

(5) 90日間反復経口投与毒性

① イを用いた13週間反復経口投与毒性試験

(資料No. 32)

試験機関 :

(GLP対応)

報告書作成年 : 1989年

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、約6ヶ月齢、1群雌雄各4匹、体重 雄 7.9-14.0kg、雌 7.0-9.8kg

投与期間 : 13週間(1988年2月19日-5月20日)

投与方法 : 投与量は0、0.5、1.0、4.0及び16.0mg/kg/日とした。検体は毎週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、投与日まで冷蔵保存した。

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 ; 少なくとも1日2回観察した。また、詳細な観察を少なくとも週1回実施した。さらに詳細な身体検査を投与開始前、投与1、2及び3ヶ月時に実施した。軽度ないし中等度の流涎が4.0及び16.0mg/kg/日群で認められた。軽度の食餌様嘔吐が16.0mg/kg/日群のほぼ全動物で認められ、4.0mg/kg/日群でも少数の動物

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。

で認められた。嘔吐は、1.0mg/kg/日群でも雌雄各1匹で認められ、また対照群及び0.5mg/kg/日群雄においても時折観察された。軟便が検体投与群で認められたが、明らかな用量相関はなかった。また、軽度の振戦が4.0mg/kg/日群の1匹に認められた。

死亡は認められなかった。

体重変化；投与開始前、投与期間中は週1回及び解剖前に、全生存動物を対象に測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	0.5	1.0	4.0	16.0	0.5	1.0	4.0	16.0
0-13週	115	123	46	31	156	122	89	78

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

4.0及び16.0mg/kg/日群雄において、対照群と比べて体重増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率；毎週1回摂餌量を測定し、食餌効率も算出した。

摂餌量で、対照群と比較して統計学的有意差の認められた時期を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	0.5	1.0	4.0	16.0	0.5	1.0	4.0	16.0
4週		80↓	70↓	59↓				
10週					98	112	94	151↑
11週	61↓	53↓		62↓				
12週		80↓		86↓				
13週	61↓	59↓		60↓				

Bartlett's等分散検定 ↑↓: 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。

食餌効率の変化を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄					雌				
	0	0.5	1.0	4.0	16.0	0	0.5	1.0	4.0	16.0
1週	-0.14	-0.05	-0.07	-0.14	-0.17	0.03	0.11	-0.11	-0.06	-0.13
5週	0.04	0.06	0.07	0.06	0.21↑	0.00	0.03	0.13	0.10	-0.01
10週	-0.05	0.11	0.05	0.05	0.18↑	0.00	0.03	0.07	0.02	0.09
12週	-0.26	0.05↑	0.10↑	-0.14	0.01	0.05	0.03	-0.07	-0.02	-0.12
13週	0.22	-0.08	0.04	-0.08	-0.04	-0.05	0.07	0.09	0.01	-0.02

Bartlett's等分散検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は次の式に従って算出した。 体重変化量(g)/摂餌量(g)×100

摂餌量は検体投与群雄で減少傾向が認められたが、用量相関性は認められなかった。また雌では、10週に16.0mg/kg/日で有意に高値であったが、各投与群内のばらつきも大きく、また用量相関性も認められなかった。従って、これらの変化に毒性学的意義はないと考えられた。

食餌効率では毒性学的意義のある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。

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。

血液学的検査（末梢血）；投与開始前並びに投与1、2及び3ヶ月に全動物を対象として、一晩絶食絶水後、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、血小板数、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間（PT）、血液凝固時間（毛細管凝血時間）、網赤血球数

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			
		0.5	1.0	4.0	16.0	0.5	1.0	4.0	16.0
赤血球数	3ヵ月	107↑							
ヘモグロビン	3ヵ月	109↑							
ヘマトクリット	3ヵ月	110↑	104↑						
血小板数	投与前	(81↓)		(78↓)					
リンパ球数	3ヵ月			69↓	69↓				
PT	投与前					(100)	(111)	(98↓)	(99↓)
	2ヶ月					(100)	(112)	(99)	95↓
	3ヵ月					(98)	(110)	(95)	96↓
凝固時間	投与前						(91↓)		(91↓)

Bartlett's等分散検定      ↑↓: 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。 ( )内数値は比較のために算出。

検体投与に起因する影響は認められなかった。

統計学的有意差が、雄では赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、リンパ球数に、雌ではプロトロンビン時間及び凝固時間に認められたが、一過性、用量間で一貫性が認められない、投与開始前の傾向を反映していたことなどから、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；投与開始前並びに投与1、2及び3ヶ月に全動物を対象として頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、血糖、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、A/G比、乳酸脱水素酵素（LDH）、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ（OCT）、コリンエステラーゼ活性（赤血球、血漿）、グロブリン（計算値）、リン脂質、蛋白質電気泳動、尿酸、グルタチオン（赤血球）

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			
		0.5	1.0	4.0	16.0	0.5	1.0	4.0	16.0
ナトリウム	1ヵ月				102 ↑				
カリウム	投与前					113 ↑			
	2ヵ月					107 ↑		111 ↑	107 ↑
AST	1ヵ月	110 ↑							
	2ヵ月					116 ↑			
尿素窒素	投与前	[16.8]	[16.5]	[16.8]	[15.7]				
	1ヵ月							154 ↑	
	3ヵ月	70 ↓ [17.2]	61 ↓ [14.8]	66 ↓ [16.2]	63 ↓ [15.4]				
蛋白質電気泳動 5分画	1ヵ月							114 ↑	

Bartlett's等分散検定      ↑ ↓ : p < 0.05,    ↑ ↓ : p < 0.01

表中の上段の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

[ ]内数値は実測値を示す(mg/dL)。

検体投与に起因する影響は認められなかった。

投与3ヶ月に雄の全投与群で尿素窒素が有意に減少したが、これは対照群が通常より高い値(24.4mg/dL)であったためであり、さらに投与前の実測値と比較しても大差が無かったことから、検体投与による影響とは考えられなかった。また有意差が認められた他の項目に関しても、一過性、用量間で一貫性が認められない、投与開始前の傾向を反映していたことなどから、検体投与による影響とは考えられなかった。

尿検査 ; 投与開始前並びに投与1、2及び3ヶ月に全動物を対象に、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、ビリルビン、ウロビリノーゲン、潜血、沈渣の鏡検、亜硝酸塩、浸透圧

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量 ; 13週投与後に全動物を解剖し、以下の臓器の重量を測定し、体重比(相対)を算出した。

副腎(両側)、脳、心臓、腎臓(両側)、肝臓、卵巣(両側)、下垂体、脾臓、精巣(両側)、甲状腺(上皮小体を含む)

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			
		0.5	1.0	4.0	16.0	0.5	1.0	4.0	16.0
脳	相対				107 ↑				

Bartlett's等分散検定      ↑ ↓ : p < 0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

16.0mg/kg/日群雄で脳の相対重量の軽度な増加が認められたが、関連する肉眼的ないし病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義のない偶発的変化と考えられた。

肉眼的病理検査 ; 全動物を対象に、以下項目について検査した。

全ての外表及び開口部、頭部、胸腔、腹腔の内部臓器

検体投与による影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利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；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。なお、肉眼的病変部についても検査した。

副腎(両側)、大動脈、骨及び骨髄(肋骨)、脳(前部・中間部・後部)、眼及び視神経(両側)、胆のう、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣(両側)、精巣及び精巣上体(両側)、心臓、腎臓(両側)、喉頭、肝臓、肺及び主要気管支(両側)、リンパ節(腸間膜、中隔、下顎)、乳腺(雌のみ)、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺(舌下、顎下)、坐骨神経、骨格筋(大腿部)、皮膚、脊髄(腰部・頸部・胸部)、脾臓、胸骨、胸腺、甲状腺・上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膣、すべての肉眼的異常部位  
いずれの群においても、検体に関連した所見は認められなかった。

以上、本剤の仮を用いたカマ投与による13週間反復経口投与毒性試験における影響として、4.0及び16.0mg/kg/日群で、体重増加抑制並びに流涎及び嘔吐が認められた。従って、無毒性量は1.0mg/kg/日であると考えられた。

② ラットを用いた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 : 1988 年

検体純度 : %

供試動物 : SD ラット、4-5 週齢、1 群雌雄各 10 匹、体重 雄 97~136 g、雌 93~128 g  
回復群として 1 群雌雄各 10 匹の対照群及び 350ppm 群を設けた。

投与期間 : 13 週間投与 (1986 年 9 月 9 日-12 月 9 日)

4 週間回復 (1986 年 12 月 10 日-1987 年 1 月 10 日)

投与方法 : 検体を 0、30、65、155 及び 350ppm 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。投与期間終了後、回復群には無処理飼料を 4 週間与えた。

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 ; 試験期間中毎日 2 回観察をした。さらに全動物に対して詳細な観察を週 1 回行った。

動物の外観及び行動に検体による影響は認められなかった。

30ppm 群雄の 1 匹で下腹部に小さな腫脹が触診で認められ、剖検では柔らかい皮下腫瘍であることが確認された。

投与 13 週の採血時に 30ppm 群雌の 2 匹が死亡したが、その他に死亡は無かった。

体重変化 ; 投与開始日 (0 日)、投与期間中は週 1 回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

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			
	30	65	155	350	30	65	155	350
0-13週	104	95	77↓	50↓	105	82↓	68↓	47↓
0-4週 (回復期間)	-	-	-	169↑	-	-	-	358↑

Student's t-検定      ↑ ↓ : 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。

155及び350ppm群雌雄及び65ppm群雌において体重増加量の減少が認められた。

回復期間では350ppm群雌雄で体重増加量の増加が認められた。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量を週1回測定し、食餌効率も算出した。

食餌効率は、摂餌量を体重増加量で割り、1gの体重を増加させるために必要な飼料量として表した(数値の上昇は効率悪化を示す)。

摂餌量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	30	65	155	350	30	65	155	350
1-13週	105	97	86	68	104	95	86	70
1-4週 (回復期間)	-	-	-	90	-	-	-	104

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

155及び350ppm群雌雄において摂餌量の減少が認められた。

食餌効率の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	30	65	155	350	30	65	155	350
1-13週	102	102	112	134	97	116	127	148
1-4週 (回復期間)	-	-	-	52	-	-	-	29

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

155及び350ppm群雌雄及び65ppm雌において高値を示し、食餌効率は低下した。

回復期間において、350ppm雌雄の食餌効率は顕著に向上した。

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。

投与量 (ppm)		30	65	155	350
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.30	4.94	11.55	25.71
	雌	2.64	5.53	12.84	27.68

飲水量；投与1、3、6、9、12週及び回復期間の4週時に連続3日間の消費量として記録した。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	30	65	155	350	30	65	155	350
3-13週	107	99	84	78	106	90	79	79
4週 (回復期間)	-	-	-	97	-	-	-	103

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

155及び350ppm群雌雄において飲水量は減少した。

眼科学的検査；投与開始前に全動物を、投与13週に対照群及び350ppm投与群の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週に全動物を対象に、一夜絶食後、眼窩静脈叢より採血し、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。

ヘマトクリット値 (PCV)、ヘモグロビン濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、網状赤血球数、白血球数、血液像 (白血球百分率及び細胞形態)、血小板数、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 (ppm)	雄				雌			
	30	65	155	350	30	65	155	350
ヘマトクリット							106↑	104↑
ヘモグロビン						103↑	104↑	105↑
赤血球数	96↓							
MCV							102↑	
白血球百分率 好中球						61↓		
血小板数				112↑				
PT				95↓				

Student's 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。

いずれの変化も、用量間あるいは雌雄間で一貫性が認められなかったことから、毒性学的意義は無いと考えられた。

血液生化学的検査；投与13週に全動物を対象に、一夜絶食後、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。また回復群においては4週時に採血し、右に+をつけた項目について検査した。

アルカリホスファターゼ (ALP)+、アミノ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)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)、γ-グルタミルトランスペプチターゼ (GGT)+、赤血球コリンエステラーゼ (RBC)+、血漿コリンエステラーゼ (ブチル及びアセチル)+、尿素+、クレアチニン、血糖、総ビリルビン、総蛋白+、蛋白電気泳動による分画+、アルブミン+、A/G比+、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、カルシウム(Ca)+、塩素(Cl)、リン(P)

