

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(6) 90 日間反復経口投与毒性

ペンチオピラド原体のラットを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 2-1-9-1-1)

試験機関: RCC Ltd.(スイス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

検体純度:

供試動物: Wistar(Hanlbm: WIST)系ラット、6 週齢、体重: 雄 121~178 g、雌 106~147 g
1 群雌雄各 10 匹 (対照群と最高用量投与群は 1 群 20 匹)

投与期間: 投与期間 13 週間(2000 年 8 月 17 日~2000 年 11 月 16 日)
回復期間 4 週間(2000 年 11 月 16 日~2000 年 12 月 14 日)
対照群及び最高用量投与群の 1 群雌雄各 10 匹について 13 週間投与後に 4 週間の回復期間を設けた。

投与方法: 検体を投与期間中の平均検体摂取量が 0、40、100、250 及び 625 mg/kg/日となるように飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週 1 回調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率;

一般状態及び生死を毎日観察した。

625 mg/kg/日投与群雄 1 例が試験 91 日に死後発見された。また、同群の雄 1 例が採血中に誤って死亡した。その他全ての動物は計画殺時まで生存した。

625 mg/kg/日投与群の雌雄で、試験 4~7 週時に投与に関連すると思われる軟便が

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

認められた。同群において投与終了後に自然死した1匹の雄が、死亡発見される前に非協調運動、努力性呼吸、被毛粗剛及び状態不良を示した。その他の投与群では検体投与に関連する変化は認められなかった。

詳細な状態観察；

投与期間中及び回復期間中に週1回、全動物について以下の項目を観察した。

外観(立毛、流涎、円背位、限局性脱毛等)、運動(運動失調、振戦/攣縮、衰弱、回転、痙攣等)、行動(過剰運動、傾眠、身づくろい、発声等)、呼吸(呼吸困難、呼吸過多、呼吸緩徐等)、反応(瞬目、耳介、光虹彩反応、後肢蹴り、痛覚、驚愕等)、その他、流涙、貧血、散瞳、縮瞳、眼球突出、筋緊張、瞳孔反射、軟便等

検体投与に関連する変化としては625 mg/kg/日群の雄に観察された軟便のみであった。

機能観察総合検査；

投与13週時に全動物を対象としてIrwin screen testの変法により機能観察総合検査を実施した。さらに握力(前肢及び後肢)及び自発運動量を測定した。

Irwin screen test 変法において、検体投与に関連すると思われる異常は認められなかった。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた握力のまとめを下表に示す。

性別	雄			
	40	100	250	625
投与量(mg/kg)				

握力検査において625 mg/kg/日投与群の雄で前肢握力の増進が観察されたが、雌では認められず、また、用量との明らかな相関性が認められなかったため、この所見は偶発的なものであると考えられた。

自発運動量のまとめを次の表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

性別	測定時間	投与量(mg/kg)			
		40	100	250	625

自発運動量では、625 mg/kg/日投与群雌雄の合計で明らかな低下が認められ、100及び250 mg/kg/日投与群の雄の45または60分時にも連続した低下が観察された。この変化は検体投与に伴うものであると考えられた。

摂餌量；全動物の摂餌量を週1回測定した。絶対摂餌量(g/動物/日)及び相対摂餌量(g/kg/日)を計算した。

全ての検体投与群における摂餌量は絶対及び相対摂餌量とも対照群と同様であり、検体投与による影響を受けなかった。

検体摂取量；

全投与期間にわたる平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量(mg/kg/日)		40	100	250	625
総平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	39.8	99.9	248.1	660.2
	雌	39.7	99.8	250.0	662.7

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

体重増加量：

性別		雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)		40	100	250	625	40	100	250	625

625 mg/kg/日投与群雄の投与 2 週から投与期間終了時までの体重及び体重増加量は明らかに減少した。この所見は検体投与に伴うものと考えられた。

眼科学的検査：

投与開始前には全動物について、投与 13 及び 17 週時に対照群及び高用量投与群の全生存動物について眼科学的検査を実施した。

625 mg/kg/日投与群の動物で観察された角膜混濁、水晶体混濁等の所見は、この系統及び週齢の動物に通常観察される正常範囲のもので、投与に関連する影響とは考えられなかった。

血液学的検査：

投与 13 週時(全群)及び 17 週時(対照群及び最高用量投与群、4 週間の回復期間後)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

に、全動物を対象として、軽麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目を測定した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、網赤血球数、網赤血球蛍光率(HFR=強、MFR=中、LFR=弱)、有核赤血球(正赤芽球)、ハイツ小体、メトヘモグロビン、総白血球数、白血球百分比、赤血球像、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群)、網赤血球蛍光率の低値への“左方移動”(625 mg/kg/日投与群)及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長(250 及び 625 mg/kg/日投与群)が観察された。4 週間の回復期間後においても赤血球数の増加は継続して認められた。

これらの所見は検体投与に伴うものであると考えられた。

その他、投与終了後もしくは 4 週間回復期間後にいくつかの群で単発的に認められた変動は、用量との相関性がないか、あるいは背景データ(試験成績頁 260-265 参照)の範囲内に入るものであり、検体投与による影響ではないと考えられた。

血液生化学的検査;

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

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

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

における背景データの下限值より低く、また対照群及び 250 mg/kg/日以下投与群の雌雄のアルブミン値は背景データの上限值より高く検体投与との関連性は認められなかった。従って、これらの値から導かれるアルブミン/グロブリン比も併せて検体投与に伴うものではないと考えられた。その他の変化は偶発的なものと考えられた。

回復期間終了後の血液生化学的検査項目における全ての変化は、この系統及び週齢の動物での背景データ(試験成績頁 266-271 参照)の正常範囲内かそれに近いものであり、回復が認められた。

尿検査; 投与 13 週時(全群)及び 17 週時(対照群及び最高用量投与群、4 週間の回復期間後)に、全動物を対象として、18 時間の絶食期間中に代謝ケージを用いて採尿し、以下の項目を検査した。

尿量、比重、浸透圧、色調、外観、pH、蛋白質、グルコース、ケトン、ビリルビン、潜血、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、尿沈査

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。17 週時の検査結果には雌雄ともに有意差は認められなかったため、投与 13 週時の検査結果のみを記載した。

項目	投与量(mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	40	100	250	625	0	40	100	250	625

いずれの投与群においても、検体投与に関連した尿検査所見は認められなかった。対照群と検体投与群との差に用量との関連性がなく、背景データ(試験成績頁 272-277 参照)の範囲内であり、偶発的なものであると考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

回復期間後(17 週時):

性別		雄	雌
投与量(mg/kg/日)		625	625

検体投与に最も関連していると考えられる所見は、投与終了後に 100、250 及び 625 mg/kg/日投与群の雌雄に認められた肝臓相対重量増加であった。625 mg/kg/日投与群の雌雄で脾臓相対重量減少が認められた。同群の雌では卵巣の相対及び絶対重量増加も観察された。

625 mg/kg/日投与群の雄では、腎臓、精巣及び精巣上体の相対重量増加が認められた。これらの変化は同群雄で認められた低体重に伴うものであると考えられた。

4 週間の回復期間後では、肝臓相対重量に回復がみられたが、雄ではなお統計学的に有意な増加であった。雄の精巣及び精巣上体の相対重量増加が観察された。雌の子宮の絶対重量及び相対重量の減少が認められた。これらの所見は検体投与に伴うものであると考えられた。

肉眼的病理検査;

投与 13 週または 17 週時の全生存動物について剖検を行った。

投与 13 週時の剖検で、250 mg/kg/日投与群雄 3 例及び 625 mg/kg/日投与群雄 5 例に肝小葉像明瞭が認められた。加えて、625 mg/kg/日投与群の雄 1 例に肝臓肥大が、また同群の別の雄 1 例に肝臓肥厚が認められた。これらの肝臓所見は検体投与に伴うものであると考えられた。その他の臓器には検体投与に関連した肉眼所見は観察されなかった。

病理組織学的検査;

肉眼的病理検査を実施した対照群及び最高用量投与群の全動物を対象として、以下の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

副腎(両側)、大動脈、骨(胸骨、関節を含む大腿骨)、骨髄(大腿骨及び胸骨)、
 脳(大脳、小脳、脳橋)、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体(両側)、食道、視神
 経及び眼(両側)、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓(両側)、喉頭、外涙腺、
 肝臓、肺(両側)、リンパ節(腸間膜及び下顎)、乳腺周辺部、鼻腔、卵巣(両側)、
 睪臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺、舌下腺及び耳下腺)、坐骨神
 経、精囊(両側)、骨格筋、皮膚及び皮下組織、脊髄(頸部、胸部中部、腰椎)、
 脾臓、胃、精巣(両側)、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、舌、気管、膀胱、子
 宮、膣、肉眼的病変部

また、その他の投与群の全動物を対象として、肝臓、腎臓及び肉眼的病変部について
 病理標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

発生頻度に統計学的有意差の認められた所見を次表に示す。

投与 13 週時(全供試動物)

臓器	性別	雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)	0	40	100	250	625	0	40	100	250	625

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

回復期間後(全供試動物)

