	2
	肺: 7ミロト-リス	3		2	4	10		3	5	5	5
	(検査例数)	(10)	(5)	(12)	(9)	(16)		(9)	(13)	(13)	(17)
	縦隔リンパ節: 7ミロト-リス			1		2		1	1	2	
	(検査例数)	(12)	(7)	(11)	(9)	(15)		(8)	(13)	(13)	(20)
	腸間膜リンパ節: 7ミロト-リス	2		3	3	9		3	3	3	7
	(検査例数)	(8)	(2)	(3)	(0)	(8)					
	乳腺: 7ミロト-リス	1				1		1		2	2
	卵巣: 7ミロト-リス						1	6	5	5	6
	嚢胞						1	5	3	5	5
	膵臓: 7ミロト-リス										2
	(検査例数)	(11)	(5)	(12)	(8)	(11)	(5)	(7)	(12)	(12)	(15)
	上皮小体: 7ミロト-リス			2	1	1			3	3	2
	唾液腺: 7ミロト-リス								1		
	(検査例数)							(10)			
	脾臓: 7ミロト-リス	3		3	2	3		5	1	3	6
腺胃: 7ミロト-リス	1		2	0	2		2		2	4	
前胃: 7ミロト-リス	2		2	3	9		3	2	3	6	
(検査例数)						(3)	(7)	(11)	(12)	(10)	
胸腺: 7ミロト-リス							1				
精巣: 7ミロト-リス	1		2	2	2						
(検査例数)							(1)			(21)	
甲状腺: 7ミロト-リス	3	1	4	4	11	1	5	5	6	7	
舌: 7ミロト-リス	3	1	3	4	9	1	4	3	3	5	
気管: 7ミロト-リス										1	
膀胱: 7ミロト-リス	1										
子宮: 7ミロト-リス							1	1	1	3	
嚢胞状過形成						3	3	4	3	9	

()内の数値はその臓器における検査例数を表す。記載のないときは検査動物数に同じ。

空欄: 所見動物なし。 -: 該当なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 A. 主な非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)		0	100	500	5000	0	100	500	5000
		0 (I)	0 (II)				0 (I)	0 (II)			
	供試動物数	55	65	65	65	65	55	65	65	65	65
最終層級	臓器: 所見 検査動物数	-	47	41	45	36	-	44	41	39	33
	(検査例数)		(44)	(40)							
	副腎皮質: 7ミロト-リス	-	4	5	9	8	-	1	3	6	
	(検査例数)								(40)		
	副腎髄質: 7ミロト-リス	-					-		1		
	脳: 鉍質沈着	-	1	8↑	4	6↑					
	盲腸: 7ミロト-リス	-	2	2	1	5	-				
	結腸: 7ミロト-リス	-			1	4	-				
	十二指腸: 7ミロト-リス	-	3	5	6	5	-	1	4	8↑	1
	(検査例数)		(46)								
	食道: 7ミロト-リス	-	1				-				
	心臓: 7ミロト-リス	-	4	6	9	8	-		3	7↑	
	回腸: 7ミロト-リス	-	8	9	9	9	-	3	9	12↑	2
	空腸: 7ミロト-リス	-	5	5	6	7	-	1	4	9↑	
	腎臓: 7ミロト-リス	-	5	7	9	8	-	2	3	7	
	結石	-	11	8	17	15	-	1	3	1	4
	慢性腎炎	-	30	16↓	15↓	23	-	20	16	16	13
	肝臓: 7ミロト-リス	-	2	4	5	3	-			5↑	
	慢性肝炎	-	13	12	10	10	-	22	14	10↓	10
	肺: 7ミロト-リス	-	2	5	6	3	-		1	3	
	(検査例数)		(2)	(1)	(0)	(0)					
	鼠蹊リンパ節: 7ミロト-リス	-	1				-				
	(検査例数)		(33)	(29)	(34)	(27)					
	縦隔リンパ節: 7ミロト-リス	-			1	1	-				
	(検査例数)							(43)			
	腸間膜リンパ節: 7ミロト-リス		1	3	4	7↑	-		2	7↑	1
	(検査例数)		(4)	(7)	(3)	(2)					
	局所リンパ節: 7ミロト-リス	-			1		-				
	(検査例数)								(40)		
	乳腺: 7ミロト-リス	-							1	2	
リンパ球浸潤								7↑	3		
卵巣: (検査例数)							(42)				
7ミロト-リス							-	1	3	5	
萎縮								10	1↓	7	
嚢胞								16	15	17	
膵臓: 7ミロト-リス	-						-		1		
(検査例数)		(33)	(28)	(35)	(29)		(31)	(32)	(29)	(24)	
上皮小体: 7ミロト-リス	-		2	4	4	-		1	3		
唾液腺: 7ミロト-リス	-					-			1		
(検査例数)											
脾臓: 7ミロト-リス	-	2	2	4	1	-		1	4		
腺胃: 7ミロト-リス	-	2	1	1		-			3		
前胃: 7ミロト-リス	-		6↑	8↑		-		2	7↑		
精巣: 7ミロト-リス	-			1	3						
胸腺: 過形成	-					-	9	7	6	14↑	
(検査例数)											
甲状腺: 7ミロト-リス	-	3	6	9	6	-	1	2	7		
舌: 7ミロト-リス	-	3	5	8	5	-		1	6		

()内の数値はその臓器における検査例数を表す。記載のないときは検査動物数に同じ。

空欄: 所見動物なし。 -: 該当なし。 カイ二乗検定: ↑↓; P<0.05, ↑↓; p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 A. 主な非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別	雄					雌					
		投与量 (ppm)		0	0	100	500	5000	0	0	100	500
		(I)	(II)				(I)	(II)				
	供試動物数	55	65	65	65	65	55	65	65	65	65	65
全動物	臓器: 所見 検査動物数	13*	65	65	65	65	6*	65	65	65	65	65
	(検査例数)		(61)	(63)	(64)	(64)		(64)				(63)
	副腎皮質: 7ミロト-ース	3	7	11	15	20	1	8	8	12	7	
	(検査例数)						(5)		(64)			(64)
	副腎髄質: 7ミロト-ース								1			
	骨髓(大腿骨): 7ミロト-ース					1						
	脳: 鉍質沈着		1	8	4	8						
	盲腸: 7ミロト-ース	1	2	3	1	9		1		2	4	
	結腸: 7ミロト-ース	1		2	1	10			1		3	
	十二指腸: 7ミロト-ース	2	4	8	10	15	1	6	7	13	9	
	(検査例数)		(64)									
	食道: 7ミロト-ース		1				1					
	(検査例数)								(64)			
	心臓: 7ミロト-ース	3	5	12	15	21	1	6	10	13	7	
	回腸: 7ミロト-ース	5	14	15	16	22	3	9	15	19	12	
	空腸: 7ミロト-ース	2	7	10	11	17	2	8	6	12	7	
	腎臓: 7ミロト-ース	3	6	13	15	20	1	8	8	14	8	
	結石		14	13	22	20		2	6	2	6	
	慢性腎炎	3	38	20	23	36	1	28	25	19	21	
	肝臓: 7ミロト-ース	3	2	7	7	14	1	5	2	8	7	
	慢性肝炎	2	15	14	10	10		25	15	14	12	
	肺: 7ミロト-ース	3	2	7	10	13		3	6	8	5	
	(検査例数)	(1)	(3)	(1)	(0)	(0)						
	鼠蹊リンパ節: 7ミロト-ース		1									
	(検査例数)	(10)	(47)	(49)	(46)	(49)		(56)	(50)	(53)	(50)	
	縦隔リンパ節: 7ミロト-ース			1	1	3		1	1	2		
	(検査例数)	(12)	(64)	(62)	(62)	(61)		(61)	(64)	(62)	(62)	
	腸間膜リンパ節: 7ミロト-ース	2	1	6	8	16		3	6	10	8	
	(検査例数)	(0)	(5)	(9)	(3)	(3)						
	局所リンパ節: 7ミロト-ース				1							
	(検査例数)	(8)	(20)	(17)	(12)	(23)			(64)			
	乳腺: 7ミロト-ース	1				1		1	1	4	2	
リンパ球浸潤								7	3	2		
卵巣: (検査例数)							(63)					
7ミロト-ース							1	8	9	10	6	
萎縮							1	15	4	9	6	
嚢胞							1	25	22	23	25	
膵臓: 7ミロト-ース									1	2		
(検査例数)	(11)	(47)	(46)	(52)	(47)	(5)	(47)	(50)	(48)	(64)		
上皮小体: 7ミロト-ース			4	5	6			4	6	3		
唾液腺: 7ミロト-ース								1	1			
(検査例数)							(64)					
脾臓: 7ミロト-ース	3	2	5	6	5		5	2	7	6		
腺胃: 7ミロト-ース	1	2	3	1	2		2		5	4		
前胃: 7ミロト-ース	2		8	11	9		3	4	10	6		
精巣: 7ミロト-ース	1		2	3	6							

()内の数値はその臓器における検査例数を表す。記載のないときは検査動物数に同じ。

空欄: 所見動物なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 A. 主な非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別		雄				雌					
	投与量 (ppm)		0 (I)	0 (II)	100	500	5000	0 (I)	0 (II)	100	500	5000
	供試動物数		55	65	65	65	65	55	65	65	65	65
全動物	臓器: 所見	検査動物数	13*	65	65	65	65	6*	65	65	65	65
		(検査例数)						(3)	(55)	(56)	(56)	(51)
	胸腺:	過形成							9	9	10	14
		アミロイドーシス							1			
		(検査例数)			(64)		(64)		(64)	(64)		(63)
	甲状腺:	アミロイドーシス	3	4	11	13	19	1	6	8	13	8
	舌:	アミロイドーシス	3	4	8	12	14	1	4	4	9	5
		(検査例数)										(64)
	気管:	アミロイドーシス										1
		(検査例数)				(64)						
膀胱:	アミロイドーシス	1										
	リンパ球浸潤							38	40	34	23	
子宮:	アミロイドーシス							1	1	1	3	
	嚢胞状過形成						3	42	46	44	42	

*: 切迫屠殺動物数 (対照群 I において、試験終了時の全生存動物については病理組織学的検査を実施しなかった。)

()内の数値はその臓器における検査例数を表す。記載のないときは検査動物数に同じ。

空欄: 所見動物なし。

全動物については統計学的検定を実施していない。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 全腫瘍性病変

検査時期	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0 (I)	0 (II)	100	500	5000	0 (I)	0 (II)	100	500	5000
	動物数	55	65	65	65	65	55	65	65	65	65
12ヶ月中間層殺	検査動物数	-	10	10	10	10	-	10	10	10	10
	臓器: 所見										
	(検査例数)							(9)			(8)
	副腎皮質: 皮質腺腫 (B)	-					-				1
	肝臓: 肝細胞腺腫 (B)	-			1	1	-				
肺: 細気管支・肺胞腺腫 (B)		-	2			1	-	1	1	1	1
	腺腫様過形成 (B)	-					-		1		

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

[転移性腫瘍は悪性であるが、原発巣ではないためその組織としての分類はしなかった。]

()内の数値はその臓器における検査例数を表す。記載のないときは検査動物数に同じ。

空欄: 所見動物なし。 -: 検査実施せず。

カイ二乗検定: 有意差なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 全腫瘍性病変

検査時期	性別	雄					雌				
		投与量 (ppm)		100	500	5000	0 (I)	0 (II)	100	500	5000
		0 (I)	0 (II)								
	動物数	55	65	65	65	65	55	65	65	65	65
	検査動物数	13	8	14	10	19	6	11	14	16	22
死亡・ 切迫屠殺	臓器: 所見										
	脳: 転移性腫瘍		1								
	(検査例数)	(2)	(0)	(0)	(2)	(1)	(2)	(2)	(2)	(1)	(4)
	造血系: リンパ球性悪性リンパ腫 (M)	2			2	1	2	2	2	1	3
	組織球性肉腫 (M)										1
	回腸: 転移性腫瘍						1				
	肝臓: 肝細胞腺腫 (B)	1	1	2		2					
	血管肉腫 (M)			1				1			
	転移性腫瘍										1
	肺: 細気管支-肺腺腫 (B)					1	1	3			1
	細気管支-肺癌 (M)	1				1					
	転移性腫瘍										1
	(検査例数)						(0)	(0)	(1)	(1)	(1)
	リンパ節: 転移性腫瘍										1
	(検査例数)						(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
	鼠蹊リンパ節: 転移性腫瘍										1
	(検査例数)	(0)	(1)	(2)	(0)	(1)					
	所属リンパ節: 転移性腫瘍		1								
	卵巣: 嚢胞状腺腫 (B)										1
	悪性顆粒膜細胞腫 (M)									1	
	下垂体: 腺腫 (B)		1								
	皮膚: 扁平上皮癌 (M)		1								
	転移性腫瘍										1
	軟部組織: 尾: 血管腫 (B)	1									
	腺胃: 転移性腫瘍						1				
	前胃: 転移性腫瘍						1				
	(検査例数)									(1)	
	皮下組織: 転移性腫瘍									1	
	甲状腺: 濾胞細胞腺腫 (B)				1						
	尿管: 転移性腫瘍										1
膀胱: 転移性腫瘍								1			
子宮: ポリープ (B)								1			
腺癌 (M)								1			
転移性腫瘍						1					
(検査例数)							(10)				
子宮頸部: 平滑筋腫 (B)											
平滑筋肉腫 (M)										1	
転移性腫瘍								1			
間質細胞肉腫 (M)						1				1	
(検査例数)							(10)				
膈: 転移性腫瘍						1				1	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

[転移性腫瘍は悪性であるが、原発巣ではないためその組織としての分類はしなかった。]

()内の数値はその臓器における検査例数を表す。記載のないときは検査動物数に同じ。

空欄: 所見動物なし。

統計学的検定なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 全腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別	雄					雌				
		0 (I)	0 (II)	100	500	5000	0 (I)	0 (II)	100	500	5000
	動物数	55	65	65	65	65	55	65	65	65	65
最終層殺	検査動物数	-	47	41	45	36	-	44	41	39	33
	臓器: 所見										
	(検査例数)		(44)	(40)							
	副腎皮質: A細胞腺腫(B)	-	1	1			-				
	造血系: リンパ球性悪性リンパ腫(M)	-					-	5	1	1	
	腎臓: 尿管(腎細胞)腺腫(B)	-		1		1	-				
	肝臓: 肝細胞腺腫(B)	-	4	6	5	4	-				1
	血管肉腫(M)	-				2	-	1			1
	肝細胞腺癌(M)	-		1			-				
	転移性腫瘍	-					-			1	
	肺: 細気管支・肺泡腺腫(B)	-	8	4	9	9	-	5	6	8	3
	細気管支・肺泡癌(M)	-	1	1			-	1			
	腺癌(M)	-					-				1
	転移性腫瘍	-					-			1	
	(検査例数)							(1)	(1)	(2)	(1)
	所属リンパ節: 転移性腫瘍	-					-			1	
	(検査例数)								(40)		
	乳腺: 腺癌(M)	-					-			1	
	腺腫(B)	-					-			1	
	(検査例数)								(42)		
	卵巣: 嚢胞状腺腫(B)	-					-		1	1	
	良性顆粒膜細胞腫(B)	-					-		1		
	黄体腫(B)	-					-	1			1
	(検査例数)		(45)								
	下垂体: 腺腫(B)	-		1			-				
	皮膚: 皮膚組織球腫(皮膚線維腫)(B)	-		1			-				
	皮膚: 耳 乳頭腫(B)	-					-	1			
	(検査例数)							(1)	(1)	(0)	(0)
	軟部組織: 尾: 線維肉腫(M)	-					-		1		
	脾臓: 血管腫(B)	-				1	-				
前胃: 乳頭腫(B)	-					-	1				
精巣: 間質細胞腫瘍(B)	-		1			-					
(検査例数)								(40)			
甲状腺: 濾胞細胞腺腫(B)	-					-	1				
膀胱: 神経節細胞腫(B)	-					-		1			
子宮: ポリープ(B)	-					-	1	4	4	1	
平滑筋腫(B)	-					-	1				
平滑筋肉腫(M)	-					-				1	
子宮頸部: 平滑筋腫(B)	-					-		1		1	
平滑筋肉腫(M)	-					-	1				
間質細胞肉腫(M)	-					-			1	1	

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

[転移性腫瘍は悪性であるが、原発巣ではないためその組織としての分類はしなかった。]