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				
	13週				回復	13週				回復
	30	65	155	350	350	30	65	155	350	350
ALP					128↑				169↑	
ALT			69↓		-					-
AST					-	154↑				-
GGT				300↑					200↑	
血漿ChE ブチル									51↓	
血漿ChE アセチル									55↓	
尿素	119↑			147↑	115↑				133↑	150↑
グルコース					-			87↓		-
総ビリルビン		133↑			-			67↓	67↓	-
総蛋白			94↓	92↓		94↓ [6.5]	96↓ [6.6]	90↓ [6.2]	87↓ [6.0]	92↓ [6.7]
蛋白分画 Alb						91↓	93↓	89↓	82↓	89↓
蛋白分画 α1					129↑					
蛋白分画 α2			100==	100==	80↓					
蛋白分画 β					83↓					
Alb								92↓ [3.5]	89↓ [3.4]	300↑ [3.9]
A/G比				117↑						
ナトリウム	99↓		99↓	99↓	-					-
カリウム					-	116↑			113↑	-
塩素	98↓	96↓	96↓		-	97↓	98↓			-
カルシウム				96↓			96↓		94↓	96↓
リン		111↑	108↑		-				117↑	-

Student's t-検定      ↑↓: p<0.05、↑↓==: p<0.01、↑↓: p<0.001

==は対照群と同じ値。      - : 測定対象外

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。但し[ ]内数値は実測値

350ppm群雌でアルカリホスファターゼの増加、同群雌雄でγ-グルタミルトランスアミナーゼ及び尿素の増加が認められ、同群雄でA/G比の若干の増加が認められた。

総蛋白量が155及び350ppm群雄及び雌の全投与群で低値を示した。雌の変化は蛋白分画中のアルブミン量と関連していた。しかし、Dumasら(1971)の方法による分析でアルブミン量の有意な低下は155及び350ppm群雌のみで認められたことから、30及び65ppm群雌での低下の毒性学的意義は疑わしいと考えられた。また、試験実施研究所の背景データ(平均7.5、SD 0.6、範囲6.2-9.3; n=307匹)と比較した場合、350ppm以外は背景データ範囲内の数値であった。

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

350ppm群雌で血漿中アセチル及びβチロリンエステラーゼの低下が認められたが、赤血球のアセチルチロリンエステラーゼで同様の反応は観察されなかった。

また、350ppm群でカルシウムの低下が認められたが、軽微であり毒性学的意義は無いものと考えられた。

その他、散在的に有意差が認められたが、いずれも用量間、雌雄間で一貫性が認められないことから、偶発的であり、検体投与による影響とは考えられなかった。回復期間終了後では、350ppm群雌で尿素の増加、総蛋白量及びアルブミン量（蛋白電気泳動法による）の低下が引き続き認められた。

尿検査 ; 投与12週及び回復期間終了後、全動物を対象に絶食条件下で一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

回復群においては4週時に採尿し、右に+をつけた項目について検査した。

外観、尿量+、pH、尿比重+、尿蛋白、尿還元物質、尿糖、ケトン、ビリルビン、ウロビリリン、亜硝酸塩、血液色素、沈渣の鏡検

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					
	12週					回復	12週					回復
	0	30	65	155	350	350	0	30	65	155	350	350
pH *	6.4	6.4	6.4	6.6↑	6.5	-	6.1	6.2	6.2	6.2	6.1	-
尿比重			101↑								98↓	
尿蛋白		213↑										

Student's 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。      \*: 実測値

-: 測定対象外

350ppm群雌で低比重尿が高頻度に認められたが、4週間の回復期間後は不明瞭であった。

その他検体による影響は認められなかった。

臓器重量 ; 投与13週終了及び回復期間終了後に全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺（主幹気管支）、卵巣、下垂体、前立腺、唾液腺、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、子宮（頸部を含む）

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				
		14週				回復	14週				回復
		30	65	155	350	350	30	65	155	350	350
最終体重				82↓	63↓	71↓			85↓	69↓	80↓
脳	実				93↓						
	相対			117↑	148↑	134↑			116↑	140↑	127↑
下垂体	実				70↓					71↓	
副腎	実				83↓					79↓	
	相対			123↑	131↑	132↑					126↓
精巣上体	実				88↓	91↓	-	-	-	-	-
	相対			117↑	140↑	128↑	-	-	-	-	-
心臓	実				82↓	86↓					79↓
	相対		114↑	119↑	128↑	120↑			111↑	112↑	116↑
腎臓	実			86↓	72↓	82↓				82↓	92↓
	相対				115↑	115↑				117↑	115↑
肝臓	実			78↓	67↓	74↓			86↓	77↓	
	相対									111↑	117↑
肺	実				78↓	88↓					
	相対				124↑	123↑			117↑	126↑	116↑
前立腺	実				60↓		-	-	-	-	-
唾液腺	実				78↓					75↓	
	相対			119↑	124↑	126↑					131↑
脾臓	実				83↓	81↓					
	相対				131↑	114↑			118↑	132↑	112↑
精巣	相対			120↑	152↑	135↑	-	-	-	-	-
胸腺	実				62↓	71↓				63↓	
子宮	相対	-	-	-	-	-				164↑	
甲状腺	実					74↓					88↓

Dunnett's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。 - : 測定対象外

投与終了時には対照群と検体投与群との間に多くの有意差が認められたが、この大部分は155及び350ppm群の動物に限定されており、これらの影響は検体の直接的な作用というよりは、成長に対する顕著な影響を反映した二次的なものと考えられた。また、回復期間終了後においてもこれらの影響は継続して認められた。

肉眼的病理検査 ; 13週投与終了及び回復期間終了後、全動物を対象に、以下項目について検査した。

全ての外表及び開口部、脳、下垂体、脳神経、頸部臓器及び組織、胸腔、腹腔、骨盤腔ならびに内部臓器

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 ; 13週投与終了後、対照群及び350ppm群の全動物を対象に、以下の項目について検査した。また30、65及び155ppm群の腎臓、肝臓、肺について全動物について検査した。(回復群についての病理組織学検査は実施しなかった。)

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球と視神経、ファロピア管、大腿骨、ハダ腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、

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。

リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、骨髓塗末、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・脊髄、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）

主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	30	65	155	350	0	30	65	155	350
検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺	血管周囲性 リンパ球浸潤	2	8↑	6	4	4	4	3	4	6	5

Fisher直接確率法      ↑↓:  $p < 0.05$

表中の数値は発現動物数を示す。      空欄は「0」を示す。

検体投与による影響は認められなかった。

30ppm群の雄の肺で血管周囲性リンパ球浸潤が高頻度に認められたが、偶発的変化と考えられた。

以上、本剤のラットを用いた13週間混餌投与による亜急性毒性試験において、155及び350ppm群雌雄と65ppm群雌で体重増加抑制、摂餌量の低下及び食餌効率の低下が認められた。

30ppm群では雌雄ともに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\*は雄で65ppm (4.94mg/kg/日)、雌で30ppm (2.64mg/kg/日) であると考えられた。

\*申請者注：原報告書には雌雄成績を総合的に評価した単一の無毒性量 (30ppm) が記載されているため、試験結果に基づき、雌雄各々の無毒性量を記載した。

③ マウスを用いた13週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 : ICR (CD-1) マウス、4-5 週齢、1 群雌雄各 12 匹、体重 雄 18-26g 雌 17-22g  
 投与期間 : 13 週間(1986 年 9 月 15 日-12 月 16 日)  
 投与方法 : 検体を 0、30、90、270 及び 810ppm 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。対照群には無処理の飼料を摂取させた。

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 ; 1 日 2 回観察した。また、詳細な状態の観察を週 1 回実施した。さらに詳細な身体検査を週 1 回実施した。

投与13週の採血時に、810ppm群の雄1匹並びに対照群、270及び810ppm群の雌各1匹が死亡したが、その他に死亡は認められなかった。

検体投与に関連した症状は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始日(0日)、その後投与期間中週1回及び剖検前に全生存動物を対象に測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	30	90	270	810	30	90	270	810
0-1週	95	93	35↓	- ↓ [-0.5]	119	78	48 ↓	- ↓ [-2.6]
1-13週	97	77 ↓	70 ↓	77 ↓	100	96	67 ↓	72 ↓
0-13週	96	82 ↓	58 ↓	49 ↓	106	88	61 ↓	20 ↓

Student's t-検定 ↑ ↓ : p<0.05    ↑ ↓ : p<0.01    ↑ ↓ : p<0.001

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。 [ ] : 実測値を示す - : 算出不能

投与1週で810ppm群の動物の体重が減少した。それ以後同群の動物の体重は増加したが、対照群と比べると体重増加の抑制が認められた。90ppm群雄、270ppm群雌雄においても用量相関性を示して体重増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量を試験期間中週1回測定し、食餌効率も算出した。食餌効率は、摂餌量を体重増加量で割り、1gの体重を増加させるために必要な飼料量として表した（数値の上昇は効率悪化を示す）。

摂取量を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	30	90	270	810	30	90	270	810
1-13週	99	103	100	86	102	96	91	76

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

270ppm群雌及び810ppm群雌雄において、対照群と比べて摂餌量が減少した。

食餌効率を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	30	90	270	810	30	90	270	810
1-13週	103	125	170	172	95	108	147	377

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

90ppm以上の群の雄、270及び810ppm群の雌において対照群と比べ高値を示し、食餌効率は低下した。

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。

投与量 (ppm)		30	90	270	810
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	4.07	13.02	40.09	119.2
	雌	4.92	14.65	43.14	124.6

飲水量；投与1、3、6、9、12週時に3日間の消費量として記録した。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	30	90	270	810	30	90	270	810
1-12週 (平均)	96	102	85	81	90	77	70	57

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

270及び810ppm群雌雄、90ppm群雌において飲水量は低い値であった。

眼科学的検査；投与開始前に全動物を、投与13週に対照群及び810ppm群の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週に全動物を対象に、一夜絶食絶水後、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

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

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性	雄				雌			
	30	90	270	810	30	90	270	810
投与群 (ppm)								
ヘマトクリット			95 ↓	95 ↓				95 ↓
ヘモグロビン				97 ↓				95 ↓
網赤血球数			100 =					
MCHC	[35]	[35]	[35]	103 ↑ [36]				
MCV				94 ↓		96 ↓	96 ↓	94 ↓
MCH	[18]	[17]	[17]	94 ↓ [17]		100 = [17]	100 = [17]	94 ↓ [16]
白血球百分率 好中球	56 ↓ [0.5]		56 ↓ [0.5]	67 ↓ [0.6]				
血小板数								89 ↓

Student's t-検定    ↑ ↓ = : p < 0.05    ↑ ↓ = : p < 0.01    ↑ ↓ = : p < 0.001  
= : 対照群の平均値と同値。

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表わす。    [ ] : 実測値

810ppm群雌雄及び270ppm群雄におけるヘマトクリットの低下、810ppm群雌雄におけるヘモグロビンの低下、810ppm群雄及び90ppm以上の群の雌におけるMCVのわずかな低下、810ppm群雌における血小板数の低下が認められた。

また、MCHC及びMCHにおいても統計学的な有意差が認められたが、実測値をみるとその差は僅かであり、生物学的に重要なものとは考えられなかった。

他の有意差が認められた変化は、偶発的なものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

血液生化学的検査；投与14週の計画殺の前に全動物を対象として、一夜絶食後、眼窩洞より採血し、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ (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)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT)、γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT)、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総蛋白、蛋白分画[電気泳動法]、アルブミン濃度、A/G比、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、リン

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			
	30	90	270	810	30	90	270	810
ALP				158↑				
AST				157↑				
OCT								224↑
尿素			127↑	143↑			122↑	133↑
クレアチニン							133↑	
グルコース	143↑	151↑	151↑	152↑				
総ビリルビン			67↓	83↓				
総蛋白				94↓	108↑	104↑	106↑	
蛋白分画 アルブミン					106↑	106↑	106↑	106↑
蛋白分画 α1 Glb				100*				
蛋白分画 γ Glb			100*					
カリウム		111↑						
塩素			105↑	104↑				
リン		109↑		112↑				
Alb		97↓				106↑	106↑	
A/G 比				128↑				

Student's t-検定 ↑ ↓ : p<0.05    ↑ ↓ : p<0.01    ↑ ↓ : p<0.001

\* : 対照群の平均値と同値を表す (p<0.05)