臓器	性別	雄		雌	
	投与量(mg/kg/日)	0	625	0	625

13 週間の投与終了後、肝臓で検体投与による影響が認められた。100、250 及び 625 mg/kg/日投与群雌雄で、主に小葉周辺部に大胞性脂肪化、肝細胞変性を伴う肝細胞肥大及びクッパー細胞の軽度増殖が観察され、その後の回復期間後にも 625 mg/kg/日投与群で引き続き観察された。肝細胞肥大の発生頻度及び程度は、雌に比して雄に強く影響が認められた。さらに、これらの肝臓所見はアーミテージの傾向検定で統計学的有意な傾向を示した。

その他に観察された所見は、この系統及び週齢の動物によく認められるもので、毒性学的に有意な変化ではなかった。

以上の結果から、ラットに対する 90 日間混餌投与による反復経口毒性試験における影響として、625 mg/kg/日投与群の雄で 1 例死亡、軟便、体重増加抑制、雌で卵巣重量増加、雌雄で自発運動量低下、血液及び血液生化学的検査項目の変化、肝臓重量増加並びに脾臓重量減少、肝臓及び脾臓の病理組織学的所見が観察され、250 及び 100 mg/kg/日投与群の雄で自発運動量低下、雌雄で血液及び血液生化学的検査項目の変化、肝臓重量増加、肝臓の病理組織学的所見が観察された。

従って、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 40 mg/kg/日(雄で 39.8 mg/kg/日、雌で 39.7 mg/kg/日)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三井化学アグロ株式会社にある。

ペンチオピラド原体のマウスを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 2-1-9-1-3)

試験機関：財団法人残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2002 年

検体純度：

供試動物：ICR(CD-1)系マウス、5-6 週齢、体重：雄 28.1～38.3 g、雌 21.5～28.5 g
1 群雌雄各 10 匹

投与期間：13 週間(雄 2000 年 8 月 14 日～2000 年 11 月 13 日)
(雌 2000 年 8 月 22 日～2000 年 11 月 21 日)

投与方法：検体を投与期間中の平均検体摂取量が 0、30、100、300 及び 1000 mg/kg/日となるように飼料に混入し、13 週間にわたって随時摂食させた。検体を混入した飼料は毎週 1 回調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死をケージサイドから毎日観察し、さらに腫瘍の触診を含む観察を毎週 1 回実施した。

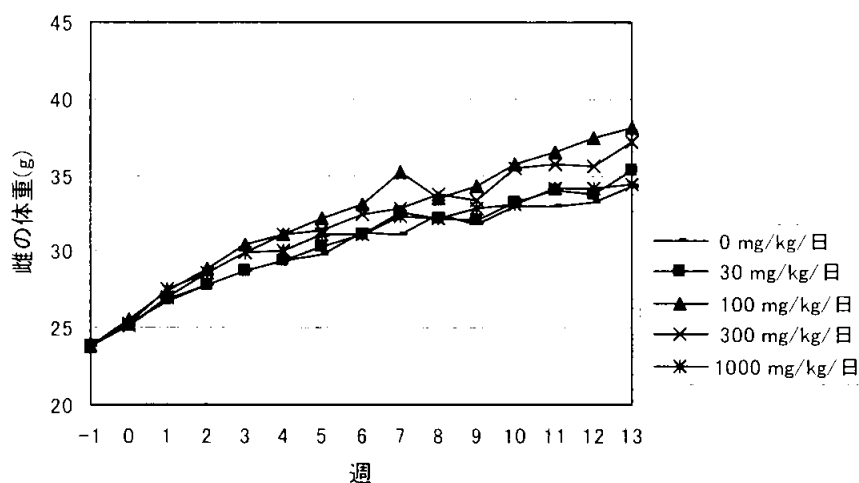
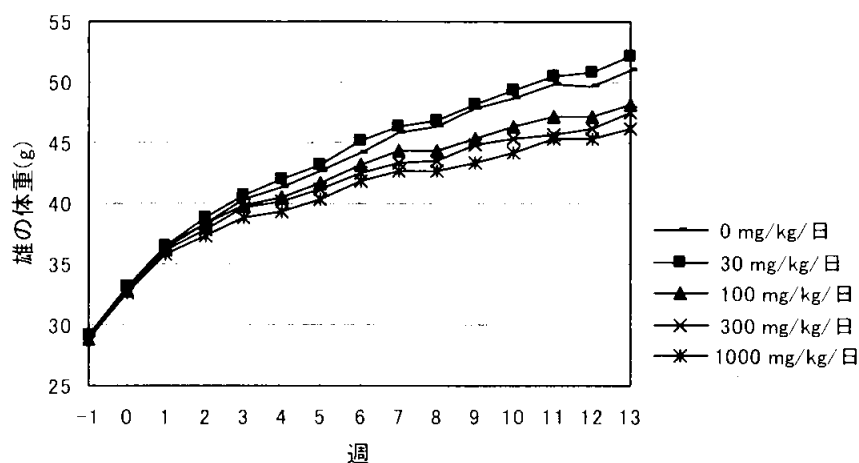
投与期間を通じて死亡動物は認められず、雌雄いずれの投与群においても、検体投与に関連する一般状態の異常は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

体重変化;

全動物について、投与開始 1 週間前(-1 週時すなわち群分け時)、投与開始時(0 週時)及び投与期間中毎週 1 回体重を測定した。各群の平均体重を測定週毎に算出した。また、剖検日の麻酔前に全動物の最終体重を測定した。

体重変化の概要を以下に図示する。



雄の 1000、300 及び 100 mg/kg/日投与群の平均体重が、対照群と比較すると、投与期間を通じ軽度に低かった。体重の変化は検体投与に関連する可能性が示唆されたが、統計学的有意差が認められなかったことから有害作用であるとは考えられなかった。雌では、100 mg/kg/日投与群の投与 7 週時の体重に有意に高い一時的な増加がみられたが、用量と関連する変化ではなかった。

摂餌量; 全ケージについて、投与期間中毎週 1 回、連続 3 日分のケージ別摂餌量を測定した。各測定値を日数と生存動物数で除し、ケージごとに 1 日 1 匹当りの摂餌量(ケージ別平均摂餌量)を算出した。このケージ別平均摂餌量から各週の群平均摂餌量を算出した。さらに、これら各週の群平均摂餌量を平均し、全投与期間を通じた

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群別総平均摂餌量を求めた。

試験期間を通じて、いずれの投与群においても対照群と比して摂餌量の差は認められなかった。

検体摂取量；

各週の群平均検体摂取量を次式に従って算出し、週ごとの群平均検体摂取量を平均して全投与期間中の総平均検体摂取量を求めた。

群平均検体摂取量=群平均摂餌量×設定濃度÷群平均体重

全投与期間中の総平均検体摂取量を次表に示す。

検体摂取量

投与量(mg/kg/日)		30	100	300	1000
総平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	29.5	100.0	299	997
	雌	30.7	101.6	306	1027

食餌効率；

投与期間中毎週、前週からの群平均体重増加量をその週の群平均摂餌量で除して群平均食餌効率を算出した。さらに、これらの群平均食餌効率を平均し、全投与期間を通じた総平均食餌効率を求めた。

全投与期間中の総平均食餌効率を次表に示す。

食餌効率

投与量(mg/kg/日)		0	30	100	300	1000
総平均食餌効率(%)	雄	4.0	4.2	3.3	3.3	3.0
	雌	2.4	2.6	3.3	3.0	2.3

雄の1000、300及び100 mg/kg/日投与群において、平均体重が対照群に比べ低値傾向を示したが、平均摂餌量には変化がみられなかった結果、投与期間を通じた総平均食餌効率の低下が観察された。雌ではいずれの投与群にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

(申請者注:体重変化の項で述べたように1000、300及び100 mg/kg/日投与群の低体重は検体による有害作用ではないと考えられたので、雄の食餌効率の低値も有害作用ではないと考えた。)

眼科学的検査；

馴化期間中に全動物について、また、投与13週時には対照群と最高用量群の全動物について、以下の部位を検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩

全ての動物において異常所見は観察されなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

血液学的検査；

13 週間投与終了後に、全生存動物について以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、総白血球数、白血球百分比

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

血液学的検査

性別	雄				雌			
	30	100	300	1000	30	100	300	1000
投与量(mg/kg/日)								

1000 mg/kg/日投与群の雄で赤血球数、雌で赤血球数とヘモグロビンの有意な減少が観察された。貧血所見は検体投与に起因する変化と考えられた。しかし、その減少程度はわずかであり(7~9%)、同群の造血組織には組織学的変化は観察されなかったことから、造血組織に対する検体の直接作用に起因するものではないと考えられた。

血液生化学的検査；

13 週間投与終了後に、全生存動物について以下の項目を検査した。検査には血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血漿を用いた。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

血液生化学的検査

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/日)	30	100	300	1000	30	100	300	1000

1000 及び 300 mg/kg/日投与群の雄で尿素窒素の有意な増加が観察された。しかし、増加の程度は 1000 mg/kg/日投与群よりも 300 mg/kg/日投与群で大きく、明らかな用量相関性がなかった。さらにこれらの投与群の腎臓に尿素窒素増加の原因とみなされる組織学的変化が認められなかったことから、尿素窒素の増加は偶発所見と考えられた。1000 mg/kg/日投与群の雄で、アルブミン減少とグロブリン増加の傾向がみられ、アルブミン/グロブリン比の有意な低下が観察された。この変化は 28 日間用量設定試験の 1000 及び 300 mg/kg/日投与群で観察された血漿中蛋白の変化と類似するため、検体投与に起因する変化と考えられた。

