

(5) 90日間反復経口投与毒性

① イヌを用いたカプセル投与による13週間反復経口投与毒性試験

(資料No. 30)

試験機関：

(GLP対応)

報告書作成年：1987年

検体純度：%

供試動物：ビーグル犬、入荷時4-6ヶ月齢、1群雌雄各4匹、体重：雄5.6-10.3kg 雌5.1-7.9kg

投与期間：13週間(1986年6月17日-9月15日)

投与方法：投与量は0、10、40及び160mg/kg/日とした。検体は最新の体重をもとに必要量を算出し、ゼラチンカプセルに充填した後、1日1回、13週間にわたって強制経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルのみを同様に投与した。検体を充填したカプセルは毎週調製した。

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；一般状態及び死亡率を毎日観察した。検体投与に関連した影響として、160mg/kg/日群で、振顫、運動失調、興奮及び不自然な歩行症状が投与4日以降において投与4時間頃に観察されたが、投与24時間以内に大多数が回復した。雄1匹が9週に死亡し、また瀕死状態のため同群雌1匹を11週に、同群雄1匹を13週にと殺した。死亡例では四肢、口腔、頬及び眼付属器に潰瘍及び糜爛が認められた。

体重変化；投与1週間前から投与終了まで毎週1回全生存動物の体重を測定した。

検体投与に関連した影響として、160mg/kg/日群の瀕死期と殺動物において体重減少が、同群雌雄生存動物で体重増加量のわずかな減少が認められた。

摂餌量及び食餌効率；投与開始1週間前から投与終了まで毎日全生存動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。検体投与に関連した影響として、160mg/kg/日群で瀕死期と殺・死亡動物及び生存動物雌1匹で摂餌量の減少が認められた。食餌効率については投与による影響はなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与6及び13週に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査(末梢血)；投与開始前、投与6及び12週に全動物を対象に頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、白血球数、血液像(白血球百分率及び細胞形態)、血小板数、網状赤血球数、プロトロンビン時間(PT)

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。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		10	40	160	10	40	160
ヘモグロビン	6週			(92)			(88)
	12週			72↓			(88)
赤血球数	6週			(91)			(90)
	12週			69↓			(91)
ヘマトクリット	6週			(94)			(90)
	12週			75↓			(89)
MCHC	6週			97↓			(97)
	12週			95↓			(98)
網状赤血球数	6週			(120)			220↑
	12週			350↑			(150)
白血球数	12週			32↓			(75)
白血球百分率							
好中球	12週			37↓			(84)
リンパ球	12週			22↓			(65)
血小板数	12週			44↓			(176)
プロトロンビン時間	6週	78↓	89↓	78↓			(88)

Student t-検定 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

カッコ内は参考データ

検体投与に関連した影響として、160mg/kg/日群雄で投与12週においてヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリット、白血球数、MCHC、好中球、リンパ球、血小板が有意に減少し、網状赤血球数の有意な上昇を認めた。投与6週において有意差はなかったものの、MCHCを除く赤血球系に対して軽微な変化が認められた。160mg/kg/日群雌で投与12週において有意差はなかったものの、同様の影響と考えられる軽微な影響が認められた。投与6週において全投与群雄でプロトロンビン時間の短縮、160mg/kg/日群雌で網状赤血球数の増加が認められたものの、いずれも投与12週では認められておらず、検体影響とはみなさなかった。

骨髄検査；対照群及び160mg/kg/日群の大腿骨骨髄の塗抹標本を作製し評価した。

160mg/kg/日群で数匹に骨髄の過形成、正染色赤芽球の増加、細網細胞あるいは間葉細胞由来の識別不能の核を有する細胞が認められた。

血液生化学的検査；投与開始前、投与6及び12週に全動物を対象に頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、乳酸脱水素酵素、γ-グルタミルトランスペプチターゼ（投与6及び12週のみ）、クレアチニンホスフォキナーゼ（投与6及び12週のみ）、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、コレステロール、血漿コリンエステラーゼ（投与6及び12週のみ）、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、A/G比、蛋白電気泳動

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。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		10	40	160	10	40	160
アルカリホスファターゼ	6週			79↓			
カリウム	12週		111↑				
塩素	12週	102↑		103↑			
アルブミン	12週			86↓			
アルブミン/グロブリン比	12週	113↑		81↓			
コレステロール	6週		70↓	61↓		77↓	50↓
	12週	71↓	71↓	63↓		71↓	59↓
クレアチニン	投与前		120↑				
	12週		120↑				128↑
総ビリルビン	投与前				54↓		46↓
	6週			55↓			

Student t-検定 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01, ↑↓: p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

160mg/kg/日群雄でアルブミン及びアルブミン/グロブリン比の低下及び160mg/kg/日群雌雄でコレステロールの低下などが認められた。その他いくつかの検査項目で有意差が認められた。しかしこれら検査項目の個体別の値は概ね正常範囲内であり、さらに関連した病理組織学的変化が認められず、毒性学的意義は不明であった。

尿検査；投与前、投与6及び12週に全動物を対象に、絶食絶水条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観/色、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、血色素、総ビリルビン、ウロビリノーゲン、還元性物質（投与6及び12週のみ）、沈渣の鏡検（上皮細胞、結晶、白血球、赤血球、細菌、円柱及び異常成分）

検体投与に関連した影響は認められなかった。

糞便検査；尿採取時に同時に糞便を採取し、潜血の有無について検査した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量；投与13週に全動物及び瀕死期と殺・死亡動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

副腎、卵巣、甲状腺、上皮小体、下垂体、脳、心臓、肝臓、胆嚢、腎臓、肺、脾臓、膵臓、前立腺、子宮、胸腺、精巣及び精巣上体

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた臓器を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)		雄			雌		
		10	40	160	10	40	160
肝臓	相対			134↑			
肺	相対	108↑	107↑	118↑			
精巣	相対		66↓	63↓			
胸腺	実	(80)	(66)	(67)	(107)	(74)	(98)
	相対	(82)	(72)	(73)	(102)	(75)	(112)

Student t-検定 ↑↓: p<0.05, ↑↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

カッコ内は参考データ

全投与群雄で肺相対重量の増加、160mg/kg/日群雄で肝相対重量の増加、40及び160mg/kg/日群雄で精巣相対重量の低下が認められた。（申請者注：これらはいずれも相対重量のみの変化であり、またこれと関連した病理組織学的変化が認められず、検体投与による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日産化学工業株式会社にある。

また、有意差は認められなかったが、全投与群雄で胸腺実及び相対重量の低下が認められた。(申請者注：病理組織学的検査において10mg/kg/日群では異常は認められず、40mg/kg/日群で認められた胸腺の萎縮は軽度であったことから、胸腺への検体影響は160mg/kg/日以上で有するものと判断した。)

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物及び瀕死期と殺・死亡動物を対象に検査を行った。

検体投与による影響として、瀕死期と殺・死亡動物3匹を含む160mg/kg/日群4匹(雄3、雌1)で臓器・組織の蒼白、皮膚炎及びリンパ節腫大などが認められた。

病理組織学的検査；全動物及び瀕死期と殺・死亡動物を対象に、重量を測定した臓器の他に以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。なお、発生頻度についての統計学的処理は実施していない。

脊椎、大腿筋肉、唾液腺、膀胱、舌、腹大動脈、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、盲腸、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、皮膚、乳腺、気管、食道、胃、胸骨、坐骨神経及び大腿骨髄

投与量 (ppm)		雄				雌				
		0	10	40	160	0	10	40	160	
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	
胸骨骨髄	骨髄増殖	軽度		3	3		4	3	4	1
		中等度				1				2
		重度				3				1
	細網細胞増殖			1	2				3	
	造血細胞減少				2				1	
	骨髄線維症				1					
下顎リンパ節	リンパ濾胞過形成 (Follicular hyperplasia)	2	2	2		1	1	2		
	リンパ濾胞過形成 <sup>(2)</sup> (Follicular expansion)				3				1	
	傍皮質萎縮				4				1	
腸間膜リンパ節	傍皮質萎縮				4				1	
胸腺	萎縮	軽度			2					
		中等度				2			1	
皮膚	急性皮膚炎				2					
	慢性皮膚炎								1	

注) 本所見は重度なリンパ球の減少を伴っていることから、原報告書では Follicular expansion と分類されている。なお、上段のリンパ濾胞過形成は Follicular hyperplasia と分類されている。

検体投与による影響として、160mg/kg/日群雌雄で胸骨での骨髄増殖、細網細胞増殖及び造血細胞減少、下顎あるいは腸間膜リンパ節の傍皮質萎縮、下顎リンパ節の濾胞過形成 (Follicular expansion) 及び皮膚炎が認められた。さらに160mg/kg/日群雄の胸骨で骨髄線維症が認められた。また、瀕死期と殺・死亡動物では肝臓及び脾臓の髓外造血、胸腺萎縮及び白脾髄の壊死が認められた。

10及び40mg/kg/日群で認められた変化についてはいずれも軽度で、正常範囲内の変化であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上の結果から、本剤のイヌを用いたカプセル投与による13週間反復経口投与毒性試験における影響として、160mg/kg/日群雌雄で血液、骨髄及びリンパ系組織に投与の影響が認められた。従って、無毒性量は雌雄ともに40mg/kg/日であると判断した。

② ラットを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験

(資料No. 28)

試験機関：

(GLP対応)

報告書作成年：1988年

検体純度： %

供試動物：SD系 (Cr1:CD) ラット、開始時6週齢、1群雌雄各10匹、回復群-1群雌雄各10匹、  
体重：雄 92-243g 雌 134-178g

投与期間：13週間、投与期間+6週間(回復期間) (投与期間 1985年7月26日-10月29日)

投与方法：検体を100、400、1600及び6400ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。なお、投与終了後に6週間の回復期間を設け、用量は対照群及び6400ppm群とした。

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；死亡率を毎日、詳細な症状観察を最初の4週間は毎日、それ以降週1回行った。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

投与期間中に死亡例はなく、回復期間終了時の血液採取時に麻酔薬の過剰暴露により対照群の雌雄各1匹が死亡したのみであった。

体重変化；投与開始日、その後毎週1回全動物の体重を測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
0-13週				88 ↓				72 ↓

Williams 検定 ↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

検体投与の影響として、投与期間、6400ppm群雌雄の体重増加量は有意な減少を示し、特に雌で顕著であった。

回復群では検体影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；各ケージごとの摂餌量を毎週1回測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
0-13週				(96)				91 ↓

Williams 検定 ↑ ↓ : p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

カッコ内は参考データ

検体投与の影響として、投与期間中、6400ppm群雌雄の総摂餌量はわずかに減少し、雌のみ有意であった。

回復群では検体影響は認められなかった。

食餌効率の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
1-6週				108				126
7-13週				113				136
1-13週				110				127
14-19週 (回復期間)				87				96

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

食餌効率=摂餌量/体重増加量

検体投与の影響として、投与期間中、6400ppm 群雌雄の食餌効率はわずかに低下した。

回復期間中の食餌効率は雌では対照群と同等、雄ではわずかに増加していた。

検体摂取量；体重、摂餌量及び投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)		100	400	1600	6400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	6.7	26.7	104	420
	雌	7.6	32.5	124	491

飲水量；各ケージごとの飲水量を投与 12 週についてのみ毎日測定した。

全群の飲水量が変動したが、投与との関連はみられなかった。

眼科学的検査；投与開始前に対照群及び 6400ppm 群の全動物を、投与 12 週に全動物を対象に実施した。検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査（末梢血）；投与 13 週及び 19 週（回復期間）に全動物を対象に、一夜絶食後、眼窩静脈洞より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、白血球数、血液像（白血球百分率及び細胞形態）、血小板数、網状赤血球数、トロンボテスト