注) : 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。

810ppm群雄においてアルカリホスファターゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加、810ppm群雌においてオルニチンカルバミルトランスフェラーゼの増加、270及び810ppm群雌雄において尿素的増加、270及び810ppm群雄において塩素の増加が認められた。

また、雄の全投与群においてグルコース増加が認められた。しかし、用量相関性が認められず、また殆どが予期される背景の変動範囲内(下表参照)の値であった。特に30及び90ppm群の各動物の値が全て背景の変動範囲内であり、対照群中の2匹の値は期待値を下回るものであった。さらに、関連する病理組織学的変化が認められないこと、雌においては同様の反応が認められていないことなどから、このグルコースの群間差は毒性学的には意義の無いものと考えられた。

その他の群間差は偶発的であり、その毒性学的意義は疑わしいと考えられた。

表 グルコース(雄) —背景データとの比較—

投与量	平均	標準偏差	レンジ	背景的范围外の動物数	
				下	上
背景データ マウス 33匹	136	47	58-237	-	-
0	117	60	17-197	2	0
30	167	42	98-237	0	0
90	177	34	115-217	0	0
270	177	71	24-267	2	1
810	178	57	121-	2	2

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。

尿検査 ; 投与12週に全動物を対象に、絶食絶飲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、尿量、pH、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノ、亜硝酸塩、血液色素、沈渣の鏡検

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量 ; 投与期間終了後、全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、肺（主幹気管支）、卵巣、唾液腺、脾臓、精巣、胸腺、子宮（頸部を含む）

対照群と比較して、統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性		雄				雌			
投与群 (ppm)		30	90	270	810	30	90	270	810
解剖時体重				88↓	77↓				83↓
脳	実							95↓	90↓
	相対				123↑				
精巣上体	実	111↑			86↓	-	-	-	-
心臓	相対			112↑	125↑		116↑		124↑
腎臓	相対			122↑	126↑				126↑
肝臓	相対			130↑	140↑			112↑	131↑
肺	実				87↓				
	相対				111↑				
唾液腺	実				64↓			80↓	60↓
	相対								72↓
脾臓	相対				142↑				
精巣	相対				123↑				
子宮	実	-	-	-	-				54↓

Dunnett's検定 ↑↓ : p<0.05 ↑↓ : p<0.01

注) : 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表わす。 - : 測定対象外

実重量の増加は認められなかった。相対重量では統計学的有意差が多数認められたが、殆どが低体重に関連した二次的変化と考えられた。

270及び810ppm群雌雄の肝臓の相対重量が著明に増加したが、病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、毒性学的意義のない変化と考えられた。

従って臓器重量に検体投与による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、以下の項目について検査した。

全ての外表及び開口部、頸部臓器及び組織、頭蓋腔、胸腔、腹腔、骨盤腔ならびに内部臓器の外表面及び剖面

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 ; 対照群及び810ppm群の全動物を対象として、以下の組織及び投与部位の病理組織標本を作製し鏡検した。また、肉眼病変が認められた動物についても検査した。

上記の肉眼的病理検査を実施した動物の重量測定臓器に加え、大動脈、盲腸、結腸、十二指腸、眼及び視神経、大腿骨、胆嚢、ハーダー氏腺、回腸、空腸、リパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、食道、脾臓、下垂体、前立腺、直

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。

腸、坐骨神経、精囊腺、骨格筋、皮膚、脊髄、胸骨（骨髄）、胃、甲状腺（上皮小体）、気管、膀胱

主な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌					
	0	30	90	270	810	0	30	90	270	810	
検査動物数	12	12	12	12	11	11	12	12	11	11	
肝臓	急性炎症	6	5	6	5	4	6	9	9	10	7
	壊死	6	5	6	5	4	6	9	9	10	7

表中の数値は発現動物数を示す。

検体投与による影響は認められなかった。

肝臓で、多発性の壊死及び炎症が対照群及び投与群で認められたが、検体投与に起因するものではなかった。

以上、本剤の13週間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、90ppm以上の群の雄ならびに270及び810ppm群の雌で体重増加抑制が、810ppm群の雄ならびに270及び810ppm群の雌で摂餌量及び食餌効率の低下が認められた。従って、無毒性量\*は雄で30ppm (4.07mg/kg/日)、雌で90ppm (14.65mg/kg/日) であると考えられた。

\*申請者注：原報告書には雌雄成績を総合的に評価した単一の無毒性量 (30ppm) が記載されているため、試験結果に基づき、雌雄各々の無毒性量を記載した。

(6) 90日間反復吸入毒性試験

① ラットを用いた4週間反復吸入毒性試験

(資料No. 33)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 1989年

検体純度 : %

供試動物 : SDラット、約8週齢、1群雌雄各5匹、体重 雄 270-299 g、雌 192-220 g  
但し、対照群及び10 mg/m<sup>3</sup>群には1群雌雄各5匹の回復群を設けた。

投与期間 : 4週間暴露 (1989年2月1日-28日)、2週間回復 (1989年3月1日-15日)

暴露方法 : 検体はダストフイダーで粉塵とし、全身暴露型吸入チャンバーを用い所定濃度で4週間暴露した (1日6時間、週5日間)。I群は担体対照群とした。

チャンバー内濃度 ;

濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	I 群	II 群	III 群	IV 群
設定	0	1	3	10
化学分析*1	0	0.87	3.0	10
重量分析	1.1	0.96	3.1	10
名目*2	12	7.9	13	32

\*1 : 重量分析のためのサンプルをHPLCによって分析した。

\*2 : 暴露前後のダストフイダー重量の差を、総供給空気量で除して求めた。

粒子径分布 ; カスケードインパクターを用いて週1回採取した。

濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	空気力学的質量中位径 (μm)	呼吸可能な粒子 (粒子径<10μm) の割合 (%)
0	2.9	87
1	3.1	94
3	2.7	95
10	4.5	88

暴露条件 ; チャンバー容積 1000 L  
通気量 203 - 210 L/分  
チャンバー内温度 19 - 30 °C  
チャンバー内湿度 13 - 76 %  
チャンバー内酸素濃度 21 %

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；1日2回観察した。その他、異常症状に関して1日1回各暴露中に観察し、詳細な状態観察を試験開始前及びその後週1回行った。

症状としては、暴露期間中のチャンパ<sup>®</sup>-内観察で乾燥した赤色鼻漏が全ての群で散在的に認められ、3及び10mg/m<sup>3</sup>群でその発現頻度と強さが増加した。詳細な観察では、同様な症状が3及び10mg/m<sup>3</sup>群で認められ、また10mg/m<sup>3</sup>群では、肛門生殖器周囲の黄色の汚れが認められた。しかしながら、これらの症状は回復期間中に軽減した。

試験期間中、死亡は認められなかった。

体重変化；試験開始前に2回、暴露2、5、8日目及びその後の暴露期間中と回復期間中には週1回、さらに試験終了時（絶食後）に体重を測定した。

体重を次表に示す。

濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄			雌		
	1	3	10	1	3	10
2日	101	99	96	99	95	90↓
5日	102	99	96	99	99	94↓
8日	104	99	94	98	99	93↓
15日	105	100	95	102	101	95↓
22日	107	100	94	101	100	94↓
28日	107	101	93	100	99	93↓
36日	-	-	97	-	-	96
42日	-	-	97	-	-	98

Dunnett's, Dunn's, 順位和及びt-検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。

10mg/m<sup>3</sup>群雌雄では暴露期間を通じて体重増加抑制が認められ、雌では統計学的に有意であった。その後の回復期間には良好な体重増加が認められた。

摂餌量；暴露1週間前から週1回測定した。

摂餌量を次表に示す。

濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄			雌		
	1	3	10	1	3	10
1日	108	106	99	98	98	101
8日	109↑	97	88↓	104	98	77↓
15日	NT	NT	NT	NT	NT	NT
22日	106	103	103	103	102	102
28日	105	99	96	104	100	95
36日	-	-	109↑	-	-	109
42日	-	-	107↑	-	-	100

Dunnett's, Dunn's, 順位和及びt-検定 ↑ ↓ : p<0.05 ↑ ↓ : p<0.01

表中の数字は対照群に対する変動率(%)を示す。 NT:対照群が0のため計算不能

10mg/m<sup>3</sup>群雌雄で、暴露第1週に有意な減少が認められた。

血液学的検査（末梢血）；第4週（回復群を除く全動物）及び第6週（回復群の全動物）に、一夜絶食後、眼窩静脈叢より採血し、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、ヘマトクリット、赤血球数、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、活性化部分トロンボプラスチン時間、総白血球数、白血球百分率、赤血球像

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。

濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄				雌			
	4週		6週		4週		6週	
	1	3	10	10	1	3	10	10
ヘマトクリット		89 ↓		96 ↓				

Dunnett's, Dunn's, 順位和及びt-検定 ↑ ↓ : p<0.05

注) : 表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

検体暴露に関連した影響は認められなかった。

血液生化学的検査 ; 第4週 (回復群を除く全動物) 及び第6週 (回復群の全動物) に、一夜絶食後、眼窩静脈叢より採血し、以下の項目について検査した。

血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (SGOT)、血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT)、γ-グルタミルトランスペプチダーゼ、アルカリホスファターゼ、乳酸脱水素酵素、血漿コリンエステラーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、尿素窒素、絶食時血糖、コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、アルブミン、グロブリン (計算値)、クレアチニン、尿酸、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、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。

濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	雄				雌			
	4週		6週		4週		6週	
	1	3	10	10	1	3	10	10
SGPT		77 ↓	62 ↓			70 ↓	65 ↓	
尿素窒素		144 ↑						77 ↓
血糖				86 ↓				
血漿コリンエステラーゼ				75 ↓				
コレステロール							144 ↑	
アルブミン						91 ↓	87 ↓	
グロブリン				110 ↑				
尿酸								130 ↑
カリウム								113 ↑
塩素								102 ↑

Dunnett's, Dunn's, 順位和及び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。

暴露後4週に、3及び10mg/m<sup>3</sup>群雌雄で血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (SGPT) が統計学的に有意に低下した。検体影響と考えられたが、SGPTの毒性反応としては通常明瞭な増加が認められることから、本変化の生物学的意義は疑わしかった。また、3及び10mg/m<sup>3</sup>群雌でアルブミンの低下が認められた。その他、10mg/m<sup>3</sup>群雌でコレステロールの増加が認められた。

これらの変化は、回復期間終了時には認められなかった。

臓器重量 ; 暴露期間終了後、全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比 (相対) を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、精巣、脾臓

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。

濃度 (mg/m <sup>3</sup> )		雄				雌			
		4週			6週	4週			6週
		1	3	10	10	1	3	10	10
脳	相対			113 ↑					
心臓	相対			112 ↑					
肝臓	実	114 ↑							
	相対			112 ↑					
肺	実								113 ↑
	相対								116 ↑
脾臓	実								124 ↑
	相対			126 ↑					127 ↑

Dunnett's, Dunn's, 順位和及び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。

暴露期間終了後、10mg/m<sup>3</sup>群雄で脳、心臓、肝臓及び脾臓の相対重量の増加が認められた。回復期間終了後、10mg/m<sup>3</sup>群雌で肺及び脾臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた。しかしこれらの変化は、雄または雌の片性にしか認められなかったこと並びに病理組織学的検査または他の検査においてもこれを支持する結果が得られなかったことなどの理由により、生物学的意義は疑わしいと考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、以下の項目について検査した。

外表及び開口部、頭蓋腔、カカス、脳と脊髄の外表面及び切断面、  
鼻腔と副鼻腔、胸腔、腹腔及び骨盤腔とそれらの内臓、  
頸部組織と臓器

検体による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；暴露期間終了後、肉眼的病理検査を実施した動物のうち、対照群及び10 mg/m<sup>3</sup>群雌雄各5匹について以下の組織の病理組織標本を作製し、検査した。

副腎、脳（前頭部の皮質と脳底神経節、頭頂部皮質と視床、小脳と脳橋を含む）、心臓、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、卵巣、脾臓、精巣（精巣上体）