()内の数値はその臓器における検査例数を表す。記載のないときは検査動物数に同じ。

空欄: 所見動物なし。 -: 検査実施せず。

カイニ乗検定: 有意差なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 全腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別	雄					雌				
		0 (I)	0 (II)	100	500	5000	0 (I)	0 (II)	100	500	5000
	投与量 (ppm)	0 (I)	0 (II)	100	500	5000	0 (I)	0 (II)	100	500	5000
	動物数	55	65	65	65	65	55	65	65	65	65
	検査動物数	13	65	65	65	65	6	65	65	65	65
全動物	臓器: 所見										
	(検査例数)		(61)	(63)	(64)	(64)		(64)			(63)
	副腎皮質: A細胞腺腫(B)		1	1							
	皮質腺腫(B)										1
	脳: 転移性腫瘍		1								
	造血系: (検査例数)	(2)	(0)	(0)	(3)	(1)	(2)	(8)	(3)	(2)	(4)
	造血系: リンパ球性悪性リンパ腫(M)	2			2	1	2	7	3	2	3
	組織球性肉腫(M)										1
	回腸: 転移性腫瘍						1				
	腎臓: 尿細管(腎細胞)腺腫(B)			1		1					
	肝臓: 肝細胞腺腫(B)	1	5	8	6	7					1
	血管肉腫(M)			1		2		2			1
	肝細胞腺癌(M)			1							
	転移性腫瘍									1	1
	肺: 細気管支・肺胞腺腫(B)		10	4	9	11	1	9	7	9	5
	細気管支・肺胞癌(M)	1	1	1		1		1			
	腺癌(M)										1
	転移性腫瘍									1	1
	(検査例数)						(0)	(5)	(2)	(3)	(3)
	リンパ節: 転移性腫瘍										1
	(検査例数)						(0)	(2)	(0)	(0)	(1)
	鼠蹊リンパ節: 転移性腫瘍										1
	(検査例数)	(0)	(5)	(9)	(3)	(3)	(0)	(1)	(1)	(2)	(3)
	所属リンパ節: 転移性腫瘍		1							1	
	乳腺: 腺癌(M)										1
	腺腫(B)										1
	(検査例数)							(63)			
	卵巢: 嚢胞状腺腫(B)								1	1	1
	良性顆粒膜細胞腫(B)								1		
	悪性顆粒膜細胞腫(M)									1	
	賞体腫(B)							1			1
	(検査例数)	(12)	(62)	(62)	(64)						
下垂体: 腺腫(B)			1								
皮膚: 皮膚組織球腫(皮膚線維腫)(B)			1								
扁平上皮癌(M)		1									
転移性腫瘍										1	
(検査例数)						(0)	(1)	(1)	(1)	(2)	
皮膚: 耳 乳頭腫(B)							1				
軟部組織: 尾: 血管腫(B)	1	(0)	(2)	(1)	(1)	(0)	(1)	(1)	(0)	(0)	
尾: 線維肉腫(M)								1			
脾臓: 血管腫(B)					1						

(B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

[転移性腫瘍は悪性であるが、原発巣ではないためその組織としての分類はしなかった。]

()内の数値はその臓器における検査例数を表す。記載のないときは検査動物数に同じ。

空欄: 所見動物なし。統計学的検定なし。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 B. 全腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別	雄					雌				
		0 (I)	0 (II)	100	500	5000	0 (I)	0 (II)	100	500	5000
	動物数	55	65	65	65	65	55	65	65	65	65
	検査動物数	13	65	65	65	65	6	65	65	65	65
全動物	臓器: 所見										
	腺胃: 転移性腫瘍						1				
	前胃: 転移性腫瘍						1				
	乳頭腫 (B)							1			
	(検査例数)						(0)	(0)	(0)	(1)	(0)
	皮下組織: 転移性腫瘍									1	
	精巣: 間質細胞腫瘍 (B)			1							
	(検査例数)			(64)		(64)		(54)			
	甲状腺: 濾胞細胞腫瘍 (B)				1			1			
	(検査例数)						(0)	(0)	(0)	(0)	(1)
	尿管: 転移性腫瘍										1
	膀胱: 神経節細胞腫 (B)								1		
	転移性腫瘍								1		
	子宮: 腺癌 (M)								1		
	平滑筋腫 (B)							1			
	平滑筋肉腫 (M)										1
	ポリープ (B)							1	5	4	1
転移性腫瘍						1					
子宮頸部: 平滑筋腫 (B)								1		1	
平滑筋肉腫 (M)							1			1	
転移性腫瘍								1			
間質細胞肉腫 (M)						1			1	2	
(検査例数)							(64)		(64)		
腫: 転移性腫瘍						1				1	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

[転移性腫瘍は悪性であるが、原発巣ではないためその組織としての分類はしなかった。]

()内の数値はその臓器における検査例数を表す。記載のないときは検査動物数に同じ。

空欄: 所見動物なし。 統計学的検定なし。

腫瘍表まとめ

性別	雄					雌					
	0 (I)	0 (II)	100	500	5000	0 (I)	0 (II)	100	500	5000	
投与群 (ppm)											
検査動物数*	55 (13)	65	65	65	65	55 (6)	65	65	65	65	
腫瘍数	良性	2	16	17	16	20	1	15	16	15	11
	悪性	3	2	3	2	4	3	11	5	5	10
腫瘍総数	5	18	20	18	24	4	26	21	20	21	
坦腫瘍動物数	良性	1	15	16	15	18	0	12	16	14	9
	悪性	3	2	3	2	4	3	10	5	5	10
坦腫瘍動物数	4	17	19	17	22	3	22	21	19	19	

*: 対照群 I は死亡・切迫屠殺動物のみ病理組織学的検査を実施したため検査に供したのは () の動物数のみであった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

12. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

12-1. 繁殖性に及ぼす影響

12-1-1. ラットを用いた 3 世代繁殖試験

(資料 19)

試験機関:

[非 GLP]

報告書作成: 1974 年

検体の純度:

試験動物: Long-Evans 系ラット、1 群雄 10 匹、雌 20 匹

投与期間: P 世代; 投与開始から F_{1c} 児動物離乳時までの 36 週間、 F_1 世代; 離乳時から F_{2b} 児動物離乳時までの 37 週間、 F_2 世代; 離乳後から F_3 児動物離乳時までの 18 週間。

なお、本試験は 1 世代あたり 1 交配を行う設計であったが、児の生後生存率及び体重に及ぼす高用量群の影響が強かったので、追加交配を加えた。さらに P 世代の F_{1b} 及び F_{1c} 、 F_1 世代の F_{2b} ならびに F_{3a} 及び F_{3b} の哺育期間中の高用量群には基礎飼料のみを与え、検体投与を中断した。

投与方法: 検体 500 及び 5000ppm を含有した飼料を自由に摂食させた。なお飼料に添加する際には 5% のプレミックスを用いた。検体混入飼料は週 1 回調製した。

方法及び試験項目: 概要を次頁の表にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (60 日間)	一般状態及び死亡の有無の確認 (毎日) 体重及び摂餌量測定 (毎週)	一般状態、死亡 体重、摂餌量
	1 回目交配 (15 日間)	雌雄 2 対 1 で交配。 交尾は臍垢及び臍栓で確認 (妊娠 0 日)。	交配数 (率)
	妊娠 (3 週間)	体重の測定 (妊娠 0, 6, 15, 21 日)	妊娠数 (率)、体重
	F _{1a} 出産	出産状況観察 (哺育 0 日)	妊娠期間
	哺育 (21 日間)	出産時の生死、生存 (哺育 0, 4, 14, 21 日)、体重 (哺育 4, 14, 21 日)、性比 (哺育 21 日目)	児の一般状態、死亡 産児数、生存時出産率、性比、生存率、体重、
	離乳	F _{1a} の屠殺	
	生育	一般状態及び死亡の有無の確認 (毎日) 体重及び摂餌量測定 (毎週)	一般状態、死亡 体重、摂餌量
	2 回目交配 (15 日間)	(1 回目交配に準ずる。)	(1 回目交配に準ずる。)
	妊娠 (3 週間)		
	F _{1b} 出産		
	哺育 (21 日間)	(F _{1a} に準ずる)	(F _{1a} に準ずる)
	離乳		
	生育	一般状態及び死亡の有無の確認 (毎日) 体重及び摂餌量測定 (毎週)	一般状態、死亡 体重、摂餌量
	3 回目交配 (15 日間)	(1 回目交配に準ずる。)	(1 回目交配に準ずる。)
妊娠 (3 週間)			
F _{1c} 出産			
哺育 (21 日間)	(F _{1a} に準ずる)	(F _{1a} に準ずる)	
離乳	F ₁ 世代の選抜 (残りの屠殺) P 世代の屠殺		
F ₁	生育 (80 日間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	1 回目交配 (15 日間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週間)		
	F _{2a} 出産		
	哺育 (21 日間)	(F _{1c} に準ずる)	(F _{1c} に準ずる)
	離乳		
	生育 (10 日間)	F ₂ 世代 (F _{2a}) の選抜 (P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	2 回目交配 (15 日間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
妊娠 (3 週間)			
F _{2b} 出産			
哺育 (21 日間)	(F _{1c} に準ずる)	(F _{1c} に準ずる)	
離乳	F ₂ 世代 (F _{2b}) の選抜		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F _{2a}	生育 (80 日間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	交配 (15 日間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週) F _{3a} 出産	(F _{1c} に準ずる)	(F _{1c} に準ずる)
	哺乳 (3 週) 離乳	離乳時に屠殺、肉眼的病理検査	肉眼的病理検査。
F _{2b}	生育 (80 日間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	交配 (15 日間)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
	妊娠 (3 週) F _{3b} 出産	(F _{1c} に準ずる)	(F _{1c} に準ずる)
	哺乳 (3 週) 離乳	離乳時に屠殺、肉眼的病理検査	肉眼的病理検査。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

体重； 全世代の生育期間及び世代の交配の間週 1 回、雌については妊娠期間(0、6、15 及び 21 日)及び哺育期間(0、4、14 及び 21 日)。

飼料摂取量； 全世代の生育期間、週 1 回

一般症状； 一般状態及び生死を毎日観察した。

肉眼的病理検査； 14 日齢以上の自然死動物、瀕死動物及び離乳時の F_{3a} 及び F_{3b}

交配及び妊娠の確認； 交配は雌雄 2 対 1 で同居させ、早朝臍塗沫を採取して精子及び／または臍栓により交配を確認し、妊娠 0 日とした。妊娠の確認は触診及び出産をもって行った。

出産； 全児動物の出産が認められた日を哺育 0 日とした。

児動物の観察； 一般状態及び生死について毎日観察し、哺育 0、4、14 及び 21 日に生存児数を計測した。

児動物の体重； 1 腹あたりの体重を F_{1a} 及び F_{1b} については哺育 4 及び 14 日目に、F_{1c}、F_{2a}、F_{3a} 及び F_{3b} については哺育 0、4 及び 14 日目に測定し、哺育 21 日には全児動物を個別別に測定した。

児動物の選抜； 哺育 4 日目に 1 腹を無作為に 10 匹に減らした。

F_{3a} 及び F_{3b} の検査； 離乳時に全生存児動物の体重、外観及び肉眼的病理検査

繁殖性に関する指標； 交配、妊娠の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率(\%)} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率(\%)} = \frac{\text{妊娠した雌数}}{\text{交尾を認めた雌数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

結果:

世 代	親 : P.		児 : F _{1a, b, c}		親 : F _{1c}		児 : F _{2a, b}		親 : F _{2a, b}		児 : F _{3a, b}	
	対照 (0)	500	対照 (0)	5000	対照 (0)	500	対照 (0)	5000	対照 (0)	500	対照 (0)	5000
投与量 (ppm)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
動物性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
一般状態												
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重 (g)												
雄	326.7	335.6	312.8	341.9	347.0	305.9	333.1	361.2	360.2	346.4	321.6	324.3
雌	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
生育時 ¹⁾	221.0	201.6	189.2	217.9	225.1	201.3	210.3	223.3	220.8	220.4	193.1	199.6
妊娠 21日												
雄	313.3	318.1	287.4	342.4	349.5	301.6	337.7	342.8	337.7	342.8	288.2	288.2
雌	372.0	345.4	320.3	361.4	390.4	335.2	335.7	340.7	335.7	340.7	304.5	304.5
哺育 21日												
雄	277.4	265.3	243.7	265.8	280.2	237.9	276.7	286.7	276.7	286.7	253.0	253.0
雌	309.7	278.2	280.1	299.4	306.1	283.6	278.6	274.3	278.6	274.3	267.9	267.9
生育時 ¹⁾	327.9	304.4	298.8	240.2	243.5	217.0	191.3	207.0	191.3	207.0	196.2	196.2
体重変化 (g)												
雄	215.4	216.6	210.2	134.4	133.2	118.8	93.8	100.3	200.0	183.0	93.0	185.3
雌	115.7	105.4	98.7	134.4	133.2	118.8	93.8	100.3	90.4	90.0	86.4	86.4
妊娠時												
雄	94.6	112.1	95.6	120.8	119.7	94.3	114.7	116.5	114.7	116.5	91.6	91.6
雌	106.8	105.7	90.4	103.2	121.7	100.3	108.4	111.7	108.4	111.7	103.0	103.0
哺育時												
雄	19.1	27.2	17.2	6.5	4.3	5.8	23.5	18.6	23.5	18.6	26.8	26.8
雌	16.0	11.1	31.4	7.6	-0.3	13.3	18.5	12.3	18.5	12.3	24.3	24.3
体重変化 (g)	4.0	15.3	20.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-

P世代: 3回交配、F_{1c}世代: 2回交配、F_{2a, b}世代: 1回交配 - : 該当なし。 空欄は異常なし。

1) : Pは60日間、F_{1c}、F_{2a}及びF_{2b}は80日間生育期間を設けた。 2) : F_{1c}妊娠前に死亡。

a : 第1回交配 (ただしF₂世代においてはF_{2a}の交配を示す。), b : 第2回交配 (ただしF₂世代においてはF_{2b}の交配を示す。), c : 第3回交配

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

結果：(つづき)

世代	親：P. 児：F _{1a, b, c}			親：F _{1c} . 児：F _{2a, b}			親：F _{2a, b} . 児：F _{3a, b}		
	対照(0)	500	5000	対照(0)	500	5000	対照(0)	500	5000
投与量 (ppm)									
動物数									
雄	10	10	10	10	10	10	10	10	10
雌	20	20	20	20	20	20	20	20	20
生育時									
摂餌量(g) ¹⁾									
雄 P, F _{1c} , F _{2a}	101.4	99.0	104.1	92.4	86.9	86.0	81.4	83.0	87.7
雌 F _{2b}	-	-	-	-	-	-	86.3	88.8	96.3
交配数(%)									
雄 P, F _{1c} , F _{2a}	106.7	110.2	112.3	99.2	96.6	97.4	91.5	92.6	99.7
雌 F _{2b}	-	-	-	-	-	-	96.6	100.0	105.5
交配数(%)									
a	18 (90)	19 (95)	20 (100)	16 (80)	20 (100)	19 (95)	18 (90)	19 (95)	18 (90)
b	19 (95)	20 (100)	20 (100)	16 (80)	20 (100)	20 (100)	19 (95)	20 (100)	20 (100)
c	18 (90)	18 (95)	15 (93.8) ²⁾	-	-	-	-	-	-
妊娠数(%)									
a	15 (83.3)	18 (94.7)	20 (100)	15 (93.8)	20 (100)	17 (89.5)	15 (83.3)	18 (94.7)	18 (100)
b	17 (89.5)	18 (90)	20 (100)	14 (87.5)	18 (90)	18 (90)	19 (100)	19 (95)	16 (80)
c	14 (89.5)	17 (94.4)	12 (80) ²⁾	-	-	-	-	-	-
妊娠期間(日)									
a	21.8	21.9	21.8	21.9	21.9	22.1	21.9	21.7	21.8
b	21.9	21.8	22.0	21.7	22.0	21.9	22.0	22.0	22.1
c	21.9	22.1	22.1	-	-	-	-	-	-

P世代：3回交配、F_{1c}世代：2回交配、F_{2a, b}世代：それぞれ1回交配

-：該当なし。

1)：Pは60日間、F_{1c}、F_{2a}及びF_{2b}は80日間生育期間を設けた。

2)：F_{1c}妊娠前に死亡。

a：第1回交配 (ただしF₂世代においてはF_{2a}の交配を示す。)

b：第2回交配 (ただしF₂世代においてはF_{2b}の交配を示す。)

c：第3回交配

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

結果：(つづき)