臓器重量；

13 週間投与終了後に、全生存動物を対象に以下の臓器重量（絶対重量）を測定し、最終体重に基づき各臓器の体重比（相対重量）も算出した。

脳、甲状腺（両側）、胸腺、心臓、肝臓（胆嚢付き）、腎臓（両側）、脾臓、副腎（両側）、精巣（両側）、精巣上体（両側）、卵巣（両側）、子宮

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

臓器重量

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/日)	30	100	300	1000	30	100	300	1000

1000 及び 300 mg/kg/日投与群の雌雄で肝臓相対重量の有意な増加が観察され、病理組織学的検査でのび慢性肝細胞肥大に対応すると考えられたが、300 mg/kg/日投与群の肝臓には組織学的変化は認められなかった。1000 mg/kg/日投与群の雄では甲状腺の絶対及び相対重量の有意な増加が観察され、同群雌雄で病理組織学的に認められた濾胞上皮細胞肥大に対応する変化と考えられた。100 mg/kg/日投与群の雌で腎臓相対重量に有意な減少が認められたが用量との関連性はなかった。

肉眼的病理検査；

13 週間投与終了後に全ての動物について剖検し、肉眼病変を記録した。

いずれの投与群においても、投与に関連する肉眼病変は観察されなかった。

病理組織学的検査；

対照群及び最高用量投与群の雌雄全例について以下に示す臓器・組織の病理組織学的検査を実施した。顕微鏡観察は通常の方法によって作製したパラフィン切片にヘマトキシリン・エオジン染色を施した組織標本を用いて行った。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺(両側)、上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨及び骨髓(胸骨、片側大腿骨及び頸部、胸部、腰部椎骨)、膝関節(片側)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、食道、胃(前胃及び腺胃)、肝臓、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、頭部(鼻腔、副鼻腔を含む)、咽頭、喉頭、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精囊(両側)、凝固腺(両側)、卵巣(両側)、子宮(角部及び頸部)、瞳、眼球(網膜及び視神経を含む、両側)、ハーダー腺(両側)、下腿三頭筋(片側)、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

さらに対照群及び最高用量投与群を除く他の群の雌雄全例について、肝臓、腎臓(両側)、肺、甲状腺(両側)及び肉眼的異常部位を病理組織学的に検査した。統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

病理組織学的検査

性別	雄				雌			
投与量(mg/kg/日)	30	100	300	1000	30	100	300	1000

1000 mg/kg/日投与群の雌雄それぞれ 10 例中 5 例で肝臓にび慢性肝細胞肥大が観察された。また、同群雄 10 例中 8 例、雌 10 例中 6 例の甲状腺に濾胞上皮細胞肥大が認められた。これらの発生頻度は対照群と比較し有意に高かった。

本検体のマウスに対する混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験における影響として、300 mg/kg/日以上投与群雌雄に肝臓重量増加、1000 mg/kg/日投与群雌雄に赤血球数減少、び慢性肝細胞肥大と甲状腺濾胞上皮細胞肥大の発生頻度増加が認められ、雄にアルブミン/グロブリン比減少と甲状腺重量増加、雌に血色素量減少が認められた。

以上の結果から、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 100 mg/kg/日(雄で 100.0 mg/kg/日、雌で 101.6 mg/kg/日)であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

ペンチオピラド原体のイヌを用いた混餌投与による 90 日間反復経口投与毒性試験

(資料 2-1-9-1-2)

試験機関：財団法人残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2001 年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、4～5 ヶ月齢、体重：雄 7.9～8.9 kg、雌 7.5～8.6 kg
1 群雌雄各 4 頭

投与期間：13 週間(雄 2000 年 9 月 19 日～2000 年 12 月 18 日)
(雌 2000 年 9 月 27 日～2000 年 12 月 26 日)

投与方法：検体を 0、300、3000 及び 30000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって
随時摂取させた。検体を混入した飼料は 4 週ごとに調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察し、触診を含む以下の詳細な状態観察を毎週 1 回実施した。詳細な状態観察では、7 ないし 8 週から 13 週時まではスコア付け(試験成績頁 38～39 参照)を行った。

ホームケージ：	活動性、異常な体位/姿勢、異常行動、振戦、痙攣
ケージから取り出す時：	社交性(無関心、友好的、攻撃性)
オープンフィールド：	活動性、異常な体位/姿勢、異常行動、振戦、痙攣、 異常歩行、呼吸状態、皮膚・被毛の状態、眼球状態、 眼瞼閉鎖、瞳孔の状態、流涎、流涙、分泌物、眼球結 膜、口腔粘膜、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対す

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

る反応、接触刺激に対する反応

触診:

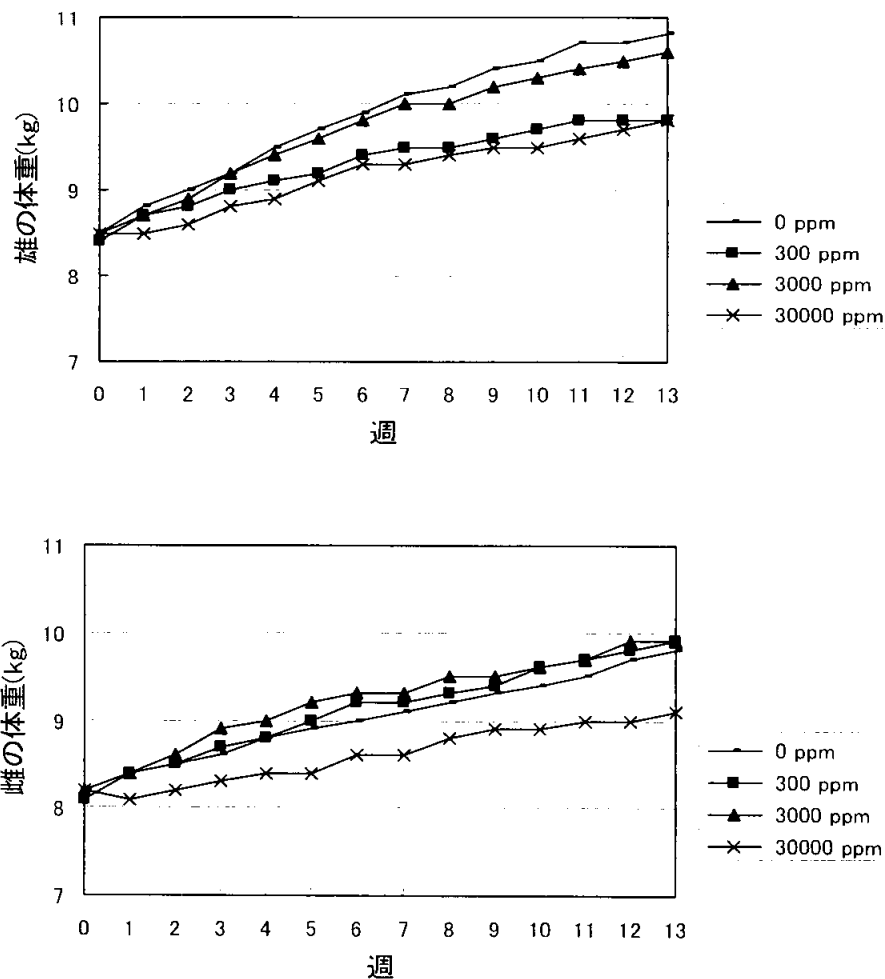
外皮の異常、筋肉緊張度

投与期間を通じて死亡動物は認められず、いずれの投与群においても検体投与に関連する一般状態の異常は観察されなかった。また、観察項目のスコア付けにおいても雌雄とも対照群と各検体投与群の間で差は認められなかった。

体重変化;

全動物について、投与開始時及び投与期間中毎週 1 回体重を測定した。また、剖検日の麻酔前に全動物の最終体重を測定した。

体重変化の概要を以下に図示する。



全投与期間を通じ、30000 ppm 投与群雌雄の平均体重が対照群より低値で推移した。同群雄における投与 12 週時の体重は統計学的に有意な低値を示した。投与 3 週時から投与終了時まで 300 ppm 投与群の雄においても体重の低下傾向が認められたが、この変化に用量相関性はなく偶発所見と考えられた。

摂餌量; 個体別摂餌量を毎日計測し、7 日分の平均からその週の個体別 1 日当り摂餌量を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

計算した。各週の群別平均摂餌量はこれらの個体別摂餌量を群ごとに平均して算出した。

30000 ppm 投与群の雄 1 頭と雌 2 頭が、投与期間前半に、給餌飼料の一部を食べ残すことがあった。その結果、雄では投与 1～3、5 及び 7 週時、雌では投与 3 及び 4 週時の平均摂餌量が軽度に低下した。その他の群では、全投与期間を通じ、全ての動物が与えられた飼料を残さず摂取した。

検体摂取量；

毎週の群別検体摂取量を次式に従って算出し、全週の群別平均検体摂取量を平均して全投与期間中の総平均検体摂取量を計算した。

各週の群別平均検体摂取量=

各週の群別平均摂餌量×設定濃度÷各週の群別平均体重

全投与期間中の総平均検体摂取量を次表に示す。

検体摂取量

投与量(ppm)		300	3000	30000
総平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	8.01	76.7	811
	雌	8.18	80.9	864

眼科学的検査；

投与開始前及び投与 13 週時に全動物の以下の部位について検査した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底
全ての動物において異常所見は観察されなかった。