検体による影響は認められなかった。

以上、本剤の4週間吸入暴露による亜急性毒性試験における影響として、乾燥赤色鼻漏の発現頻度と程度の増加、体重及び摂餌量の減少、血清グルタミン酸ピルリクソン酸トランスアミナーゼ及びアルブミンの減少並びにコレステロールの増加が認められた。これらの影響は、3mg/m<sup>3</sup>群で軽度、10mg/m<sup>3</sup>群では有意な変化であったが、ほとんど可逆的であった。

従って、無毒性量は1mg/m<sup>3</sup>であると考えられた。

(7) 90日間反復経口神経毒性

① ラットにおける13週間反復経口投与神経毒性試験

(資料No. 65)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 1995年

検体純度 : %

試験動物 : SDラット、1群雌雄各10匹、43-48日齢、体重 雄 139-212g、雌 143-199g

試験期間 : 13週間(1993年10月26日-1994年1月26日)

投与方法 : 検体を0、30、100及び350ppmの濃度になるように飼料に混合し、13週間にわたって自由摂取させた。検体を混合した飼料は2週間毎に調製した。

用量設定根拠 ;

試験項目及び結果 :

一般状態及び生死 ; 一般状態及び生死は1日2回観察した。

検体投与に関連した症状及び死亡は認められなかった。

体重変化 ; 投与開始日、投与後は毎週1回、さらに剖検時に測定した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	30	100	350	30	100	350
0-13週	106	97	59↓	106	105	62↓

Dunnett検定 ↑ ↓ : p<0.01

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

350ppm群雌雄で著しい体重増加抑制が認められ、体重増加量は統計学的に有意に低下した。100ppm群雄でわずかな体重増加抑制がみられたが統計学的に有意ではなく、同群雌は影響を受けなかった。30ppm群は雌雄ともに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 ; 各ケージごとに毎週測定し、1匹1週あたりの摂餌量を算出した。また、各群の雌雄別の平均食餌効率を、摂餌量当たりの体重増加量として毎週計算により求めた。

摂餌量を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	30	100	350	30	100	350
1-13週	101	97	76	103	97	79

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

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

350ppm群は雌雄ともに、対照群と比較して全期間を通じて減少した。100ppm群雄の摂餌量は投与初期にやや減少したが、その後回復した。100ppm群の雌及び30ppm群雌雄に影響は認められなかった。

食餌効率を次表に示す

投与量 (ppm)	雄			雌		
	30	100	350	30	100	350
1-13週平均	105	99	79	103	109	79

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

350ppm群雌雄の食餌効率は、有意ではないものの低下が認められた。

30及び100ppm群は検体投与による影響が認められなかった。

検体摂取量；平均検体摂取量は、飼料中検体濃度、摂餌量及び体重から毎週算出した。

全期間の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		30	100	350
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.5	8.5	28.8
	雌	2.8	9.3	31.1

バッテリー式機能検査 (FOB : Functional Observation Battery) ; 以下の項目について、試験開始前、投与第4週、第8週及び第13週の同一時刻に実施した。

バッテリー式機能検査は、動物のホームケージでの観察、ホームケージから取り出す際のハットリングに対する反応、オープンフィールドでの行動、その後の用手法による諸検査からなる。観察は群を推定出来ない状況で実施した。

a) ホームケージ

流涙、眼球突出、流涎、被毛の状態、立毛、眼瞼閉鎖状態、異常姿勢、異常行動、異常歩行、振戦、痙攣

b) 穏やかな刺激に対する反応

ホームケージからの取り出し

c) オープンフィールド

異常姿勢、異常歩行、警戒性、活動度、呼吸数、身繕い、異常行動、振戦、痙攣、排尿、排糞

d) 用手法検査

ハットリング、瞳孔縮小反応、驚愕反射、耳介反射、屈筋(逃避)反応、正向反射、痛覚反応(尾を摘む)、落下時開脚度、体温、握力-前後肢、自発運動量

投与に起因すると考えられる神経学的異常は認められなかった。

対照群と比較していくつかの項目に有意差が認められたが、これらはわずかな変化であるか、用量相関性がないか、あるいは継続性が認められない変化であり、神経毒性学的意義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が認められた項目を以下の表に示す。

a) ホームケージ

検査項目	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	30	100	350	0	30	100	350
眼球突出	投与前								
	4週								
	8週				増加a				
	13週							増加a	
被毛	投与前								
	4週								
	8週								
	13週							汚れa	
立毛	投与前								
	4週								
	8週								
	13週							増加a	増加a
異常歩行 観察時の 無活動	投与前								
	4週								
	8週				減少a				
	13週								

Wilcoxonの順位和検定 a: p<0.05、b: p<0.01 Dunnett検定 x: p<0.05、y: p<0.01

c) オープンフィールド

検査項目	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	30	100	350	0	30	100	350
異常歩行 観察時の 無活動	投与前								
	4週								
	8週								
	13週			減少a					
警戒性	投与前								
	4週								
	8週			正常化 a					
	13週								
活動性	投与前						低下a		
	4週								
	8週			正常化 a					
	13週								
排糞	投与前								
	4週		増加a						
	8週								
	13週				減少a				

Wilcoxonの順位和検定 a: p<0.05、b: p<0.01 Dunnett検定 x: p<0.05、y: p<0.01

d) 用手法検査

検査項目	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	30	100	350	0	30	100	350
正向反射	投与前								
	4週								
	8週				低下a				
	13週								
握力(前肢)	投与前								
	4週								
	8週		低下x						低下x
	13週								
自発運動量 (60分)	投与前				増加a				
	4週								
	8週								
	13週								

Wilcoxonの順位和検定 a:  $p < 0.05$ , b:  $p < 0.01$  Dunnett検定 x:  $p < 0.05$ , y:  $p < 0.01$

肉眼的病理検査；全動物について実施した。

検体投与に関係する変化は認められなかった。

臓器重量；各動物の脳及び下垂体重量を測定した。合わせて体重比を算出した。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

投与量 (ppm)		雄			雌		
		30	100	350	30	100	350
最終体重				74↓			83↓
脳	実			93↓			
	相対			127↑			117↑
下垂体	実			80↓			

Dunnett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。

350ppm群雄で脳及び下垂体の絶対重量の低下、ならびに350ppm群雌で脳体重比の増加が認められたが、これらの所見は体重変化に伴う二次的变化であり、投与による本質的な影響ではないと考えられた。

病理組織学的検査；試験期間を生存した動物のうち、対照群及び350ppm群から動物番号の若い順番に雌雄各5匹を選抜し、ペントバルビタル腹腔内投与で全身麻酔した後、大動脈よりアルデヒド系Karnovsky固定液で灌流固定した。灌流固定の後、脳、脊髄(頸部、胸部、腰部)、眼球、視神経、下垂体、坐骨神経、脛骨神経を摘出しさらに浸漬固定した。パラフィン包埋の後、脳(すべての主要部分)、脊髄(頸部、胸部、腰部の横断及び縦断面)は、5ミクロンに薄切しヘマトキシリンエオジン染色し標本とした。左坐骨神経、脛骨神経の近位及び遠位部分の横断及び縦断面は樹脂包埋し、1ミクロンの薄切標本を作製して、トルジソブルーで染色した。

何れの動物にも特記すべき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日産化学工業株式会社にある。

以上、本剤のラットを用いた13週間混餌投与による亜急性神経毒性において、100及び350ppmにおいて体重増加抑制及び摂餌量低下が認められた。これらは非特異的な毒性を現していると考えられた。FOB検査において神経学的異常は認められず、臓器重量、肉眼的及び組織学的病理所見にも検体投与による影響は認められなかった。

従って、本剤には神経系への永続的な障害作用はなく、神経毒性に関する無毒性量は雌雄ともに350ppm（雄28.8mg/kg/日、雌31.1mg/kg/日）であると考えられた。

(8) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性

① 豚を用いた52週間反復経口毒性試験

(資料No. 36)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1990 年

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、約6-7ヶ月齢、体重 雄 8.8-15.6kg、雌 7.7-11.8kg、  
1群雌雄各4匹

投与期間 : 52週間 (1988年6月22日-1989年6月22日)

投与方法 : 投与量は0、1.0、4.0、16.0及び32.0mg/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。

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 ; 1日2回以上観察した。また、詳細な観察を週1回以上行った。

検体投与に起因する死亡は認められなかった。

検体投与群で全投与期間を通じて流涎が認められ、食物様の嘔吐物及び軟便・下痢の発生頻度が検体投与群の動物で増加し、特に投与13週までの間顕著にみられたが、時間の経過とともに減少する傾向であった。32.0mg/kg/日群ではその後も認められた。これらの症状は対照群においても認められた。

その他、32.0mg/kg/日群雌1匹で全投与期間を通じて削瘦が見られ、さらに流涎症、軟便・下痢及び嘔吐、行動不活発、鼻部の乾燥、歯茎の褪色及び触知体温低下を伴う衰弱がいくつかの週で観察された。削瘦は16.0 mg/kg/日群の雄3匹及び雌1匹と4.0 mg/kg/日群雌1匹でも認められた。痙攣が4.0mg/kg/日群雄1匹に2回及び対照群雄1匹に1回認められた。これらの症状は検体投与による影響とは考えられなかった。

体重変化 ; 投与開始前、投与期間中は14週までは週1回、その後は4週に1回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。

体重増加量を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	1.0	4.0	16.0	32.0	1.0	4.0	16.0	32.0
0-52週	77	60	50	53	68	40	44	20

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を示す。

4.0、16.0、32.0mg/kg/日群雌雄で体重抑制傾向が認められたが、雄では明らかな用量相関性が認められなかった。また、32.0mg/kg/日群雌の体重増加量の低値は同群の1匹の動物の体重が著しく減少したことに起因した。

いずれの差異も統計学的に有意ではなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与開始から14週までは週1回、その後は4週間に1回及び試験終了時に測定した。食餌効率は1-14週の間毎週算出した。

平均摂餌量の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄				雌			
	1.0	4.0	16.0	32.0	1.0	4.0	16.0	32.0
1週	95	90	87	90	101	96	88	80
6週	100	103	85	117	105	96	108	122
10週	77	97	105	102	105	95	88	71
14週	94	98	117	94	98	88	95	84
38週	92	116	105	115	101	117	97	90
52週	89	135	162	105	85	134	77	83

摂餌量としては、一定傾向を伴わない変動が認められた。

食餌効率を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄					雌				
	0	1.0	4.0	16.0	32.0	0	1.0	4.0	16.0	32.0
1週	-0.05	3.86	-12.66	-5.16	-11.77	13.02	-2.28	14.83	-8.09↓	2.60
6週	-2.57	7.41↑	-10.63	-53.61	-13.01	2.21	1.20	0.63	6.80	6.11
10週	-21.08	-11.22	-21.58	-7.45	-19.05	-12.55	-5.11	-8.12	-18.56	-33.14
14週	-18.54	-11.61	-17.91	-37.49	-15.53	-12.23	1.96	-1.79	-18.78	-16.30

分散分析及びBartlett's検定 ↑↓: p<0.05

食餌効率は、対照群を含む全ての群で大きく変動し、しばしば負の値を示した。

眼科学的検査；投与前及び投与52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ヶ月時に全動物を対象として実施した。

1晩絶食絶飲後、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット、血色素量、赤血球数、血小板数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、総白血球数、白血球百分率、プロトロン時間、血液凝固時間(毛細管凝血時間)、網赤血球

検体投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与6及び12ヶ月時に全動物を対象として実施した。1晩絶食絶水後、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

乳酸脱水素酵素、アラニアミトトランスフェラーゼ、アスパルテートアミトトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、クレアチンホスホキナーゼ、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスアミドラーゼ、コリンエステラーゼ(赤血球、血漿)、総蛋白、アルブミン、グロブリン(計算値)、アルブミン/グロブリン比(計算値)、血糖、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩化物、無機リン、カルシウム、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、蛋白質電気泳動、尿酸、グルタチオン

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			
		1.0	4.0	16.0	32.0	1.0	4.0	16.0	32.0
クレアチニン	6ヶ月			90 ↓					
	12ヶ月			90 ↓					
A/G比	12ヶ月		73 ↓						
カルシウム	6ヶ月								92 ↓
	12ヶ月						95 ↓		95 ↓
リン脂質	12ヶ月						81 ↓		
アルブミン	12ヶ月					91 ↓	97 ↓		

分散分析及びBartlett's 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毒性変化は認められなかった。