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。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
ヘマトクリット	13 週	96 ↓	96 ↓	96 ↓	96 ♂				
ヘモグロビン	13 週								105 ♂
MCHC	13 週				102 ↑			103 ♂	104 ♂
	回復	-	-	-		-	-	-	102 ↑
MCV	13 週								103 ♂
白血球数	13 週								86 ↓
白血球百分率 好中球	13 週								69 ↓
血小板数	13 週				91 ↓				
大小不同 赤血球	13 週			↑	↑				

Williams 検定      ↑ ↓ : p < 0.05,    ♂ ♀ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

検体投与に関連した影響として、1600ppm及び6400ppm群雄において赤血球大小不同の出現頻度と程度の上昇が認められた。また、6400ppm群雄において有意差は認められなかったものの、5匹で有棘赤血球(Burr cell)数の総赤血球に対する割合が4%を越えた。

投与群においてその他いくつかの項目で変化が認められたが、軽度の変化であり、また関連した病理変化が無いことから検体投与との関係は無いと考えられた。

回復群では検体影響は認められなかった。

血液生化学的検査；投与13週及び19週（回復期間）に全動物を対象に一夜絶食後、眼窩静脈洞より採血し、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、γ-グルタミルトランスペプチターゼ、乳酸脱水素酵素 (LDH)、総ビリルビン、尿素窒素 (BUN)、クレアチニン、グルコース、コレステロール、トリグリセリド、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、A/G比、血漿コリンエステラーゼ

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。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
グルコース	13週								85↓
総蛋白	回復	-	-	-	94↓	-	-	-	
アルブミン	13週								95↓
αグロブリン	13週								111↑
βグロブリン	13週								108↑
総グロブリン	13週								111↑
A/G比	13週								87↓
BUN	13週								112↑
クレアチニン*	13週	117↑ [119]	117↑ [117]	100↑ [115]	117↑ [134]				114↑ [113]
GOT	13週	86↓	93↓	81↓	88↓			(85)	(84)
LDH	13週			34↓	34↓				49↓
総ビリルビン	13週								200↑
ナトリウム	13週								99↓
	回復	-	-	-	99↓	-	-	-	101↑
無機リン	13週								97↓
塩素**	13週								100↓
	回復				102↑				
トリグリセリド	13週				80↓		80↓	73↓	68↓
	回復	-	-	-	63↓	-	-	-	
血漿 コリンエステラーゼ	13週							135↑	119↑

Williams 検定 ↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。カッコ内は参考データ

\*: 上段は報告書 Table8 の各群の平均値 (雄: 0.6/0.7/0.7/0.6/0.7, 雌: 0.7/0.7/0.7/0.7/0.8 mg/dl) に基づいた値。下段の [ ]内は Appendix6 の個体値から申請者が算出した小数点以下3桁の平均値 (雄: 0.555/0.660/0.650/0.640/0.745, 雌: 0.710/0.690/0.680/0.720/0.805 mg/dl) に基づいた値。

\*\* : 雌の対照群及び6400ppm群の平均値は、各々101.15及び100.85 mEq/l。

検体投与に関連した影響として、6400ppm群雌雄でクレアチニンの増加、トリグリセリドの減少、6400ppm群雌で尿素窒素の増加、グルコースの減少並びに1600及び6400ppm群雌で血漿コリンエステラーゼの増加が認められた。

その他変化については、いずれも軽微であり、病理学的検査でも変化が認められなかったことから、毒性学的に意義のある変動とは考えられなかった。

尿検査 ; 投与12週及び19週(回復期間)に全動物を対象に、絶食絶水条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観/色、尿量、pH、比重、蛋白、還元性物質、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣の鏡検(上皮細胞、多形核白血球、単核細胞、赤血球、細菌、円柱、精子及びその他異常沈渣の有無)

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。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	100	400	1600	6400	0	100	400	1600	6400
pH	12週	(6.6)	(6.7)	(6.7)	(6.8)	7.0↑					

Williams 検定                      ↑ ↓ : p < 0.05

6400ppm群雄でアルカリ傾向が示されたが、毒性学的及び生物学的意義は不明であった。

臓器重量 ; 投与13週及び19週(回復期間)に全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、瀕死期と殺・死亡動物については主要臓器のみ測定した。必要に応じて最終体重を共変量として重量を調整した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、  
甲状腺、子宮、下垂体、肺、唾液腺

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。

投与量 (ppm)			雄				雌			
			100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
胸腺	実	13週	178↑	200↑	178↑	172↑				
	相対#		156↑	187↑	171↑	179↑				
脾臓	調整	13週								117↑
甲状腺	実	回復	-	-	-	85*	-	-	-	
精巣上体	調整	13週				91↓	-	-	-	-
精巣	実	13週	(96)	(92)	(99)	(93)	-	-	-	-

Williams 検定                      ↑ ↓ : p < 0.05,    ↑ ↓ : p < 0.01

Student t-検定                      \* : p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。カッコ内は参考データ

これら変化についてはいずれも肉眼及び病理組織学的に異常が認められなかったことから、毒性学的意義については不明であった。

[申請者注]雄の胸腺の変動については、背景データ範囲が0.33-0.71gであったのに対し、対照群の平均値が0.18g、各投与群の平均値が0.31-0.36gであったことから、対照群の低値を反映した見かけ上の増加であり投与による影響とは考えられなかった。

肉眼的病理検査；投与 13 週及び 19 週（回復期間）に全動物を対象に検査した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

病理組織学的検査；投与 13 週及び 19 週（回復期間）に全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。肉眼的病変部については、全動物を検査した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球、大腿骨、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、腔、ハーダー腺、頭部（鼻腔、副鼻腔、口腔、鼻咽頭、中耳、歯、涙腺、ジンバル腺）、喉頭、咽頭、舌

いずれの検査期間においても検体投与に関連した影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた飼料混入投与による 13 週間反復経口投与毒性試験における影響として、6400ppm 群雌雄で体重増加量、摂餌量及び食餌効率の低下、血液学的検査で赤血球大小不同、血液生化学的検査でクレアチニンの増加及びトリグリセリドの減少などが認められた。1600ppm 群では血液学的検査で雄において赤血球大小不同、血液生化学的検査で雌において血漿コリンエステラーゼの増加が認められた。400ppm 群以下では検体投与による明らかな毒性兆候は認められなかった。従って、無毒性量は雌雄ともに 400ppm（雄 26.7mg/kg/日、雌 32.5mg/kg/日）であると判断した。

③ マウスを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験

(資料No. 29)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1987年

検体純度： %

供試動物：ICR系(CD-1)マウス、開始時約5週齢、1群雌雄各10匹、回復群-1群雌雄各10匹、  
体重：雄24-31g 雌19-25g

投与期間：13週間、投与期間+6週間(回復期間)(投与期間 1985年7月24日-10月24日)

投与方法：検体を100、400、1600及び6400ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって自由摂食させた。検体を混入した飼料は毎週調製した。なお、投与終了後に6週間の回復期間を設け、用量は対照群及び6400ppm群とした。

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び死亡率を毎日観察し、毎週触診を行った。

6400ppm群雄で投与6週及び12週におのおの1匹死亡したが、いずれも投与によるものではなかった。(申請者注：投与6週の死亡原因は事故によるもの、投与12週の死亡については死因となる病理所見は認められなかった。)また、一般状態に投与による影響は認められなかった。

体重変化；全生存動物の体重を投与1週間前、投与開始日、1-2週間は週に2回、3週以降は毎週測定した。

検体投与に関連した影響として、6400ppm群雌雄で投与期間中しばしば有意な体重増加量の減少が認められ(雄で6、9-12週、雌で1-3、5-10、13週)、投与期間を通しても有意ではないが体重増加量の減少が認められた。6400ppm回復群雄でも対照群に比べ減少していた。1600ppm群雌で投与期間中わずかに体重増加量の減少が認められた。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
0-13週	92	104	98	77	101	103	88	81
0-19週	-	-	-	85	-	-	-	91

Student t-検定

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

摂餌量及び食餌効率；各ケージごとの摂餌量を投与1週間前、投与開始日、1-2週間は週に2回、3週以降は毎週測定し、食餌効率も算出した。

対照群と比較して差は認められなかった。

検体摂取量；体重、摂餌量及び投与濃度から、平均検体摂取量を算出した。

投与量(ppm)		100	400	1600	6400
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	18.7	71.4	323.4	1296.2
	雌	23.8	95.2	421.4	1675.9

血液学的検査；投与13週及び19週(回復期間)に各群雌雄各10匹を対象に眼窩静脈洞から採血し、以下の項目について測定した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

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

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。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
ヘマトクリット	13週			106↑					
MCHC	13週				97↓				
MCV	13週				105↑				
	回復	-	-	-		-	-	-	103↑
血小板数	13週		84↓	84↓	75↓				

Williams 検定      ↑↓: p<0.05,    ↑ ↓: p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

検体投与に関連した影響として、6400ppm群雄で血小板数の低下を認めた。その他変化についてはいずれの変化も軽微であり、検体影響とは考えられなかった。

血液化学的検査；投与 13 週及び 19 週（回復期間）に各群雌雄各 10 匹を対象に大静脈から採血し、以下の項目について測定した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、血漿コリンエステラーゼ、総たん白、アルブミン、総ビリルビン、尿素窒素、血糖、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、塩素、カルシウム、無機リン

投与量 (ppm)		雄				雌			
		100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
血漿	13 週	(85)	(83)	(88)	(82)	(93)	(95)	(93)	(87)
コリンエステラーゼ	回復	-	-	-	(95)	-	-	-	(109)
無機リン	回復				120↑				

Student t-検定      ↑↓: p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

全投与群で血漿コリンエステラーゼのわずかな低下を認めたが、有意ではなく、個体間のばらつきが大きく、毒性学的に意義のある変動とは考えられなかった。

尿検査；13 週間投与終了時及び 6 週間回復期間終了時に 4 時間採尿し、十分量を得た動物を対象に以下の項目について検査した。

尿量、pH、比重、外状、蛋白、グルコース、ケトン体、血色素、沈渣  
検体投与に関連した影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与 12 週に対照群及び 6400ppm 群の全動物を検査した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量；投与 13 週及び 19 週（回復期間）に全生存動物を対象に以下の臓器重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、唾液腺、脾臓、精巣、胸腺、子宮

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日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)			雄				雌			
			100	400	1600	6400	100	400	1600	6400
心臓	相対	回復	-	-	-	106↑	-	-	-	
肝臓	相対	13週				115↑				118↑
唾液腺	実	13週	92↓			84↓				
胸腺	実	13週					50↓	75↓		
	相対	13週					50↓			
子宮	相対	13週					143↑			

Student t-検定 ↑↓: p<0.05、⇕: p<0.01、⇕↓: p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

心臓、肝臓、唾液腺及び子宮は実重量もしくは相対重量のみの変化であり、胸腺は400ppm及び1600ppm群雌のみの変化であった。また、病理組織学的変化も認められ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。

肉眼的病理検査；投与13週及び19週（回復期間）に全生存動物及び瀕死期と殺・死亡動物を対象に検査を行った。

観察された病変はいずれもこの種のマウスにおいて正常な範囲内であり、投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；投与13週及び19週（回復期間）に全動物を対象に、以下の組織について病理標本を作製し、検鏡した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、唾液腺、脾臓、精巣、胸腺、子宮、大動脈弓、膀胱、眼球、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、胆嚢、乳腺、腸間膜リンパ節、大腿筋、鼻甲介、食道、膵臓、前立腺、坐骨神経、精嚢、皮膚、胃、下顎リンパ節、甲状腺、舌、気管

投与量 (ppm)			雄					雌					
			0	100	400	1600	6400	0	100	400	1600	6400	
13週	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	肝臓	小葉中心性の淡染化	0	4	3	1	7⇕	0	0	1	0	1	
	精巣	異常遺残体	軽微	3	7	2	5	2	-	-	-	-	-
			軽度	0	1	3	2	1	-	-	-	-	-
			中等度	1	1	0	1	2	-	-	-	-	-
			重度	0	0	0	0	5↑	-	-	-	-	-
		U検定				⇕							
回復	検査動物数		10	-	-	-	10	10	-	-	-	10	
	肝臓	小葉中心性の淡染化	0	-	-	-	2	0	-	-	-	3	