尿検査；投与開始前、投与 7 週及び 13 週時に、全動物について以下の項目を検査した。

尿比重、pH、蛋白質、ブドウ糖、ケトン、潜血、ウロビリノーゲン、ビリルビン、
外観、尿量、沈渣

いずれの投与群の動物にも全検査時期において異常は認められなかった。

血液学的検査；

投与開始前、投与 7 週及び 13 週時に、全動物を一晩絶食させ、以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、総白血球数、白血球百分比、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

なお、貧血性の所見が認められなかったため網赤血球数の検査は除外した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

血液学的検査

		性別			雌		
投与量(ppm)		300	3000	30000	300	3000	30000
項目	検査週						

活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が、投与 7 週時に 30000 ppm 投与群雌雄と 3000 ppm 投与群雌で観察された。この変化は検体投与に起因する変化である可能性が考えられたが、一般的に活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮がもつ毒性学的意義は不明である。また、投与 7 及び 13 週時に 30000 ppm 投与群雌で平均赤血球ヘモグロビン濃度の低下が観察された。しかし、ヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数には変化が認められず、この低下に関しても明らかな毒性学的意義を見出すことはできなかった。3000 ppm 投与群雌で投与 7 及び 13 週時にヘマトクリット及びヘモグロビンの増加が、また、300 ppm 投与群雌で投与 7 週時に血小板数の減少が認められたが、これらの変化に用量相関性はなかった。

血液生化学的検査；

投与開始前、投与 7 及び 13 週時に、全動物について以下の項目を検査した。検査には血液学的検査と同時に採取した血液から得られた血漿を用いた。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

臓器重量；

投与終了後の剖検時に、全動物を対象に以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、剖検直前の体重に基づき各臓器の体重比(相対重量)も算出した。

脳、下垂体、心臓、肝臓、腎臓(両側)、胸腺、脾臓、副腎(両側)、甲状腺及び上皮小体(両側)、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、卵巣(両側)、子宮

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

臓器重量

性別		雄			雌		
項目	投与量(ppm)	300	3000	30000	300	3000	30000

30000 ppm 投与群雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加が観察された。また、同群雌において、甲状腺の絶対及び相対重量の増加も観察された。肝臓の重量増加は検体投与の影響と考えられた。甲状腺重量増加について、本試験では組織学的変化は認められなかったが、28 日間用量設定試験で雌に組織学的変化を伴わない甲状腺重量増加が認められたことから、検体投与に起因する可能性が示唆された。

肉眼的病理検査；

13 週間投与終了後に全ての動物について剖検し、肉眼病変を記録した。

いずれの投与群においても、検体投与に関連すると思われる肉眼病変は観察されなかった。

病理組織学的検査；

肉眼的病理検査を実施した雌雄全例について以下に示す臓器・組織の病理組織学的検査を実施した。顕微鏡観察は通常の方法によって作製したパラフィン切片にヘマトキシリン・エオジン染色を施した組織標本を用いて行った。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺及び上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓(中央

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

部と尾部)、骨及び骨髄(胸骨、片側大腿骨及び肋骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓(左及び右心室壁、弁膜を含む心室中隔)、大動脈、咽頭、唾液腺(顎下腺及び耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部及び幽門部)、肝臓(外側右葉及び左葉、肝門部)、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺(幹気管支を含む右葉肺門部、左及び右後葉)、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、卵巣(両側)、子宮(角部、体部及び頸部)、陰、眼球(両側;視神経を含む)、大腿筋(片側)、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部;雌のみ)、全肉眼的異常部位

30000 ppm 投与群雌雄で全例(4/4)に肝臓のび慢性肝細胞肥大が観察された。さらに雄 3/4 例及び雌全例で胆嚢炎が観察され、同群の雄全例で副腎の皮質細胞肥大が観察された。これらの所見は検体投与に関連して発生したと考えられた。

以上の結果から、本検体のイヌに対する混餌投与による90日間反復経口投与毒性試験における影響として、30000 ppm 投与群雌雄に投与期間前半の摂餌量減少と投与期間中の低体重、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ、総コレステロール及びトリグリセリドの上昇、アルブミン/グロブリン比低下を伴うアルブミン減少、肝臓の臓器重量増加、び慢性肝細胞肥大及び胆嚢炎の発生頻度増加が認められ、雄に副腎皮質細胞肥大の発生頻度増加、また雌に γ -グルタミルトランスペプチダーゼの上昇と甲状腺重量増加が認められた。一方 3000 ppm 以下の投与群では検体投与に起因すると考えられる毒性変化は観察されなかった。従って、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 3000 ppm(雄 76.7 mg/kg/日、雌 80.9 mg/kg/日)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三井化学アグロ株式会社にある。

(7) 21 日間反復経皮投与毒性

ペンチオピラド原体のラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験 (資料 2-1-10-1-1)

急性経皮毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ、著しく強い経皮毒性が認められないことから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(8) 90 日間反復吸入毒性

ペンチオピラド原体のラットを用いた 90 日間反復吸入毒性試験 (資料 2-1-11-1-1)

急性吸入毒性試験の結果から、強い吸入毒性が認められないことから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(9) 反復経口投与神経毒性

ペンチオピラド原体のラットを用いた 13 週間反復経口投与神経毒性試験 (資料 2-1-12-1-1)

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

[GLP 対応]

報告書作成年: 2008 年

検体純度:

供試動物: Crl:CD(SD)系ラット、投与開始時 6~7 週齢、体重:雄 193~258 g、雌 142~190 g、
1 群雌雄各 10 匹

投与期間: 13 週間(2007 年 5 月 14 日~2007 年 8 月 15 日)

投与方法: 投与期間中の平均検体摂取量が 0、10、40、160 及び 640 mg/kg/日となるように検体を
飼料に混入して 13 週間にわたって自由摂取させた。試験飼料は毎週 1 回調整した。
用量設定根拠;

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日観察した。詳細な状態の観察を毎週 1 回実施した。

対照群雌の 1 例に、旋回、歩行の異常、後肢運動制限ならびに体幹及び頭部の左傾斜が観察され、試験 12 日に切迫屠殺した。病理検査において、脊柱骨折、頭蓋腔の異常内容物、脊椎出血が認められたが、死因は偶発的なものと考えられた。この 1 例以外に死亡例は認められなかった。

いずれの投与群においても、一般状態に検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

体重変化; 投与 1 週間前、投与当日、投与期間中の毎週 1 回及び剖検前に、全動物の体重を個体別に測定し、投与期間中の体重増加量を算出した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

対照群と比較した体重増加量(%)を次表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量(mg/kg/日)	10	40	160	640	10	40	160	640

160mg/kg/日以上投与群雌及び640mg/kg/日群雄において、投与期間中の体重増加量の減少が認められた。有意差は640mg/kg/日群の雄にのみ観察された。他の投与群には検体投与の影響と考えられる体重変化は認められなかった。

摂餌量；投与1週間前、投与期間中は毎週1回、全動物の摂餌量を個体別に測定し、平均摂餌量(g/ラット/週)を算出した。

対照群と比較した投与期間中の平均摂餌量(%)を次表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量(mg/kg/日)	10	40	160	640	10	40	160	640

いずれの投与群においても、検体投与に関連した摂餌量の変化は認められなかった。640mg/kg/日群雌雄の摂餌量が対照群に比べてやや高い値を示したが、同様の傾向は投与開始前にも観察されており、検体投与に起因した変化ではないものと考えられた。

検体摂取量；投与期間中における平均検体摂取量を次表に示す。

投与量(mg/kg/日)		10	40	160	640
平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	11.0	43.8	177.0	711.8
	雌	10.7	42.5	170.4	686.2

詳細な状態観察；投与前、試験2、4、8及び13週時に、以下の項目からなる個体別の詳しい状態観察を行った。

ホームケージ内観察：

姿勢、振戦、筋攣縮、痙攣、眼瞼閉鎖、発声

ハンドリング時観察：

ケージからの取り出し易さ、流涎、流涙、眼球突出、立毛、被毛状態、発声、ハンドリング対する反応、その他の所見

オープンフィールド内観察：

覚醒、歩行、身づくろい、活動回数、立ち上がり回数、眼瞼閉鎖、姿勢、振戦、筋攣縮、痙攣、排便、排尿

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

いずれの検査項目にも検体投与の影響は認められなかった。ハンドリング時観察において、発声、ハンドリングに対する反応の変化、被毛の汚れなどが、オープンフィールド内では、振戦、円背位、歩行の異常などが散見されたが、いずれも頻度が低く、対照群にも認められていることなどから、検体投与の影響とは考えられなかった。640mg/kg/日群雄には、オープンフィールド内での活動及び立ち上がり回数の減少傾向がみられたが、背景データの範囲内であり、対照群の値が背景データと比べて高値であることから、検体投与による影響とは推察されなかった。

オープンフィールド内における雄の活動及び立ち上がり回数を次表に示す。

性別	雄					背景データ 平均値(最低値-最大値)
	投与量(mg/kg/日)	0	10	40	160	

機能検査：投与前、試験 2、4、8 及び 13 週時に、全動物について以下の項目からなる検査を行った。

接近反応、触覚反応、聴覚性驚愕反応、尾ばさみ法による痛覚反応、握力(前肢及び後肢)、立ち直り反射、体温、後肢開脚幅、体重、瞳孔反射、自発運動量
自発運動量は、ケージ内高低各 5 箇所備えた赤外線センサーを用いて、60 分間の運動回数を 6 分間隔で 10 回測定した。高位置のセンサーで立ち上がり回数を、低位置では歩行を含む床での移動回数をカウントした。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目(雄)を次表に示す。