統計学的に有意な変化が散見されたが、軽度であり、また用量相関性がないことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

尿検査 ; 投与開始前、投与6及び12ヶ月時に全動物を対象として実施した。採血前夜の絶食絶水期間中の一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

色及び外観、尿量、比重、沈渣、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、  
ビリルビン、亜硝酸塩、ウベリノゲン、潜血、浸透圧

意味のある変動は全く認められなかった。

臓器重量 ; 投与終了後に全生存動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、最終体重を用いた補正重量も算出した。

副腎 (両側)、脳、心臓、腎臓 (両側)、肝臓、肺・主要気管、卵巣 (両側)、

下垂体、脾臓、精巣、胸腺、前立腺、甲状腺・上皮小体、子宮、精巣上体、  
顎下唾液腺 (右側)

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			
		1.0	4.0	16.0	32.0	1.0	4.0	16.0	32.0
最終体重		92	86	90	87	92	88	88	78
脳	相対							117 ↑	
肺	相対			124 ↑					

分散分析及びBartlett's 検定 ↑ ↓ : p<0.05

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毒性変化は認められなかった。

16.0mg/kg/日群の相対重量で雄の肺及び雌の脳に統計学的有意差が認められたが、32.0mg/kg/日群では認められず、これらの臓器に関連した変化も認められなかったことから正常な生物学的変動であると考えられた。

肉眼的病理検査 ; 全動物を対象に、詳細な検査を実施した。

32.0mg/kg/日群雌の1匹に全ての組織の褐色を伴う削瘦が認められた。

他に、投与に関連した変化は全く認められなかった。

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。なお、肉眼的病変部についても検査した。

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。

副腎（両側）、大動脈、骨、（大腿骨）、骨髓（胸骨）、脳（前部・中間部・後部）、眼及び視神経（両側）、胆のう、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣、精巣及び精巣上体、心臓、腎臓（両側）、喉頭、肝臓、肺及び主要気管支（両側）、リンパ節（中隔、腸間膜、下顎）、乳腺、膵臓、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下、舌下）、骨格筋（大腿部）、皮膚、脊髓（頸部・胸部・腰部）、脾臓、胸骨、胸腺、甲状腺・上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膾、骨髓塗抹

32.0mg/kg/日群雌の1匹（全ての組織の褐色を伴う消瘦が認められた動物）で、軽度の肝細胞肥大、骨格筋及び胸腺の軽度萎縮、骨髓の細胞数の減少が認められた。肝細胞肥大は投与に関連した一時的な変化と考えられたが、骨格筋及び胸腺の軽度萎縮は消瘦に伴う二次的な変化と考えられた。骨髓では細胞数の減少が認められたが、血液学的変化は見られなかった。

他の動物では検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上、本剤の仮を用いた1年間反復経口投与毒性試験における影響として、32.0mg/kg/日群で持続的な流涎、嘔吐及び軟便・下痢が認められ、4.0mg/kg/日以上群の雌雄で体重抑制傾向が認められたが、統計学的に有意なものではなかった。1.0mg/kg/日群における体重増加抑制は非常に軽微であった。

従って、本剤の無毒性量は雌雄共に1.0mg/kg/日であると判断した。

② 豚を用いた慢性経口毒性試験

(資料No. 66)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1991 年

検体純度 : %

供試動物 : ビーグル犬、約 6-7 ヶ月齢、体重 雄 10.4-12.4kg、雌 8.0-10.7kg、  
1 群雌雄各 4 匹

投与期間 : 52 週間 (1988 年 11 月 21 日-1989 年 11 月 20 日)

投与方法 : 投与量は 0 及び 0.5mg/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。

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 ; 1 日 2 回以上観察した。また、詳細な観察を週 1 回以上行った。

試験期間中、死亡は認められなかった。

0.5mg/kg/日群及び対照群の雄で軟便及び下痢が認められた。また、流涎及び嘔吐 (食物様及び/または泡沫状) が 0.5mg/kg/日群で認められたが、いずれも散発的な低頻度の発現であるため毒性学的意義はないと考えられた。

体重変化 ; 投与開始前、投与期間中は 14 週までは週 1 回、その後は 4 週に 1 回及び解剖前に全生存動物を対象に測定した。

体重推移を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄	雌
	0.5	0.5
34 週	113 ↑	90
38 週	114 ↑	93
42 週	112 ↑	94
46 週	111 ↑	96
52 週	110	95
0-52 週 増体重	163 ↑	64

分散分析及び Bartlett's 検定 ↑ ↓ :  $p < 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を示す。

0.5mg/kg/日群雄の体重が有意に増加したが、雌では対照群\*と同様、もしくは減少傾向にあり、毒性学的に意義ある変化とは考えられなかった。

\* 対照群の雌 1 匹では著しい体重増加が認められた。

摂餌量及び食餌効率 ; 投与開始から 14 週までは週 1 回、その後は 4 週間に 1 回及び試験終了時に測定した。食餌効率は 1-14 週の間毎週算出した。

平均摂餌量の対照群に対する変動率(%)を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄	雌
	0.5	0.5
6週	106	116↑
12週	75↓	89
30週	141↑	109
34週	99	113
38週	111	98
42週	124	98
46週	110	117
52週	75	61

分散分析及び Bartlett's 検定    ↑ ↓ : p<0.05                    ↑ ↓ : p<0.01

検体投与群の雌雄ともに統計学的に有意に変化した週が散在したが、一定傾向を伴わない変動であり、検体投与による影響とは認められなかった。

食餌効率を次表に示す。

投与量 (mg/kg/日)	雄		雌	
	0	0.5	0	0.5
1週	0.12	0.16	0.12	0.05
6週	0.19	0.22	0.09	0.07
7週	0.07	0.11	0.14	0.00↓
10週	-0.14	0.01	-0.08	0.07
14週	-0.05	-0.01	-0.02	0.03

分散分析及び Bartlett's 検定    ↑ ↓ : p<0.05

食餌効率は、7週に0.5mg/kg/日群雌で有意に低下したが、全体的に一定傾向を伴わず、明確な影響を示さなかった。

眼科学的検査；投与前及び投与52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）；投与前開始前、投与6及び12ヶ月時に全動物を対象として実施した。

1晩絶食絶飲後、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット、血色素量、赤血球数、血小板数、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、総白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間、血液凝固時間（毛細管凝血時間）、網赤血球

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		
	0.5			0.5		
	投与前	6ヶ月	12ヶ月	投与前	6ヶ月	12ヶ月
白血球数						133↑
プロトロンビン時間	105↑	112↑	104↑			

分散分析及び Bartlett's 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。

0.5mg/kg/日群の雄で試験期間中を通じてプロトロンビン時間がわずかに延長したが、雌では認められず、正常範囲内の変動であると考えられた。また0.5mg/kg/日群

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。

の雌で12ヶ月の検査時に白血球数の有意な増加が認められたが、雄では認められず、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

血液生化学的検査；投与開始前、投与6及び12ヶ月時に全動物を対象として実施した。1晩絶食絶水後、頸静脈から採血し、以下の項目について検査した。

乳酸脱水素酵素、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、クレアチンホスホキナーゼ、オルニチンカルバミル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、コリンエステラーゼ（赤血球、血漿）、総蛋白、アルブミン、グロブリン（計算値）、アルブミン/グロブリン比（計算値）、血糖、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、ナトリウム、カリウム、塩化物、無機リン、カルシウム、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質、蛋白質電気泳動、尿酸、グルタチオン

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		
	0.5			0.5		
	投与前	6ヶ月	12ヶ月	投与前	6ヶ月	12ヶ月
カリウム				(111↑)		96↓
リン				(116↑)		
尿素窒素	(125)	140↑	(111)			
総蛋白	(102)	109↑	(105)			
A/G比	(92↓)					
蛋白質 分画1				(97)	95	92↓
蛋白質 分画3	(91)	85↓	94			

分散分析及びBartlett's検定 ↑↓: p<0.05

表中の数値は対照群に対する変動率(%)を表す ( )内数値は比較のために算出

0.5mg/kg/日群では、雄で6ヶ月の検査時に尿素窒素及び総蛋白の統計学的に有意な増加、電気泳動3分画の有意な減少が、雌の12ヶ月の検査時にカリウム及び電気泳動1分画の有意な減少が認められた。いずれの変化も試験期間を通じて一定の変動を示さず、また検体投与前からその傾向にあり、検体投与に関連する変化とは考えられなかった。

尿検査；投与開始前、投与6及び12ヶ月時に全動物を対象として実施した。採血前夜の絶食絶水期間中の一夜尿を採取し、以下の項目について検査した。

色及び外観、尿量、比重、沈渣、pH、蛋白、グルコース、ケトン体、ビリルビン、亜硝酸塩、ウロビリノーゲン、潜血、浸透圧

意味のある変動は全く認められなかった。

臓器重量；投与終了後に全生存動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、最終体重を用いた補正重量も算出した。

副腎（両側）、脳、心臓、腎臓（両側）、肝臓、肺・主要気管、卵巣（両側）、下垂体、脾臓、精巣、胸腺、前立腺、甲状腺・上皮小体、子宮、精巣上体、顎下唾液腺（右側）

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
		0.5	0.5
肺/気管支	実	117 ↑	
子宮	相対	-	312 ↑

分散分析及び Bartlett's 検定 ↑ ↓ :  $p < 0.05$

表中の数値は対照群に対する変動率 (%) を表す ( ) 内数値は比較のために算出

0.5mg/kg/日群の雄で肺及び気管支の絶対重量が有意に増加したが、関連する組織形態学的な変化が認められなかったことから、生物学的変動であると考えられた。また、0.5mg/kg/日群の雌で子宮の相対重量が有意に増加したが、これも生物学的変動であると考えられた。

肉眼的病理検査；全動物を対象に、詳細な検査を実施した。

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。なお、肉眼的病変部についても検査した。

副腎（両側）、大動脈、骨、（大腿骨）、骨髓（胸骨）、脳（前部・中間部・後部）、眼及び視神経（両側）、胆のう、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、卵巣、精巣及び精巣上体、心臓、腎臓（両側）、喉頭、肝臓、肺及び主要気管支（両側）、リンパ節（中隔、腸間膜、下顎）、乳腺、膵臓、末梢神経（坐骨神経）、下垂体、前立腺、唾液腺（顎下、舌下）、骨格筋（大腿部）、皮膚、脊髄（頸部・胸部・腰部）、脾臓、胸骨、胸腺、甲状腺・上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膈、骨髓塗抹

認められた変化は、自然発生性または死戦期に生じたものと考えられ、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上、本剤の仮に対する低用量1年間反復経口投与毒性試験において、流涎\*・嘔吐が散発的に認められ、また体重、摂餌量、食餌効率、血液学的検査、血液生化学検査及び臓器重量のいくつかの項目で統計学的有意差が認められたが、いずれも毒性学的意義に乏しい変化或いは検体投与による影響とは考えられなかった。従って、本試験における無毒性量は雌雄ともに0.5mg/kg/日であると考えられた。

また、先に実施した1年間反復経口投与毒性試験（資料 No. 36）の無毒性量1.0mg/kg/日で認められた軽微な体重減少は0.5mg/kg/日群では認められなかったことから、両試験を総合考察した結果、無毒性量は雌雄とも1.0mg/kg/日であると判断された。

#### \*申請者注

仮を用いた反復投与毒性試験では流涎が認められたが、用量相関性に乏しく、また個体間の変動が大きいことから、検体の食味に起因する変化である可能性が示唆された。流涎誘発性を検討する13週間経口投与試験（資料 No. 67）を実施し詳細に観察したところ、流涎が全く認められなかったことから、これら試験で認められた所見は偶発性の変化であると考えられた。

③ ラットを用いた2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験

(資料No. 34)

試験機関 :

(GLP 対応)

報告書作成年 : 1990 年

検体純度 : %

供試動物 : SD 系ラット、開始時 4-5 週齢、開始時体重 雄 127-164g 雌 108-148g、  
慢性毒性群 : 1群雌雄各35匹 (53週中間殺群の1群雌雄各12匹を含む)  
発がん性群 : 1群雌雄各50匹

投与期間 : 104 週間 (1987 年 6 月 23 日-1989 年 6 月 22 日)