Fisher 検定、U検定 ↓↑: p<0.05、⇕: p<0.01

検体投与に関連した影響として、6400ppm群雌で異常遺残体の増加を認めたが、回復期間後は対照群と同様であった。雄で肝小葉中心性の淡染化が有意に増加し、回復期間終了後も少数に認められた。

以上の結果から、本剤のマウスを用いた飼料混入投与による13週間反復経口投与毒性試験におけ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

る影響として、6400ppm 群雌雄で体重増加量の減少、6400ppm 群雄で血小板の低下、肝臓の小葉中心性の淡染化及び精巣の異常遺残体の増加が認められた。従って、無毒性量は雄 400ppm (71.4mg/kg/日)、雌 1600ppm (421.4mg/kg/日) であると判断した。

申請者注：原報告書では、無毒性量は雄 400ppm (71.4mg/kg/日)、雌 1600ppm (421.4mg/kg/日) と判断されているが、雄の 1600ppm 群では、検体投与と関連したと思われる明白な毒性徴候が認められないことから、無毒性量は 1600ppm (323.4mg/kg/日) と判断した。また、雌については 1600ppm 群で有意ではないが体重増加量の軽度の減少が認められていることから無毒性量は 400ppm (95.2mg/kg/日) と判断した。

(6) ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与神経毒性試験 (資料No. 46)

試験機関： (GLP対応)

報告書作成年：2007年

- 検体純度 : %
- 供試動物 : SD系ラット[Cr1:CD(SD)]、1群雌雄各10匹、開始時6週齢、  
体重：雄196.1-250.9g 雌143.4-177.0g
- 投与期間 : 90日間(雄 2006年9月7日～2006年12月6又は7日)  
(雌 2006年9月14日～2006年12月13又は14日)
- 投与方法 : 検体を0、400、2000及び10000ppmの濃度になるように飼料に混合し、90日間にわたって自由に摂取させた。検体を混合した飼料は2週間に1回の頻度で調製した。対照群には無処理の飼料を摂取させた。
- 投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果

死亡率：生死を1日2回観察した。

投与期間を通して全投与群の雌雄に死亡は認められなかった。

一般状態：1日2回観察した。

投与期間を通して検体投与に関連した変化は認められなかった。

体重変化：投与開始前に1回及び投与後は毎週1回の頻度で測定した。

投与期間を通して検体投与に関連した変化は認められなかった。

なお、体重増加量では10000ppm群の雄で投与8及び85日、雌で投与36及び85日、2000ppm群の雄で投与29日に有意な低値が認められたが、いずれも一過性の変化であることから、明らかな毒性変化とは考えられなかった。

摂餌量及び食餌効率：投与開始前に1回及び投与後は毎週1回の頻度で測定し、食餌効率も算出した。

投与期間を通して検体投与に関連した変化は認められなかった。

なお、摂餌量では2000ppm群の雄で投与92日に高値が認められたが、一過性の変化であり、10000ppm群で見られていない変化であることから、検体投与に関連のない偶発的変化と判断した。食餌効率では10000ppm群の雄で投与8、29及び85日、雌で投与36及び85日で低値、2000ppm群の雄で投与29日に低値が認められたが、いずれも一過性の変化であることから、明らかな毒性変化とは考えられなかった。

検体摂取量：投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

性	雄			雌		
投与量 (ppm)	400	2000	10000	400	2000	10000
検体摂取量 (mg/kg/日)	22	114	586	25	126	642

詳細な状態の観察：投与開始前、投与 2、5、9 及び 13 週目に、全動物を対象として、以下の項目について行った。

(1) ホームケージでの観察

1) ケージ内観察；

姿勢、痙攣、異常・常同行動、振戦

2) ケージ外観察；

取り扱い易さ、異常発声、振戦、筋攣縮、痙攣、呼吸、流涎、流涙、瞳孔径、眼球突出、目・鼻の分泌物、皮膚、立毛、毛並み、可視粘膜、尿失禁、筋緊張、体温

(2) オープンフィールドでの観察；

覚醒状態、歩行異常、異常・常同行動、眼瞼下垂、下痢、糞、尿

詳細な状態の観察で検体投与に関連した変化は認められなかった。

機能検査：投与開始前、投与 2、5、9 及び 13 週目に、全動物を対象として、以下の項目について行った。

(1) 感覚機能検査；視覚検査、聴覚検査、触覚検査、痛覚検査、正向反射、瞳孔反射

(2) 握力測定

(3) 自発運動量測定

機能検査で検体投与に関連した変化は認められなかった。

なお、自発運動量測定において、投与 2 週目の 2000ppm 群の雌、投与 5 週目の 400 及び 2000ppm 群の雌で測定開始からの 10 分間 (0-10 分間) の運動量の低下が認められたが、これらの変化はいずれも総自発運動量 (0-60 分間) では差が見られないこと、10000ppm 群で見られていない変化であることから検体投与に関連のない偶発的変化と判断した。

眼科学的検査：投与開始前及び投与 13 週目に実施した。投与開始前は雌雄全群、投与 13 週目は対照群及び 10000ppm 群の全動物について実施した。その結果、両投与群の雄で水晶体及び、もしくは角膜に変化が見られたことから、雄の 400 及び 2000ppm 群の全動物についても検査を実施した。

眼科学的検査で検体投与に関連した変化は認められなかった。

なお、投与 13 週目の検査で認められた対照群の雄 2 匹の左眼球水晶体の限局性混濁、10000ppm 群の雄 2 匹の右眼球水晶体の限局性混濁及び他の雄 1 匹の左右眼球の角膜混濁は、対照群と同頻度の変化又は 1 匹のみの変化であることから毒性学的意義はないと判断した。

血液学液検査：投与期間終了後に、全動物を対象として、以下の項目について行った。

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

対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次表に示す。

性	雄				雌			
	0	400	2000	10000	0	400	2000	10000
ヘモグロビン量 (g/dL)	16.1	15.4 ↓ (96)	15.9 (99)	16.0 (99)	15.3	15.3 (100)	15.3 (100)	15.6 (102)
MCV (fL)	50.8	49.9 (98)	51.0 (100)	51.7 (102)	52.2	52.5 (101)	53.1 (102)	55.0 ↑ (105)
MCH (pg)	18.2	17.6 (97)	18.2 (100)	18.6 (102)	19.5	19.4 (99)	19.7 (101)	20.6 ↑ (106)
RDW (%)	12.4	12.9 (104)	12.6 (102)	14.0 ↑ (113)	11.3	11.3 (100)	11.7 (104)	12.5 ↑ (111)
網状赤血球率 (%)	1.7	1.9 (112)	1.9 (112)	2.2 ↑ (129)	1.7	1.7 (100)	2.0 (118)	2.4 ↑ (141)
白血球百分率 単球 (%)	2.7	2.6 (96)	3.2 (119)	1.8 ↓ (67)	2.8	2.6 (93)	2.2 (79)	1.8 ↓ (64)

Dunnett 又は Steel 多重比較検定 ↑ ↓ : p<0.05      ↑ ↓ : p<0.01

上段は絶対値、下段の括弧内は対照群に対する変動率(%)

10000ppm 群の雄で RDW 及び網状赤血球率、雌で MCV、MCH、RDW 及び網状赤血球率の高値が認められた。また、10000ppm 群の雌雄で白血球百分率の単球比率の低値が認められたが、背景データ（下記表参照）内の変動であること及び白血球総数や他の白血球パラメーターに変動が見られていないことから、毒性学的意義はない変化と判断した。

背景データ (SD 系ラット 18 週齢)				単球比率 (%)			
性	動物数	平均値	標準偏差 (SD)	最大値	最小値	+2SD	-2SD
雄	55	2.5	0.7	4.3	0.8	3.9	1.1
雌	55	2.2	0.8	4.3	0.7	3.8	0.6

この他、400ppm 群の雄でヘモグロビン量の低値が認められたが、2000 及び 10000ppm 群ではみられていない変動であることから、検体投与に関連のない偶発的変化と判断した。

肉眼的病理検査：投与期間終了後の全生存動物について、全ての器官及び組織について異常の有無を検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査：投与期間終了後、各群雌雄 5 匹の動物を対象にペントバルビタールで麻酔し灌流固定した後、次の組織を 10% 中性緩衝ホルマリン溶液に保存した。

大脳（前脳及び海馬を含む大脳中心部）、中脳、小脳、橋、延髄、視神経、眼球（網膜を含む）、脊髄の頸膨大部、脊髄の腰膨大部、脊髄神経節、神経線維の前根、神経線維の後根、近位坐骨神経、近位脛骨神経（膝部）、脛骨神経の腓腹筋分岐部、腓腹筋

病理組織学的検査は、灌流固定を行った対照群及び 10000ppm 群雌雄各 5 匹について上記で示した組織の病理標本を作製し鏡検した。なお、脊髄と末梢神経は、その横断面と縦断面の両方を検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

病理組織学的検査の結果、10000ppm 群で検体投与に関連した変化が認められなかったことから、400 及び 2000ppm 群の検査は実施しなかった。

病理組織学的検査で対照群及び 10000ppm 群雌雄に検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 90 日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、血液学的検査で 10000ppm 群の雌雄で赤血球容積分布幅 (RDW) 及び網状赤血球の高値、さらに雌では平均赤血球容積 (MCV) 及び平均赤血球血色素量 (MCH) の高値が認められた。これらと同様の変化は 2 週間反復経口 (混餌) 投与毒性予備試験でも認められており、本試験における毒性変化としての再現性が確認された。しかし、一般状態、詳細な状態の観察、機能検査の各種項目、体重、摂餌量、食餌効率、眼科学的検査、肉眼的及び病理組織学的検査では検体投与に関連した変化は認められず、機能神経学的及び神経病理学的双方への影響は認められなかった。

従って、本試験条件下における神経毒性学的な無毒性量は雌雄ともに 10000ppm (雄 586mg/kg/日、雌 642mg/kg/日)、一般毒性学的な無毒性量は雌雄とも 2000ppm (雄 114mg/kg/日、雌 126mg/kg/日) と判断された。

(7) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① イヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験

(資料No. 31)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1988年

検体純度：%

供試動物：ビーグル犬、開始時5-7ヶ月齢、1群雌雄各4匹、体重：雄12.0-12.4kg 雌10.5-10.9kg

投与期間：52週間（1987年3月18日-1988年3月19日）

投与方法：投与量は0.25、1、10及び40mg/kg/日とした。検体は最新の体重をもとに必要量を算出し、ゼラチンカプセルに充填した後、1日1回、52週間にわたって強制経口投与した。対照群には空のゼラチンカプセルのみを同様に投与した。検体を充填したカプセルは毎週調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び死亡率を毎日観察した。

試験期間中、投与群に不自然な歩行異常が認められた。しかし、いずれも一過性であり、大腿筋と坐骨神経の肉眼病理及び病理組織所見からは何の異常も認められず、血漿コリンエステラーゼ活性値にも変化は認められなかったことから、原因と転帰との関連で症状を説明する所見は得られなかった。試験期間中に死亡例はなかった。

(申請者注：上記の症状について確認をするために仮の臨床所見についての再現性試験（補遺-6、7、8）を実施した。13週もしくは10週にわたり強制経口投与し、神経学的検査などを中心に詳細に観察した。しかしその結果、いずれの試験においても症状は認められず、再現性を確認できなかった。)

体重変化；投与2週間前から投与終了まで毎週1回全動物の体重を測定した。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始1週間前から投与終了まで毎日全動物の摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

いずれも検体投与に関連した影響は認められなかった。

飲水量；投与開始前24時間、投与12、25、38及び50週に全動物の飲水量を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与26及び51週に全動物を対象に実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

血液学的検査（末梢血）；投与開始前、投与13、26及び51週に全動物を対象に頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

ヘモグロビン、赤血球数、ヘマトクリット、平均赤血球容積、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、網赤血球数、白血球数、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間