性別	雄					背景データ 平均値(最低値-最大値)
	投与量(mg/kg/日)	0	10	40	160	

試験 4 週時の 640mg/kg/日群雄の体重が対照群に比べて有意に減少し、検体投与の影響と考えられた。他の観察項目に、検体投与に関連する変化は認められなかった。雄において、試験 8 及び 13 週時の 40mg/kg/日以上投与群の前肢握力、試験 13 週

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

時の全投与群の後肢握力に有意な低下が認められたが、有意差は対照群の値が背景データに比べて高かったことによるものであると考えられるため、これらの変動は被検物質投与とは関係のない変化と考えられた。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた検査時における自発運動量測定値を次表に示す。

性別		雄					雌				
投与量(mg/kg/日)		0	10	40	160	640	0	10	40	160	640

試験 13 週時の高位置雄における背景データを次表に示す。

検査時点	18分	24分	36分	合計

試験 13 週時の高位置において、160mg/kg/日以上投与群雄に 6 分間運動量及び合計運動量の有意な減少が認められたが、対照群の値が背景データよりも高い傾向にあること、合計運動量の測定値が背景データの範囲内であった。よって、自発運動量に検体投与に起因した影響は考えられなかったと考えられた。

肉眼的病理検査；投与終了後に全動物について剖検し、肉眼的病理検査を行った。

観察された所見は同系統のラットに通常みられるものであり、検体投与に関連した異常所見は認められなかった。

脳重量及び形態学的検査；全動物を対象に脳重量を測定し、脳の長さ(大脳半球吻側から小脳最尾側まで)及び幅(大脳半球の最大幅)を計測した。

雌雄いずれの投与群においても検体投与に起因した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施後の全動物について以下の臓器・組織を採取、保存し、ヘマトキシリン・エオジン染色もしくはトルイジンブルー染色を施した病理組織標本を作製し、対照群及び 640mg/kg/日群の各 6 例及び肉眼的病変部について病理組織学的検査を行った。

脳、後根線維(頸部及び腰部)、後根神経節(頸部及び腰部)、眼、視神経、坐骨神

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

経、骨格筋(腓腹筋)、脊髄、脛骨神経(膝及び腓腹筋枝)、前根線維(頸部及び腰部)、肉眼的病変部

検体投与に関連した病理組織学的所見の変化は認められなかった。

以上の結果より、ベンチオピラド原体のラットに対する13週間反復経口投与神経毒性試験における検体投与の影響として、640mg/kg/日群雄及び160mg/kg/日以上投与群雌に体重増加抑制が認められた。いずれの投与群においても神経毒性を示す機能的変化及び病理組織学的所見は認められなかった。したがって本試験における一般毒性に対する無毒性量は雄で160mg/kg/日(177.0mg/kg/日)、雌で40mg/kg/日(42.5mg/kg/日)、神経毒性に対する無毒性量は雌雄とも640mg/kg/日(雄:711.8mg/kg/日、雌:686.2mg/kg/日)であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(10) 28 日間反復投与遅発性神経毒性

ペンチオピラド原体のニワトリを用いた 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験

(資料 2-1-13-1-1)

遅発性神経毒性を有する既知化合物との化学的構造上の相関からみて、遅発性神経毒性を有するおそれはないことから試験を省略した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

ペンチオピラド原体のラットを用いた混餌投与による 52 週間慢性毒性試験 (資料 2-1-14-1-1)

試験機関: RCC Ltd.(スイス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度:

供試動物: Wistar(HanBrl:WIST)系ラット、6 週齢、体重: 雄 115.7~141.7g、雌 87.8~119.5g
1 群雌雄各 30 匹(各群雌雄各 10 匹を投与 26 週後に中間計画殺)

投与期間: 26 週間 (2004 年 2 月 9 日~2004 年 8 月 9 日)

52 週間 (2004 年 2 月 9 日~2005 年 2 月 9 日)

投与方法: 検体を 0、6.25、25、100 及び 400 mg/kg/日となるよう飼料に混入し、52 週間にわたり随時摂取させた。検体を混入した飼料は 13 週まで毎週調製し、その後 2 週ごとに調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率;

一般状態及び生死をケージサイドから毎日観察した。さらに、腫瘍・結節の触診を含む観察を週 1 回実施した。

試験終了時(投与 52 週)の死亡動物数を次表に示す。

死亡動物数(52 週最終計画殺群)

投与週	投与量(mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	6.25	25	100	400	0	6.25	25	100	400
0~52	0/20	0/20	1/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20	0/20

死亡動物数/全動物数

死亡率には検体投与による影響は認められなかった。

一般状態についても、検体投与に関連づけられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

腫瘍・結節；

投与期間中、投与群のごく少数例に腫瘍(雌雄各 2 例)及び結節(雄 1 例)が触知されたが、その発生数が非常に少ないことから投与による影響を示唆するものではないと考えられた。

体重変化；

投与期間中全動物の体重について、投与開始から 13 週までは毎週 1 回、それ以降は 2 週に 1 回の頻度で測定した。

対照群と比べ統計学的有意差の認められた測定週を次表に示す。

体重(52 週最終計画殺群)

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)	6.25	25	100	400	6.25	25	100	400

体重増加量について対照群と比べ統計学的有意差の認められた測定週を次表に示す。

体重増加量(26 週中間殺群)

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)	6.25	25	100	400	6.25	25	100	400

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

検体摂取量；

投与期間中の平均検体摂取量は次表の通りであった。

検体摂取量(26 週中間殺群)

投与量(mg/kg/日)		6.25	25	100	400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	5.96	24.1	98.6	390.9
	雌	6.06	24.6	99.9	393.1

検体摂取量(52 週最終計画殺群)

投与量(mg/kg/日)		6.25	25	100	400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.21	24.9	98.8	397.4
	雌	6.26	24.9	100.0	400.6

眼科学的検査；

投与 52 週時に対照群ならびに 400 mg/kg/日投与群について1群雌雄各 10 匹の眼科学的検査を実施した。

被験物質投与に関連すると思われる眼科学的所見は認められなかった。

血液学的検査；

中間殺群では投与 26 週時に、最終計画殺群では 50 週時に全生存動物を対象として、イソフルラン麻酔下で眼窩静脈叢から採血し、以下の項目の測定を行った。可能な限り、健康状態不良の動物及び瀕死と判断した動物からも血液サンプルを採取し測定を行った。検査はそれぞれ 27 週及び 51 週に実施した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積、赤血球容積分布幅、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、ヘモグロビン濃度分布幅、網赤血球数、網赤血球成熟度(HFR=強、MFR=中、LFR=小蛍光強度)、総白血球数、白血球百分比(好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球、非染色性大型細胞)、血小板数、メトヘモグロビン、ハイツ小体、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

た。その他にも有意な変動を示した項目が散見されたが、それらは背景データの範囲内の変動であり、検体投与との関連はないと考えられた。一方、400 mg/kg/日投与群の雌では平均赤血球容積及び平均赤血球ヘモグロビン量の有意な低下、PTの有意な延長を示し、また、同群で好酸球数及び単球数が対照群群に比較して有意に増加した。しかし、総白血球数及び白血球百分比への影響がなかったことから、それらの差は生物学的に重要な所見ではないと考えられた。

血液生化学的検査；

血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用い、以下の項目を検査した。

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

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

比は軽度に低下した。しかし、25 及び 100 mg/kg/日投与群の雌では 50 週時に対照群と同等の値を示したことから、これらの変動には生物学的意義はないと考えられる。

52 週最終計画殺群では、100 及び 400 mg/kg/日投与群雌雄にビリルビン濃度の有意な減少、400 mg/kg/日投与群雌雄及び 100 mg/kg/日投与群雌でコレステロール及びリン脂質の上昇、400 mg/kg/日投与群雌でアルブミン/グロブリン比の軽度な低下が 26 週時に引き続き認められた。400 mg/kg/日投与群雌雄でグルタミン酸脱水素酵素活性の低下がみられたが、雌では有意差がみられなかった。さらに 400 mg/kg/日投与群雌雄に γ -グルタミルトランスフェラーゼ活性の上昇がみられ、グルコースの減少、あるいは雄のみでアルカリホスファターゼの上昇が観察された。また、100 及び 400 mg/kg/日投与群雌のみに総蛋白及びグロブリン濃度の増加が認められた。これらの変動は検体投与に関連した所見と考えられ、蛋白及び脂質の代謝に伴う代謝の適応が示唆された。

尿検査; 中間殺群では投与 26 週時に、最終計画殺群では 50 週時に全生存動物を対象として、18 時間の絶食期間中に代謝ゲージを用い採尿し、27 及び 51 週時に以下の項目の測定を行った。

尿量、比重、浸透圧、色、外観、pH、亜硝酸塩、蛋白、グルコース、ケトン、ウロビリノーゲン、ビリルビン、赤血球、白血球

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

尿検査

性別	雄				雌				
	投与量(mg/kg/日)	6.25	25	100	400	6.25	25	100	400

pH、ケトン並びに白血球に統計学的な有意差が認められたが、用量相関性がなく、毒性的な意義はないと考えられた。従って、尿の物理化学的特性、化学成分及び細胞成分について、いずれの投与群においても被験物質投与に起因すると思われる変化は認められなかった。