投与方法 : 検体を 0、4、10、28、80 (発がん性群のみ)、120 (慢性毒性群のみ) ppm の濃度で飼料に混入し、104 週間に亘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。

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 ; 一般状態観察は毎日2回行い、さらに週1回触診を実施した。

慢性毒性群及び発がん性群ともに、一般状態に検体影響は認められなかった。

慢性毒性群及び発がん性群における触知可能な腫脹を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄						雌						
	0	4	10	28	80	120	0	4	10	28	80	120	
慢性毒性群	検査動物総数	35	35	35	35	-	35	35	35	35	35	-	35
	発現動物数	20	22	20	23	-	13	17	19	20	17	-	14
	総腫脹数	47	41	42	46	-	25	44	51	44	25	-	23
	平均発現時間(週)	54.6	54.5	44.9	45.8	-	52.8	60.8	66.0	66.3	66.5	-	72.0
発がん性群	検査動物総数	50	50	50	50	50	-	50	50	50	50	50	-
	発現動物数	36	22	27	27	31	-	37	36	39	39	32	-
	総腫脹数	78	51	51	65	81	-	85	84	80	78	64	-
	平均発現時間(週)	56.4	60.1	64.0	52.7	57.1	-	67.5	73.6	70.3	78.5	79.1	-

触知可能な腫脹の発生部位及び群間分布に、検体投与による影響は認められなかった。

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

死亡率に検体投与による影響は認められなかった。

慢性毒性群、発がん性群及び全動物における、投与104週間後の累積死亡数を次表に示す。

群 性	慢性毒性群 <sup>a)</sup>		発がん性群		全動物 <sup>a)</sup>	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	35		50		85 <sup>b)</sup>	
0ppm	29	21	43	29	72/85 (85)	50/85 (59)
4ppm	29	24	39	33	68/85 (80)	57/85 (67)
10ppm	26	25	36	22	62/85 (73)	47/85 (55)
28ppm	34	28	41	25	75/85 (88)	53/85 (62)
80ppm	—	—	36	23	36/50 (72)	23/50 (46)
120ppm	30	25	—	—	30/35 (86)	25/35 (71)

表中の ( ) 内数値は死亡率 (%)

a) : 中間殺群の計画殺動物数は以下の通り。

群 (ppm)	0	4	10	28	80	120
雄	11	11	11	11	—	11
雌	11	10	12	11	—	11

b) : 80及び120ppm群の全動物数はおのおの50及び35匹。

体重 ; 投与開始日、投与14週までは毎週1回、それ以降は2週間に1回、全生存動物について測定した。

主要な時期における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				
		4	10	28	80	120	4	10	28	80	120
慢性毒性群	0-76週	91	94	92	—	75↓				—	
	0-104週	106	107	106	—	99	92	87	107	—	82
発がん性群	0-70週	97	99	101	87↓	—					—
	0-104週	102	100	106	87	—	94	96	97	88	—

Student's-t-検定↓↑ : p < 0.001

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

空欄は算出せず

慢性毒性群の120ppm群雌雄において、体重増加の抑制傾向が認められた。雄では76週間の体重増加量が有意に低下したが、その後対照群の一般状態の悪化により体重減少が認められたため、総体重増加量は120ppm群も対照群と同程度となった。雌では抑制傾向が残りの全投与期間を通じて持続した。

発がん性群も慢性毒性群と同様に80ppm群雌雄において体重増加抑制の傾向が見られた。両群の結果を合わせると、80及び120ppm群において用量相関性のある体重増加抑制が認められた。

摂餌量及び食餌効率 ; 摂餌量は毎週計算した。食餌効率は投与14週まで週1回算出した。

各期間における摂餌量の対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	4	10	28	80	120	4	10	28	80	120
慢性毒性群 (0-104週)	97	97	97	—	87	98	100	101	—	92
発がん性群 (0-104週)	99	100	102	94	—	98	100	99	94	—

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

慢性毒性群の120ppm群雄動物では摂餌量が低下した。雌動物でも軽度ではあるが同様の傾向が認められた。

発がん性群の80ppm群雌雄でも、ごく軽度ではあるが摂餌量の低下傾向が認められた。

慢性毒性群における、1-14週間の平均食餌効率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	4	10	28	120	0	4	10	28	120
慢性毒性群	15.6	15.2	15.2	15.2	13.7	8.5	8.9	8.3	8.3	7.8

対照群と比較して、120ppm群雌雄で食餌効率は軽度に低下していた。他の群は対照群と同様であった。

発がん性群における、1-14週間の平均食餌効率(%)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄					雌				
	0	4	10	28	80	0	4	10	28	80
発がん性群	16.1	15.6	15.6	15.9	14.9	8.8	9.1	8.8	8.5	8.1

80ppm群動物で食餌効率の低下が認められた。28ppm群雌もやや低値を示したが、極めて軽微であり、毒性学的意義ある変化とは考えられなかった。

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(mg/kg/日)を算出した。

投与量 (ppm)			4	10	28	80	120
検体摂取量 (mg/kg/日)	慢性毒性群 (1-104週)	雄	0.16	0.40	1.13	-	5.00
		雌	0.20	0.54	1.46	-	6.52
	発がん性群 (1-104週)	雄	0.16	0.39	1.09	3.18	-
		雌	0.20	0.51	1.47	4.23	-

眼科学的検査；試験開始前に全動物、50及び102週投与後に慢性毒性群の対照群及び120ppm群の全生存動物を対象として実施した。

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）；慢性毒性群の中間殺群の生存動物のうち動物番号の大きい雌雄各10匹を対象として、12、23及び50週投与後に、一夜絶食絶水後、眼窩静脈叢から採血した。また慢性毒性群の最終殺群についても、生存動物のうち動物番号の大きい雌雄各最大20匹を対象として、12、23、50、76及び104週投与後に同様に採血した。104週投与後の最終採血で必要数が確保できない場合は発がん性群からも採血した。

以下の項目について検査した。

ハマトクリット(PCV)、ヘモグロビン(Hb)、赤血球数(RBC)、網赤血球数、総白血球数(WBC)、白血球百分率、血小板数、プロトロンビン時間(PT)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)

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			
		4	10	28	120	4	10	28	120
ヘマトクリット	12週					96 ↓			
	104週							90 ↓	
ヘモグロビン	104週							92 ↓	
赤血球数	50週		(107 ↑)						
MCHC	12週					103 ↑	103 ↑		
	23週	100 =		100 =					
	50週					97 ↓	97 ↓	97 ↓	97 ↓
	104週	97 ↓	97 ↓		97 ↓				
MCV	12週							98 ↓	
	50週		96 ↓ (96 ↓)					97 ↓	
	104週				93 ↓				
MCH	50週		95 ↓			95 ↓		95 ↓	95 ↓
	76週				(95 ↓)			95 ↓	
	104週				89 ↓				
白血球数	50週					123 ↑		122 ↑	
	76週				(83 ↓)				80 ↓
	104週								67 ↓
好中球数	50週					146 ↑		146 ↑	
	104週		75 ↓	72 ↓	58 ↓				55 ↓
リンパ球数	50週					119 ↑			
	76週								82 ↓
血小板数	23週						94 ↓		
	50週					92 ↓			
	104週		87 ↓						
PT	23週	103 ↑	104 ↑	102 ↑	103 ↑				
	76週			(111 ↑)					
	104週		105 ↑					105 ↑	

Student's t-検定 ↓ ↑ = : p < 0.05    ↓ ↑ : p < 0.01    ↑ ↓ : p < 0.001

( ): 異常値を除いて算出。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

検体投与に関連すると考えられる有意な変化は認められなかった。

投与期間中散発的に認められた赤血球関連指数の差異は、いずれも極めてわずかであり、雌雄いずれにおいても用量相関性を示さなかった。

投与期間後半に雌の120ppm群で認められた白血球数の減少傾向は、一般状態悪化に関連した変化であり、検体の直接的作用によるものとは考えられなかった。

23週投与後に雄の全投与群において認められたプロトロン時間の延長は、極めて軽度であり、同様の変化が他の検査時期には認められず、また雌では全く認められていないことから、毒性学的意義のある変化とは考えられなかった。

血液学的検査（血液塗抹）；55及び76週投与終了後に発がん性群の全生存動物から、104週投与終了後には発がん性群の全生存動物のうち詳細な血液学的検査のための採血をしなかった動物の尾静脈から採血し、血液塗抹標本を作製した。このうち80ppm群及び対照群を対象として以下の項目を検査した。

白血球百分率（Romanowsky染色後に鏡検）、好中球（N）、リンパ球（L）、好酸球（E）、好塩基球（B）、単球（M）、正染色赤芽球

対照群と80ppm群の動物に、統計学的及び毒性学的に意義があると考えられる差異は認められなかった。

血液生化学的検査；慢性毒性群の最終殺群について、生存動物のうち動物番号の大きい雌雄各最大10匹を対象として、12、23、50、76及び104週投与後に、一夜絶食絶水後、眼窩静脈叢から採血した。104週投与後の最終採血で必要数が確保できない場合は発がん性群からも採血した。また慢性毒性群の中間殺群についても、生存動物のうち動物番号の大きい雌雄各10匹を対象として、23及び50週投与後に同様に採血した。

アルカリホスファターゼ（ALP）、アラニアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ（AST）、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ（OCT）、γ-グルタミルトランスアミドラーゼ（GGT）、赤血球コリンエステラーゼ、血漿コリンエステラーゼ、尿素、クレアチニン、グルコース、総ビリルビン、総コレステロール、総蛋白質、蛋白質電気泳動、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、ナトリウム、カリウム、塩素、カルシウム、無機リン

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			
		4	10	28	120	4	10	28	120
ALP	76週						56 ↓		
	104週					57 ↓	64 ↓		64 ↓
ALT	12週				85 ↓				
	23週				78 ↓				
	50週			62 ↓	66 ↓				
	(50週)				(70 ↓)				(77 ↓)
AST	104週		131 ↑	123 ↑					
CPK	12週		245 ↑					219 ↑	
	50週		182 ↑						
GGT	12週	=				*			***
	76週		17 ↓	33 ↓		50 ↓	50 ↓	50 ↓	0 ↓
OCT	23週				149 ↑				
	50週	66 ↓	65 ↓	49 ↓					
	104週		157 ↑						

Student's t-検定 ↓ ↑ = \*: p < 0.05 ↓ ↑ == : p < 0.01 ↓ ↑ \*\*\* : p < 0.001

但し、\*、\*\*\*は対照群の値が0のため算出不能。=、==は対照群と同じ値。

( ): 異常値を除いて算出。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

続き

投与量 (ppm)		雄				雌			
		4	10	28	120	4	10	28	120
血漿ブチル コリンエステラーゼ	12週			117 ↑			127 ↑		
	50週					82 ↓	119 ↑		
	76週						143 ↑		132 ↑
	104週								147 ↑
血漿アセチル コリンエステラーゼ	12週			116 ↑	122 ↑		127 ↑	124 ↑	
	50週						117 ↑		
	76週						136 ↑		
	104週								134 ↑
赤血球 コリンエステラーゼ	12週						89 ↓	90 ↓	
	23週						89 ↓		
	50週		117 ↑					116 ↑	
	104週		75 ↓						
尿素	12週	103 ↑							
	50週						114 ↑		117 ↑
	76週	129 ↑							
	104週							86 ↓	
クレアチニン	12週	=	=						
	23週	120 ↑			120 ↑				
	50週								86 ↓
	76週	114 ↑							
総ビリルビン	12週				57 ↓				
	23週				71 ↓	125 ↑			
	50週								75 ↓
	76週					150 ↑			
コレステロール	76週								148 ↑
グルコース	50週	89 ↓		90 ↓	88 ↓	111 ↑			
	76週		80 ↓						86 ↓
総蛋白	12週					94 ↓		95 ↓	95 ↓
	23週		104 ↑	104 ↑					
	50週	104 ↑	104 ↑	106 ↑					
	104週		88 ↓						
蛋白分画 アルブミン	12週							85 ↓	
	23週			105 ↑	105 ↑				
	50週					93 ↓			
	76週								125 ↑
	104週						124 ↑	121 ↑	124 ↑
蛋白分画 α 1	12週		123 ↑					122 ↑	
	50週	113 ↑				87 ↓			
	76週			69 ↓					67 ↓
	104週		67 ↓	72 ↓					
蛋白分画 α 2	12週		=						
	50週					125 ↑			125 ↑