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。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		0.25	1	10	40	0.25	1	10	40
ヘモグロビン	13週					106↑	107↑		
赤血球数	13週								86↓
MCHC	13週								97↓
MCH	26週							104↑	104↑
	51週							103↑	106↑

Student t 検定      ↑ ↓ : p < 0.05,    ↑ ↓ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

いずれの変化も一過性で軽微であることから、検体投与に関連した影響とはみなさなかつた。

血液生化学的検査；投与開始前、投与 13、26 及び 51 週に全動物を対象に頸静脈あるいはその他静脈から採血し、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチニンホスフォキナーゼ、乳酸脱水素酵素、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、グルコース、コレステロール、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、A/G 比、蛋白電気泳動、血漿コリンエステラーゼ

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。

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌			
		0.25	1	10	40	0.25	1	10	40
クレアチニン	投与前	(94)	(92)	(97)	(106)	(96)	(100)	(100)	(105)
	13週	(119)	(108)	(121)	(129)	(97)	(109)	(108)	(115)
	26週	(102)	(103)	(106)	118↑	(99)	(108)	(107)	(117)
	51週	(93)	(92)	(107)	(109)	(96)	(105)	(105)	124↑
コレステロール	13週							70↓	60↓
	26週							62↓	47↓
	51週							57↓	47↓
血漿中 コリンエステラーゼ	51週			137↑	128↑				

Student t 検定      ↑ ↓ : p < 0.05,    ↑ ↓ : p < 0.01,    ↑ ↓ : p < 0.001

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

カッコ内は参考データ

検体投与に関連した影響として、10mg/kg/日群以上の雌において投与 13 週以降にコレステロールの有意な低下が認められた。

全期間を通じて、投与群において雌雄ともにクレアチニンの軽度な上昇が認められたが、腎機能に関連した他の測定値に変化はなかつた。その他の項目については正常範囲内の変動と考えた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

(申請者注：コレステロールの低下及びクレアチニンの軽度な上昇が認められたが、これらの変動を説明する他の変動及び病理組織学的変化がみられなかったことから、毒性学的意義は不明であった。)

尿検査；投与開始前、投与 13、26、51 週に全動物を対象に、絶食絶水条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

外観（色調及び混濁）、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、ウロビリノーゲン、還元性物質、潜血、沈渣の鏡検（上皮細胞、結晶、白血球、赤血球、細菌、円柱及び異常成分）

検体投与に関連した影響は認められなかった。

糞便検査；尿検査の採尿時に糞便を採取し、潜血の有無を検査した。

全動物において糞便の潜血は認められなかった。

臓器重量；投与 52 週に全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、対重量比も算出した。

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

投与量 (mg/kg/日)		雄				雌				傾向
		0.25	1	10	40	0.25	1	10	40	
胸腺	相対					92	88	80	55	*

Student t-検定

\*群全体の有意差を示す。

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す。

胸腺重量において用量に相関した有意な減少が認められ、減少は 40mg/kg/日群で顕著であった。40mg/kg/日群で 1 匹においてのみ病理組織学的検査において萎縮が認められたが、その他の個体では変化が認められず、毒性学的意義は不明であった。その他、検体投与に関連した影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、体表及び体腔内諸臓器について詳細な検査を実施した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物を対象に、以下の組織の病理組織標本を作製し鏡検した。

副腎、腎臓、卵巣、肺、甲状腺（上皮小体を含む）、脾臓、下垂体、膵臓、脳、前立腺、子宮、心臓、胸腺、肝臓(胆嚢)、精巣（精巣上体を含む）、脊髄、骨格筋、唾液腺、膀胱、舌、大動脈、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸、盲腸、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、皮膚、乳腺、気管、食道、胃、胸骨、坐骨神経、眼球(視神経)、大腿骨(塗沫)

また、肝臓については以下の特殊染色を行った。

Per1 のプルシャンブルー染色（ヘモジデリン色素沈着）、Schmo M 染色（リポフスチン色素沈着）

主な所見を次表に示す。

投与量 (mg/kg)		雄					雌					
		0	0.25	1	10	40	0	0.25	1	10	40	
肝臓	検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	色素沈着	正 常	0	4	4	4	0	0	4	4	4	0
		軽 微	2	0	0	0	0	2	0	0	0	1
		軽 度	2	0	0	0	1	2	0	0	0	2
		中等度	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1
	検査動物数		4	0	0	0	4	4	0	0	0	4
	ヘモジデリン沈着	正 常	1	-	-	-	0	1	-	-	-	1
		軽 微	1	-	-	-	0	1	-	-	-	0
		軽 度	2	-	-	-	3	2	-	-	-	1
		中等度	0	-	-	-	1	0	-	-	-	2
	リポフスチン沈着	正 常	2	-	-	-	0	0	-	-	-	0
		軽 微	0	-	-	-	0	1	-	-	-	1
		軽 度	2	-	-	-	0	3	-	-	-	1
		中等度	0	-	-	-	4	0	-	-	-	2
脾臓	検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	
	リンパ濾胞増殖		0	1	1	0	3	0	2	0	1	2

検体投与に関連した影響として、40mg/kg/日群雌雄で肝臓において類洞大食細胞へのヘモジデリン沈着と思われる色素沈着の増加及び肝細胞内リポフスチンの増加、脾臓においてリンパ濾胞増殖が認められた。

その他の所見はいずれも供用した月齢のビーグル犬で通常認められる所見に一致するものであった。

以上の結果から、本剤のイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験における影響として、40mg/kg/日雌雄で病理組織学的検査にて肝臓においてヘモジデリン及びリポフスチンの沈着及び脾臓でのリンパ濾胞増殖が観察された。0.25、1及び10mg/kg/日以下の群では検体投与による影響は認められなかった。従って、無毒性量は雌雄ともに10mg/kg/日であると判断した。

② ラットにおける反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料No. 33)

試験機関： (GLP対応)

報告書作成年：1988年

検体純度： % (1986年2月10日から使用)、99% (1987年3月30日から使用)、99.8% (1987年12月21日から使用)

供試動物：SD系 (Cr1:CD) ラット、7週齢、

発がん性群：1群雌雄各50匹、衛星群：1群雌雄各35匹、体重：雄161.6-252.6g 雌115.3-185.5g (申請者注：原報告書における雄の開始時体重の最高値316.0gは誤記であると考え、申請者が個別別体重表から求めた。)

(投与26、52及び78週時に各群雌雄を10、10及び15匹を中間と殺)

投与期間：発がん性群：104週間 (1986年2月10日-1988年2月17日)

投与方法：検体を25、100、400及び1600ppmの濃度で飼料に混入し、104週間にわたって自由摂取させた。検体を混入した飼料は毎週1回調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態を毎日1回、死亡を毎日2回観察した。さらに毎週触診を含む詳細な検査を行った。

各投与期間満了時の死亡率を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	25	100	400	1600
死亡率 (%)	雄	62	60	64	54	58
	雌	62	40	46	68	54

検体投与に関連した影響は認められなかった。

体重変化；投与開始時、投与16週までは毎週、それ以降は4週間に1回、全生存動物について測定した。

0から104週までの体重増加量の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	25	100	400	1600	25	100	400	1600
16週	100	99	101	100	99	102 ↑	103 ↑	102
20週	100	99	101	100	99	101 ↑	102 ↑	102
24週	100	100	101	100	99	103 ↑	104 ↑	102
体重増加量 (%)	94	99	105	97	96	101	103	92

Student 検定 ↓ ↑ : p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

100 及び 400ppm 群雌で投与 16-24 週に平均体重増加量の統計的に有意な上昇を認め、  
た他は、対照群と類似しており、検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与 16 週までは毎週、それ以降は 4 週間に 1 回測定した。投与 16 週までの  
の食餌効率も算出した。

全投与群雄及び 100、400 及び 1600ppm 群雌で投与 1-4 週に有意に増加し、さらに  
1600ppm 群雌で投与 13-16 週に有意に増加したが、一過性であり、試験期間を通して  
検体投与による影響は認められなかった。

食餌効率については検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；体重、摂餌量及び投与濃度から、期間毎の平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)		25	100	400	1600
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.2	5.0	19.8	80.1
	雌	1.6	6.3	24.6	100.4

飲水量；対照群及び 1600ppm 群の雌雄各 50 匹について投与 13 週及び 26 週にケージごとの飲  
水量を測定した。

投与 13 及び 26 週における飲水量の対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

投与量 (ppm)		25	100	400	1600
13週	雄	-	-	-	108
	雌	-	-	-	114
26週	雄	-	-	-	106
	雌	-	-	-	122

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)。

1600ppm 群雌で対照群と比較してわずかに高値を示した。

眼科学的検査；投与開始前及び投与 104 週に全動物を対象に直像検眼鏡により検査した。検体投  
与の影響は認められなかった。

血液学的検査 (末梢血)；投与 13、26、52 及び 78 週に各群雌雄 10 匹を、投与 104 週に各群雌雄  
20 匹を対象に眼窩静脈洞から採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン、PCV (ヘマトクリット)、平均赤血球血色素量、平均  
赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度、白血球数、白血球百分率、血小板  
数、網状赤血球数、プロトロンビン時間 (PT)、有棘赤血球 (Burr Cell) 数 (投  
与 52 週のみ)

対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		25	100	400	1600	25	100	400	1600
赤血球数	13週			95↓	94↓				
PCV (ヘマトクリット)	52週				95↓				
MCV	13週			104↑					
血小板数	13週								82↓
網状赤血球数	52週					140↑			
PT	52週						117↑	116↑	116↑
白血球数	52週				135↑				

Student 検定 ↓ ↑ : p < 0.05、↓↑ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

いずれの測定項目も、一過性あるいは用量相関性が認められなかったことから、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；投与 26、52 及び 78 週に各群雌雄 10 匹を、投与 104 週に各群雌雄 20 匹を対象に眼窩静脈洞から採血し、以下の項目について検査した。

アルカリフォスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、乳酸脱水素酵素(LDH)、γ-グルタミルトランスぺプチターゼ、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、総ビリルビン(T-Bil)、尿素窒素(BUN)、クレアチニン、グルコース(GUL)、総コレステロール(TCOL)、トリグリセリド(TG)、血漿コリンエステラーゼ、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(CL)、カルシウム(Ca)、無機リン、総蛋白、アルブミン、グロブリン(蛋白電気泳動-ALPHA1、ALPHA2、BETA、GAMMA)、A/G 比  
対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		25	100	400	1600	25	100	400	1600
AST	52週	184 ↑							
	78週	77 ↓		69 ↓	62 ↓				
	104週						89 ↓		87 ↓
ALT	52週				69 ↓				
ALP	52週								64 ↓
LDH	26週					79 ↓	78 ↓		
	52週		72 ↓	71 ↓	71 ↓				
	104週					78 ↓	53 ↓		73 ↓
CPK	26週			74 ↓		58 ↓			62 ↓
Na	52週		99 ↓	99 ↓	98 ↓		95 ↓		
	104週		101 ↑						
K	52週			89 ↓					
Cl	52週						95 ↓		
Ca	52週						94 ↓		90 ↓
	104週							97 ↓	96 ↓
GLU	52週		127 ↑	139 ↑	142 ↑	113 ↑		122 ↑	112 ↑
BUN	26週								145 ↑
T-Bil	52週	150 ↑							
	78週								67 ↓
	104週								100 ↓
グロブリン ALPHA 1	78週						133 ↑	125 ↑	
TCOL	104週								75 ↓
TG	26週								(67)
	52週								(55)
	78週					66 ↓		66 ↓	50 ↓
	104週								53 ↓

Student 検定 ↓ ↑ : p < 0.05、↓↑ : p < 0.01、↑↓ : p < 0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