世代	親：P.			親：F _{1a, b, c}			親：F _{1c}			親：F _{2a, b}			親：F _{2a, b}			親：F _{3a, b}		
	対照(0)	500	5000	対照(0)	500	5000	対照(0)	500	5000	対照(0)	500	5000	対照(0)	500	5000	対照(0)	500	5000
投与量 (ppm)	雄	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	雌	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
総産児数	a	138	174	172	134	190	154	190	154	156	197	164	156	197	164	156	197	164
	b	193	182	208	136	183	163	183	163	207	169	151	207	169	151	207	169	151
	c	173	168	98	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1腹当り平均 生存産児数	a	9.4	9.6	9.3	9.4	9.5	8.4	9.5	8.4	10.3	10.8	8.9	10.3	10.8	8.9	10.3	10.8	8.9
	b	10.8	10.0	10.3	9.6	10.0	8.9	10.0	8.9	10.7	8.7	9.4	10.7	8.7	9.4	10.7	8.7	9.4
	c	11.9	8.4	7.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1腹当り平均 死産数	a	0.5	0.1	0.2	0.1	0.0	0.6	0.0	0.6	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.2
	b	0.6	0.1	0.7	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.0	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.0
	c	0.4	0.9	0.3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
妊婦生存率(%) 生存産児数/総産児数 (哺育0日)	a	94.9	99.4↑	93.3	98.5	100.0	92.9↓	100.0	92.9↓	98.7	98.5	97.6	98.7	98.5	97.6	98.7	98.5	97.6
	b	94.8	98.9	93.8	99.3	98.4	98.8	98.4	98.8	98.6	98.2	100.0	98.6	98.2	100.0	98.6	98.2	100.0
	c	96.5	90.5↓	95.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
性比(雄/雌%)	a	107.1	101.3	93.3	89.3	76.3	78.8	76.3	78.8	132.1	128.1	109.3	132.1	128.1	109.3	132.1	128.1	109.3
	b	125.0	96.3	152.3	95.2	116.7	80.3	116.7	80.3	92.6	105.5	125.0	92.6	105.5	125.0	92.6	105.5	125.0
	c	92.3	123.1	124.1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4日目生存率(%)	a	97.7	98.3	95.2	87.9	94.7↑	91.6	94.7↑	91.6	88.3	82.5	86.3	88.3	82.5	86.3	88.3	82.5	86.3
	b	88.5	98.3↑	72.8↑	98.5	96.7	97.5	96.7	97.5	83.3	86.7	77.5	83.3	86.7	77.5	83.3	86.7	77.5
	c	83.2	95.1	81.9↑	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
離乳時生存率(%) ¹⁾	a	99.1	97.5	92.9↓	95.5	77.9↓	90.8	77.9↓	90.8	96.1	86.7↓	83.7↓	96.1	86.7↓	83.7↓	96.1	86.7↓	83.7↓
	b	92.5	98.1↑	88.1	94.5	97.5	95.1	97.5	95.1	85.6	80.1	78.9	85.6	80.1	78.9	85.6	80.1	78.9
	c	80.6	89.2	85.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

P世代：3回交配、F_{1c}世代：2回交配、F_{2a, b}世代：それぞれ1回交配、
-：該当なし。

1)：哺育4日目に必要に応じて腹あたり10匹とし、余剰動物を破棄した。調整後の動物数を母数として生存率を割り出した。

a：第1回交配(ただしF₂世代においてはF_{2a}の交配を示す。)、b：第2回交配(ただしF₂世代においてはF_{2b}の交配を示す。)、c：第3回交配

統計検定：表中の生存率についてカイ二乗検定を実施した。↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はBASF ジャパン株式会社にある。

結果：(つづき)

世代	親：P.			親：F _{1c}			親：F _{2a, b}			親：F _{3a, b}		
	対照(0)	500	5000	対照(0)	500	5000	対照(0)	500	5000	対照(0)	500	5000
投与量 (ppm)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
児動物	体重(g)	a	0日	-	-	-	5.93	6.04	5.83	6.02	5.70	5.85
		4日	8.79	9.26	8.43	8.78	9.03	8.31	9.29	8.04	8.75	
		14日	23.45	26.39	19.64	23.65	24.80	21.03	28.84	22.66	23.60	
		21日	35.69	37.28	27.89	32.79	34.56	27.66	37.17	34.09	34.91	
		b	0日	-	-	5.61	5.94	5.83	5.64	6.63	5.79	
		4日	7.92	8.36	7.87	8.92	9.17	8.31	8.05	8.44	8.28	
	肉眼的病理検査	c	14日	22.99	23.44	21.11	23.12	24.68	21.03	24.16	25.50	23.35
		21日	33.14	31.75	29.89	33.95	35.56	27.66	34.34	35.03	32.77	
		a	0日	5.46	5.73	5.31	-	-	-	-	-	-
		4日	7.43	8.08	7.85	-	-	-	-	-	-	-
		14日	21.72	22.79	22.42	-	-	-	-	-	-	-
		21日	32.29	32.97	33.43	-	-	-	-	-	-	-
肉眼的病理検査	a	-	-	-	-	-	-	-	異常例 2 (1.6)	異常例 1 (0.8)	異常例 3 (2.7)	
	b	-	-	-	-	-	-	-	異常例 3 (2.3)	異常例 1 (0.9)	異常例 1 (1.1)	

P 世代：3 回交配、F_{1c} 世代：2 回交配、F_{2a, b} 世代：それぞれ 1 回交配

-：該当なし、または実施せず。

1)：哺育 4 日目に必要に応じて腫あたり 10 匹とし、余剰動物を破棄した。調整後の動物数を母数として生存率を割り出した。

a：第 1 回交配 (ただし F₂ 世代においては F_{2a} の交配を示す。)、b：第 2 回交配 (ただし F₂ 世代においては F_{2b} の交配を示す。)、c：第 3 回交配

肉眼的病理検査の () 内は発生率(%)を、[]内は [発生数/総検査動物数] を示す。

統計検定：肉眼的病理所見 カイ二乗検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

交配率、妊娠率は各対照群の値と同等と考えられた。

妊娠期間の長さ及び分娩時における児動物の生存率について検体投与の影響が認められなかった。妊娠期間には検体の影響は認められず、またすべての交配及び世代における 5000ppm 投与群の児動物数は対照群と比べ僅かに少なかった。

肉眼的病理検査では、F₃ 離乳児動物についてのみ実施した。F_{3a} において、対照群には重度の腎盂拡張を伴う腎肥大 (1/123 例) 及び水頭症 (1/123 例)、500ppm 群には睾丸停滞を伴う小睾丸症 (1/130 例) 及び 5000ppm 群には小睾丸症 (3/113 例) が認められた。F_{3b} において、対照群では右腎盂軽度拡張 (2/131 例) 及び黄色滲出液 (おそらく感染症による) を伴う肝腫脹、500ppm 群では右腎盂中等度拡張 (1/113 例) 及び 5000ppm 群では 1/190 例に腎盂軽度拡張及び膀胱結石症が認められた。得られたこれら肉眼的異常の発生率は対照群と投与群との間に統計学的有意差はなく、この系統のラットにおいて自然発生的に認められるものであった。

以上の結果から 5000ppm 群の親動物の体重増加抑制傾向がみられ、児動物についても体重増加抑制がみられた。500ppm 群には対照群と比して変化はみられなかった。

以上の結果より、親動物及び児動物ともに無毒性量 (NOAEL) は 500ppm であった。また、親動物に毒性のみられないこの用量において、繁殖性に影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

12-1-2. ラットを用いた 2 世代繁殖試験

(資料 20)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成: 1990 年

検体の純度:

試験動物: SD 系ラット 1 群雌雄各 25 匹、投与開始時 8 週齢

投与期間: P 世代: 投与開始から F1b 離乳時までの 25~27 週間、
F1 世代: 投与開始から F2b 離乳時までの 28~31 週間

投与方法: 検体を 0、500、2500 及び 5000ppm を含有した飼料中を自由に摂食させた。飼料は毎週調製した。

投与用量は先に実施した試験(資料)において 5000ppm で体重増加抑制がみられ、500ppm では何ら影響がみられなかったことから、0、500、2500 及び 5000ppm を選択した。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目: 概要を表に示した。

一般状態及び死亡率: 全動物の全検査期間に毎日観察し、詳細な観察は週 1 回実施した。

体重: 雄は交配期間を除き毎週測定した。雌は交配時期を除き、生育期間及び各交配の休養期間は毎週、妊娠時は 0、7、14、20 日及び哺育時は 0、4、7、14、21 日に測定した。

飼料摂取量: 雄は交配期間を除き毎週測定した。雌は生育期間及び各交配の休養期間は毎週、妊娠時は 0、7、14、20 日に測定した。

交配及び妊娠の確認: 雌雄を 1 対 1 で同居させた。雌の膣スメアを採取し、膣垢により発情を確認した。交尾は膣スメア中の精子により確認した。妊娠は触診及び出産により確認した。膣スメアに精子が認められた日を妊娠 0 日とした。

繁殖性に関する指標: 交配、妊娠及び離乳時期の観察に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交尾した動物数}}{\text{交配に用いた動物数}} \times 100$$

$$\text{受胎率 (雄)} = \frac{\text{妊娠させた雄の数}}{\text{交尾した雄の数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

$$\begin{aligned} \text{受胎率 (雌)} &= \frac{\text{妊娠した雌の数}}{\text{交尾した雌の数}} \times 100 \\ \text{出産率} &= \frac{\text{生存児を出産した雌の数}}{\text{妊娠した雌の数}} \times 100 \\ \text{性比 雄 (雌)} &= \frac{\text{生まれた雄 (雌) の数}}{\text{総出産児数 (a)}} \times 100 \\ \text{出産時生存率} &= \frac{\text{出産時生存児数 (b)}}{\text{総出産児数 (a)}} \times 100 \\ \text{4 日目における生存率} &= \frac{\text{出産 4 日目の生存児数 (c)}}{\text{出産時生存児数 (b)}} \times 100 \\ \text{離乳率} &= \frac{\text{出産 21 日目の生存児数 (e)}}{\text{出産 4 日目の調整後の生存児数 (d)}} \times 100 \\ \text{蓄積生存率} &= (e/d \times c) / a \times 100 \end{aligned}$$

肉眼的病理検査： 死亡及び切迫屠殺動物については外表及び内臓の肉眼的病理検査を実施した。P 世代及び F1 世代親動物は肉眼的病理検査に供した。F1a 及び F2a 児動物は、屠殺後外表検査をし、異常があれば剖検を実施した。F1b 及び F2b 個動物は腹当り雌雄各 1 例を選抜して詳細な肉眼的病理検査を実施し、残りは外表検査で異常が認められたものについて肉眼的病理検査を実施した。

肉眼的異常の見られた動物の内臓は固定保存した。

病理組織学的検査： P 及び F1 世代親動物の対照及び高用量群について以下の臓器を病理組織学的検査に供した。

精巣*／精巣上体(両側)、精嚢(両側)、前立腺、脳下垂体、子宮(全て)、
卵巣(両側)、膣、その他肉眼的病変部位

*精巣は Bouin's 液に固定した。その他の臓器はホルマリン緩衝液に固定して切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色をした。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験の概要

世代	期間	交配・調整・選抜	観察・検査項目	
P	生育 (60 日)		一般状態毎日観察、体重週 1 回測定 摂餌量週 1 回 4 週以降は月 1 回測定	
	交配 (20 日)	雌雄 1 対 1 で交配。交配を膣スミアの精子で確認 (妊娠 0 日)	交配時に発情を検査 交配状況の観察	
	妊娠 (3 週)		体重・摂餌量測定 (妊娠第 0, 7, 14, 20 日)	
	出産 (F1a)		出産状況の観察 新生児数 死産児数 外表異常 性別 体重	
	哺育 (3 週)	出産 4 日後に各同腹児数が 8 匹を超える場合について雌雄各 4 匹に調整。できるだけ雌雄同比率にする。	母動物体重測定 (哺育 0, 4, 7, 14, 21 日) 児動物体重 (哺育 4, 7, 14, 21 日) 哺育 4 日目の生存児数 途中死亡の異常について検査	
	離乳		屠殺・外表検査の実施 (異常のないものは廃棄) 異常のあるものは剖検。	
	休養 (1 週)		(生育に準ずる)	
	交配 (20 日)	雌雄 1 対 1 で交配。交配を膣スミアの精子で確認 (妊娠 0 日)		
	妊娠 (3 週)			
	出産 (F1b)		(F1a 出産に準ずる) P 世代雄の屠殺・剖検	
	哺育 (3 週)	(F1a 哺育に準ずる)	(F1a 保育に準ずる)	
	離乳	継代用の各群雌雄 1 匹ずつ各腹から無作為に選抜 (1 群 25 匹に足りない分は各群から無作為に選抜して補填)	(余剰の F1b は F1a 離乳時に準ずる) P 世代雌の屠殺・剖検 対照群と高用量群には指定臓器の組織病理学的検査	
	F1	生育 (11 週)		(P 世代に準ずる)
		交配 (20 日)	(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)
妊娠 (3 週)			(P 世代に準ずる)	
出産 (F2a)			(P 世代 F1a 出産に準ずる)	
哺育 (3 週)		(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)	
離乳			(P 世代 F1a 離乳に準ずる)	
休養 (1 週)			(P 世代に準ずる)	
交配 (20 日)		(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)	
妊娠 (3 週)			(P 世代に準ずる)	
出産 (F2b)			(P 世代 F1 b 出産に準ずる)	
哺育 (3 週)		(P 世代に準ずる)	(P 世代に準ずる)	
離乳		(F1 世代に準ずる) F1 母動物の屠殺・剖検 児動物の剖検		

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果： 結果の概要を次頁以降の表に示した。

親動物

P 世代において死亡はなかった。F1 世代において F2a 及び F2b 出産時、異常分娩による死亡及び切迫屠殺動物がみられたが、用量に関連がなく検体投与に起因するものではないと考えられた。肉眼的病理検査ではこれらに特異的な所見はみられなかった。

一般状態の変化として尿及び被毛の黄色着染が 5000ppm 群を主に 2500ppm 群に時折認められたが、これは検体の色によるもので、毒性学的意義がないものと考えられた。その他に検体投与に起因した変化はみられなかった。

P 世代及び F1 世代親動物の雌雄ともに摂餌量の低下を伴う体重及び体重増加量の有意な低下がほぼ試験期間を通して 5000 及び 2500ppm に認められた。これは用量関連性があり、検体投与による影響と考えられた。

発情周期、交尾率、受胎率、妊娠期間及び出産率にはいずれも検体投与によると思われる有意な変化はみられなかった。

P 及び F1 親動物の病理組織学的検査において、いずれも検体投与に起因すると思われる異常は認められなかった。

児動物

生存率、性比はいずれも対照群と同等であった。腹当りの出産児数が 5000ppm 群において低下傾向を示し、F1 世代においてより顕著であり、F2a 出産時に有意な低下を示した。

体重は出産時には投与による有意な変化はみられなかったが、哺育中に 2500 及び 5000ppm 群の有意な低下が認められた。これは親動物の摂餌量が少ないこと及び低体重に関連しては母乳が少ないことが考えられ、母体毒性に基づくと思われた。

哺育中の一般状態は検体の色に由来して被毛が黄色に着色する以外には認められなかった。外表及び肉眼的病理検査においても検体投与に起因する異常はみられなかった。

以上、動物において 2500ppm 以上の用量群で飼料摂取量の低下、体重及び体重増加量の抑制が認められ、5000ppm 群で出産児数の低下がみられた。児動物においては哺育中、2500ppm 以上の用量群で体重の有意な低下がみられたことから、親動物及び児動物の無毒性量 (NOEL) は

親 500ppm (雄 ; 25mg/kg/日、雌 ; 35mg/kg/日)

児 500ppm (雄 ; 25mg/kg/日、雌 ; 35mg/kg/日)

であり、繁殖性の NOEL は 2500ppm (雄 ; 125mg/kg/日、雌 ; 175mg/kg/日) であると判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果の概要