Student's t-検定 ↓ ↑ = : p < 0.05 ↓ ↑ : p < 0.01 ↓ ↑ : p < 0.001

但し、=は対照群と同じ値。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)。

続き

投与量 (ppm)		雄				雌			
		4	10	28	120	4	10	28	120
蛋白分画β	23週	106↑	106↑	111↑					89↓
	50週	117↑		111↑					
	76週								89↓
	104週				81↓		85↓		
蛋白分画γ	12週					==			==
	76週					75↓			75↓
	104		33↓	67↓					
ナトリウム	12週							101↑	101↑
	23週	99↓	102↑	99↓	102↑			98↓	
	50週	101↑		101↑	101↑	99↓			99↓
	76週		101↑			97↓	97↓		97↓
	104週		94↓	95↓			97↓		
カリウム	12週	90↓							
	23週	95↓		95↓					
	76週		112↑						
塩素	12週	102↑	103↑		102↑	96↓			95↓
	76週					96↓	97↓		95↓
	104週		96↓	96↓					
カルシウム	12週	94↓		96↓	96↓				94↓
	23週				96↓				
	76週			96↓		104↑	104↑		104↑
	104週			90↓					
無機リン	12週	90↓	95↓						
	23週							90↓	
	104週			70↓		85↓	85↓	85↓	90↓
アルブミン	12週	103↑	103↑						
	50週					93↓			
	76週								109↑
A/G比	12週					122↑		122↑	
	23週					120↑	110↑		
	50週	88↓							110↑
	76週								122↑
	104週				120↑				

Student's t-検定 ↓↑: p<0.05 ↓↑ ==: p<0.01 ↓↑: p<0.001

但し、==は対照群と同じ値。

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

検体投与に関連した明確な変化は認められなかった。

群間の差異が多数認められたが、これらの大半は散発的で一貫性及び用量相関性が認められず、また変動が小さかったことから、毒性学的意義はないと考えられた。血漿アセチル及びブチルコリンエステラーゼの軽度な増加が104週に120ppm群雌で認められたが、変動パターンに一貫性はなく、また軽度な増加に毒性学的意義がある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。

120ppm投与群のアラニアミトランスフェラーゼ (ALT) が対照群と比較して低値であったが、これは対照群及び投与群における著しい異常値によるものであった。また、ALTの軽度の低下に毒性学的意義はないと考えられた。

尿検査 ; 12、23、50、76及び104週投与後に、血液学的検査に供した動物を対象に、採尿ケージに1匹ずつ収容し、一晚絶食、絶水条件下で一夜尿を採取し、以下の項目を検査した。

外観、尿量、pH、比重、尿蛋白、総還元物質、グルコース、ケトン体、ビリルビン、ウビリノ、亜硝酸塩、潜血、沈渣

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				
		0	4	10	28	120	0	4	10	28	120
尿量	12週					71↓					
	23週					64↓					
	50週					65↓					
	76週				65↓	58↓					
pH *	12週	6.6	6.5↓	6.5	6.5↓	6.4↓					
比重	12週					101↑					
	23週					101↑					
	50週					101↑					
	76週				101↑	101↑					
尿蛋白	104週									155↑	

Student's 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(%)。 \* : 実測値

投与期間中一貫して、120ppm群雄で尿量の減少及び比重の増加が確認された。

28ppm群雄でも同様の変化が76週に認められたが、これは極めて軽微かつ一過性の変化であり、毒性学的に意義ある変化とは考えられなかった。これらの変化は雌では全く認められなかった。

pHの僅かな低下が12週に雄投与群で認められたが、一時的な変化であった。

尿蛋白の増加が、雌で104週に単発的に観察されたが、偶発的变化と考えられた。

臓器重量 ; 53及び104週投与後の計画屠殺動物を対象として解剖後、以下の臓器重量を測定し、体重比(相対)を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、(主幹気管支)、卵巣、精巣、  
甲状腺(上皮小体を含む)

慢性毒性群において、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			
		4	10	28	120	4	10	28	120
53 週	解剖時体重	103	99	108	84↓	114	103	111	84↓
	副腎	相対							135↑
	脳	相対			114↑				
	心臓	相対			115↑				
	腎臓	相対			117↑				
	肝臓	実							89↓
	肺	相対			119↑				
		実			109↑				
精巣	相対			130↑					
	実								
104 週	解剖時体重	105	107	107↑	100	93	89	105	87
	心臓	実					85↓		
	腎臓	実		78↓					
	肝臓	実		81↓					
	甲状腺	実		4↓					
相対			4↓						

Dunnett検定 ↓↑: p< 0.05 ↓↑: p< 0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

発がん性群において104週解剖時に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			
		4	10	28	80	4	10	28	80
解剖時体重		103	103	106	90	93	96	97	91
脳	実					96↓			
副腎	実						165↑		
	相対						177↑		
卵巣	実								139↑
	相対								156↑

Dunnett検定 ↓↑: p< 0.05 ↓↑: p< 0.01  
 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

検体投与に関連した差異は認められなかった。

慢性毒性群において、53週投与後120ppm群雄の精巣重量の増加がみられたが、病理組織学的検査では投与に関連した変化は全く認められなかった。また104週投与後の慢性毒性群及び発がん性群ともにこの傾向は認められなかったことから、毒性学的意義は無いものと考えられた。

発がん群では80ppm群雌で卵巣重量の増加が認められた。しかし、慢性毒性群の120ppm群では観察されず、この変化の毒性学的意義は不明であった。

他にも統計学的に有意な差異が認められたが、病理組織学的及び肉眼的変化は認められず、検体投与に関連付けられるような一貫した影響は認められなかった。

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

肉眼的病理検査；53週投与後（慢性毒性群の中間殺群）及び104週投与後（慢性毒性群の最終殺群及び発がん性群）の全生存動物を検査した。

主要な所見を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄						雌					
		0	4	10	28	80	120	0	4	10	28	80	120
慢性毒性群 最終殺群-全動物													
検査動物数		23	23	23	23		23	23	23	23		23	
肝臓	退色	5	3	2	2		0↓	1	1	1	0		1
皮膚	顔面被毛汚れ	1	10⇕	8↑	8↑		8↑	5	6	7	9		8
	肥厚	0	0	0	1		0	5	1	1	0↓		0↓
	腫瘤	10	9	6	8		3↓	12	14	18	11		10
胃	異常内容物	1	7↑	4	5		6	3	0	3	0		3
慢性毒性群 最終殺群-計画殺													
検査動物数		6	6	9	1		5	14	11	10	7		9
四肢	腫瘤	0	5↑	5	1		1	5	3	2	0		1
慢性毒性群 最終殺群-切迫・死亡													
検査動物数		17	17	14	22		18	9	12	13	16		14
肝臓	退色	5	3	2	2		0↓	1	1	1	0		0
上皮小体	肥大	4	6	4	0↓		6	1	1	3	0		0
皮膚	顔面被毛汚れ	1	9⇕	7↑	8		8↑	4	5	5	7		8
乳腺	肥厚	-	-	-	-		-	0	5↑	3	2		3
発がん性群 全動物													
検査動物数		50	50	50	50	50		50	50	50	50	50	
回腸	異常内容物	8	4	3	3	1↓		3	3	3	5	0	
頸部リンパ節	肥大	8	3	1↓	6	6		3	3	0	3	1	
上皮小体	肥大	15	12	8	6↓	9		3	3	1	2	2	
皮膚	顔面被毛汚れ	25	18	22	13↓	11⇕		16	19	20	17	21	
四肢	腫瘤	16	22	19	27↑	21		15	12	13	13	11	
発がん性群 切迫・死亡													
検査動物数		43	39	37	41	36		31	33	22	26	24	
心室	変性部	0	4↑	3	1	2		0	1	0	0	0	
回腸	異常内容物	8	4	3	3	1↓		3	2	3	5	0	
皮膚	顔面被毛汚れ	24	16	21	13↓	11↓		13	18	16	13	19	
四肢	腫瘤	10	13	13	20↑	12		9	6	2	5	2	
全身	削瘦	5	3	2	1	7		3	6	6	10↑	7	
尾	痂皮	11	7	4	3↓	6		1	1	1	0	1	

Fisher直接確率法                      ↓↑: p<0.05    ⇕⇓: p<0.01  
 -: 実施せず    空欄: 該当群なし

この系統のラットにおいて通常認められる典型的変化が観察されたが、検体投与の影響を示唆する変化は認められなかった。

慢性毒性群の雄では顔面被毛汚れの発生頻度の増加が認められた。しかし、発がん性群の28及び80ppm群雄でその頻度が対照群より低かったことから、これらの差異は偶発的であり投与の影響を示すものでは無いと考えられた。

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。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球及び視神経、大腿骨及び骨髄、ハタゲ腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、リンパ節（頸部、腸間膜、腫瘤近傍）、乳腺（後部、前部）、骨髄塗抹、食道、卵巣、膵臓、下垂体、腫瘍と疑われる部位、前立腺、直腸、唾液腺（顎下、両側）、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄、脾臓、胸骨、胃（角化部、腺部）、精巣、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、気管、膀胱、子宮（頸部を含む）、膣

鏡検を行った群及び臓器を以下に示した。

- i. 慢性毒性群の計画殺動物（投与後53週または104週）の対照群及び120ppm群：全動物の全臓器
- ii. 発がん性群計画殺動物（投与後104週）の対照群及び80ppm群：全動物の全臓器
- iii. 途中死亡もしくは切迫殺動物：全動物の全臓器
- iv. 慢性毒性群及び発がん性群の計画殺動物（投与後53週または104週）の4、10及び28ppm群：全動物の腎臓、肝臓及び肺
- v. 全動物の肉眼的病変部位

#### [非腫瘍性病変-慢性毒性群]

主要な組織学的病変を表1-1に示す。

低及び中間用量群において統計学的有意差のある所見が散見されたが、120ppm群では認められなかったことから、それらは偶発的かつ毒性学的意義のないものと考えられた。

最終屠殺群の計画殺動物の120ppm群雌で、子宮拡張の発生頻度が有意に増加したが、死亡及び切迫殺動物を合わせて評価すると差異に有意差は認められず、毒性学的に重要な変化とは考えられなかった。

また、120ppm投与群動物で、対照群動物と比較して発生頻度が低くなる所見が多数認められた。このような変化は低栄養に関連して認められることから、毒性学的に重要な直接作用ではないと考えられた。

#### [非腫瘍性病変-発がん性群]

主要な組織学的病変を表1-2に示す。

低及び中間用量群においていくつかの所見で統計学的有意差が認められたが、80ppm群では認められなかったことから、それらは偶発的かつ毒性学的意義のないものと考えられた。

4及び80ppm群雄の死亡もしくは切迫殺動物で、胃の基底膜線維化の発生頻度が増加したが、用量相関性が認められず、その他の動物及び慢性毒性群で同様の作用が認められていないことから、偶発的かつ毒性学的意義のない変化と考えられた。その他の所見は同系統のラットで通常認められる変化及び発生頻度であった。

[腫瘍病変-慢性毒性群及び発がん性毒性群]

慢性毒性群及び発がん性群で認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

慢性毒性群及び発がん性群のいずれにおいても、途中死亡及び切迫殺動物の有無に拘らず、統計学的有意差を示した腫瘍はなく、検体投与と関連した変化は認められなかった。

本試験で認められた腫瘍は試験動物と同系統のラットで通常認められる腫瘍であったが、まれな腫瘍として28ppm群の雌1匹（発がん性群の切迫殺動物）で、脊髄に星状膠細胞腫が認められた。