カッコ内の数字は参考データ

検体投与に関連した影響として、1600ppm 群雌でトリグリセリドの低下が各検査時期で認められた。(申請者注：報告書ではトリグリセリドの低下は毒性学的意義が不明

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

であるとしているが、1600ppm 群雌については投与期間において継続して認められた変化であるので検体投与の影響であると考えた。）

25 及び 400ppm 群雌で投与 78 週においてトリグリセリドの低下が認められたが、用量相関性はなかった。さらにクレアチンホスホキナーゼ、乳酸脱水素酵素、尿素窒素等のいくつかの検査項目に有意差が示されたが、一過性ないしは用量相関性がなく、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査 ; 投与 13、26、52 及び 104 週に、上記の血液検査を実施した動物を対象に一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観（色調及び混濁）、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、還元性物質、沈渣

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量 ; 投与 26、52 及び 78 週の間と殺動物、試験終了時の全生存動物及び瀕死期と殺・死亡動物を対象に解剖後、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)を算出した。

副腎、脳、精巣上体、腎臓、肝臓、卵巣、精巣、甲状腺（上皮小体を含む）  
対照群と比べて統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

投与量 (ppm)			雄				雌			
			25	100	400	1600	25	100	400	1600
甲状腺 (左)	実	26週		73 ↓	82 ↓					
	相対	26週		79 ↓	89 ↓					
甲状腺 (右)	実	26週		75 ↓	67 ↓					
	相対	26週		77 ↓	68 ↓					
精巣(左)	相対	78週	79 ↓							
精巣(右)	相対	78週	82 ↓							
副腎(左)	実	52週					169 ↑		125 ↑	
副腎(右)	実	52週					137 ↑		127 ↑	
精巣上体 (左)	相対	26週	120 ↑							
	相対	78週	76 ↓							
精巣上体 (右)	相対	26週	114 ↑							
	相対	78週	82 ↓							
腎臓(左)	相対	52週				89 ↓				
腎臓(右)	相対	52週				88 ↓				

Student 検定 ↓ ↑ : p < 0.05、↓↑ : p < 0.01、↑↓ : p < 0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

いくつか有意な変動が認められたが、いずれも生物学的ならびに毒性学的に意義のある変動とは考えられなかった。

肉眼的病理検査 ; 投与 26、52、78 週の間と殺動物、試験終了時の全生存動物及び瀕死期と殺・死亡動物を対象に検査を行った。

検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 全動物を対象として以下に記載した臓器の病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球（視神経）、大腿骨、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

腺、骨髄、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、全肉眼的病変部

[非腫瘍性病変]

ニューロパシーの発生数を表1に示す。（申請者注：坐骨神経ニューロパシーの発生数について報告書には発がん群50匹でのまとめであったので、申請者が全動物について新たに表1にまとめた。1600ppm群雌雄で最終と殺及び全動物で坐骨神経ニューロパシーの軽度及び中等度の増加が認められた。なお、発生頻度についての統計学的処理は実施していない。）

[腫瘍性病変]

認められたすべての腫瘍性病変を表2に示す。

認められた腫瘍の出現は、供試ラットの系統の加齢動物において通常認められるものと一致していた。腫瘍の出現頻度と分類は対照群と投与群ではほぼ等しく、全投与群において検体投与に関連した腫瘍の発現は認められなかった。

（申請者注：報告書では腫瘍発現頻度について統計処理を行っておらず、申請者が統計処理を実施したところ、全動物では雌1600ppm群で皮膚乳頭腫の有意な増加が認められた。また、雌1600ppm群及び100ppm群で甲状腺C細胞腺腫の有意な増加が認められた。前者について有意差はあるものの、その出現頻度は低く、後者については出現頻度に用量相関性がなかったことから原文どおり記載した。）

表1 ニューロパシーの発生数

検査時	臓器	性別		雄					雌				
		投与群 (ppm)		0	25	100	400	1600	0	25	100	400	1600
52週	検査動物数		10	9	10	10	10	9	10	10	8	10	
	坐骨神経	軽微	0	1	3	2	2	2	1	1	2	0	
		ニューロパシー 軽度	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
78週	検査動物数		13	10	11	14	12	12	14	14	12	13	
	坐骨神経	軽微	3	3	0	3	3	1	0	2	1	4	
		ニューロパシー 軽度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
死亡・切迫殺	検査動物数		33	36	36	28	34	35	21	24	39	29	
	坐骨神経	軽微	11	6	12	15	9	7	4	8	9	6	
		ニューロパシー 軽度	1	3	2	4	4	1	0	1	3	7	
		中等度	1	2	2	0	2	1	0	0	0	3	
最終と殺	検査動物数		19	20	18	23	21	19	30	27	16	23	
	坐骨神経	軽微	14	8	8	17	7	14	18	17	7	5	
		ニューロパシー 軽度	3	10	8	5	6	2	5	6	4	12	
		中等度	0	2	1	1	8	0	0	1	3	6	
全動物	検査動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	
	坐骨神経	軽微	28	18	23	37	21	24	23	28	19	15	
		ニューロパシー 軽度	4	13	11	9	10	3	5	7	7	20	
		中等度	1	4	3	1	10	1	0	1	3	9	

注：26週は発生なし。

表 2-1 腫瘍性病変 (死亡・切迫殺)

検査時	臓器	性 別 投 与 群 (ppm)	雄					雌				
			0	25	100	400	1600	0	25	100	400	1600
死亡・切迫殺	検 査 動 物 数		33	37	37	31	37	35	22	23	39	29
	腹腔	肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	褐色細胞腫 (B)	7	8	6	7	3	2	0	1	3	2
		悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0
	血管	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨	軟骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨髓	肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳	髄膜腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		グリオーマ (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2
	結合組織	肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		悪性シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	頭蓋腔	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	造血器	リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0
		白血病 (顆粒球) (M)	0	1	1	0	1	0	0	0	1	0
		白血病 (リンパ球) (M)	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	腎臓	脂肪組織性腫瘍 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
		線維腺腫 (B)	1	0	0	0	0	7	8	1	12	5
		線維腺腫 (多発) (B)	0	0	0	0	0	2	2	1	5	2
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	2	2	2	2	3
		腺癌・腺腫併発 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
	卵巣	顆粒膜莢膜腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
膵臓	島細胞腫 (B)	1	2	1	0	2	0	0	1	2	1	
上皮小体	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
下垂体	腺腫 (B)	13	14	18	20	19	27	16	19	33	24	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
前立腺	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisher 直接確率法    ↑ ↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍    M : 悪性腫瘍

表 2-1 腫瘍性病変（死亡・切迫殺）—続き—

検査時	臓器	性 別 投 与 群 (ppm)	雄					雌				
			0	25	100	400	1600	0	25	100	400	1600
死亡・切迫殺	検 査 動 物 数		33	37	37	31	37	35	22	23	39	29
	皮膚	乳頭腫 (B)	3	2	3	1	3	0	0	0	0	1
		乳頭腫(多発) (B)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	3	3	1	1	3	0	0	1	1	0
		線維腫(多発) (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮下線維腫 (B)	3	5	1	3	0	1	0	0	0	0
		皮下線維腫(多発) (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	1	1	2	0	0	0	0	3	0
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	3	2	0	1	0	1	1	1
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	胃	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	2	1	2	4	0	0	0	0	0	0
	胸腔	骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	2	1	1	6	2	0	0	1	1	3
		濾胞状腺腫 (B)	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0
		C細胞腺癌 (M)	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		濾胞状腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮	ポリープ (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		腺腫性ポリープ (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質ポリープ (B)	0	0	0	0	0	5	0	1	3	3
		平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		間質肉腫 (M)	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
	ジンパル腺	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Fisher 直接確率法    ↑↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍    M : 悪性腫瘍

表 2-2 腫瘍性病変 (衛星群 計画殺)

検査時	臓器	性 別 投 与 群 (ppm)	雄					雌				
			0	25	100	400	1600	0	25	100	400	1600
26 週	検 査 動 物 数		10	10	10	10	7	10	9	9	10	10
	造血器	白血病 (顆粒球) (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	腎芽腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
52 週	検 査 動 物 数		10	9	10	10	10	9	10	10	8	10
	副腎	褐色細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	3	2	1	0	3	4	1	0	0	1
	子宮	間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
間質肉腫 (M)		—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	
78 週	検 査 動 物 数		13	9	11	13	11	12	14	14	12	12
	副腎	褐色細胞腫 (B)	2	0	1	3	2	0	0	1	0	0
	造血器	リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維腺腫 (B)	0	0	0	0	0	3	1	2	2	0
		線維腺腫 (多発) (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	腺腫 (B)	2	3	3	4	3	7	10	5	6	6
	皮膚	乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		皮下線維腫 (B)	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	1	2	1	0	0	1	0	2	2	1
		濾胞状腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
子宮	間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1	

Fisher 直接確率法      ↑ ↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変（発がん性群 計画殺）

検査時	臓器	性 別 投 与 群 (ppm)	雄					雌				
			0	25	100	400	1600	0	25	100	400	1600
最終と殺	検 査 動 物 数		19	20	17	21	20	19	30	29	16	24
	腹腔	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		中皮腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		褐色細胞腫 (B)	6	9	7	5	5	0	1	3	3	2
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	膀胱	悪性褐色細胞腫 (M)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳	髄膜腫 (B)	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0
		グリオーマ (B)	0	2	0	0	0	0	0	1	0	1
	結合組織	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	耳介	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	四肢	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		脂肪組織性腫瘍 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	腸間膜 リンパ節	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1
		腺腫 (多発) (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		線維腺腫 (B)	0	1	0	0	0	8	8	6	0↓	6
		線維腺腫(多発) (B)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
腺癌・腺腫併発 (M)		0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	
卵巣	顆粒膜莢膜腫瘍 (B)	—	—	—	—	—	0	2	0	0	2	
膵臓	島細胞腫 (B)	1	1	0	3	2	2	2	1	0	1	
上皮小体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	

Fisher 直接確率法      ↑ ↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍    M : 悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変（発がん性群 計画殺）—続き—

検査時	臓器	性 別 投 与 群 (ppm)	雄					雌				
			0	25	100	400	1600	0	25	100	400	1600
最終と殺	検 査 動 物 数		19	20	17	21	20	19	30	29	16	24
	下垂体	腺腫 (B)	12	14	8	15	13	13	24	25	13	19
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	皮膚	基底細胞腫瘍 (B)	0	1	0	2	2	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	2	2	7 ↑	3	0	1	0	0	4
		乳頭腫(多発) (B)	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	3	0	2	1	0	1	1	0	0	0
		線維腫(多発) (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮下線維腫 (B)	2	2	1	3	3	0	0	0	0	0
		皮下線維腫(多発) (B)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫 (B)	1	1	1	1	3	1	0	0	2	1
		肉腫 (M)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
		小腸	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	間細胞腫 (B)	2	5	1	3	3	—	—	—	—	—
	胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	6	5	3	3	5	1	3	7	1	3
		濾胞状腺腫 (B)	2	0	1	0	2	1	1	1	1	2
	子宮	腺腫性ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	0
		間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	2	3	0	1
		間質肉腫 (M)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	1
	膣	扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0
	その他	乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Fisher 直接確率法      ↑ ↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 2-4 腫瘍性病変（全動物）

検査時	臓器	性 別 投 与 群 (ppm)	雄					雌				
			0	25	100	400	1600	0	25	100	400	1600
全動物	検 査 動 物 数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
	腹腔	脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
		中皮腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		悪性中皮腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
		褐色細胞腫 (B)	16	17	14	15	10	2	1	5	6	4
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	2	0	1	0	3	0	0	0	0	0
	膀胱	乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	骨	軟骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	骨髓	肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳	髄膜腫 (B)	1	0	0	0	1	0	2	0	0	0
		グリオーマ (B)	0	2	0	0	1	0	0	1	1	3
		肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性シロソ細胞腫 (M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	結合組織	肉腫 (M)	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
		悪性シロソ細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0
	頭蓋腔	肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	耳介	乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		シロソ細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	四肢	線維腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	造血器	リンパ腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1
		白血病(顆粒球) (M)	0	1	2	0	1	0	0	0	1	0
		白血病(リンパ球) (M)	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	腎臓	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腎芽腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		脂肪組織性腫瘍 (B)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	腺腫 (B)	0	0	2	0	0	0	1	1	0	1
腺癌 (M)		0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
組織球肉腫 (M)		0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	