世代			親 : P、児 F1a、F1b				親 : F1b、児 F2a、F2b						
投与量 (ppm)			0	500	2500	5000	0	500	2500	5000			
動物数			雄	25	25	25	25	25	25	25	25		
			雌	25	25	25	25	25	25	25	25	25	
親動物	一般状態		2500ppm 以上で黄色尿、被毛の黄色着染				2500ppm 以上で黄色尿、被毛の黄色着染						
	死亡動物数 ⁴⁾		雄	0	0	0	0	0	0	0			
			雌	0	0	0	0	2 (2)	2	2 (2)	1 (1)		
	1) 体重	雄	P (9w)、F1 (14w)	522	521	488 ↓	485 ↓	500	527	496	433 ↓		
			P (25w)、F1 (30w)	664	664	628 ↓	607 ↓	629	662	622	537 ↓		
	2) 体重量 (g)	雌	P (9w)、F1 (14w)	313	320	292 ↓	271 ↓	304	312	284 ↓	253 ↓		
			(a)	妊娠 0日	311	322	296	271 ↓	316	315	296	263 ↓	
					7日	342	352	321 ↓	293 ↓	340	336	315 ↓	278 ↓
					14日	374	380	353 ↓	324 ↓	369	438	416	306 ↓
					20日	464	469	443	406 ↓	438	438	416	369 ↓
				哺乳 0日	347	353	324 ↓	301 ↓	324	330	311	275 ↓	
				4日	363	368	343	310 ↓	341	351	317 ↓	288 ↓	
				7日	372	376	350 ↓	316 ↓	351	363	325 ↓	296 ↓	
				14日	381	380	363 ↓	330 ↓	365	376	341	307 ↓	
				21日	356	359	350	324 ↓	342	357	336	302 ↓	
			(b)	妊娠 0日	361	360	329 ↓	303 ↓	352	359	327 ↓	294 ↓	
				7日	383	382	348 ↓	322 ↓	373	381	345 ↓	306 ↓	
				14日	416	414	377 ↓	348 ↓	405	410	370 ↓	329 ↓	
				20日	516	507	472 ↓	434 ↓	488	496	446 ↓	402 ↓	
				哺乳 0日	385	390	365	333 ↓	367	370	336 ↓	304 ↓	
				4日	402	402	378	349 ↓	380	386	347 ↓	320 ↓	
				7日	403	408	388	352 ↓	387	391	355 ↓	322 ↓	
				14日	413	412	391 ↓	353 ↓	400	400	369 ↓	341 ↓	
				21日	395	396	381	351 ↓	388	390	364	336 ↓	
1) 体重変化 (g)	雄	生育 P (1-9w), F1 (4-14w)	240	240	207 ↓	202 ↓	408	430	404	352 ↓			
	雌	生育 P (1-9w), F1 (4-14w)	105	109	83 ↓	65 ↓	217	219	202	178 ↓			
	(a)		妊娠 0-20日	153	147	148	135 ↓	123	126	120	107		
			哺乳 0-21日	8	7	26 ↑	23 ↑	18	27	25	27		
	(b)		妊娠 0-20日	154	146	143	131 ↓	135	137	119 ↓	108 ↓		
		哺乳 0-21日	10	6	17	18	21	20	28	32			
1) 体重量 (g)	雄	P (9w)、F1 (14w)	29.2	28.9	27.4 ↓	26.6 ↓	29.2	30.4	29.4	26.1 ↓			
		P (25w)、F1 (30w)	30.1	30.1	29.8	27.7 ↓	30.8	32.2	30.9	27.2			
	雌	P (9w)、F1 (14w)	20.8	217	19.1 ↓	17.8 ↓	20.5	21.2	19.6	19.1			
		(a)	妊娠 0-7日	24.1	23.2	22.0 ↓	20.0 ↓	23.1	22.8	20.9 ↓	19.3 ↓		
			7-14日	26.0	25.1	23.4 ↓	22.5 ↓	24.6	25.0	23.6	22.2 ↓		
			14-20日	27.7	26.3	26.4	23.9 ↓	24.3	25.0	25.0	21.7		
	(b)		妊娠 0-7日	26.0	25.4	23.5 ↓	22.0 ↓	23.1	23.8	21.2	19.7 ↓		
			7-14日	27.5	26.1	24.2 ↓	22.0 ↓	25.8	26.4	23.8	22.0 ↓		
			14-20日	28.6	28.4	27.2	25.4 ↓	27.3	28.8	25.6	24.2 ↓		

1) Dunnett's 検定 : ↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01

2) Fisher 直接検定

3) Kruskal-Wallis 検定

4) ()内の数値は死亡動物のうち、切迫屠殺した動物数を示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果の概要 (つづき) :

世代		親 : P、児 F1a, F1b				親 : F1b、児 F2a, F2b				
投与量 (ppm)		0	500	2500	5000	0	500	2500	5000	
動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	
親	検体摂取量 (mg/kg/日)	雄 0	25	125	250	0	25	125	250	
	雌	0	35	175	350	0	35	175	350	
動物	肉眼的病理検査	検体投与に関連した影響はみられなかった。				検体投与に関連した影響はみられなかった。				
	病理組織学的検査	検体投与に関連した影響はみられなかった。				検体投与に関連した影響はみられなかった。				
発情周期(雌) ²⁾	交配 (a)	1.08	1.36	1.16	1.24	2.04	2.46	2.09	1.88	
	交配 (b)	1.36	1.21	1.04	1.04	1.33	1.50	1.13	1.12	
交尾率 (%) ³⁾	雄	(a+b)	100	100	100	100	88	92	100	
		交配 (a)	92	88	96	88	76.0	60.0	70.8	76.0
	交配 (b)	84	88	100	100	91.7	76.0	95.8	96.0	
	雌	(a+b)	100	100	100	100	100	96	100	100
		交配 (a)	96	100	100	100	100.0	96.0	95.8	100.0
		交配 (b)	100	96	100	100	100.0	88.0	100.0	100.0
受胎率 (%) ³⁾		雄	(a+b)	100	92	100	100	96.0	90.9	95.7
交配 (a)	100.0	86.4	91.7	95.5	94.7	93.3	76.5	84.2		
交配 (b)	95.2	72.7*	92.0	100.0	95.5	94.7	91.3	95.8		
受胎率 (%) ³⁾	雌	(a+b)	100	92	96	100	100.0	95.8	100.0	100.0
		交配 (a)	100	80*	92	92	96.0	95.8	87.0	92.0
	交配 (b)	92	75	92	100	95.8	90.9	91.7	96.0	
	妊娠期間 (日) ¹⁾	交配 (a)	22.0	22.1	22.0	22.0	22.0	22.1	22.1	22.3
交配 (b)		22.3	22.1	22.0	22.0	22.1	22.2	22.1	21.9	
出産率 (%) ²⁾	交配 (a)	100	100	100	100	95.8	100	100	100	
	交配 (b)	100	100	100	100	95.7	90.0	95.5	95.8	

1) Dunnett's 検定 : ↑ ↓ ; p<0.05. ↑ ↓ ; p<0.01

2) Fisher 直接検定 : * : p<0.05

3) Kruskal-Wallis 検定

(印のないものは有意差なし)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結果の概要 (つづき) :

世代			親 : P、児 F1a, F1b				親 : F1b、児 F2a, F2b				
投与量 (ppm)			0	500	2500	5000	0	500	2500	5000	
動物数			雄	25	25	25	25	25	25	25	25
			雌	25	25	25	25	25	25	25	25
児 動 物	平均出産児数 ²⁾		(a)	15.6	16.1	15.7	14.5	14.9	14.5	13.9	11.8 ↓
			(b)	15.9	15.1	15.0	14.6	15.0	14.2	13.3	12.7
	平均生存産児率 (%) ²⁾		(a)	97.5	98.6	97.2	98.9	95.8	96.0	98.2	97.3
			(b)	94.7	94.1	97.1	97.8	95.5	89.7	94.4	96.0
	外表異常		(a)	検体投与に起因する異常はなし。				検体投与に起因する異常はなし。			
			(b)	検体投与に起因する異常はなし。				検体投与に起因する異常はなし。			
	性比 (雄 : 雌) ²⁾		(a)	47:53	47:53	48:52	48:52	50:50	53:47	52:48	45:55
			(b)	49:51	53:47	52:48	52:48	52:48	49:51	50:50	55:45
	4日目生存率 (%) ²⁾		(a)	91.1	92.1	94.0	96.1	80.9	76.5	88.5	96.5
			(b)	86.5	93.4	93.8	91.1	71.2	67.1	85.3	93.7
	離乳率 (%) ²⁾		(a)	98.9	93.8	97.3	98.4	99.4	99.3	94.1	96.7
			(b)	99.4	92.4	98.4	99.0	97.9	96.4	94.0	96.7
	蓄積生存率 (%) ²⁾		(a)	88.7	88.1	89.0	93.6	78.0	74.0	93.2	90.9
			(b)	83.7	82.4	89.7	88.2	68.0	61.4	77.9	87.2
1) 体 重 (g)	(a)	雄	哺育 0日	6.3	6.2	6.3	6.2	5.9	6.0	6.1	6.1
			4日	9.8	9.4	9.2	9.0	9.3	9.6	8.8	8.7
			7日	16.1	16.6	15.1	14.5 ↓	15.3	15.9	14.9	13.5 ↓
			14日	34.4	34.6	31.6 ↓	29.0 ↓	33.2	34.1	31.1	27.4 ↓
			20日	59.9	59.8	55.8 ↓	48.9 ↓	57.4	59.1	52.8 ↓	46.1 ↓
		雌	哺育 0日	6.0	5.9	5.9	5.9	5.6	5.7	5.8	5.9
			4日	9.3	8.9	8.8	8.6	9.0	9.0	8.4	8.7
			7日	15.8	15.7	14.4 ↓	13.7 ↓	14.9	15.0	14.0	13.3 ↓
			14日	34.0	33.5	30.4 ↓	28.2 ↓	32.1	32.4	29.5 ↓	27.1 ↓
			20日	58.2	57.5	52.6 ↓	46.4 ↓	55.2	55.7	50.1 ↓	44.6 ↓
	(b)	雄	哺育 0日	6.4	6.3	6.4	6.3	6.0	6.1	6.3	6.2
			4日	10.2	9.3	9.3	9.0 ↓	8.7	9.2	8.8	8.6
			7日	16.8	16.0	15.2 ↓	14.5 ↓	14.2	14.7	14.4	13.2
			14日	35.3	33.7	32.2 ↓	29.3 ↓	31.5	31.9	30.1	27.7 ↓
			20日	61.9	58.9	55.2 ↓	48.7 ↓	55.6	56.3	51.3	44.6 ↓
		雌	哺育 0日	6.1	6.1	6.0	5.8	5.7	5.7	5.9	5.9
			4日	9.6	9.0	8.6	8.4 ↓	8.2	8.1	8.3	8.1
			7日	16.0	15.8	13.8 ↓	13.7 ↓	13.2	12.9	13.4	12.6
			14日	33.8	33.5	29.6 ↓	28.0 ↓	29.9	28.7	29.2	26.5
			20日	58.7	57.8	50.4 ↓	46.2 ↓	51.5	51.4	49.1	42.9 ↓
哺育中の一般状態		(a)	5000ppm で被毛の黄色着染				5000ppm で被毛の黄色着染				
		(b)	5000ppm で被毛の黄色着染				5000ppm で被毛の黄色着染				
肉眼的病理検査		(a)	検体投与に起因する異常はなし。				検体投与に起因する異常はなし。				
		(b)	検体投与に起因する異常はなし。				検体投与に起因する異常はなし。				

1) Dunnett's 検定 : ↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01

2) Fisher 直接検定、 3) Kruskal-Wallis 検定

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

12-2. 催奇形性に及ぼす影響

12-2-1. ラットを用いた催奇形性試験

(資料 21)

試験機関：

[非 GLP]

報告書作成年：1979 年

検体の純度：

試験動物： SD-CD 系ラット、週齢；記載なし(体重；雄 250～300g、雌 180～200g)、
1 群雌 32～34 匹

投与期間： 器官形成器官 10 日間(妊娠 6～15 日目)

方 法： 検体をコーンオイルに懸濁し、125、250 及び 500 mg/kg 体重の投与レベルで、妊
娠後 6 日目から 15 日目までの 10 日間、毎日 1 回経口投与した。

なお、対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

投与用量設定根拠：

観察・検査項目：

親動物： 雌動物は一般状態、妊娠状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、6、9、12、15 及び
20 日目に体重を測定し、妊娠 6、9、12、15 及び 20 日に飼料摂取量を記録した。
妊娠 20 日目に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査
した。

雄動物は交尾が終わった時点で屠殺・廃棄した。

生存胎児： 性別、体重及び体長を確認し、外表異常を観察した。各同腹児群の約 $\frac{1}{3}$ 胎児
(対照：97 匹、125mg/kg：111 匹、250mg/kg：101 匹、500mg/kg：113 匹)につ
いて内臓異常の有無を検査した。また、残りの $\frac{2}{3}$ (対象：234 匹、125mg/kg：
242 匹、250mg/kg：101 匹、500mg/kg：254 匹)については骨格標本を作製し、
骨格異常の有無を検査した。

結 果： 次頁に結果の概要を記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結 果 :

投与量 (mg/kg/日)		対 照	125	250	500	
一群当り動物数		33	34	32	33	
親動物	一般状態	すべての群で曇った眼、尾の潰瘍等が頻繁に記録された				
	死亡数	0	0	0	0	
	体重変化 (g)	妊娠 0-6 日	22.5	26.55	28.61	26.13
		6-15 日	38.45	43.90	39.57	34.20
		15-20 日	66.24	70.17	65.75	70.70
		0-20 日	130.14	140.62	133.93	131.03
	妊娠数 (%)	29 (88)	29 (85)	28 (88)	30 (91)	
	着床所見	黄体数	13.76	14.0	14.04	15.13 ↑
		着床数 (%)	12.24 (88.95)	12.86 (91.85)	12.28 (87.46)	12.83 (84.80)
		生存胎児数 (%)	11.52 (94.12)	12.71 (94.63)	11.89 (96.82)	12.23 (95.32)
死亡胎児数 (%)		0.10 (0.82)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	
吸収胚数 (%)		0.62 (5.07)	0.69 (5.36)	0.39 (3.18)	0.6 (4.68)	
胎児動物	生存胎児数	雌雄計	334	353	333	367
		雄	166	168	174	198
		雌	168	185	159	169
	腹当たり平均生存胎児数	雄	5.72	5.79	6.21	6.60
		雌	5.79	6.38	5.68	5.63
	性比 (雄/雌)	0.99	0.91	1.09	1.17	
	平均体重 (g)	雌雄合算	4.00	4.08	4.02	4.01
	平均体長 (cm)	雌雄合算	3.93	3.98	3.95	4.02
	検査胎児(腹)数	334 (29)	353 (29)	333 (28)	367 (30)	
	外表異常	異常なし				
	検査胎児(腹)数	97 (29)	111 (29)	101 (28)	113 (30)	
	内臓異常					
	胎児数	奇形	0	0	1	0
		変異	0	0	1	0
		水腎症	0	0	1	0
		検査胎児(腹)数	234 (29)	242 (29)	232 (28)	254 (30)
	骨格異常	胎児数	化骨遅延	9	3	13
頭蓋骨			4	1	3	2
胸郭			2	1	0	0
脊柱			2	1	3	2
骨盤帯			1	0	0	0
四肢			6	3	13	13
変異						
肋骨の角状化			1	0	0	0
肋骨の不整整列及び第7胸椎以下の未骨化			0	0	0	1

多重検定法：体重及び摂餌量 有意差なし。

カイ二乗検定：繁殖及び生育 ↑ ; 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 BASF ジャパン株式会社にある。

結 果： 次頁に結果の概要を記載した。

外表異常は帝王切開時に観察したが異常はみられなかった。

母動物において 500mg/kg/日群の黄体数が有意に高かった他は着床、生存胎児、死亡胎児及び吸収胚はいずれの用量群ともに対照群と同等であり、検体投与による毒性影響はみられなかった。母動物の体重及び摂餌量にも影響はみられなかった。黄体数の増加は毒性学的意義の少ないものと考えられる。

胎児動物では骨格検査において 500mg/kg/日群の胎児 1 例に肋骨及び脊柱の異常を示した以外は骨化遅延及び肋骨の角状化がみられたが、これらは試験機関のラットよくみられる所見であり、検体投与によるものではないと考えられた。また、内臓検査では 250mg/kg/日群 1 例に水腎症が認められたのみで検体投与によるものとは考えられなかった。

以上の結果から、本剤を妊娠ラットに投与したときの母動物及び胎児動物における最大無毒性量は 500mg/kg/日であった。またこの最高投与量である 500mg/kg/日でも胎児に対して催奇形性を及ぼさないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

12-2-2. ウサギを用いた催奇形性試験

(資料 22)

試験機関：

報告書作成年：1982 年

検体の純度：

試験動物： ニュージーランド白色種ウサギ 妊娠雌 1 群 20 匹

若齢成獣(試験開始時週齢記載なし)

投与期間： 妊娠第 6～18 日 (13 日間)

方 法： 検体をコーンオイルに溶解し 15、30 及び 60mg/kg 体重の投与レベルで 1.0ml/kg の投与容量で妊娠 6 日目から 18 日目までの 13 日間、毎日 1 回強制経口投与した。

対照群にはコーンオイルを同様に投与した。

投与用量設定根拠：

試験項目：

母動物： 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、6、9、12、15、18、24 及び 29 日目に体重を測定した。