臓器重量;

中間殺群では投与 26 週後に、最終計画殺群では 52 週後に全生存動物について以下の臓器重量を測定し、相対重量(対体重比及び対脳重量比)も算出した。

副腎、肝臓、甲状腺(上皮小体を含む)、脳、卵巣、胸腺、精巣上体、前立腺、子宮(膈を含む)、心臓、脾臓、腎臓、精巣

統計学的有意差の認められた項目及び投与の影響と思われる項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

100 及び 400 mg/kg/日投与群雄では腎臓及び副腎の対体重比が統計学的に有意に増加したが、これらには病理組織学的所見との相関性がなく、最終体重の差による二次的な所見と考えられるため、検体投与と直接的な関連性は認められなかった。

52 週最終計画殺群では、400 mg/kg/日投与群雌雄で肝臓重量及び相対重量比が有意に増加し、100 mg/kg/日投与群の雄における肝臓の対体重比及び雌における絶対重量及び相対重量比が増加した。これらの変動は 26 週に一致する所見であった。また、400 mg/kg/日投与群の雌で副腎の対体重比がわずかであるが統計学的に有意に増加した。その他にも幾つかの臓器重量及び相対重量比に統計学的に有意な変化がみられたが検体投与に関連した変化ではなかった。(申請者注:26 週中間殺群と同様に病理組織学的所見との相関性がなく、最終体重の差による二次的な所見と推察されるため、検体投与の影響ではないと考えられた。)

肉眼的病理検査;

26 週中間殺群及び 52 週最終計画殺群の全動物について剖検を行い、肉眼的異常を記録した。

26 週中間殺群及び 52 週最終計画殺群ともに記録された肉眼的所見は全て発生頻度が各投与群と対照群で同程度であったことから、検体投与に関連付けられる変化ではないと考えられた。

病理組織学的検査;

肉眼的病理検査を実施した全動物を対象として、以下の臓器・組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製した。

副腎、動脈(耳介)、脳(延髄及び橋、大脳皮質及び小脳皮質)、下垂体、唾液腺(顎下腺、舌下腺、耳下腺)、甲状腺(上皮小体を含む)、骨(大腿骨)、胸腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄(頸部、胸部中央、腰部)、食道、眼(視神経を含む)、肺、心臓、脾臓、腎臓、気管、肝臓、膵臓、胃、十二指腸、直腸、回腸、盲腸、空腸、結腸、前立腺、膀胱、リンパ節-腸間膜、精巣、精巣上体、精囊、子宮、膣、乳腺領域、ジンバル腺、卵巣、すべての肉眼的病変部位

52 週最終計画殺群の対照群及び高用量投与群の全動物、ならびに全ての途中死亡動物から採材した臓器・組織について病理組織学的検査を実施した。また、最高用量投与群で投与に関連した所見が認められたため、低用量投与群及び中間用量投与群、さらに、26 週中間殺群の全動物の副腎、腎臓、肝臓、甲状腺及び卵巣について病理組織学的検査を行った。

本試験で認められた病理組織学的所見を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

病理組織学的所見(26 週中間殺群)

性別		雄					雌				
投与量(mg/kg/日)		0	6.25	25	100	400	0	6.25	25	100	400

病理組織学的所見(52 週最終計画殺群)

性別		雄					雌				
投与量(mg/kg/日)		0	6.25	25	100	400	0	6.25	25	100	400

26 週中間殺群では、400 mg/kg/日投与群雌で副腎のび慢性球状帯肥大及び皮質(束状帯)脂肪空胞化の増加、雄で肝臓の門脈周囲性脂肪空胞化及び門脈周囲性細胞腫大の増加が観察され、また、雌雄で甲状腺にび慢性濾胞上皮肥大が認められた。100 mg/kg/日投与群雌で副腎のび慢性球状帯肥大及び雄で甲状腺のび慢性濾胞上皮肥大が観察された。

6.25 及び 25 mg/kg/日投与群の雌雄では 26 週間投与後に投与に関連した所見は認められなかった。

52 週最終計画殺群では、400 mg/kg/日の投与量雌雄で副腎皮質に脂肪空胞化及び、び慢性球状帯肥大が観察され、雄の肝臓に門脈周囲性脂肪空胞化、門脈周囲性細胞肥大及び門脈周囲性単細胞壊死の増加がみられた。また、雌で小葉中心性肝細胞肥大、卵巣間質細胞肥大及び、甲状腺にび慢性濾胞上皮肥大が観察された。100 mg/kg/日投与群雌で副腎皮質(束状帯)脂肪空胞化、雄でび慢性球状帯肥大及び雌で甲状腺にび慢性濾胞上皮肥大が認められた。

6.25 及び 25 mg/kg/日投与群の雌雄には統計学的に有意な所見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三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果から、本検体のラットに対する混餌投与による 52 週間反復経口投与毒性試験における影響として、100 mg/kg/日以上 of 投与群で肝臓、副腎及び甲状腺に臓器重量の変化または病理組織学的変化が認められた。従って、本試験条件下における無毒性量は雌雄ともに 25 mg/kg/日 (雌雄ともに 24.9 mg/kg/日)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三井化学アグロ株式会社にある。

ベンチオピラド原体のイヌを用いた混餌投与による 52 週間慢性毒性試験

(資料 2-1-14-1-2)

試験機関：財団法人残留農薬研究所

[GLP 対応]

報告書作成年：2006 年

検体純度：

供試動物：ビーグル犬、4～5 ヶ月齢、体重：雄 7.5～8.4 kg、雌 6.7～8.2 kg、
1 群雌雄各 4 匹

投与期間：52 週間(雄 2003 年 4 月 15 日～2004 年 4 月 13 日)

(雌 2003 年 4 月 23 日～2004 年 4 月 21 日)

投与方法：検体を 0、310、2150 及び 15000 ppm の濃度で飼料に混入し、12 ヶ月間(52 週間)
にわたって随時摂取させた。検体を混入した飼料は 4 週ごとに調製した。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；

一般状態及び生死を毎日観察した。

投与期間を通じて死亡動物は認められなかった。15000 ppm 投与群の雄 2 例と雌 1 例で投与第 1 日の終了時に流涎を伴う一時的な間代性痙攣が認められた。そのうち、雄の 1 例では投与期間の後半(投与 37 週以降)にも同様の症状が観察されたが、その頻度(合計 9 回)は低く、発作時間も短かった。他の雄 1 例と雌 1 例では投与 2 日以降に再発がないこと、病理組織学的検査で末梢神経系や中枢神経系に

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

病変がないこと及び 30000 ppm を投与した 90 日間反復経口投与毒性試験(資料 2-1-9-1-2)では類似の症状が認められなかったことから、この症状は検体投与によるものではないと考えられた。

投与 3 週以降、15000 ppm 投与群の雄 1 例でホームケージ内での持続性の旋回運動が頻繁に観察された。しかし、他の大部分の動物においても正常範囲の旋回運動は認められ、また、上記の雄 1 例の詳細な状態観察時にはホームケージ及びオープンフィールドのいずれでも旋回行動は観察されなかった。従って、この動物に観察された旋回運動は、頻度や持続時間が通常よりも多かったが、病的状態を示す行動ではないと考えられた。

その他、対照群を含む全ての用量群で種々の臨床症状が観察されたが、症状の頻度、程度及び発生率には対照群と検体投与群の間で明瞭な差は認められなかった。

詳細な状態観察；

投与開始前及び投与期間中は週 1 回、全動物を対象として以下の項目を観察し、スコアリングして記録した。

ホームケージ：	活動性、異常な体位/姿勢、異常行動、振戦、痙攣
ケージから取り出す時：	社交性(無関心、友好的、攻撃性)
オープンフィールド：	活動性、異常な体位/姿勢、異常行動、振戦、痙攣、異常歩行、呼吸状態、皮膚・被毛の状態、眼球状態、眼瞼閉鎖、瞳孔の状態、流涎、流涙、分泌物、眼球結膜、口腔粘膜、異常発声、排便、排尿、鋭い音に対する反応、接触刺激に対する反応
触診：	外皮の異常、筋肉緊張度

雌雄において、観察した項目のスコアに对照群と検体投与群の間で差は認められなかった。特に、間代性痙攣を示した 15000 ppm 投与群の 3 例を含めて、全ての検体投与群動物で、毎週実施した詳細な状態観察の際に痙攣や異常行動は認められなかった。

体重変化；

投与開始 1 週間前(-1 週)、投与開始日(0 週)及び投与 1~13 週時に毎週 1 回、16~52 週時には 4 週間隔で体重を測定した。さらに、安楽死前に各動物の最終体重を測定した。

群平均体重変化を以下の図に、対照群と比較して統計学的有意差の認められた投与週を次表に示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

15000 ppm 投与群雌雄の体重は投与期間を通して低く、雄では7～28週に統計学的有意差が認められた。2150 及び 310 ppm 投与群雌雄の体重推移は投与期間を通して対照群と同様であった。

摂餌量；全動物の摂餌量を週 1 回測定した。

15000 ppm 投与群の雌雄各 3 例が投与初期に試験飼料を食べ残した。群平均摂餌量における統計学的有意差は雌の投与 1 週時の値にみられた。しかし、投与期間を通した総平均摂餌量は対照群に比べ、雄で 0.4%、雌で 0.8% のみの減少であったため、15000 ppm 投与群の低体重は摂餌量減少によるものではなく、検体投与の直接的影響であると考えられた。