Fisher 直接確率法      ↑ ↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍    M : 悪性腫瘍

表 2-4 腫瘍性病変（全動物）—続き—

検査時	臓器	性 別 投 与 群 (ppm)	雄					雌					
			0	25	100	400	1600	0	25	100	400	1600	
全動物	検査動物数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	
	腸間膜リンパ節	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		リンパ管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	乳腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	1	3	2	1	
		腺腫 (多発) (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
		線維腺腫 (B)	1	1	0	0	0	18	17	9	14	11	
		線維腺腫(多発) (B)	0	0	0	0	0	3	3	2	5	3	
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	4	2	2	2	3	
		腺癌・腺腫併発 (M)	0	0	0	0	0	1	3	1	1	1	
	卵巣	顆粒膜莢膜腫瘍 (B)	—	—	—	—	—	0	2	0	0	3	
	脾臓	島細胞腫 (B)	2	3	1	3	4	2	2	2	2	2	
	上皮小体	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	
	下垂体	腺腫 (B)	30	33	30	39	38	51	51	49	52	50	
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	1	2	0	1	0	
	前立腺	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	—	—	—	—	—	
	皮膚	基底細胞腫瘍 (B)	0	1	0	2	2	0	0	0	0	0	
		乳頭腫 (B)	4	4	5	8	6	0	1	1	0	5 ↑	
		乳頭腫(多発) (B)	0	1	2	2	1	0	0	0	0	0	
		線維腫 (B)	6	3	3	3	3	1	1	1	1	0	
		線維腫(多発) (B)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
		皮下線維腫 (B)	5	7	2	6	6	1	0	0	0	0	
		皮下線維腫(多発) (B)	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	
		脂肪腫 (B)	1	2	2	3	3	1	0	0	5	1	
		線維肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		肉腫 (M)	0	0	3	2	1	2	0	1	1	1	
		血管肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		組織球肉腫 (M)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	小腸	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	胃	平滑筋肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	精巣	間細胞腫 (B)	5	6	3	7	3	—	—	—	—	—	
胸腔	骨肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
胸腺	胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0		

Fisher 直接確率法      ↑ ↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表 2-4 腫瘍性病変（発がん性群 全動物）－続き－

検査時	臓器	性 別		雄					雌				
		投 与 群 (ppm)		0	25	100	400	1600	0	25	100	400	1600
全動物	検 査 動 物 数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	85
	甲状腺	C細胞腺腫 (B)	9	8	5	9	7	2	3	10 ↑	4	7 ↑	
		濾胞状腺腫 (B)	3	2	2	0	4	1	1	1	1	2	
		C細胞腺癌 (M)	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	
		濾胞状腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	子宮	ポリープ (B)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
		腺腫性ポリープ (B)	—	—	—	—	—	0	0	0	0	2	
		平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	0	0	0	
		間質ポリープ (B)	—	—	—	—	—	5	3	4	3	6	
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	—	1	0	0	0	0	
		間質肉腫 (M)	—	—	—	—	—	2	0	1	0	3	
	腫	扁平上皮癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	0	
	ジンバル腺	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
その他	乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		
合計	検 査 動 物 数		85	85	85	85	85	85	85	85	85	85	
	腫瘍数	良性	90	109	85	106	99	96	101	98	107	108	
		悪性	10	6	15	10	12	14	13	10	8	12	
	腫 瘍 総 数		100	115	100	116	111	110	114	108	115	120	
	担腫瘍動物数	良性	43	55	44	52	52	60	59	57	58	60	
		悪性	9	7	13	10	10	13	11	8	7	9	
担腫瘍動物数		49	57	51	54	57	62	61	58	60	63		

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

以上の結果から、本剤のラットを用いた 104 週間飼料混入投与による反復投与毒性/発がん性併合試験における影響として、1600ppm 群雌でトリグリセリドの低下、1600ppm 群雌雄で坐骨神経ニューロパシーが認められた。しかし、坐骨神経ニューロパシーについては、試験機関の病理学部長は「病理学者の意見書（坐骨神経ニューロパシー所見への考察）」にて「今回の所見は、ラットの一生にわたる慢性毒性試験において、寿命に到達した少数例の加齢動物の坐骨神経病理像で、正常の老化による変性変化の病変度が極く僅かに増強された所見と見なすべきである。さらに、変性変化は極めて軽度であり、また一般症状についても振顫、痙攣および運動失調に代表される定型的な神経毒性を特徴づける症状は記載されていない。」と記載している。従って、本試験では無毒性量は 400ppm（雄 19.8mg/kg/日、雌 24.6mg/kg/日）と判断した。また、催腫瘍性はないものと判断した。

申請者注：報告書に無毒性量についての明確な記載はないが、上記のような病理学者の意見に基づき、無毒性量は雄が 1600ppm（80.1mg/kg/日）、雌が 400ppm（24.6mg/kg/日）と判断した。

③ マウスを用いた発がん性試験

(資料No. 32)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 1988 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR 系 (CD-1) マウス、開始時 6 週齢、1 群雌雄各 70 匹、  
途中と殺群; 20 匹、最終と殺群; 50 匹、体重 : 雄 24-32g 雌 18-26g

投与期間 : 78 週間 (1986 年 4 月 16 日 - 1987 年 10 月 20 日)

投与方法 : 検体を 0、32、320 及び 3200ppm の濃度で飼料に混入し、78 週間に亘って自由摂取させた。検体を混入した飼料は 2 週間に 1 回調製した。  
投与 26、52 週時に途中死亡動物数とあわせて各群雌雄 10 匹ずつになるように中間と殺した。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目及び結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び死亡率を毎日観察し、毎週 1 回触診を行った。

最終と殺群における試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	32	320	3200
死亡率 (%)	雄	26	12	16	16
	雌	28	24	30	24

kaplan-meier 検定

脱毛、立毛、両側耳介の痂皮が認められたが、いずれも供試動物の週齢と系統に通常観察される所見であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

死亡率に著明な群間差はなかった。

触知可能な腫瘤の発現頻度に投与の影響はなかった。

体重変化 ; 全生存動物の体重を投与 1 週間前から投与 13 週まで毎週 1 回、それ以降 4 週間に 1 回測定した。

体重の対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	32	320	3200	32	320	3200
0週	99	97↓	98↓	100	101	94↓
1週	100	97↓	98	102	101	100
3週	101	100	100	98	97↓	95↓
7週	102	101	99	103↑	101	98
9週	102	100	99	103↑	101	99
13週	105↑	101	99	103	101	97
24週	104	102	101	103	100	96↓
28週	105	103	104	102	101	95
72週	108↑	106↑	107↑	101	105	98
76週	107↑	106↑	107↑	101	101	96
0-78週	123	125	124	101	100	97

Student-t検定 ↓↑ : p<0.05, ↓↑ : p<0.01, ↑↓ : p<0.001

全投与群雌雄ともに有意差は認められたものの、その程度は軽微であり、また用量相関性も認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかった。

摂餌量及び食餌効率；全生存動物の摂餌量を投与1週間前から投与13週まで毎週1回、それ以降4週間に1回測定した。さらに投与開始から13週までの食餌効率を算出した。

いずれも検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量；体重、摂餌量及び投与濃度から、期間中の平均検体摂取量を算出した。

投与量 (ppm)		32	320	3200
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.3	44.7	456
	雌	5.6	57.7	585

飲水量；投与期間中、目視にて実施した。

検体投与による影響は認められなかった。

白血球百分率；投与52及び78週に生存動物全数の血液塗抹標本作製し、対照群と3200ppm群の全数標本について白血球百分率を精査した。

3200ppm群で52週において白血球像に非定型的細胞所見を数匹に、78週には赤血球像と白血球像に散発的な異常所見を認めたが、著明な群間差はなかった。

血液学的検査；投与26及び52週に1群雌雄各10匹を78週に1群雌雄各10匹以上を対象に眼窩静脈洞から採血し、以下の項目について検査した。

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

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日産化学工業株式会社にある。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		32	320	3200	32	320	3200
MCH	78週	103↑	104↑	103↑			
MCV	26週			106↑			
MCHC	26週	98↓		98↓	98↓		98↓
白血球百分率							
単球	78週				300↑		
好酸球	78週						↑*

Student 検定 ↓↑: p< 0.05、↓↑: p< 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

\*: 対照群が 0.0 であるため算出できなかった。(3200ppm 群は 0.1)

いずれの変化も軽微、用量相関性がないあるいは一過性であることから、検体投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学検査；上記の血液検査における同一の検査時期、動物を対象に大静脈から採血し、以下の項目について検査した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリホスファターゼ、血漿コリンエステラーゼ、総たん白、アルブミン、総ビリルビン、尿素窒素 (BUN)、血糖、ナトリウム、カリウム、クレアチニン、塩素、カルシウム、無機リン

次表に対照群と比較して、統計学的有意差のみられた項目を示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		32	320	3200	32	320	3200
AST	26週				300↑		
血漿コリンエステラーゼ	26週	130↑					
総ビリルビン	78週		66↓	64↓	55↓		63↓
BUN	52週						87↓
ナトリウム	26週			105↑			
カルシウム	52週			92↓			

Student 検定 ↓↑: p< 0.05、↓↑: p< 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

いずれの変化も軽微、用量相関性がないあるいはばらつきが大きかったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

臓器重量；投与 26、52 週の間と殺動物、試験終了時の全生存動物及び瀕死期と殺・死亡動物を対象に以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)も算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、下垂体、唾液腺、脾臓、精巣、胸腺、子宮

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。

投与量 (ppm)			雄			雌		
			32	320	3200	32	320	3200
脳	実	26週				104↑	104⇕	104⇕
	相対	26週					105⇕	106⇕
心臓	実	26週						113⇕
	相対	26週						113⇕
	相対	78週						109⇕
腎臓	実	26週				116⇕	113↑	
	相対	26週				113⇕	110↑	
	相対	78週	94↓		93↓			
肝臓	実	52週	(129)	(105)	(114)	(91)	(103)	(99)
	相対	52週	(122)	110↑	114⇕	(112)	(113)	128↑
	実	78週	(105)	111↑	113↑	(98)	(103)	(106)
	相対	78週	(99)	(105)	(107)	(105)	(105)	109⇕
肺	実	26週				114↑		
	相対	26週				111↑		

Student 検定 ↓↑ : p<0.05、⇕ : p<0.01、↑↓ : p<0.001

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

カッコ内は参考データ

検体投与に関連した影響として、320ppm 群雄では投与 52 週に肝臓の相対重量、投与 78 週では実重量が有意に増加した。3200ppm 群雄では投与 52 週に肝臓の相対重量の有意な増加、投与 78 週に肝臓の実重量の有意な増加が認められた。3200ppm 群雌では投与 26 週に心臓の実重量及び相対重量の有意な増加、投与 52 週に肝臓の相対重量の有意な増加及び投与 78 週では心臓及び肝臓の相対重量の有意な増加が認められた。その他の変化については軽微あるいは用量相関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。

肉眼的病理検査；投与 26、52 週の間と殺動物、試験終了時の全生存動物及び瀕死期と殺・死亡動物を対象に検査を行った。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

病理組織学的検査；上記の肉眼病理学的検査を実施した動物を対象に以下の臓器について病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、顎下腺、脳、盲腸、結腸、十二指腸、眼球、大腿骨、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺、食道、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、気管、膀胱、子宮、病変部

対照群及び 3200ppm 群の全動物並びに死亡動物では、全臓器について実施した。他の群の計画と殺動物では、腎臓、肝臓、肺、心臓(雄)、脾臓、腸間膜リンパ節、唾液腺(雄)及び肉眼的病変部について実施した。

[非腫瘍性病変]