妊娠 29 日目に帝王切開し、子宮重量を測定し、肉眼的病理検査を実施した。黄体数、着床数、着床位置、生存及び死亡胎児数、吸収(早期・後期)胎児数を検査した。

生存胎児： 全胎児の体重、体長を測定し、外表異常及び内臓異常について検査した。

1/3 の胎児について頭部を固定して眼、口蓋、鼻隔壁(隔膜)、脳について詳細に検査した。全胎児を対象に骨格異常を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結 果 :

投与量 (mg/kg/日)		対 照	15	30	60	
一群当り動物数		20	20	20	20	
親動物	一般状態	検体投与に関連した異常はみられなかった。			摂餌飲水の低下	
	死亡数及び切迫殺 (%)	1 (5)	0	3 (15)	1 (5)	
	体 重 (g)	0日	3345.5	3910.8	3327.3	3458.2
		6日	3458.4	3503.3	3358.5	3525.0
		18日	3562.9	3663.3	3522.9	3578.6
		29日	3715.0	3817.5	3694.4	3794.4
	体重変化 (g)	0-6日	112.9	92.5	31.3 ↓	66.8
		6-18日	104.5	160.0	123.2	57.5
		18-29日	135.6	154.2	171.5	215.8
		0-29日	361.7	406.7	338.2	340.6
妊 娠 数 (%)	19 (95)	18 (90)	20 (100)	19 (95)		
着床所見	黄体数	12.3	10.7	14.4	10.3	
	着床数 (%)	7.4 (64.8)	6.8 (64.9)	8.1 (60.1)	6.9 (67.5)	
	生存胎仔数 (%)	6.2 (77.8)	5.8 (80.7)	6.9 (83.8)	5.9 (83.3)	
	死亡胎仔数 (%)	0.0	0.1 (0.9)	0.0	0.0	
	吸収胚数 (%)	1.3 (22.2)	0.9 (18.5)	1.2 (16.2)	1.0 (16.8)	
妊娠雌の子宮重量 (g)	371.82	366.10	412.07	375.11		
児動物	検査胎児数	111	106	118	107	
	性 別 (雄/雌)	50 / 61	52 / 54	52 / 65	59 / 47	
	平均体重 (g)	雄	41.03	43.06	41.44	42.59
		雌	41.89	42.00	40.94	42.71
	平均体長 (cm)	雄	9.24	9.31	9.19	9.32
		雌	9.32	9.18	9.19	9.35
	外表異常	異常はみられなかった。				
	内臓異常	奇形 (腹当り平均)	1 [1.2]	1 [0.6]	1 [0.8]	1 [0.6]
		変異 (腹当り平均)	6 [10.2]	11 (1) [10.4]	6 [3.8]	9 [9.9]
	奇形	計	1	1	1	1
臍帯ヘルニア		1	1	1	1	
変異	計	6	14 (1)	6	10	
肺	中間葉欠損	2	5	2	3	
	暗色化	0	1	1	1	
肝	明色域	1	0	0	0	
胆嚢	小	1	0	0	3	
	欠損	2	1	0	0	
腎臓	fluid in capsule	0	0	1	0	
	変色 Pale	0	2 (1)	0	0	
臍の緒		0	1	0	0	
尿管	拡張	0	1	0	0	
Lateral						
心室	拡張	0	3	2	3	

[]内の数値は発生率(%)を表す。

()内の数値は死亡又は吸収胎児数 (計算からは省いた)

統計検定 : Bartlett's multiple pairwise 又は Scheffe's multiple pairwise

Fisher の直接検定 : 胎児異常

いずれも有意差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 BASF ジャパン株式会社にある。

結果：つづき

投与量 (mg/kg/日)	対 照	15	30	60	
一群当り動物数	20	20	20	20	
検査胎児数	111	106	118	107	
骨格異常	奇形(腹当り平均)	0	0	2 [3.8]	5 [3.6]
	変異(腹当り平均)	35 [38.4]	27(1) [25.4]	23(1) [19.8]	22 [20.5]
奇形 (anomalies)	0	0	2	11	
肋骨 12対未満	0	0	1	4	
腰椎骨 欠損/不完全	0	0	1	2	
仙椎骨 不完全	0	0	0	2	
尾椎骨 欠損/不完全	0	0	0	3	
変異 (variatopm)	41	37(2)	27(2)	32	
骨化遅延					
頭蓋骨 縫合不完全	5	8	3(1)	1	
舌骨体 不完全/未骨化	0	1	3(1)	2	
胸骨分節 小/不完全/未骨化	1	3	4	3	
胸骨分節 骨化5未満	2	0	5	3	
胸郭骨 骨化中心点 不完全/未骨化	17	9	1	4	
尾椎 3-14	0	3	2	1	
骨配列					
頭頂骨の穴	0	1	0	1	
舌骨翼の	2	1	0	3	
胸郭骨 癒合/不整配列	5	4(1)	3	3	
胸郭骨 肥厚又は重複	1	1(1)	1	0	
肋骨 二股、癒合、不整配列	1	1	0	0	
肋骨 胸郭骨中心及び 弓不整配列	3	2	1	9	
肋骨	0	0	1	0	
脊椎不整配列 頸椎	0	1	0	0	
胸郭骨	3	0	2	0	
腰椎	0	1	0	2	
尾部	1	1	0	0	
仙骨及び尾部	0	0	1	0	

[]内の数値は発生率(%)を表す。

()内の数値は死亡又は吸収胎児数(計算からは省いた)

統計検定: Bartlett's, multiple pairwise 又は Scheffe's multiple pairwise

Fisher 直接検定: 胎児異常数

Kruskal and Wallis 片側検定: 胎児異常発生率

p<0.05 で有意としたが、いずれも有意差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 BASF ジャパン株式会社にある。

母動物において 30mg/kg 群の検体投与前にみられた有意な体重増加量の抑制は検体投与によるものではないと判断された。一方、60mg/kg 投与群に検体投与期間中（6-18 日）に統計学的に有意ではないが体重増加量の抑制が認められ、摂餌量及び飲水の低下を伴っていた。繁殖性への影響は最高用量群までみられなかった。

児動物において、腹当りの骨格異常（12 対より少ない肋骨数、及び椎骨柱の欠損/不完全）が対照群と比較して、30 及び 60mg/kg 投与群において増加した。しかしながら統計学的に有意ではなかった。その他に異常の増加は認められなかった。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母動物に対する無毒性量は 60 mg/kg/日において摂餌量、飲水量及び体重増加量の低下がみられたことから 30mg/kg/日と判断した。

児動物における無毒性量は 60mg/kg/日であり、この用量においても胎児に対し催奇形性を及ぼさないと判断された。

(13) 変異原性

13-1. 遺伝子突然変異原性

13-1-1. 細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 23)

試験実施機関：

[非 GLP]

報告書作成年：1976 年

検体の純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonera typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli WP2 hcr* を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し 10~5000 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ の範囲で 5 又は 6 濃度で実施した。試験は 2 連で実施し、変異原性が疑われた株については 2 回実施した。

結 果： 結果を次頁以降の表に示した。

TA1537、TA1538、TA98 及び TA100 株に薬物代謝酵素系の非存在下において弱い復帰変異原性がみられた。前 3 株はフレームシフト型の変異を有する。TA100 は塩基交換型の変異を有する株であるが、フレームシフト型変異原に対しても高感受性を示すので検体はフレームシフト型の変異を誘発するものと考えられる。

しかしながら、検体濃度と変異活性との関係を考慮すると不純物による可能性も考えられる。

申請者注)

資料 24(1993 年)及び資料 26(1993 年)において全て陰性結果であった。資料 25(1985 年)において本試験とは異なり代謝活性化の存在下で陽性となっているが、再現性は確認されなかった。以上より、ペンディメタリンには変異原性はないものと思われる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験 1.

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート							
			塩基置換型			フレームシフト型				
			E. coli WP2 hcr ⁻	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98		
対照 (DMSO)	0	-	29	11	124	5	9	37		
			25	15	149	11	10	20		
検体	10	-	21	13	252	1	13	23		
			29	6	112	5	12	23		
	50		18	13	159	9	25	37		
			16	15	154	9	18	26		
	100		13	7	146	9	18	47		
			24	7	164	8	25	34		
	500		21	8	293	7	22	39		
			14	11	285	14	22	58		
1000	22	15	230	14	27	68				
	15	11	211	14	27	70				
3000	24	13	234	21	50	92				
	23	12	238	27	70	96				
対照 (DMSO)	0	-	19	11	147	7	15	33		
			16	16	170	10	16	26		
検体	10	+	17	20	145	-	21	42		
			19	12	162	-	18	40		
	50		27	20	177	9	17	28		
			31	15	145	13	16	32		
	100		24	12	207	6	19	36		
			23	11	187	8	19	27		
	500		20	10	178	4	14	35		
			15	12	157	5	19	45		
1000	20	12	162	3	25	41				
	11	13	172	15	21	43				
陽性 対照	2AA	10	+		10	198	22	15	36	
			-		16	228	22	23	70	
	AF-2	0.05	-			322	6000	788	3200	5000
						368	6000	556	3600	5000
						1044				
	AF-2	0.1	-			976				
									216	202
	AF-2	0.25	-	1142						
				874						
	9AA	200	-				>10000			
β -PL	50	-			1830					
					1008					
2NF	50	-					3600			
							3600			

空欄は試験を実施せず。

2AA : 2-アミノアントレン、

AF-2 : フリルフラマイド

2NF : 2-ニトロフルオレン

9AA : 9-アミノアカリジン、

β -PL : β -プロピロオラクトン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験 2.

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型	フレームシフト型				
			TA100	TA1537	TA1538	TA98		
対 照 (DMSO)	0	-	151	9	14	35		
			131	12	16	41		
検 体	100	-	162	11	21	49		
			141	15	22	56		
	500		190	13	49	76		
			179	17	51	80		
	1000		224	18	46	106		
			184	20	52	114		
	3000		234	30	65	126		
			274	34	75	157		
	5000		315	24	80	177		
			308	30	89	206		
	陽 性 対 照		AF-2	-	878			
					814			
0.1					149			
					202			
9AA	200	-		>10000				
				>10000				
2NF	50	-			4400			
					4400			

空欄は試験を実施せず。

2AA : 2-アミノアントラセン、

AF-2 : フルフラマイド

9AA : 9-アミノアクリジン、

2NF : 2-ニトロフルオレン

13-1-2. 細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 24)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度：

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonera typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* WP2 *uvrA* を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて変異原性を検定した。

検体を DMSO に溶解し、25~750 μ g/プレート の範囲で実施した。試験は 3 連で実施し、2 回反復した。

用量設定根拠：

結 果： 結果を次頁以降の表に示した。

選択した最大濃度ではいずれも沈殿がみられた。試験した範囲において菌株及び S-9 Mix の有無に関わらずコロニーの増加は認められなかった。

以上の結果より、検体に復帰変異原性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験 1. プレート法

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			E. coli WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)	0	-	25 \pm 0	17 \pm 3	141 \pm 18	5 \pm 4	7 \pm 2	17 \pm 2
検体	50		20 \pm 2	9 \pm 2	140 \pm 8	7 \pm 2	9 \pm 3	23 \pm 3
	100		24 \pm 6	11 \pm 3	130 \pm 14	5 \pm 4	8 \pm 2	23 \pm 5
	250		26 \pm 2	17 \pm 4	147 \pm 35	5 \pm 1	10 \pm 2	17 \pm 6
	500		21 \pm 7 SP	18 \pm 2 SP	146 \pm 2SP	8 \pm 3 SP	14 \pm 5 SP	25 \pm 8SP
	750		P	P	P	P	P	P
対照 (DMSO)	0	+	20 \pm 6	14 \pm 2	182 \pm 25	10 \pm 4	14 \pm 4	16 \pm 5
検体	25		NT	NT	187 \pm 10	9 \pm 4	21 \pm 4	31 \pm 6
	50		21 \pm 3	15 \pm 5	164 \pm 8	10 \pm 3	23 \pm 4	27 \pm 4
	100		22 \pm 4	15 \pm 2	172 \pm 6	8 \pm 2	21 \pm 6	29 \pm 7
	250		21 \pm 4	15 \pm 5	150 \pm 22	6 \pm 1	26 \pm 4	27 \pm 4
	500		19 \pm 4	10 \pm 1	172 \pm 6 SP	7 \pm 2 SP	28 \pm 3 SP	30 \pm 6SP
	750		21 \pm 4 SP	13 \pm 4 SP	NT	NT	NT	NT
陽性 対照	2AA	1.0	NT	112 \pm 28	554 \pm 26	62 \pm 12	712 \pm 20	622 \pm 87
		10	416 \pm 43	NT	NT	NT	NT	NT
	MMF	1000	240 \pm 39	NT	NT	NT	NT	NT
	9AA	75	NT	NT	NT	138 \pm 40	NT	NT
	NaN ₃	1.0	NT	439 \pm 79	714 \pm 30	NT	NT	NT
	2NF	1.0	NT	NT	NT	NT	464 \pm 24	409 \pm 29

表中の値は 3 連の平均値 \pm S. D.

SP : わずかな沈殿

P : 沈殿のため計測できなかった。

NT : 試験せず

2AA : 2-アミノアントラセン、

MMF : メチルメタンシルホネート

9AA : 9-アミノアクリジン、

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2NF : 2-ニトロフルラン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

試験 2. プレート法

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			E. coli WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)	0	-	14 \pm 4	13 \pm 1	140 \pm 7	7 \pm 1	10 \pm 4	26 \pm 2
検体	25		20 \pm 6	14 \pm 4	141 \pm 19	7 \pm 6	10 \pm 1	24 \pm 8
	50		15 \pm 4	16 \pm 4	154 \pm 8	7 \pm 2	7 \pm 2	21 \pm 4
	100		18 \pm 4	15 \pm 4	141 \pm 7	8 \pm 0	8 \pm 2	22 \pm 3
	175		17 \pm 4	13 \pm 3	171 \pm 10	10 \pm 4	12 \pm 2	22 \pm 3
	250		18 \pm 3	15 \pm 3	133 \pm 9	7 \pm 2	11 \pm 4	25 \pm 7
	500		16 \pm 2 SP	13 \pm 1 SP	166 \pm 18 SP	9 \pm 4 SP	11 \pm 4 SP	26 \pm 2 SP
	750		P	P	P	P	P	P
対照 (DMSO)	0		+	20 \pm 6	25 \pm 3	170 \pm 17	7 \pm 5	15 \pm 1
検体	25	NT		NT	171 \pm 15	8 \pm 4	16 \pm 3	33 \pm 5
	50	19 \pm 6		20 \pm 1	192 \pm 14	11 \pm 2	13 \pm 3	38 \pm 4
	100	15 \pm 3		24 \pm 4	183 \pm 9	7 \pm 1	15 \pm 1	38 \pm 1
	175	18 \pm 6		16 \pm 6	178 \pm 16	6 \pm 2	18 \pm 4	39 \pm 1
	250	21 \pm 2		12 \pm 0	162 \pm 10	8 \pm 3	19 \pm 2	39 \pm 2
	500	16 \pm 3		13 \pm 6	157 \pm 9 SP	11 \pm 2 SP	20 \pm 3 SP	41 \pm 10SP
	750	18 \pm 3 SP		17 \pm 5 SP	NT	NT	NT	NT
陽性 対照	2AA	1.0		NT	128 \pm 3	1532 \pm 101	143 \pm 10	1182 \pm 49
		10	701 \pm 88	NT	NT	NT	NT	NT
	MMF	1000	279 \pm 19	279 \pm 19	NT	NT	NT	NT
	9AA	75	NT	NT	NT	429 \pm 23	NT	NT
	NaN ₃	1.0	NT	521 \pm 29	670 \pm 68	NT	NT	NT
	2NF	1.0	NT	NT	NT	NT	529 \pm 20	401 \pm 23

表中の値は 3 連の平均値 \pm S. D.