2150、310 投与群及び対照群では、雌雄の全動物が与えられた飼料をすべて摂取した。

検体摂取量；

各週の群平均検体摂取量を次式に従って算出し、週ごとの群平均検体摂取量を平均して全投与期間中の総平均検体摂取量を求めた。

群平均検体摂取量 = 群平均摂餌量 × 設定濃度 ÷ 群平均体重
全投与期間中の総平均検体摂取量を下表に示す。

総平均検体摂取量

投与量(ppm)		310	2150	15000
総平均検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	7.91	54.4	461
	雌	8.10	56.6	445

眼科学的検査；

投与開始前及び投与 52 週時に、全動物を対象として検眼鏡による検査を含めた眼科学的検査を以下の項目について実施した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、虹彩、水晶体、硝子体、眼底
いずれの投与群においても、投与 52 週時の検査で所見の認められた動物はいなかった。

尿検査；投与開始前、投与 13、26 及び 52 週時に、全動物について以下の項目についての尿検査を実施した。

比重、ウロビリノーゲン、蛋白質、pH、潜血、ケトン体、ビリルビン、ブドウ糖、
外観、尿量、尿沈渣

投与 13、26 及び 52 週時の検査で、いずれの投与群の動物にも異常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三井化学アグロ株式会社にある。

血液学的検査；

投与開始前、投与 13、26 及び 52 週時に、一晚絶食させた全動物について以下の項目を検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球ヘモグロビン濃度、血小板数、白血球数、白血球百分比(リンパ球、好中球、単球、好酸球、好塩基球、大型非染色球)、網赤血球数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

また、血液塗抹標本及び肋骨骨髓塗抹標本も作製したが、血液細胞の形態及び造血器系に対する検体の影響がなかったことから顕微鏡検査は実施しなかった。

対照群と比較して検体投与群において統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

血液学的検査

性別		雄			雌		
投与量(ppm)		310	2150	15000	310	2150	15000
項目	検査週						

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

15000 ppm 投与群の雄では、平均赤血球ヘモグロビン濃度の低下を伴う赤血球数の減少及びヘモグロビンの減少/減少傾向に加え血小板数の増加が認められた。これらの変化は全検査時期を通して一貫して認められたため、検体投与の影響と考えられた。また、同群の雌雄で全検査時期を通じ活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮がみられたが、一般的にこの変化の毒性学的意義は不明である。15000 ppm 投与群の雄では投与 13 週に好塩基球数の増加が認められたが、投与 26 週には逆に減少していたことから偶発性変動と考えられた。

血液生化学的検査；

投与開始前、投与 13、26 及び 52 週時に、全動物について以下の項目を検査した。検査には血液学的検査用血液と同時に採取した血液から得られた血漿を用いた。

アルカリホスファターゼ、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチニン、尿素窒素、総蛋白、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比、血糖、総コレステロール、トリグリセリド、総ビリルビン、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

対照群と比較して検体投与群において統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

の変化のうち、15000 ppm 投与群雌雄におけるアルカリホスファターゼの増加は特に著しく、その値は投与期間の延長に伴って増大した。肝臓に病理学的変化が認められていることから、血液生化学的検査項目の変動は検体投与による肝機能障害に関連する変化と考えられた。

臓器重量；

投与終了後の剖検時に、全動物を対象に以下の臓器重量(絶対重量)を測定し、剖検直前の体重に基づき各臓器の体重比(相対重量)を算出した。

脳、下垂体、甲状腺及び上皮小体(両側)、心臓、胸腺、肝臓(胆嚢を含む)、腎臓(両側)、脾臓、副腎(両側)、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、卵巣(両側)、子宮

対照群と比較して検体投与群において統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

臓器重量

性別	雄			雌			
	投与量(ppm)	310	2150	15000	310	2150	15000

15000 ppm 投与群の雌雄では、肝臓及び副腎の絶対及び相対重量に増加/増加傾向がみられた。血液生化学的検査ないし病理組織学的検査で関連する変化が認められ、これらは検体投与によると考えられた。また、15000 ppm 投与群の雄で、心臓及び精巣上体の絶対重量に有意な減少がみられたが、他の検査項目に関連する変動が認められないことから、偶発的变化と考えられた。

肉眼的病理検査；

52 週間投与終了後に全ての動物について剖検し、全肉眼病変を記録した。

15000 ppm 投与群の雄で 4 例中 2 例に腹水が観察された。その発生頻度は対照

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

群(0/4 例)と比較して統計学的に有意に高くはなかったが、これは通常では認められない所見であるため、検体投与によるものとみなされた。

病理組織学的検査；

肉眼的病理検査を実施した全動物について以下に示す臓器・組織の病理組織学的検査を実施した。顕微鏡観察は通常の方法によって作製したパラフィン切片にヘマトキシリン・エオジン染色を施した組織標本を用いて行った。

脳(大脳、小脳、橋及び延髄)、脊髄(頸部、胸部及び腰部)、末梢神経(坐骨神経、片側)、下垂体、胸腺、甲状腺及び上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓(中央部と尾部)、骨及び骨髄(胸骨、片側大腿骨及び肋骨)、リンパ節(頸部及び腸間膜)、心臓(左及び右心室壁、弁膜を含む心室中隔)、大動脈、咽頭、唾液腺(顎下腺及び耳下腺)、食道、胃(噴門部、胃底部及び幽門部)、肝臓(外側右葉及び左葉、肝門部)、胆嚢、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、鼻腔、喉頭、気管、肺(幹気管支を含む右葉肺門部、左及び右後葉)、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、卵巣(両側)、子宮(角部、体部及び頸部)、臍、眼球(両側、視神経を含む)、大腿筋(片側)、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部)、全肉眼的病変部

対照群と比較して検体投与群において統計学的有意差の認められた所見を下表に示す。

病理組織学的検査

性別	雄				雌			
投与量(ppm)	0	310	2150	15000	0	310	2150	15000

15000 ppm 投与群の雌雄では、肝臓のび慢性肝細胞肥大及び副腎の皮質細胞肥大が全例に観察された。さらに、胆嚢の粘膜上皮過形成が、雄で 3/4 例及び雌で 4/4 例にみられ、そのうちの雌雄各 1 例には胆嚢炎も伴っていた。13 週間亜急性毒性試験(資料 2-1-9-1-2)の 30000 ppm 投与群では胆嚢炎のみが観察されており、胆嚢における粘膜上皮過形成は検体投与によって生じた胆嚢炎に引き続いて起こった変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

以上の結果から、本検体のイヌに対する混餌投与による 52 週間反復経口投与毒性試験における影響として、15000 ppm 投与群では雌雄に体重増加抑制、血液学的及び血液生化学的検査項目の変動、肝臓及び副腎重量の増加、剖検所見として腹水の発生、肝臓、副腎及び胆嚢の病理組織学的変化が生じ、また 2150 ppm 投与群では、雌に血液生化学的検査項目の変動が生じた。従って、本試験条件下における無毒性量は雄では 2150 ppm(54.4 mg/kg/日)、雌では 310 ppm(8.10 mg/kg/日)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三井化学アグロ株式会社にある。

ペンチオピラド原体のラットを用いた 104 週間発がん性試験

(資料 2-1-15-1-1)

試験機関: RCC Ltd.(スイス)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2006 年

検体純度:

供試動物: Wistar(HanBrl: WIST)系ラット、6 週齢、体重: 雄 100~144 g、雌 76~120 g、
1 群雌雄各 50 匹

投与期間: 104 週間(2003 年 2 月 3 日~2005 年 1 月 31 日)

投与方法: 検体を投与期間中の平均検体摂取量が 0、9、27、83 及び 250 mg/kg/日となるように飼料に混入し、104 週間にわたり随時摂食させた。検体を混入した飼料は 13 週まで毎週調製し、その後 2 週毎に調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率;

一般状態及び生死をケージサイドから毎日観察した。さらに、腫瘍の触診を含む観察を週 1 回実施した。

試験終了時(投与 104 週)の死亡動物数を次表に示す。

死亡動物数

投与週	投与量(mg/kg/日)									
	雄					雌				
	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250
0~104	13/50	9/50	13/50	16/50	16/50	12/50	15/50	11/50	7/50	13/50

死亡動物数/全動物数

死亡率には検体投与による影響は認められなかった。

一般状態についても、検体投与に関連づけられる変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

体重増加量(つづき)

性別	雄				雌			
投与量 (mg/kg/日)	9	27	83	250	9	27	83	250

250 mg/kg/日投与群の雄では、投与期間を通じて体重並びに体重増加量ともに対照群との間に明らかな差はみられなかった。雌では、投与 88 週以降有意に低く推移し、最終体重が対照群に比べ有意な低値を示したことから、検体投与の影響であると考えられた。

83 mg/kg/日投与群の雄では、投与期間中しばしば対照群に比べ、体重並びに体重増加量ともに有意に高値を示したが、250 mg/kg/日投与群には異常は認められなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。同群の雌では、投与期間中、体重並びに体重増加量ともに対照群に比べ有意に低値を示したことから検体投与の影響であると考えられた。