本試験で認められた主要な非腫瘍性病変を表1に示す。

検体投与に関連した影響として、3200ppm 群雌雄で投与78週に肝臓において肝細胞変性及び色素沈着が認められ、特に雌で顕著であった。

上記以外の変化は、用量相関性が認められず、この週齢のICRマウスで通常認められる変化及び程度であったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。

[腫瘍性病変]

本試験で認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

全投与群において検体投与に関連した腫瘍の発現は認められなかった。

表1 非腫瘍性病変

検査時	臓器	性 別		雄				雌			
		投 与 群 (ppm)		0	32	320	3200	0	32	320	3200
26 週	検 査 動 物 数		9	10	8	10	10	10	10	10	
	卵巣	囊 胞	—	—	—	—	1	3	2	5	
	脾臓	髓外造血	軽度	0	0	0	0	0	0	0	
			中等度	0	0	0	0	0	1	0	1
	肝臓	色素沈着		0	0	0	0	0	0	0	0
		腎臓	好塩基性尿細管	0	0	0	0	0	0	0	0
	52 週	検 査 動 物 数		9	7	9	9	9	10	9	8
卵巣		囊 胞	—	—	—	—	3	6	2	4	
脾臓		髓外造血	軽度	0	1	0	2	0	1	1	3
			中等度	0	0	1	0	0	0	1	0
肝臓		肝細胞変性	軽度	0	0	0	0	1	2	1	2
			中等度	0	0	0	0	0	0	0	1
色素沈着		0	0	0	0	0	0	0	0		
腎臓	好塩基性尿細管	0	0	0	0	0	0	0	0		
瀕 死 期 と 殺 ・ 死 亡	検 査 動 物 数		15	9	11	9	15	12	16	14	
	卵巣	囊 胞	—	—	—	—	5	3	12↑	4	
	脾臓	髓外造血	軽度	4	0	2	1	4	1	2	0
			中等度	4	2	1	2	2	0	5	1
			重度	0	0	0	0	1	1	1	2
	肝臓	肝細胞変性	軽微	0	1	0	0	0	0	1	1
			軽度	1	0	1	1	1	0	1	1
色素沈着		軽微	0	0	0	0	1	1	3	4	
		軽度	0	0	0	0	1	0	0	1	
腎臓	好塩基性尿細管	2	2	1	2	0	1	1	0		

Fisher 直接確率法      ↑ ↓ : 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日産化学工業株式会社にある。

表 1 非腫瘍性病変—続き—

検査時	臓器	性 別		雄				雌			
		投 与 群 (ppm)		0	32	320	3200	0	32	320	3200
最 終 と 殺	検 査 動 物 数		37	44	42	42	36	38	35	38	
	卵巣	囊 胞	—	—	—	—	26	16↓	25	17↓	
	脾臓	髓外造血	軽度	4	4	7	1	5	5	2	3
			中等度	0	2	3	0	1	1	2	2
	肝臓	肝細胞変性	軽微	1	9↑	6	1	0	0	4	1
			軽度	7	13	8	11	0	0	0	8↑
			中等度	3	2	4	8	0	0	0	2
			重度	0	0	0	2	0	0	0	0
		色素沈着	軽微	1	0	1	6	6	5	5	14
			軽度	0	0	0	2	0	0	0	7↑
中等度	0		0	0	0	0	0	0	4		
腎臓	好塩基性尿細管		11	15	23↑	13	12	3↓	6	10	
全 動 物	検 査 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70	
	卵巣	囊 胞	—	—	—	—	32	22	39	24	
	脾臓	髓外造血	軽度	8	5	9	4	9	6	5	6
			中等度	4	4	5	2	3	1	8	3
			重度	0	0	0	0	1	1	1	2
	肝臓	肝細胞変性	軽微	1	10↑	6	1	1	2	6	4
			軽度	8	13	9	12	1	1	1	11↑
			中等度	3	2	4	8	0	0	0	2
			重度	0	0	0	2	0	0	0	0
		色素沈着	軽微	1	0	1	6	7	6	8	18↑
軽度			0	0	0	2	1	0	0	8↑	
中等度	0		0	0	0	0	0	0	4		
腎臓	好塩基性尿細管		13	17	24↑	15	12	4	7	10	

Fisher 直接確率法      ↑ ↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

表 2 腫瘍性病変

検査時	臓器	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	32	320	3200	0	32	320	3200
26 週	検 査 動 物 数		9	10	8	10	10	10	10	10
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	多発性尿管腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		尿管腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		孤立性腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	被膜下腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	膵島腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	0	0
	卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
	子宮	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
		ポリープ (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
		間質腫瘍 (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	0
	精巣	肉腫 (M)	0	0	0	0	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	0	0	0	0	—	—	—	—
	前立腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	—	—	—	—
	皮膚/ 皮下	脂腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		基底膜腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ 組 織	組織球リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
頭部	粘液肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
腹部	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
胸部	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
尾	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
骨	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
直腸	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
涙腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表2 腫瘍性病変—続き—

検査時	臓器	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	32	320	3200	0	32	320	3200
		検査動物数	9	7	9	9	9	10	9	8
52週	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	1	1	0	0	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	多発性尿細管腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		尿細管腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	2	2	2	1	0	0	0	0
		孤立性腺腫 (M)	0	0	0	0	2	1	0	1
	副腎	被膜下腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓	膵島腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	0	0
	卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
	子宮	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		ポリープ (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
		間質腫瘍 (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	0
	精巣	肉腫 (M)	0	0	0	0	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	0	0	0	0	—	—	—	—
	前立腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	—	—	—	—
皮膚/ 皮下	脂腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	
	基底膜腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	
リンパ 組織	組織球リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
	リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
頭部	粘液肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
腹部	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
胸部	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
尾	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
骨	骨肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
直腸	腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
涙腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表2 腫瘍性病変—続き—

検査時	臓器	性別	雄				雌			
		投与群 (ppm)	0	32	320	3200	0	32	320	3200
瀕 死 期 と 殺 ・ 死 亡	検査動物数		15	9	11	9	15	12	16	14
	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	肝細胞癌 (M)	2	2	0	2	0	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	多発性尿管腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		尿管腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	肺	腺癌 (M)	1	0	0	0	1	0	0	1
		腺腫 (B)	3	1	2	0	1	2	3	0
		孤立性腺腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	被膜下腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	膵島腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	乳腺	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	0	0
	卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
	子宮	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	0
		ポリープ (B)	—	—	—	—	1	0	1	0
		間質腫瘍 (B)	—	—	—	—	0	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
	精巣	肉腫 (M)	0	0	0	0	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	0	0	0	0	—	—	—	—
	前立腺	腺癌 (M)	0	0	0	0	—	—	—	—
	皮膚/ 皮下	脂腺腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		基底膜腫瘍 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ 組織	組織球リンパ腫 (M)	1	0	2	1	4	1	4	0
		リンパ腫 (M)	2	1	1	0	2	3	5	4
頭部	粘液肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
腹部	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
胸部	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
尾	肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
骨	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
直腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
涙腺	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

表2 腫瘍性病変—続き—

検査時	臓器	性別		雄				雌			
		投与群 (ppm)		0	32	320	3200	0	32	320	3200
	検査動物数		37	44	42	42	36	38	35	38	
最終と殺	下垂体	腺腫	(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	肝細胞癌	(M)	2	3	7	5	1	0	0	0
		肝細胞腺腫	(B)	6	5	4	5	0	0	0	0
		血管腫	(B)	0	0	0	0	0	0	1	1
		血管肉腫	(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎臓	多発性尿管腺腫	(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		尿管腺腫	(B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	腺癌	(M)	1	2	0	2	1	2	1	2
		腺腫	(B)	12	14	13	8	5	8	2	7
		孤立性腺腫	(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎	被膜下腺腫	(B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫	(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮質腺腫	(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	膵臓	膵島腺腫	(B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	腺癌	(M)	—	—	—	—	0	0	2	0
	卵巣	顆粒膜細胞腫	(B)	—	—	—	—	0	0	0	2
	子宮	平滑筋腫	(B)	—	—	—	—	1	1	2	0
		ポリープ	(B)	—	—	—	—	1	3	2	0
		間質腫瘍	(B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		平滑筋肉腫	(M)	—	—	—	—	0	0	0	0
	精巣	肉腫	(M)	0	1	0	0	—	—	—	—
		間細胞腫	(B)	0	0	2	0	—	—	—	—
	前立腺	腺癌	(M)	0	1	0	0	—	—	—	—
	皮膚/ 皮下	脂腺腺腫	(B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		基底膜腫瘍	(B)	0	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ 組織	組織球リンパ腫	(M)	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ腫		(M)	0	0	0	0	2	2	1	0	
頭部	粘液肉腫	(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
腹部	肉腫	(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
胸部	肉腫	(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
尾	肉腫	(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
骨	骨肉腫	(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
直腸	腺癌	(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	
涙腺	腺腫	(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisher 直接確率法      ↑ ↓ : p < 0.05、⇕ ⇓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍    M : 悪性腫瘍

表2 腫瘍性病変—続き—

検査時	臓器	性 別	雄				雌			
		投 与 群 (ppm)	0	32	320	3200	0	32	320	3200
	検 査 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70
全 動 物	下垂体	腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝臓	肝細胞癌 (M)	4	5	7	7	1	0	0	0
		肝細胞腺腫 (B)	7	6	4	6	0	0	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	1
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	多発性尿管腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		尿管腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	腺癌 (M)	2	2	0	2	2	2	1	3
		腺腫 (B)	17	17	17	9	6	10	5	7
		孤立性腺腫 (M)	0	0	0	0	2	1	0	1
	副腎	被膜下腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	膵臓	膵島腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	乳腺	腺癌 (M)	—	—	—	—	0	0	2	0
	卵巣	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	2
	子宮	平滑筋腫 (B)	—	—	—	—	1	1	3	0
		ポリープ (B)	—	—	—	—	2	3	3	0
		間質腫瘍 (B)	—	—	—	—	1	1	0	0
		平滑筋肉腫 (M)	—	—	—	—	0	0	1	0
	精巣	肉腫 (M)	0	1	0	0	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	0	0	2	0	—	—	—	—
	前立腺	腺癌 (M)	0	1	0	0	—	—	—	—
	皮膚/ 皮下	脂腺腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		基底膜腫瘍 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ 組 織	組織球リンパ腫 (M)	1	0	2	1	4	1	4	0
リンパ腫 (M)		2	1	1	0	4	6	6	4	
頭部	粘液肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
腹部	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
胸部	肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
尾	肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	
骨	骨肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	
直腸	腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0	
涙腺	腺腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	

Fisher 直接確率法 ↑ ↓ : p < 0.05、↑↓ : p < 0.01

B : 良性腫瘍 M : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日産化学工業株式会社にある。

表2 腫瘍性病変—続き—

検査時	性 別		雄				雌			
	投 与 群 (ppm)		0	32	320	3200	0	32	320	3200
合計	検 査 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70
	腫瘍数	良性	25	26	25	17	11	16	13	10
		悪性	10	10	11	11	14	11	14	10
	腫瘍総数		35	36	36	28	25	27	27	20
担腫瘍動物数		27	30	30	26	20	24	21	19	

Fisher 直接確率法

B: 良性腫瘍 M: 悪性腫瘍

以上の結果から、本剤のマウスに対する 78 週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、3200ppm 群雌雄の肝臓重量が増加し、肝細胞の軽度の変性変化が認められ、320ppm 群雄で肝臓重量が増加したことから、無毒性量は 32ppm (雄 4.3mg/kg/日、雌 5.6mg/kg/日)」と判断した。また、催腫瘍性はないものと判断した。

申請者注：雌では 320ppm 群以下で毒性徴候が認められなかったことから雌の無毒性量を 320ppm (57.7mg/kg/日) とした。

(8) 繁殖性に及ぼす影響

① ラットを用いた2世代繁殖毒性試験

(資料No. 34)

試験機関：

(GLP 対応)