P : 沈殿、SP : わずかな沈殿、NT : 試験せず

2AA : 2-アミノアントラセン、

MMF : メチルメタンスルホネート

9AA : 9-アミノアクリジン、

NaN₃ : アジ化ナトリウム

2NF : 2-ニトロフルラン

13-1-3. 細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 25)

試験実施機関：アメリカン・サイアナミッド社（米国）

〔GLP 対応〕

報告書作成年：1985 年

検体の純度：

試験方法：

- 1) ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonera typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli WP2 uvrA* を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らのプレート法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、50~5000 μ g/プレート の範囲で実施した。試験は 3 連で実施した。

- 2) 検体 1000 μ g/ディスクを各菌株の入ったトップアガー上において、ディスク周囲の復帰した菌の生育円の有無を確認した。
- 3) ハムスターの S-9 Mix を用いて Prival らの方法を用い、プレインキュベーション法で検定した。

結 果： 結果を次頁以降の表に示した。

プレート法において S-9 Mix 存在下の TA98 及び TA1538 に明らかなコロニーの増加がみられた。S-9 Mix の存在下及び非存在下の TA100 及び S-9 Mix 非存在下の TA1538 にコロニーの増加傾向がみられた。これらを再度検定したところ、TA100 (S-9 Mix 存在下及び非存在下) 及び TA1538 (S-9 Mix 非存在下) を除き再現性がみられた。

ディスク法ではいずれの菌株にも復帰菌の生育は認められなかった一方、陽性対照では復帰菌の生育円がみられた。

プレインキュベーション法で再現性のなかった TA100 の変異原性を確認したところ陰性であった。

以上、検体はブレードシフト型である S-9 Mix 存在下で TA98 及び TA1538 に対し変異原性を示した。その他の菌に対しては復帰変異原性を有さないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 1. プレート法 (1 回目)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			E. coli WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)	0	-	7	18	115	7	15	21
検体	50		7	24	109	5	15	14
	158		7	18	104	5	14	17
	500		6	19	110	5	16	19
	1581		5	14	128	6	21	20
	5000		5 P	15 P	165 P	8 P	32 P	20 P
対照 (DMSO)	0	+	5	13	107	8	14	23
検体	50		5	9	134	8	24	31
	158		7	17	141	8	57	51
	500		5	12	132	12	79	53
	1581		6	12	137	7	98	68
	5000		5 P	15 P	167 P	12 P	122 P	106 P
陽性 対照 物質	薬物	-	MNNG	MNNG	MNNG	9AA	2NF	2NF
	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)		10	10	10	50	20	20
	コロニー数/プレート		630	966	1241	99	1169	791
	薬物	+	MNNG	2AA	2AA	2AA	2AA	2AA
	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)		10	5	5	5	5	5
	コロニー数/プレート		585	284	2157	436	1570	1709

表中の値は 3 連の平均値

P : 沈殿

2AA : 2-アミノアントラセン、

MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン、

2NF : 2-ニトロフルラン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2. プレート法 (2 回目)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix の 有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			E. coli WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)	0	-			91		15	
検体	250				87		15	
	500				85		18	
	1000				95		23	
	2000				90		18 P	
	3000				115 P		21 P	
	4000				106 P		28 P	
	5000				99 P		28 P	
対照 (DMSO)	0	+			69		20	20
検体	31.25						25	
	62.5				86		33	29
	125				74		62	42
	250				81		66	46
	500				68		78	53
	750				89		90	59
	1000				115		89	62
	2000				103		115 P	74 P
	3000				101 P			74 P
	5000				114 P		174 P	100 P
陽性対照		+			2AA		2AA	2AA
濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)					5		5	5
コロニー数/プレート					1199		815	1324
陽性対照		-			MNNG		2NF	
濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)					10		20	
コロニー数/プレート					357		758	

表中の値は 3 連の平均値 P : 沈殿 空欄は試験せず

MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン 2NF : 2-ニトロフルラン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 3. ディスク試験法

S-9 Mixの有無	薬物	濃度 (μg/プレート)	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			E. coli WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
-	対照 (DMSO)	0	-	-	-	-	-	-
	検体	1000	-	-	-	-	-	-
	陽性対照	薬物	MNNG	MNNG	MNNG	9AA	2NF	2NF
		濃度 (μg/プレート)	10	10	10	50	20	20
結果		+	+	+	+	+	+	
+	対照 (DMSO)	0	-	-	-	-	-	-
	検体	1000	-	-	-	-	-	-
	陽性対照	薬物	MNNG	2AA	2AA	9AA	2AA	2AA
		濃度 (μg/プレート)	10	5	5	50	5	5
結果		+	+	+	+	+	+	

+: 復帰菌生育円あり、 -: 復帰菌形生育なし

2AA: 2-アミノアントラセン、 MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9AA: 9-アミノアクリジン、 2NF: 2-ニトロフルラン

表 4. プレインキューベーション法

薬物	濃度 (μg/プレート)	ハムスター S-9の有無	復帰変異コロニー数/プレート
			塩基置換型
			TA100
陰性対照 (DMSO)	0	+	121
検体	1000		145
	5000		150
	7500		166
	10000		159
陽性対照 (DMNA)	1230		395

表中の値は3連の平均値

DMNA: N-ニトロソジメチルアミン

13-1-4. 細菌を用いた復帰変異原性試験

(資料 26)

試験実施機関：アメリカン・サイアナミッド社（米国）

[GLP 対応]

報告書作成年：1993 年

検体の純度：

試験方法：

- 1) ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonera typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli WP2 uvrA* を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らのプレート法を用いて変異原性を検定した。

検体は DMSO に溶解し、50~5000 μg /プレートの範囲で実施した。試験は 3 連で実施した。TA98 及び TA1538 については S-9 Mix 存在下の試験を追加実施した。

- 2) 検体 1000 μg /ディスクを各菌株の入ったトップアガー上において、ディスク周囲の復帰した菌の生育円の有無を確認した。

結 果： 結果を次頁以降の表に示した。

S-9 Mix 存在下及び非存在下において全ての菌株に復帰コロニーの増加はみられなかった。

ディスク試験において復帰菌の生育円はいずれの菌株にもみられなかった。

以上の結果より検体に復帰変異原性はないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 1. プレート法 (1 回目)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			E. coli WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
対照 (DMSO)	0	-	9	35	140	9	26	33
検体	50		10	29	151	9	22	28
	158		9	31	149	6	19	25
	500		8	30	183	5	17	26
	1581		12 P	31 P	199 P	8 P	18 P	27 P
	5000		12 P	32 P	158 P	8 P	23 P	26 P
対照 (DMSO)	0	+	13	26	158	12	24	39
検体	50		12	18	154	10	33	43
	158		14	21	163	11	32	40
	500		13	20	108	9	30	28
	1581		13 P	22 P	111 P	9 P	24 P	34 P
	5000		14 P	14 P	146 P	7 P	24 P	32 P
陽性 対照 物質	薬物	-	MNNG	MNNG	MNNG	9AA	2NF	2NF
	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)		10	10	10	50	20	20
	コロニー数/プレート		1036	1365	1536	422	1796	1717
	薬物	+	MNNG	2AA	2AA	2AA	2AA	2AA
	濃度 ($\mu\text{g}/$ プレート)		10	5	5	5	5	5
	コロニー数/プレート		616	234	2229	265	1568	1971

表中の値は 3 連の平均値

P : 沈殿

2AA : 2-アミノアントラセン、

MNNG : N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9AA : 9-アミノアクリジン、

2NF : 2-ニトロフルラン

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2. プレート法 (2 回目)

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート	
			フレームシフト型	
			TA1538	TA98
対照 (DMSO)	0	+	18	30
検体	500	+	24	25
	750		20	32
	1000		24	28
	2000		20	21
	3000		20	31
5000	16	24		
陽性対照物質 (2AA)	5	+	955	1677

表中の値は 3 連の平均値 P: 沈殿

2AA: 2-アミノアントラセン

表 3. ディスク試験法

S-9 Mix の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基置換型			フレームシフト型		
			E. coli WP2 uvrA	TA1535	TA100	TA1537	TA1538	TA98
-	対照 (DMSO)	0	-	-	-	-	-	-
	検体	1000	-	-	-	-	-	-
	陽性 対照	薬物	MNNG	MNNG	MNNG	9AA	2NF	2NF
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	10	10	10	50	20	20
	結果	+	+	+	+	+	+	
+	対照 (DMSO)	0	-	-	-	-	-	-
	検体	1000	-	-	-	-	-	-
	陽性 対照	薬物	MNNG	2AA	2AA	9AA	2AA	2AA
		濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	10	5	5	50	5	5
	結果	+	+	+	+	+	+	

+: 復帰菌生育円あり、 -: 復帰菌形生育なし

2AA: 2-アミノアントラセン、

MNNG: N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

9AA: 9-アミノアクリジン、

2NF: 2-ニトロフルラン

染色体異常試験

13-2-1. チャイニーズハムスターの Don 細胞を用いた *in vitro* 細胞遺伝学的試験

(資料 27)

試験機関：

[非 GLP]

報告書作成年：1977 年

検体の純度：

試験方法： 継代培養した擬似二倍体細胞のチャイニーズハムスター Don 細胞を用い、代謝非活性化によって染色体異常誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解し手調整した。培養液中の DMSO の最終濃度は 0.5% とした。

予備試験により決定した検体濃度 0.1、0.3、1.0、3.0、10 及び 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で 24 時間処理した。陰性対照群は 0.5% DMSO で処理し、陽性対照群はマイトマイシン C を 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を用いて 24 時間処理した。1 培養あたり 100 個分裂中期像を観察し、2 培養で合計 200 個観察した。

染色体の異常をギャップ、切断、交換、フラグメント二動原体染色体及び無動原体染色体に分類し、計測した。

結 果： 結果を次頁の表に示した。

0.1~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度において染色体異常出現頻度は対照群と同等であった。30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度においては分裂像がまったく観察されなかった。

一方陽性対照のマイトマイシン C では切断を主とする染色分体型異常が 41.5% 認められた。

以上の結果より、検体は本試験条件下でチャイニーズハムスターの Don 細胞に対し、染色体異常誘発性を有しないと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 1.

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	処理 時間 (hr)	観察 細胞 数	S-9 Mix の有 無	染色 体異 常細 胞数	ギャップ		染色分体異常				二動 原体	無動 原体			
						cd	lcd	切 断		交 換	フラ グ メント					
								cd	lcd							
検体	0.1	24	100	-	4	4	0	0	3	0	0	0	0	1		
			100		1	1	0	0	1	0	0	0	0	0		
	0.3		100		2	3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	
			100		3	4	0	0	2	0	0	0	0	0	1	
	1.0		100		3	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	
			100		1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	3.0		100		5	3	0	0	3	0	0	0	0	0	1	
			100		3	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	
	10		100		1	3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
			100		3	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1	
	30		100		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			100		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	陰性対照 (0.5%DMSO)				100	4	3	0	1	2	0	0	0	0	1	
	陽性対照 (MC0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$)				100	1	3	0	0	0	0	0	0	0	1	
			100	56	100	15	59	24	13	3	0	0	13			
			100	27	31	4	16	20	3	0	0	0	3			

MC: マイトマイシン C

13-2-2. ラット骨髓細胞を用いた *in vivo* 細胞遺伝学的試験

(資料 28)

試験機関：

[非 GLP]

報告書作成年：1977 年

検体の純度：

試験方法： 1 群 8 週齢の Wistar 系ラット雄に検体 300 及び 1000mg/kg を単回または 100 及び 300mg/kg を 24 時間おきに 5 回反復強制経口投与した。溶媒には 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム (CMC-Na) を用いた。陰性対照には溶媒を強制経口投与し、陽性対照にはマイトマイシン C 2.5mg/kg を 1 回腹腔内投与した。用量は予備試験の結果を基に選択した。

1 回投与では投与 24 時間後及び反復投与では最終投与の 6 時間後にラットをと殺し、大腿骨より骨髓細胞を採取し、標本作製してギムザ染色をした。

標本上のきれいな分裂中期像を個体毎に 50 個観察し、染色体の構造的異常を観察した。

結 果： 結果を次頁の表に示す。

検体投与群は単回及び反復のいずれの用量においても異常の発現率は対照群と同等であった。

一方陽性対照群は染色体異常の発生頻度の顕著な増加がみられた。

以上の結果より、本試験条件下において検体はラットの骨髓細胞に対し、染色体異常を有しないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

	薬物	用量 x 回 (mg·kg)	動物数	観察細胞数	染色体異常細胞数	細胞 100 個あたりの異常						評価
						ギャップ		切断		交換	その他	
						cd	icd	cd	icd			
単回	陰性対照 (0.5%CMC x 1)		5	250	0	1.6	0.4	0	0	0	0	—
	検体	300 x 1	5	250	3	2.4	0	0.8	0.4	0	0	—
		1000 x 1	5	250	1	2.0	0	0	0	0	0.4	—
	陽性対照 (マトマイシン C 2.5 x 1)		5	250	139	36.8	2.8	63.6	14	49.6	0.4	+
反復	陰性対照 (0.5%CMC x 5)		5	250	0	1.2	0	0	0	0	0	—
	検体	100 x 5	5	250	0	0.4	0	0	0	0	0	—
		300 x 5	5	250	0	0.4	0	0	0	0	0	—

13-2-3. チャイニーズハムスターの卵巣細胞 (CHO) を用いた In vitro 染色体異常試験

(資料 29)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1985 年

検体の純度 :

試験方法 : 継代培養したチャイニーズ・ハムスター由来の卵巣細胞 (CHO) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で染色体異常誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

細胞毒性試験 : 2~200 $\mu\text{g/ml}$ の濃度範囲で細胞毒性試験を行い、本試験での最高濃度とする 50% 生育阻害濃度を求めた。125 $\mu\text{g/ml}$ 以上の濃度では沈殿が確認された。細胞毒性試験の結果及び本試験でみられた細胞毒性とを合わせ、最終的に S9 Mix 存在下において、12.5、45 及び 100 $\mu\text{g/ml}$ を、S9 Mix 非存在下では 5、15 及び 25 $\mu\text{g/ml}$ を選択した。

本試験 : 検体処理時間を S9 Mix 非存在下では 8 及び 19 時間、S9 Mix 存在下では 5 時間とし、11 及び 21.5 時間培養後に細胞を回収して染色体標本を作製した。

各濃度につき 2 連で実施し、各シャーレあたり計 100 個の分裂中期細胞を観察した。観察は無作為に実施した。

無処置対照、溶媒対照及び溶媒対照を設け、陽性対照として、S9 mix 非存在下には N-メチル N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (MNNG) 及び S9 Mix 存在下には N-ニトロソジメチルアミン (DMN) を用いた。

結 果 : 次頁の表に示した。

観察された異常細胞と正常細胞との比は、対照群と比して陽性対照のみ有意な増加を示し、検体ではどの濃度においても有意差はみられなかった。また、細胞あたり総異常数も対照群と比して陽性対照のみが有意であった。

以上より、検体には本試験条件下においてチャイニーズハムスターの卵母細胞に対し、染色体異常誘発性を有しないと判断した。

表 1. 異常細胞及び細胞あたりの異常数

化合物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 Mix の有無	処理 時間	標本 作製 時間	異常細胞	正常細胞	統計検定 (カイ二乗)	細胞あたりの 総異常数	統計検定 (t 検定)
DMSO	1%	-	8	11	4	96	-	0.04 ± 0.20	-
検体	5	-	8	11	1	99	NS	0.01 ± 0.10	NS
	15	-	8	11	3	97	NS	0.03 ± 0.17	NS
	25	-	8	11	5	95	NS	0.06 ± 0.28	NS
	無処置	-	+	5	21.5	0	100	-	0.00 ± 0.00
DMSO1	1%	+	5	21.5	2	98	-	0.02 ± 0.14	-
検体	12.5	+	5	21.5	2	98	NS	0.02 ± 0.14	NS
	45	+	5	21.5	2	98	NS	0.02 ± 0.14	NS
DMSO2	1%	+	5	21.5	1	99	NS	0.01 ± 0.10	NS
検体	100	+	5	21.5	5	95	NS	0.05 ± 0.219	NS
DMSO	1%	-	19	11	1	99	-	0.01 ± 0.10	-
検体	5	-	19	11	1	99	NS	0.01 ± 0.10	NS
	15	-	19	11	1	99	NS	0.01 ± 0.10	NS
	25	-	19	11	0	100	NS	0.00 ± 0.00	NS
	MNNG	2	-	19	11	84	16	P	2.66 ± 2.51
無処置	-	+	5	21.5	0	100	-	0.00 ± 0.00	-
DMSO1	1%	+	5	21.5	0	100	-	0.00 ± 0.00	-
検体	12.5	+	5	21.5	2	98	NS	0.04 ± 0.32	NS
	45	+	5	21.5	3	97	NS	0.03 ± 0.17	NS
DMN	1000	+	5	21.5	55	45	P	0.84 ± 0.98	P
DMSO2	1%	+	5	21.5	1	99	NS	0.01 ± 0.10	NS
検体	100	+	5	21.5	5	95	NS	0.05 ± 0.219	NS

P : ≤ 0.05

NS : 有意差なし

DMSO : ジメチルスルホキシド (溶媒 : 陰性対照)

MNNG : N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソアニジン (陽性対照)

DMN : N-ニトロソメチルアミン (陽性対照)

表 2.