27 mg/kg/日以下の用量投与群では、雄において体重増加量が投与期間中散在性に有意に高値を示したが、250 mg/kg/日投与群では異常は認められなかったことから検体投与の影響ではないと考えられた。雌ではこれらの投与群には異常は観察されなかった。

摂餌量；

全動物の摂餌量を投与開始から 13 週までは週 1 回測定し、その後は 2 週間毎に測定した。

摂餌量において対照群と比べ統計学的有意差の認められた週を次表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

び 0.5875±0.0828)を示したが、いずれも背景データの範囲内(1.78~2.11 及び 0.556~0.597)の変化であることから、検体投与との関連性はないと考えられた。

83 mg/kg/日以下の投与群においても、雌雄ともに有意な変化が散見されたが、いずれも用量相関性がなく、偶発的な所見と考えられた。

臓器重量;

投与 104 週後の全生存動物について以下の臓器重量を測定し、相対重量(対体重比及び対脳重比)を算出した。

副腎(両側)、肝臓、精巣(両側)、脳、卵巣(両側)、甲状腺(上皮小体含)、精巣上体(両側)、下垂体、頸部を含む子宮、心臓、前立腺、腎臓(両側)、脾臓

統計学的有意差の認められた項目及び投与の影響と思われる項目を次表に示す。

臓器重量

項目	性別及び投与量(mg/kg/日)							
	雄				雌			
	9	27	83	250	9	27	83	250

250 mg/kg/日投与群雌雄において、肝臓の絶対及び相対重量に検体投与による影響が認められた。即ち、雄の対体重比及び雌の絶対重量、対体重比及び対脳重比に对照群と比して有意な高値が認められた。同群雄において甲状腺の絶対重量及び対脳重比が有意に増加したが、この変化は 250 mg/kg/日投与群の 2 例に認められた濾胞細胞腺腫及び癌に起因するものであり、検体投与とは関連性のない変化と考えられた。また、雌における脳の対体重比が对照群と比して有意な高値を示したが、これは最終体重の有意な減少に起因する二次的変化であると考えられた。

83 mg/kg/日以下の投与群において、雌雄ともに有意な変化が散見されたが、いずれも用量相関性がなく検体投与との関連性は認められなかった。

肉眼的病理検査;

計画殺、試験途中の死亡または切迫殺の全動物について剖検を行ない、肉眼的異常を

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

病理組織学的検査;

肉眼的病理検査を実施した全動物を対象として、以下の臓器・組織についてヘマトキシリン・エオジン染色を施した病理標本を作製し、病理組織学的検査を実施した。

副腎(両側)、大動脈、骨(胸骨、関節を含む大腿骨)、骨髄(大腿骨)、脳(橋・延髄、大脳、小脳)、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体(両側)、食道、視神経及び眼球(両側)、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓(両側)、肝臓、肺、リンパ節—腸間膜、下顎、乳腺、鼻腔、卵巣(両側)、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺(顎下腺及び舌下腺)、坐骨神経、精囊(両側)、骨格筋、皮膚、脊髄(頸部、胸部中部、腰部)、脾臓、胃、精巣(両側)、胸腺、甲状腺(上皮小体を含む)、舌、気管、膀胱、子宮(頸部を含む)、膣、その他肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

対照群と比べ発生頻度に統計学的有意差の認められた非腫瘍性病変を表1に示す。非腫瘍性病変において検体投与の影響と考えられる変化が肝臓、腎臓、肺及び副腎に観察された。

肝臓

性 用量(mg/kg/日)	雄					雌				
	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250

27及び83 mg/kg/日投与群雌及び250 mg/kg/日投与群雌雄において、主に小葉中心性の肝細胞肥大の有意な増加が認められた。27 mg/kg/日投与群雄及び250 mg/kg/日投与群雌において限局性から多発性の脂肪化の発生頻度の増加が観察され、さらに、雄では門脈周囲性の脂肪変性が83及び250 mg/kg/日投与群に認められた。

250 mg/kg/日投与群雌雄において認められた肝細胞肥大は、雌では脂肪化、雄では門脈周囲性脂肪変性を伴い、また、肝重量の増加も認められていることから検体投与の影響と考えられた。一方、27及び83 mg/kg/日投与群雌で認められた肝細胞肥大は他の関連所見を伴わない単独所見であり、生理学的適応と考えられた。また、27 mg/kg/日投与群雄で認められた脂肪化は他の用量投与群では増加が認められず、用量相関性がなかったため毒性影響とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

腎臓

性	雄					雌					
	用量(mg/kg/日)	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250

250 mg/kg/日投与群の雄において慢性腎症の発生頻度が増加し、その慢性腎症を構成する個別所見の一つである尿細管好塩基性化の発生頻度の増加が認められた。さらに、27 mg/kg/日以上の投与群の雄で間質性線維症及び糸球体硬化症の発生頻度増加も認められた。また、腎盂炎の発生頻度の有意な増加は9あるいは83 mg/kg/日以上の投与群の雄で認められた。

83 mg/kg/日以下投与群の雄で認められたいくつかの腎病変は慢性腎症と関連のある所見と考えられるが、これらの用量投与群においては慢性腎症の発生頻度に影響が認められなかったこと及びほとんどの検体投与群において対照群に比べ病変の程度が同等あるいは軽度であったことから、検体投与による悪影響ではないと考えられた。

肺

性	雄					雌					
	用量(mg/kg/日)	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250

83 mg/kg/日投与群雄及び9 mg/kg/日以上投与群雌において肺胞内大食細胞の発生頻度が増加したが、雌では病変の程度が対照群と同等あるいは軽度であり、雄では用

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

量相関性が認められなかったことから、異物反応による偶発的変化であると考えられる。
250 mg/kg/日投与群雌において発生頻度が有意に増加した間質性炎症は検体投与の影響と考えられた。

副腎

性	雄					雌				
	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250
用量(mg/kg/日)										

83 mg/kg/日投与群雌のみに副腎皮質萎縮(主に束状帯)の有意な増加が認められた。同所見の増加は本群のみであり用量相関性が認められないことから、検体投与と関連しないと考えられた。250 mg/kg/日投与群雌に認められた限局性脂肪化の発生頻度の増加は検体投与と関連するものと考えられた。27 mg/kg/日投与群雄において束状帯のび慢性肥大の発生頻度の有意な増加が認められたが、用量相関性が認められなかったことから同所見は検体投与と関連しないと考えられた。

上記以外にも幾つかの臓器組織において、統計学的有意差が認められたが、いずれも投与量との相関性が認められないか、あるいは背景データの範囲内の変動であった。

[腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変を表2に示す。

雄における甲状腺の濾胞細胞腺腫は腫瘍性病変の発生頻度増加に対照群と投与群間で統計学的な有意差は認められなかったが、検体投与との関連性が疑われた。

総発生頻度を次表に示す。

甲状腺

性	雄					雌				
	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250
用量(mg/kg/日)										

250 mg/kg/日群雄において、濾胞細胞腺腫の発生頻度が対照群に比べ増加傾向を示した。雌では、本腫瘍については対照群との間に差は認められなかった。

試験実施施設における背景データでは、雄のWistarラットの甲状腺濾胞細胞の腺腫及び

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

癌の発生頻度は各々3.29%(範囲0.00%~14.29%)及び0.80%(範囲0.00%~6.00%)であった。本試験の250 mg/kg/日投与群雄における濾胞細胞腺腫の発生率は18.4%(9/49)であり、この背景データの上限値を越えていたことから検体投与との関連性があると考えられた。一方、腫瘍発生数、担腫瘍動物数、担良性・悪性腫瘍動物数に対照群と投与群間で差は認められなかった。

以上のように、Wistar系ラットを用いた2年間反復経口投与発がん性試験において甲状腺濾胞細胞腺腫の増加傾向が250 mg/kg/日投与群の雄に認められた。前がん病変は特に観察されなかったが、同群雄で肝重量の増加、肝細胞肥大の増加等が認められている。肝細胞肥大は軽度に持続する肝臓における薬物代謝の適応反応を示唆する所見と考えられており、肝機能亢進または適応性変化により甲状腺濾胞細胞過形成及び濾胞細胞腫瘍を誘発することが知られている。従って、250 mg/kg/日投与群雄に認められた甲状腺濾胞細胞腺腫の増加は肝細胞肥大に伴う所見と考えられ、本検体は1次発がん物質ではないと考えられた。また、83または250 mg/kg/日投与群の雌で認められた低体重、83または250 mg/kg/日投与群の雄で認められた肝の門脈周囲性脂肪変性、250 mg/kg/日投与群雄の腎及び同群雌の副腎に認められた病理組織学的変化から、本試験条件下における無毒性量は雌雄ともに27 mg/kg/日(雄で27.0 mg/kg/日、雌で27.4 mg/kg/日)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三井化学アグロ株式会社にある。

表1 非腫瘍性病変(つづき)

臓器	性別	雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 非腫瘍性病変(つづき)

臓器	性別	雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 1 非腫瘍性病変(つづき)

臓器	性別	雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表2 腫瘍性病変(つづき)

臓器	性別	雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表2 腫瘍性病変(つづき)

臓器	性別	雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 腫瘍性病変(つづき)

臓器	性別	雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 腫瘍性病変(つづき)

臓器	性別	雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は三井化学アグロ株式会社にある。

表 2 腫瘍性病変(つづき)

臓器	性別	雄					雌				
	投与量(mg/kg/日)	0	9	27	83	250	0	9	27	83	250