報告書作成年：1988年

検体純度：%

供試動物：SD系 (Cr1:CD) ラット、開始時6週齢、体重：雄160-210g、雌130-170g  
1群雌雄各30(P)/25(F1)匹

投与期間：P世代；投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時までの約16週間(交配まで10週間投与)  
F<sub>1</sub>世代；離乳時からF<sub>2</sub>児離乳時までの約16週間(交配まで10週間投与)  
(1986年11月12日-1987年8月3日)

投与方法：検体を0、100、400及び1600ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。飼料は毎月調製した。

投与量設定根拠；

観察・検査項目：概要を表1にまとめた。

一般状態及び死亡率；全親動物は毎日2回、各産児は毎日1回観察し、異常所見を記録した。

体重変化；P及びF<sub>1</sub>親世代の雄については週1回測定し、P及びF<sub>1</sub>親世代の雌については、生育及び交配期間には週1回、交尾確認後は妊娠0、6、10、15及び20日並びに哺育1、4、7、14及び21日に測定した。

摂餌量；P及びF<sub>1</sub>親世代の雌雄について、交配期間を除き週1回測定した。妊娠、哺育中のP及びF<sub>1</sub>親世代の雌については、体重測定と同様の間隔で測定した。

交配及び交尾・妊娠の確認；雌雄1対1で3週間を期限に同居させ、膣栓或いはスメアー中の精子の存在により交尾を確認した。交尾確認日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標；各雌動物毎に、交配、交尾、妊娠及び出産の観察に基づき算出した。

交尾効率=交尾までの所要日数の総計/交尾動物数

交尾率=(交尾動物数/交配動物数)×100

受胎率=(妊娠動物数/交尾動物数)×100

繁殖率=(妊娠動物数/交配動物数)×100

出産率=(生存児出産動物数/妊娠動物数)×100

児動物の観察；P及びF<sub>1</sub>親世代の妊娠雌を分娩させ、妊娠期間、死亡及び生存児数、性比を記録した。F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児世代について症状は毎日観察し、各児の発育分化(耳介展開、被毛発達、切歯萌出及び眼瞼開裂)を記録した。体重測定は生後1、4(動物数調整前)、7、14及び21日に実施した。生後4日に1腹8匹(雌雄各4匹)となるように児動物数を調整した。なお哺乳期に死亡もしくは瀕死の児動物はと殺し、外表及び内臓の

異常の検査を実施した。以下の指標を算出した。

$$\text{性比(雄)} = (\text{雄動物数} / \text{生存児総数}) \times 100$$

$$\text{新生児生存率} = (\text{生後 1 日生存児数} / \text{出産児総数}) \times 100$$

$$\text{4、7、14、21 日生存率} = (\text{生後 4 [調整前]、7、14、21 日生存児数} / \text{生後 1、4 [調整後]、7、14 日生存児数}) \times 100$$

$$\text{離乳率} = (\text{生後 21 日生存児数} / \text{生後 4 日 [調整後] 生存児数}) \times 100$$

離乳は生後 21 日に行い、F<sub>1</sub> 親世代動物の選抜を行った。

また、各腹当たり雌雄各 2 匹を無作為に選抜し、機能（瞳孔反射及び聴覚反応）検査を実施した。

肉眼的病理検査；P 及び F<sub>1</sub> 親世代の全生存動物は、各々 F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 児世代の離乳後にと殺し、詳細に検査した。また、F<sub>1</sub> 動物のうち親世代として選抜されなかった動物及び離乳した F<sub>2</sub> 世代も同様に検査した。

病理組織学的検査；P 及び F<sub>1</sub> 親世代の対照群、1600ppm 群について、次の臓器、組織を切除して、10%中性ホルマリン緩衝液に固定した。精巣と精巣上体は Bouin 液に固定した。

子宮頸、凝固腺、精巣上体、卵巣、下垂体、前立腺、精嚢、精巣、子宮、膣、病変部位

結果：結果の概要を表 2 に示す。

親世代；臨床症状及び死亡数は全投与群のいずれの世代でも検体投与による影響は認められなかった。

体重増加量では P 世代の 100ppm 群雌で哺育期間中に有意な減少が認められたが、高用量の 400、1600ppm では認められていないことから検体の影響ではないと考えられた。その他では検体投与の影響は認められなかった。

摂餌量では P 世代の 100 及び 400ppm 群雌で有意な減少が認められたが、最高用量の 1600ppm では認められていないことから検体の影響ではないと考えられた。その他では検体投与の影響は認められなかった。

いずれの世代の親動物においても、繁殖能、交尾効率、妊娠期間及び肉眼的病理検査において検体投与の影響は認められなかった。

病理組織学的所見では、F<sub>1</sub> 親世代に精巣、精巣上体及び精嚢での炎症性変化、両世代に前立腺での炎症性変化、下垂体での単純嚢胞形成、子宮での多様な性周期像及び子宮壁の褐色色素沈着が認められたが、いずれも対照群と投与群で顕著な差はなく、ラットに通常認められる変化で、かつ偶発的所見と見なされた。

児世代；いずれの世代の児動物においても、着床数、産児数及び性比に検体投与の影響は認められなかった。

F<sub>1</sub> 児分娩後 4 日の匹数調整前後に全群で哺乳児死亡が増加したが、特に分娩後 4-7 日にかけて全投与群で多く、100ppm 群では有意に増加した。

本所見を評価するためにさらに 1 世代繁殖毒性試験(資料 No. 補遺 3)を行った結果、検体が F<sub>1</sub> 新生児の生後初期の生育に少しでも毒性を示したとは考えられなかった。

投与群の哺乳児平均体重は対照群と比較してわずかに低値に推移したが、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日産化学工業株式会社にある。

いずれの世代の児動物においても、外表・内臓検査、発育分化検査、機能検査及び肉眼的病理検査では検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた混餌投与による2世代繁殖毒性試験において、いずれの世代においても毒性影響は認められず、受胎率と繁殖成績への影響は認められなかった。

従って、本試験における親及び児動物並びに繁殖能に対する無毒性量は 1600ppm(P 雄 : 122.9、P 雌 : 137.0、F<sub>1</sub>雄 : 142.6、F<sub>1</sub>雌 : 150.9mg/kg/日)と判断した。

表1 試験項目概要

世代	期間 (週)	作業手順	観察・検査項目
P	生育 (10週)	雌雄1対1で交配 交尾は膣垢検査で確認 (妊娠0日)	症状、生死観察：毎日 体重、摂餌量測定：週1回
	交配 (3週)		交配状況観察 体重測定：週1回
	妊娠 (3週)		体重、摂餌量測定： 妊娠0、6、10、15、20日
F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> 出産	出産後4日に同腹児数を 8匹(雌雄各4匹)に調整	妊娠期間算出、出産状況の観察： 産児数、生存児数及び同腹生存児体重測定
	F <sub>1</sub> 哺育 (3週)		P雌動物の体重、摂餌量測定： 哺育1、4、7、14、21日 F <sub>1</sub> 動物の生死、症状観察：毎日 F <sub>1</sub> 動物の体重測定： 哺育1、4、7、14、21日
	F <sub>1</sub> 離乳		継代用の雌雄各25匹を可 能な限り各腹から選抜
F <sub>2</sub>	生育 (10週)	(Pに準ずる)	(Pに準ずる)
	交配 (3週)		(Pに準ずる)
	妊娠 (3週)		(Pに準ずる)
F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> 出産	(F <sub>1</sub> に準ずる)	(P/F <sub>1</sub> に準ずる)
	F <sub>2</sub> 哺育 (3週)		(他はP/F <sub>1</sub> に準ずる)
	F <sub>2</sub> 離乳		(P/F <sub>1</sub> に準ずる) 離乳後、全F <sub>2</sub> 動物の肉眼的病理検査、病 理組織学的検査

表2 試験結果

世代		親 : P				親 : F <sub>1</sub>					
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600		
供試動物数	雄	30	30	30	30	25	25	25	25		
	雌	30	30	30	30	25	25	25	25		
検体摂取量 (mg/kg/日)	生育	雄	0	7.7	31.3	122.9	0	8.7	35.5	142.6	
		雌	0	8.9	35.4	137.0	0	9.5	38.6	150.9	
	妊娠	雌	0	7.4	29.4	121.3	0	7.5	30.2	122.5	
	哺育	雌	0	13.0	52.5	228.4	0	14.0	57.0	226.6	
親動物	一般状態										
	死亡数	雄	0	0	0	0	0	0	0	1	
		雌	0	0	0	0	0	0	1	1	
	体重増加量 (g)	生育 0-10週	雄	294.3	289.0	294.7	286.2	339.0	347.6	340.2	328.6
			雌	107.0	110.5	112.0	106.7	138.6	150.2	145.0	136.9
		妊娠 0-20日	雌	118.1	115.6	113.5	114.6	123.2	119.8	123.0	121.0
		哺育 1-21日	雌	17.3	6.4↓	16.8	24.7	17.2	12.3	15.5	25.5
	摂餌量 (g)	生育 1-10週	雄	27.5	26.9	27.7	26.8	28.8	29.3	27.8	28.2
			雌	18.4	19.2	19.1	18.4	20.2	20.1	19.6	19.8
		妊娠 0-20日	雌	22.1	22.3	22.0	22.6	22.7	22.9	23.0	22.9
		哺育 1-21日	雌	50.0	42.7↓	42.4↓	46.8	43.9	43.9	45.4	44.1
	交尾効率 (日)		2.8	2.8	4.0	3.0	2.8	3.6	2.6	3.3	
	交尾率 (雌%)		100.0	93.3	93.3	100.0	100.0	96.0	100.0	100.0	
	受胎率 (雌%)		90.0	92.9	100.0	90.0	100.0	95.8	92.0	87.5	
	繁殖率 (雌%)		90.0	86.7	93.3	90.0	100.0	92.0	92.0	87.5	
	出産率 (雌%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	95.7	100.0	
	妊娠期間 (日)		21.8	21.8	21.7	21.8	21.8	21.9	21.8	21.7	
	肉眼	雄									
		雌									
組織	雄		ND	ND			ND	ND			
	雌		ND	ND			ND	ND			

Newman-Keuls 検定 ↑ ↓ : p<0.05

空欄 : 異常なし ND : 評価せず

表2 試験結果 — 続き —

世代		親 : P				親 : F <sub>1</sub>				
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	0	100	400	1600	
児動物	生存率 (%)	着床数	13.3	13.3	13.5	13.1	14.0	13.3	13.5	13.8
		産児数	12.0	11.7	12.1	12.1	13.2	12.0	12.6	12.6
		性比(雄1日)	51.4	49.8	51.5	51.5	49.1	47.1	51.3	55.8
		性比(雄21日)	49.4	51.0	53.7	48.8	51.4	52.1	51.2	50.0
		0日	96.9	93.5	96.5	98.3	99.2	98.9	99.2	98.9
		4日	92.0	78.1 ↓	87.9	81.8	98.0	96.4	96.4	95.7
		7日	85.6	62.5	73.1	70.9	90.5	93.4	87.5	83.3
		14日	89.7	81.4	74.3	83.0	76.9	82.5	76.6	86.0
		21日	98.5	97.8	90.8	93.4	96.2	92.9	90.5	96.7
		離乳率	75.9	52.5	57.2	60.7	69.0	76.4	69.9	70.2
	体重 (g)	1日	6.1	5.7	5.7	5.9	6.2	6.2	6.1	5.9
		4日(調整前)	7.7	6.8	6.9	6.9	7.8	8.2	8.0	7.7
		7日	12.4	11.4	10.3	11.0	11.7	12.0	11.3	11.5
		14日	26.6	25.1	23.5	24.3	25.4	24.8	24.5	25.1
		21日	43.4	40.6	39.2	40.3	42.8	41.6	41.2	41.1
	外表・内臓検査		検体投与による異常なし				検体投与による異常なし			
	発育分化検査		検体投与による異常なし				検体投与による異常なし			
	機能検査		検体投与による異常なし				検体投与による異常なし			
	肉眼的病理検査		検体投与による異常なし				検体投与による異常なし			

Newman-Keuls 検定 ↑ ↓ : p<0.05