化合物	濃度 (μ g/mL)	処理 時間	標 本作 製時 間	観 察 細 胞 数	S9 Mi x の 有 無	ギ ャ ッ プ	染色分体異常			染色体異常					a) 総 異 常 細 胞 数	
							欠 失 ・ 切 断	交 換		融 合 ・ 分 裂	欠 失	環	非 対 象 性 相 互 交 換	倒 置 ・ 移 動		
								相 互	内 部							3 放 射 状
DMSO	1%	8	11	100	-	3	1	0	0	0	0	3	0	0	0	4
検体	5	8	11	100	-	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	15	8	11	100	-	1	1	0	0	0	1	0	1	0	0	3
	25	8	11	100	-	8	2	0	0	0	0	2	0	2	0	6
DMSO	1%	19	21.5	100	-	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
検体	5	19	21.5	100	-	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	15	19	21.5	100	-	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	25	19	21.5	100	-	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
MNNG	2	19	21.5	100	-	15	63	78	34	33	6	6	1	5	4	266*
無処理		-	11		+	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DMSO1	1%	5	11	100	+	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
検体	12.5	5	11	100	+	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	45	5	11	100	+	12	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
DNSO2	1%	5	11	100	+	7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
検体	100	5	11	100	+	24	4	0	0	0	0	0	0	1	0	5
無処理		-	21.5		+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DMSO1	1%	5	21.5	100	+	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
検体	12.5	5	21.5	100	+	5	2	1	0	0	0	1	0	0	0	4
	45	5	21.5	100	+	4	2	0	0	0	0	0	0	1	0	3
DMN	1000	5	21.5	100	+	9	27	23	12	11	3	8	0	0	0	84*
DNSO2	1%	5	21.5	100	+	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
検体	100	5	21.5	100	+	6	4	0	0	0	0	1	0	0	0	5

統計検定：カイニ乗 *： ≤ 0.05

a)：ギャップを含まない。

DMSO：ジメチルスルホキシド（溶媒：陰性対照）

MNNG：N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン（陽性対照）

DMN：N-ニトロソメチルアミン（陽性対照）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

13-2-4. チャイニーズハムスターの卵巣細胞(CHO)を用いた In vitro 染色体異常試験

(資料 30)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度：

試験方法： 継代培養したチャイニーズ・ハムスター由来の卵巣細胞(CHO)を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 Mix)の存在下及び非存在下で染色体異常誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して用いた。

細胞毒性試験： 7.5~750 µg/ml の濃度範囲で細胞毒性試験を行い、本試験での最高濃度とする 50%生育阻害濃度を求めた。その結果、本試験には S9 Mix 存在下において、10、50 及び 100 µg/mL を、S9 Mix 非存在下では 7.5、37.5 及び 75 µg/mL を選択した。

本試験： 検体処理時間を S9 Mix 非存在下では 8 及び 19 時間、S9 Mix 存在下では 5 時間とし、11 及び 21.5 時間培養後に細胞を回収して染色体標本を作製した。

各濃度につき 2 連で実施し、各シャーレあたり計 100 個の分裂中期細胞を観察した。観察は無作為に実施した。

無処置対照、溶媒対照及び溶媒対照を設け、陽性対照として、S9 mix 非存在下には N-メチル N-ニトロ-N-ニトロゾグアニジン(MNNG)及び S9 Mix 存在下には N-ニトロソジメチルアミン(DMN)を用いた。

結 果： 次頁の表に示した。

観察された異常細胞と正常細胞との比は、対照群と比して陽性対照のみ有意な増加を示し、検体ではどの濃度においても有意差はみられなかった。また、細胞あたり総異常数も対照群と比して陽性対照のみが有意であった。

以上より、検体には本試験条件下においてチャイニーズハムスターの卵母細胞に対し、染色体異常誘発性を有さないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 1. 異常細胞及び細胞あたりの異常数

化合物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 Mix の有無	処理 時間	標本 作製 時間	異常細胞	正常細胞	統計検定 (カイ二乗)	細胞あたりの 総異常数	統計検定 (t 検定)
無処置		-	8	11	1	99	NS	0.01 \pm 0.10	NS
DMSO	1%	-	8	11	2	98	-	0.02 \pm 0.14	-
検体	7.5	-	8	11	4	96	NS	0.04 \pm 0.20	NS
	37.5	-	8	11	1	99	NS	0.01 \pm 0.10	NS
	75	-	8	11	3	97	NS	0.03 \pm 0.17	NS
無処置	-	+	5	21.5	2	98	NS	0.02 \pm 0.14	NS
DMSO	1%	+	5	21.5	2	98	-	0.02 \pm 0.14	-
検体	10	+	5	21.5	3	97	NS	0.04 \pm 0.24	NS
	50	+	5	21.5	3	97	NS	0.03 \pm 0.17	NS
	100	+	5	21.5	5	95	NS	0.05 \pm 0.22	NS
無処置	-	-	19	11	1	99	NS	0.01 \pm 0.10	NS
DMSO	1%	-	19	11	1	99	-	0.01 \pm 0.10	-
検体	7.5	-	19	11	0	100	NS	0.00 \pm 0.00	NS
	37.5	-	19	11	3	81	NS	0.04 \pm 0.19	NS
	75	-	19	11	3	97	NS	0.03 \pm 0.17	NS
MNNG	2	-	19	11	67	33	P	1.11 \pm 1.14	P
無処置	-	+	5	21.5	2	98	NS	0.02 \pm 0.14	NS
DMSO	1%	+	5	21.5	4	96	-	0.04 \pm 0.20	-
検体	10	+	5	21.5	1	99	NS	0.01 \pm 0.10	NS
	50	+	5	21.5	1	99	NS	0.01 \pm 0.10	NS
	100	+	5	21.5	2	98	NS	0.02 \pm 0.14	NS
DMN	1000	+	5	21.5	60	40	P	0.83 \pm 0.88	P

P : ≤ 0.05

NS : 有意差なし

DMSO : ジメチルスルホキシド (溶媒 : 陰性対照)

MNNG : N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロソグアニジン (陽性対照)

DMN : N-ニトロソメチルアミン (陽性対照)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 2.

化合物	用量 (μ g/mL)	処理時間	標本作製時間	観察細胞数	S9 Mix の有無	ギャップ	染色体異常			染色体異常					a) 総異常細胞数	
							欠失・切断	交 換			融合・分裂	欠失	環	非対象性相互交換		倒置・移動
								相互	内部	3放射状						
無処置		-	11	100	-	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
DMSO	1%	8	11	100	-	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
検体	7.5	8	11	100	-	2	1	0	0	0	2	1	0	0	0	4
	37.5	8	11	100	-	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	75	8	11	100	-	6	2	0	0	0	0	1	0	0	0	3
無処置		-	21.5	100	-	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
DMSO	1%	19	21.5	100	-	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
検体	7.5	19	21.5	100	-	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	37.5	19	21.5	100	-	2	2	0	0	0	0	1	0	0	0	3
	75	19	21.5	100	-	4	2	0	0	0	0	0	0	0	1	3
MNNG	2	19	21.5	100	-	3	27	39	10	12	12	7	1	3	0	111*
無処置		-	11	100	+	7	1	0	0	0	0	1	0	0	0	2
DMSO	1%	5	11	100	+	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
検体	7.5	5	11	100	+	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4
	37.5	5	11	100	+	6	2	0	0	0	0	1	0	0	0	3
	75	5	11	100	+	6	2	0	0	0	0	2	0	1	0	5
無処置		-	21.5	100	+	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2
DMSO	1%	5	21.5	100	+	4	2	0	0	0	0	0	0	2	0	4
検体	7.5	5	21.5	100	+	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	37.5	5	21.5	100	+	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	75	5	21.5	100	+	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
MNNG	2	5	21.5	100	+	7	29	9	7	16	9	9	2	1	1	83*

統計検定：カイニ乗 *： ≤ 0.05

a)：ギャップを含まない。

DMSO：ジメチルスルホキシド（溶媒：陰性対照）

MNNG：N-メチル-N-ニトロ-N-ニトロゲンアミン（陽性対照）

DMN：N-ニトロゲンメチルアミン（陽性対照）

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

13-2-5. チャイニーズハムスターの卵母細胞を用いた前進遺伝子突然変異誘発性試験

(資料 31)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1985 年・1994 年修正

検体の純度 :

試験方法 : 継代培養したチャイニーズ・ハムスター由来の卵巣細胞 (CHO) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 Mix) の存在下及び非存在下で 6-チオグアニン (6-GT) 耐性突然変異誘発性を検定した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

本試験には以下の濃度を

設定した。

S9 Mix 非存在下 : 1, 5, 7.5, 10, 20, 30, 40, 50 μ g/mL

S9 Mix 存在下 : 10, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175 μ g/mL

検体処理時間は 5 時間とし、処理後 8 日に 6-GT に暴露し、突然変異コロニー数を調べた。陽性対照としては、メタンサルホン酸エチル (EMS) 及びジメチルニトロソアミン (DMN) を用いた。

結 果 : 結果の表を次頁に記載した。

S9 mix 非存在下において 30 μ g/mL 以上及び S9 Mix 存在下において 125 μ g/mL 以上の濃度で強い細胞毒性がみられたため、評価できなかった。

残りの用量において有意な変異の増加はみられず、一方、陽性対照は良好な変異誘発性を示した。

以上の結果より、本試験条件下において検体は前進突然変異誘発性はないと判断された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 1.

化合物	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	S9 Mix の有無	相対的 初期生存 ^{a)}	総変異数	コロニー 形成率 (%)	変異頻度 (変異数/ 10^6 コロニ-)
無処置対照	-	-	104.6	0	85.0	< 1.18
			106.1	6	97.0	6.2
			89.3	0	104.7	0.96
		+	85.0	6	90.5	6.6
			77.8	0	97.4	< 1.02
			83.0	5	110.2	4.5
溶媒対照 (DMSO)	10 ($\mu\text{L/mL}$)	-	87.0	3	96.5	3.1
			84.5	12	96.3	12.5
			88.6	3	92.7	3.2
		+	94.6	3	97.7	3.1
			90.6	10	95.3	10.5
			96.7	1	88.5	1.1
陽性対照 (EMS)	200	-	44.8	190	64.5	294.6
			51.5	180	77.8	231.4
			44.8	232	98.7	235.1
陽性対照 (DMN)	100	+	21.4	203	83.5	243.1
			13.2	135	82.5	163.6
			21.3	122	60.8	200.7
検体	1	-	88.8	0	81.2	< 1.23
			111.1	2	92.7	2.2
			89.8	2	94.3	2.1
	5	-	70.0	0	91.0	< 1.09
			79.4	4	101.3	3.9
			79.2	4	90.7	4.4
	7.5	-	78.5	0	97.8	< 1.05
			63.7	0	112.7	< 0.88
			50.1	0	87.2	< 1.15
	10	-	23.8	0	104.7	< 0.96
			45.5	1	94.0	1.1
			44.3	0	103.3	< 0.97
	20	-	8.6	0	93.7	< 1.06
			14.5	0	81.0	< 1.23
			14.9	0	81.2	< 1.23
	10	+	86.9	0	91.8	< 1.09
			102.7	3	94.8	3.2
			80.1	2	87.8	2.3
	25	+	72.5	0	96.7	< 1.03
			63.7	3	80.3	3.7
			71.5	4	80.5	5.0
	50	+	53.1	3	96.0	3.1
			54.4	2	92.2	2.2
			48.2	7	82.8	8.5
75	+	23.7	7	82.7	8.5	
		32.2	1	98.0	1.0	
		29.5	1	117.8	0.8	
100	+	7.6	0	78.7	< 1.27	
		9.2	0	100.2	< 0.99	
		5.5	0	84.0	< 1.19	

^{a)} : 絶対コロニー形成率 $\bar{x} = 103.2$

EMS : メタンサルホン酸エチル

DMSO : ジメチルスルホキシド

DMN : メチルニトロソアミン

13-3. 小核試験

13-3-1. ペンディメタリン原体のマウス骨髓における小核試験 (資料 32)

試験実施機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体純度：

試験動物： ICR 系マウス雌雄、1 群雌雄各 5 匹

投与時 6-8 週齢、体重：雄 26-40g、雌：22-30g

方 法： 検体の 1250、625 及び 313mg/kg をコーンオイルに溶解し、20mL/kg の容量で単回強制経口投与した。陰性対照としてコーンオイルのみを同様に投与した。動物は投与 24、48 及び 72 時間後に屠殺した。陽性対照として、シクロホスファミド (CP) を滅菌蒸留水に溶解し、30mg/kg を腹腔内注射投与し、投与 24 時間後に屠殺した。

屠殺直後、両大腿骨からして骨髓細胞を採取してマウス 1 匹当たり 2~4 枚の塗抹標本を作成し、メタノール中で固定後、メイ・グリュンヴァルド・ギムザ染色して標本を作成した。

全ての動物について 1 動物当たり 1000 個の多染色性赤血球について小核の有無を検査した。各群の平均値および標準偏差を算出し、二項分布に基づく Kastenbaum-Bowman 表を用いて統計学的有意差を検定した。

又、骨髓への毒性の指標として赤血球総数に対する多染色性赤血球の比率を各動物について計測し、群平均値を算出した。

用量設定根拠：

試験の評価： 溶媒対照と比較して、投与群における小核を有する多染色性赤血球の有意な増加 ($p \leq 0.05$) の認められた場合、陽性反応を誘発すると考えられる。陽性反応と判定は、用量相関性が認められること、隣接した屠殺時期のいずれにおいても認められる必要がある。ある用量群において 1 屠殺時期のみの有意な増加が見られた場合は、疑わしいかまたは確認できないものとする。

試験の有効性の基準： 溶媒対照において小核を有する多染色性赤血球発現頻度の平均値が 5/1000 (0.5%) を超えないこと。陽性対照群において、小核を有する多染色性赤血球の発現頻度が溶媒対照群に対して有意差を伴って増加すること。

結 果： 1250mg/kg 投与群で、雄 4/5、雌 2/5 例が投与 2 日以内に死亡したことより、死亡

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

動物の代わりに別途予備投与した動物より骨髓細胞を採取した。625mg/kg 以下の用量群では死亡は認められなかった。被験物質投与後に認められた臨床症状は 313、625mg/kg 群では肛門周囲の黄色着染、1250mg/kg 群では運動失調、傾眠、粗毛、眼の黄色/褐色分泌物、振戦、不規則呼吸、低体温、肛門周囲の黄色着染であった。

以下の表に結果を示す。

試料採取時期(時)	性別	投与量 (mg/kg)	PCE /全赤血球数 ¹⁾	MNPCE 数 平均±SD (PCE 1000 個中)	総 MNPCE 数 /総 PEC 数 (%) ²⁾
24	雄	溶媒 (0)	0.64	1.0±0.00	5/5000 (0.10)
		313	0.59	0.6±0.55	3/5000 (0.06)
		625	0.63	0.6±0.89	3/5000 (0.06)
		1250	0.55	0.0±0.00	0/5000 (0.00)
		陽性対照 CP (30)	0.70	17.0±2.83	85/5000 (1.70) ↑
	雌	溶媒 (0)	0.71	0.8±1.10	4/5000 (0.08)
		313	0.68	0.8±1.10	4/5000 (0.08)
		625	0.70	0.4±0.55	2/5000 (0.04)
		1250	0.68	0.4±0.55	2/5000 (0.04)
		陽性対照 CP (30)	0.52	14.2±5.85	71/5000 (1.42) ↑
48	雄	溶媒 (0)	0.64	0.2±0.45	1/5000 (0.02)
		313	0.65	0.4±0.55	2/5000 (0.04)
		625	0.63	0.0±0.00	0/5000 (0.00)
		1250	0.56	0.6±0.55	3/5000 (0.06)
	雌	溶媒 (0)	0.68	0.2±0.45	1/5000 (0.02)
		313	0.63	0.0±0.00	0/5000 (0.00)
		625	0.67	0.2±0.45	1/5000 (0.02)
		1250	0.67	0.2±0.45	1/5000 (0.02)
72	雄	溶媒 (0)	0.54	0.0±0.00	0/5000 (0.00)
		313	0.48	0.0±0.00	0/5000 (0.00)
		625	0.58	0.0±0.00	0/5000 (0.00)
		1250	0.49	0.6±0.55	3/5000 (0.06)
	雌	溶媒 (0)	0.52	0.2±0.45	1/5000 (0.02)
		313	0.51	0.2±0.45	1/5000 (0.02)
		625	0.61	0.2±0.45	1/5000 (0.02)
		1250	0.40	0.4±0.55	2/5000 (0.04)

PCE: 多染性赤血球、MNPCE: 小核を有する多染性赤血球、

統計学的方法: Kastenbaum-Bowman 表 ↑: p≤0.05

¹⁾: 赤血球 400 個当たりの多染性赤血球の割合、²⁾: ()内%は申請者の計算

全ての投与群で小核を有する多染性赤血球は溶媒対照と比較して有意な増加が認められなかった。一方、陽性対照群では有意な増加が認められた。溶媒対照群の小核を有する多染性赤血球の割合は 0.5%未満であった。

結論: 本試験条件下において、雌雄のマウス小核を誘発しない。

13-4. 優性致死試験

13-4-1. ラットを用いた優性致死試験

(資料 33)

試験実施機関：

[非GLP]

報告書作成年：1973年

検体純度：

試験動物： 離乳期アルビノラット、1群雄各15匹
週齢不明、試験開始時平均体重 94g

試験方法： 検体を500及び2500ppm濃度に飼料中に混入し雄ラットに60日間混餌投与した。
60日後に未経産の雌ラットと1:1で交配させた。膈栓の確認で妊娠の有無を判定し、妊娠0日とした。妊娠13日目に帝王切開して観察した。

以後、同様の1:1交配を週1回8週間新しく未経産の雌ラットを用いて実施、
妊娠13日目に帝王切開して同様に観察した。混餌投与期間は週1回及び試験終了時に雄の体重を測定した。

結果： 次頁の表1に結果を示す。

各投与群の妊娠数、黄体数、着床数、生存胎児数及び吸収胚数ならびに着床率、
生存率、吸収率に検体投与の影響はみられなかった。着床前後及び着床後の優性
致死率についても、投与群の致死率が対照群の致死率をやや下回っており、対照
群と同等であった。

以上の結果より、検体にラットの優性致死誘発性はないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 1. 結果

薬物濃度 (ppm)		0	500	2500
動物数	雄	15	15	15
	雌	120	120	120
雄平均体重 (g)	0 週	94	94	94
	8 週	333	334	332
	17 週	394	400	398
妊娠雌総数 (総妊娠率%)		113 (94. 2)	113 (94. 2)	115 (95. 8)
雄 1 匹あたりの平均妊娠雌数		7. 5	7. 5	7. 7
総黄体数		1343	1346	1427
妊娠雌あたりの平均黄体数		11. 9	12. 1	12. 4
総着床数 (着床率%)		1279 (95. 2)	1309 (96. 0)	1374 (96. 3)
妊娠雌あたりの平均着床数		11. 3	11. 6	11. 9
総生存胎児数 (生存率%)		1241 (97. 0)	1278 (97. 6)	1349 (98. 2)
妊娠雌あたりの平均生存胎児数		11. 0	11. 3	11. 7
総吸収胚数 (吸収率%)		38 (2. 97)	31 (2. 37)	25 (1. 82)
妊娠雌あたりの平均吸収胚数		0. 34	0. 27	0. 22
着床前後に誘発された優性致死率 J %		=	-2. 73	-6. 4
着床後に誘発された優性致死率 J' %		=	-0. 62	-1. 24

統計検定なし。

$$\text{着床率} = \frac{\text{全着床数}}{\text{黄体数}} \times 100$$

$$\text{生存率} = \frac{\text{生存胎児数}}{\text{全着床数}} \times 100$$

$$\text{吸収率} = \frac{\text{吸収胎児数}}{\text{全着床数}} \times 100$$

着床前後に誘発された優性致死率 J %

$$J \% = 100 - \frac{\text{検体投与群の妊娠雌あたりの平均生存胎児数}}{\text{対照群の妊娠雌あたりの平均生存胎児数}} \times 100$$

着床後に誘発された優性致死率 J' %

$$J' \% = 100 - \frac{\text{検体投与群の着床卵生存率 (生存率)}}{\text{対照群の着床卵生存率 (生存率)}} \times 100$$

(Rohbrown, 1970)

下線の項目は申請者が計算した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

13-5. DNA 修復試験

13-5-1. ラットの初代培養肝細胞を用いた DNA 修復試験

(資料 34)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1985 年

検体の純度：

試験方法： ラット初代培養肝細胞を用いて不定期 DNA 合成誘発能をオートラジオグラフィー測定法により検索した。検体は DMSO に溶解した。

細胞付着期間経過後、培養液を捨てて未付着細胞を除き、各濃度の検体溶液及び ^3H -チミジン添加 血清無添加培地と交換した。18 から 20 時間処理後、培地を捨て、リン酸緩衝液で細胞を洗浄した。

1 濃度につき 3 連で試験した。スライド 1 枚あたり 50 個、1 濃度あたり計 150 個の細胞を観察し、核上銀粒子数及び細胞質粒子数を計数し、平均正味核上銀粒子数を算出した。

陰性対照群（溶媒対照）及び陽性対照群（ジメチルニトロソアミン及び 2-アセチルアミノフルオレン）についても同時に同様に試験した。

同時に形態学的目視にて細胞毒性の有無を観察した。細胞毒性が $3000 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の濃度のみられたため、 $1500 \mu\text{g}/\text{mL}$ を評価の最高濃度とし、以下 6 濃度を評価に選択した。

実験濃度及び UDS 評価濃度

実験濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	UDS 評価濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
0.003、0.005、0.15、0.03、0.05、0.15、0.3、0.5、1.5、3.0、5.0、15、30、50、150、300、500、1500、3000、5000	15、30、50、150、300、500、1500

結 果： 試験の結果を次頁の表に示す。

正味の平均核上銀粒子は検体の $15 \sim 1500 \mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度で陰性対照群と比して有意な増加を示さなかった。一方、2 つの陽性対照物質はいずれも正味の平均核上銀粒子の有意な増加を示した。

溶媒対照と陽性対照の 2-アセチルアミノフルオレンは背景蓄積データと同等の範囲内であった。

以上の結果より、検体には DNA 損傷誘発性はないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

表 1. 試験の結果

薬 物	濃 度		正味の核上銀粒子数 (3 連の平均値±S. D.)
	μg/well	μg/mL	
溶媒対照 (DMSO)	—		0.0±0.3
陽性対照 (DMN) (2AAF)	1 x 10 ⁻³ M+		25.8±9.9*
	1 x 10 ⁻⁷ M+		25.6±7.2*
検 体 (ペンディメリン)	30	15	0.0±0.0
	60	30	0.0±0.1
	100	50	0.0±0.0
	300	150	0.0±0.0
	60	300	0.0±0.3
	1000	500	0.4±1.2
	3000	1500	0.0±0.2
	6000	3000	NA
	10000	5000	NA
背景蓄積データ			
	試験数	平均	
DMSO	34	0.18	0.36 (95%信頼限界)
2AAF	50	28.4	12.4 (S. D.)

DMSO : ジメチルスルホキシド

DMN : ジメチルニトロソアミン

2AAF : 2-アセチルアミノフルオレン

+ : 培地の最終濃度

NA : 細胞毒性

* : 溶媒対照の 5 倍以上。陽性とみなす。

13-5-2. 細菌を用いた DNA 修復試験

(資料 23)

試験実施機関：

[非 GLP]

報告書作成年： 1976 年

検体の純度：

試験方法： 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) の組換修復機構保持株 (H-17) と欠損株 (M-45) を用い、DNA の損傷の誘発性を検定した。

被験物質を溶解させるため、DMSO を用いた。

結果： 結果の表を以下に示す。

代謝活性化の有無	薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
			M-45	H-17	
活性化あり	対照 (DMSO)	0	0	0	0
	ペンテイタリン	20	0	0	0
		100	0	0	0
		200	0	0	0
		500	0	0	0
		1000	0	0	0
		2000	0	0	0
	陰性対照 (カナマイシン)	10	8.5	6.5	2
陽性対照 (マイトマイシン C)	0.1	11	2	9	

検体投与群では代謝活性化を含め、最高用量の $2000 \mu\text{g}/\text{disk}$ においても両株に生育阻止を認めなかった。

一方、陽性対照のマイトマイシン C では両株の間に明らかな生育阻止の差が生じた。

以上の結果から、本件体は DNA 損傷の誘発性がないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

13-6. その他の試験

13-6-1. ラットを用いた DNA/DNA、DNA/蛋白クロスリンク試験

(資料 35)

試験機関 :

報告書作成年 : 1993 年

検体の純度 :

供試動物 :

試験方法 :

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

評価基準；

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

結 果：

以上の、本試験条件下において、DNA に single 系状体切断や DNA/DNA 及び DNA/蛋白のクロスリンクの誘発できなかったことより、検体はラットの生殖細胞において DNA に相互作用をもたらすものではないと判断した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

(14) 生体の機能に及ぼす影響

ペンディメタリンにおける一般薬理試験

(資料 36)

試験機関:

[非 GLP]

報告書作成年: 1990 年

検体の純度:

検体の用量及び適用方法については、予備試験等により決定した。また、動物は投与前 17~20 時間絶食させた。

予備試験 (死亡及び一般状態の観察)

1) マウス

検体をコーン油に溶解して、300、1000 および 3000mg/kg のとなるように 1 群 2~4 匹の Slc:ICR 雄性マウスに強制経口投与し、死亡及び一般状態を観察した。

300mg/kg 群では異常がみられなかったが、1000mg/kg 群では投与 120 分後に歩行異常が認められた。3000mg/kg 群では投与 30~120 分まで歩行異常および自発運動の増加が、180 分以降は歩行異常及び自発運動の低下がみられ、3 日後に全例死亡した。

以上の結果より 300、1000 及び 3000mg/kg を選択した。

2) ラット

検体をコーン油に溶解して各 1 例の Slc:Wister/KY 系ラットを用いて検討した。Urethane 及びペントバルビタール麻酔下で 1000mg/kg の経口及び腹腔内投与しても影響はみられなかった。Urethane 麻酔下 3000mg/kg を腹腔内投与した場合に腓腹筋の収縮抑制傾向がみられたので、3000mg/kg 腹腔内投与を選択した。

1) マウスの中樞神経系に対する作用

①運動協調性に及ぼす影響 (Rota-rod 法)

供試動物: Slc:ICR マウス (5 週齢、体重 22.3~28.1g)、1 群雄 11 匹 (1 分間に 14 回転する回転棒上に乗せ、1 分間落下しなかった動物)

方 法: 検体をコーン油に溶解させて、300、1000 及び 3000 mg/kg を、また陽性対照として、diazepam 10 mg/kg を経口投与し、Rota-rod 法により、投与 30、60、120、180 及び 360 分後に動物の回転棒からの 1 分間における落下の有無を調べた。

結 果: 次頁の表のとおり。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

マウスの動物協調性に及ぼす影響 (Rota-rod 法)

供試薬剤	投与量 (mg/kg)	動物数	投与後における落下例				
			30分	60分	120分	180分	360分
対 照	—	11	0	0	0	0	0
検 体	300	11	0	0	0	0	0
	1000	11	0	0	1	1	0
	3000	11(10) ¹⁾	0	7**	8**	10**	7**
Diazepam	10	11	11**	11**	10**	6**	3

1) 360分後に1例死亡。

Fisher 直接確立検定: **; p<0.01

検体 3000mg/kg 群において投与 60 分後から 360 分後にかけて回転棒からの落下が有意に増加した。

② 筋弛緩作用 (斜板法)

供試動物: Slc: ICR マウス (5 週齢、体重 23.3~27.5g) 1 群雄 12 匹 (30 度に傾斜した スリガラス板上に乗せ、10 秒間落下しなかった動物)

方 法: 検体をコーン油に溶解させて、300、1000 及び 3000 mg/kg を、また陽性対照として、diazepam 10 mg/kg を経口投与し、斜板法により、投与 30、60、120、180 及び 360 分後に動物のスリガラス板上からの落下の有無を調べた。

結 果: 下表のとおり。

マウスにおける筋弛緩作用

供試薬剤	投与量 (mg/kg)	動物数	投与後における落下例				
			30分	60分	120分	180分	360分
溶媒対照	—	12	0	0	0	0	0
検 体	300	12	0	0	0	0	0
	1000	12	0	0	0	0	0
	3000	12	0	0	1	0	0
Diazepam	10	12	12**	12**	12**	4**	2

Fisher 直接確立検定: **; p<0.01

いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかった。

③ ヘキソバルビタール麻酔に及ぼす影響

供試動物: Slc: ICR マウス (5 週齢、体重 24.6~29.8g) 1 群雄 12 匹

方 法: 検体をコーン油に溶解させて、300、1000 及び 3000 mg/kg を、また陽性対照として、chlorpromazine 10 mg/kg を経口投与し、その 120 分後

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

にヘキソバルビタール 75 mg/kgを腹腔内投与して、睡眠時間（正向反射が消失してから回復するまでの時間）を測定した。

結果：下表のとおり。

ヘキソバルビタール麻酔に及ぼす影響

供試薬剤	投与用量 (mg/kg)	動物数	睡眠時間 (平均値±S. D.)
対 照	—	12	20.3±9.1
検 体	300	12	29.2±13.8
	1000	12	62.3±27.8**
	3000	12	124.5±34.7**
chlorpromazine	10	12	125.0±40.5**

Student-T 検定又は Welch 検定：**；p<0.01

1000mg/kg 以上の投与群で有意なヘキソバルビタールによる睡眠の延長がみられた。

2) 骨格筋に対する作用

<坐骨神経—腓腹筋標本に及ぼす影響>

供試動物：Slc:Wister/KY ラット(8~9 週齢、体重 224~272g)1 群雄 3 匹

方 法： ラットを urethane 麻酔下で左側坐骨神経—腓腹筋標本を作成し、切断した坐骨神経の末梢側に電気刺激を行い、誘発される腓腹筋のれん縮を、FD-ピックアップを介してポリグラフに記録した。検体をコーン油に溶解させ 3000 mg/kg 用量となるように腹腔内投与して 180 分後まで観察した。

結 果： 下表のとおり。

ラットに腹腔内投与した場合の坐骨神経に及ぼす影響

供試薬剤	投与量 (mg/kg)	動物数	投与前に対する%変化(平均値±S. D.) ¹⁾			
			30 分	60 分	120 分	180 分
溶媒対照	—	3	96.2±0.5	94.9±2.2	92.4±10.2	85.6±16.3
検 体	3000	3	90.3±7.0**	82.8±8.7**	73.2±6.9**	71.9±0.9**

Student-T 検定又は Welch 検定：**；p<0.01

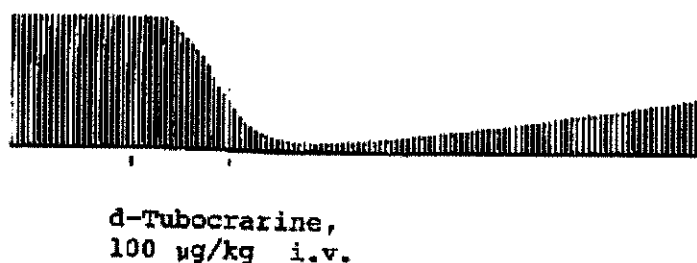
1) 投与前を 100 とした場合の割合。

検体 3000 mg/kg 投与により、坐骨神経刺激による腓腹筋の収縮に投与 30 分後より抑制が認められ、その程度は投与前値と比較して、30 分後では 90%、180 分後では 72%に低下した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

一方陽性対照物質とし d-tubocurarine を生理食塩水に溶解し、100mg/kg となるように静脈内投与した結果、坐骨神経刺激による腓腹筋に明らかな抑制がみられた (図 1)。

図 1. 陽性対照のポリグラフ



以上の各項目の結果より、ペンディメタリンは致死用量 (3000mg/kg) では運動神経系及び中枢神経系に対して抑制作用を有し、そのため運動協調性の喪失をもたらす。またヘキソバルピタールの代謝に対して何らかの影響を有する可能性をもつことが示された。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は BASF ジャパン株式会社にある。

ペンディメタリンの生体機能に及ぼす影響の統括表

	試験項目	供試動物	投与経路 (溶媒)	用量 (mg/kg)	動物数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用量 (mg/kg)	結果
中枢神経系	運動協調性 (Rota-rod)	マウス	経口	300 1000 3000	♂11	3000	1000	3000mg/kg で回転棒からの落下が有意に増加
	運動協調性 (Rota-rod)	マウス	経口	300 1000 3000	♂12	3000	1000	3000mg/kg で回転棒からの落下が有意に増加
	筋弛緩作用 (斜板法)	マウス	経口	300 1000 3000	♂12	-	3000	影響なし
	ヘキソバルビタール麻酔	マウス	経口	300 1000 3000	♂12	1000 3000	300	1000、3000mg/kg で睡眠時間延長
骨格筋	坐骨神経腓腹筋標本	ラット	腹腔内	3000	♂3	3000	-	3000mg/kg で筋収縮抑制