各投与群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数及び腫瘍動物数を下表に示した。

性		雄						雌							
		0	4	10	28	80	120	0	4	10	28	80	120		
慢性 毒性 群	検査動物数	35													
	腫瘍数	良性	30	23	21	35	—	29	35	30	40	29	—	25	
		悪性	6	5	3	7	—	6	7	6	6	4	—	3	
	腫瘍総数	36	28	24	42	—	35	42	36	46	33	—	28		
	腫瘍 動物数	良性	17	15	15	22	—	22	24	21	22	19	—	22	
		悪性	6	5	3	6	—	6	6	5	5	4	—	3	
	腫瘍動物総数	20	18	17	24	—	23	25	22	22	20	—	24		
発 癌 性 群	検査動物数	50													
	腫瘍数	良性	57	48	46	59	57	—	78	71	69	66	57	—	
		悪性	14	10	16	8	11	—	12	12	10	14	14	—	
	腫瘍総数	71	58	62	67	68	—	90	83	79	80	71	—		
	腫瘍 動物数	良性	40	38	34	36	40	—	44	46	43	44	39	—	
		悪性	12	9	15	7	10	—	12	12	8	13	12	—	
	腫瘍動物総数	44	40	40	38	42	—	45	47	44	44	43	—		
全 動 物	検査動物数	85						50	35	85				50	35
	腫瘍数	良性	87	71	67	94	57	29	113	101	109	95	57	25	
		悪性	20	15	19	15	11	6	19	18	16	18	14	3	
	腫瘍総数	107	86	86	109	68	35	132	119	125	113	71	28		
	腫瘍 動物数	良性	57	53	49	58	40	22	68	67	65	63	39	22	
		悪性	18	14	18	13	10	6	18	17	13	17	12	3	
	腫瘍動物総数	64	58	57	62	42	23	70	69	66	64	43	24		

# 申請者が報告書のAppendix 13を基に算出

以上、本剤の104週間飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験における影響として、80及び120ppm群で体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下が認められた。しかしながら、特定の標的臓器は認められなかった。また、28ppm群の雌でもわずかな変化が認められたが、それらは極めて軽度な一過性のもので、毒性学的意義はないと考えられた。

従って、最大耐量は80ppm、無毒性量は28ppm（雄1.1mg/kg/日、雌1.5mg/kg/日に相当）と考えられた。

催腫瘍性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。

表 1-1 非腫瘍性病変【慢性毒性群】

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	4	10	28	120	0	4	10	28	120
途中殺群 計画屠殺											
検査動物総数		11	11	11	11	11	11	10	12	11	11
子宮	拡張						2/11	1/2	1/1	1/1	1/11
途中殺群 全動物											
検査動物総数		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
子宮	拡張						2/12	1/4	1/1	1/2	1/12
最終殺群 計画屠殺											
検査動物総数		6	6	9	1	5	14	11	10	7	9
肝臓	胆管増殖	1/6	1/6	6/9	1/1	1/5	8/14	2/11	1/10↓	0/7↓	0/9↓
胃	腺胃;粘膜固有層線維化	5/6	1/2	0/1	0/0	0/5↓	0/14	0/1	0/0	0/0	0/9
子宮	拡張						0/14	0/1	0/0	0/0	3/9↑
最終殺群 切迫・死亡											
検査動物総数		17	17	14	22	18	9	12	13	16	14
頸部/ハ節	形質細胞増多症	11/16	5/17↓	10/14	14/22	9/18	6/9	10/11	5/12	14/16	9/14
肝臓	加齢性門脈路変化	1/17	8/17↑	3/14	2/22	2/18	1/9	1/12	0/13	1/16	0/14
肺	肺胞内出血	5/17	0/17↓	1/14	0/22↓	1/18	0/9	0/12	0/13	0/16	0/14
胃	粘膜筋版;鈣質沈着	4/17	4/17	2/14	1/21	0/18↓	0/9	0/12	0/13	0/16	0/14
子宮	拡張						0/9	0/12	0/13	1/16	1/14
最終殺群 全動物											
検査動物総数		23	23	23	23	23	23	23	23	23	23
副腎	皮質;出血性変性	3/23	1/18	3/18	2/22	1/23	15/23	5/13	9/15	5/18↓	9/23
	髓質;過形成	3/23	6/18	9/18↑	4/22	6/23	1/23	1/13	3/15	2/18	0/23
肝臓	胆管増殖	3/23	5/23	7/23	6/23	5/23	8/23	2/23	2/23	1/23↓	1/23↓
	加齢性門脈路変化	2/23	9/23↑	4/23	2/23	3/23	2/23	2/23	0/23	1/23	0/23
肺	肺胞内出血	6/23	1/23	1/23	0/23↓	2/23	0/23	0/23	1/23	0/23	1/23
子宮	拡張						0/23	0/13	0/13	1/16	4/23

Fisher 直接確率法      ↓ ↑ : p < 0.05  
 表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。

表 1-2 非腫瘍性病変【発癌性群】

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	4	10	28	80	0	4	10	28	80
屠殺											
検査動物総数		7	11	13	9	14	19	17	28	24	26
腎臓	腎盂結石	0/7	1/11	1/13	1/9	0/14	12/19	7/17	11/28	9/24	7/26 ↓
肝臓	細葉中心性肝細胞空胞化	1/7	2/11	4/13	0/9	2/14	6/19	4/17	7/28	7/24	1/26 ↓
肺	間質性肺炎	0/7	1/11	3/13	4/9	1/14	6/19	0/17 ↓	4/28	2/24	1/26 ↓
胃	基底膜線維化	3/7	0/1	3/4	3/3	2/14	0/19	0/2	0/2	0/3	0/26
切迫・死亡											
検査動物総数		43	39	37	41	36	31	33	22	26	24
副腎	髓質;過形成	13/43	9/39	10/37	9/41	3/36 ↓	5/31	1/33	3/22	7/26	1/24
腎臓	皮質/髓質;鉍質沈着	7/43	6/39	9/37	0/41 ↓	6/36	4/31	1/33	3/22	1/26	2/24
頸部リンパ節	形質細胞増多症	18/43	21/38	17/37	27/39 ↑	20/35	21/30	22/33	14/22	18/26	14/24
腸間膜リンパ節	赤血球貪食	7/43	0/37 ↓	4/36	4/41	6/36	3/31	3/33	4/22	2/26	3/24
	組織球増多症	2/43	0/37	1/36	5/41	0/36	3/31	3/33	2/22	9/26 ↑	1/24
	傍濾胞過形成	6/43	4/37	4/36	3/41	2/36	2/31	5/33	7/22 ↑	4/26	2/24
前立腺	急性炎症	2/43	5/39	10/37 ↑	8/41 ↑	2/35					
胃	基底膜線維化	1/43	6/39 ↑	2/37	3/41	6/36 ↑	1/31	2/33	0/22	0/26	2/24
精巣	硝子変性を伴う動脈炎	19/43	14/39	14/37	10/41	7/36 ↓					
甲状腺	傍濾胞細胞過形成	6/42	1/39	0/37 ↓	4/41	2/36	3/31	2/33	2/22	4/26	0/24
全動物											
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腎臓	皮質/髓質;鉍質沈着	7/50	6/50	9/50	0/50 ↓	6/50	4/50	1/50	3/50	2/50	2/50
肝臓	細葉中心性肝細胞空胞化	14/50	10/50	16/50	12/50	12/50	19/50	16/50	16/50	16/50	8/50 ↓
胃	基底膜線維化	4/50	6/40	5/41	6/44	8/50	1/50	2/35	0/24	0/29	2/50

Fisher 直接確率法      ↓ ↑ : p < 0.05      ↑↓ : p < 0.01  
 表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。      空欄は検査成績なし。

表 2-1 腫瘍性病変【慢性毒性群】53 週計画殺

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	4	10	28	120	0	4	10	28	120
検査動物総数		11	11	11	11	11	11	10	12	11	11
脾臓	腺房腺腫 (B)	0/11			1/1	0/11	0/11				0/11
	癌腫 (M)	1/10			0/1	0/11	0/11	0/1	0/1	0/2	1/11
下垂体	腺腫 (B)	0/10			1/1	3/11	2/11	1/1	0/1	2/2	1/11
	悪性リンパ腫 (M)	1/11	0/4	0/2	0/4	0/11	0/11	0/2	0/1	0/2	0/11
皮膚	肉腫 (M)	0/3	1/5	0/5	0/5	0/1	0/2			0/2	0/2

Fisher 直接確率法      ↓↑ : p < 0.05    ↑↓ : p < 0.01  
 表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。

表 2-2 腫瘍性病変【慢性毒性群】最終計画殺

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	4	10	28	120	0	4	10	28	120
検査動物総数		6	6	9	1	5	14	11	10	7	9
副腎	皮質腺腫 (B)	1/6	0/1	0/4		0/5	0/14	0/1	0/2	0/2	0/9
	褐色細胞腫 (M)	0/6	0/1	1/4		0/5	0/14	0/1	0/2	0/2	0/9
	褐色細胞腫 (B)	0/6	1/1	2/4		1/5	0/14	0/1	0/2	0/2	0/9
空腸	平滑筋肉腫 (M)	0/6				0/5	1/14				0/9
腎臓	脂肪腫 (B)	1/6	0/6	0/9	0/1	0/5	0/14	0/11	0/10	0/7	0/9
肝臓	肝細胞癌 (M)	0/6	0/6	0/9	0/1	1/5	0/14	0/11	0/10	0/7	0/9
脾臓	島細胞癌 (M)	0/6	0/1	0/1		0/5	2/14	1/1			0/9
	島細胞腺腫 (B)	1/6	0/1	0/1		0/5	0/14	0/1			0/9
上皮小体	腺腫 (B)	1/6	0/2	0/1		1/5	0/13	0/1	0/1	0/1	1/9
下垂体	腺腫 (B)	3/6	2/2	2/3	1/1	3/5	10/14	8/8	8/8	4/4	6/9
胃	扁平上皮乳頭腫 (B)	1/6	0/2	0/1		0/5	0/14	0/1			0/9
胸腺	胸腺腫 (B)	0/6	1/1			0/5	0/10				0/9
	甲状舌管腫瘍 (B)	0/6	0/1			0/5	1/10				0/9
甲状腺	濾胞細胞癌 (M)	1/6	0/2			0/5	0/14	0/1		0/1	0/9
	濾胞細胞腺腫 (B)	1/6	0/2			1/5	1/14	0/1		0/1	0/9
	旁濾胞細胞癌 (M)	0/6	0/2			0/5	0/14	0/1		1/1	0/9
	旁濾胞細胞腺腫 (B)	0/6	0/2			0/5	2/14	0/1		0/1	0/9
子宮	腺腫 (B)						1/14	0/1			0/9
	平滑筋腫 (B)						0/14	1/1			0/9
四肢	乳頭腫 (B)	0/4	1/5	0/6	0/1	0/4	0/5	0/3	0/2	0/1	0/2
乳腺 <sup>a)</sup>	癌腫 (M)						0/5	1/6	1/8	1/1	0/4
	線維腺腫 (B)						4/5	4/6	7/8	0/1	4/4
皮膚	肉腫 (M)	0/4	0/5	0/6	0/1	0/3	1/9	0/11	0/9	0/5	0/7
	角化有棘細胞腫 (B)	1/4	1/5	1/6	0/1	0/3	0/9	0/11	0/9	0/5	0/7
	乳頭腫 (B)	0/4	1/5	1/6	0/1	0/3	0/9	0/11	0/9	0/5	0/7
	脂肪腫 (B)	0/4	0/5	0/6	0/1	0/3	1/9	0/11	1/9	1/5	0/7

Fisher 直接確率法  
 表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。 空欄は検査成績なし。  
 a) 尾側乳腺以外の乳腺 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 2-3 腫瘍性病変【慢性毒性群】切迫・死亡

投与量 (ppm)		雄					雌					
		0	4	10	28	120	0	4	10	28	120	
検査動物総数		18	18	15	23	19	10	14	13	17	15	
副腎	皮質腺癌 (M)	0/18	0/18	0/15	0/23	1/19	0/10	0/14	0/13	0/17	0/15	
	皮質腺腫 (B)	0/18	0/18	0/15	0/23	0/19	0/10	0/14	1/13	0/17	0/15	
	褐色細胞腫 (M)	1/18	1/18	0/15	0/23	0/19	0/10	1/14	1/13	0/17	0/15	
	褐色細胞腫 (B)	2/18	1/18	3/15	4/23	0/19	1/10	0/14	1/13	0/17	0/15	
脳	寡突起膠腫 (M)	0/18	0/18	0/15	0/23	0/19	1/10	0/14	0/13	0/17	0/15	
	顆粒細胞腫瘍 (B)	0/18	0/18	0/15	0/23	0/19	0/10	0/14	0/13	1/17	0/15	
腎臓	癌腫 (M)	1/18	0/18	0/15	0/23	0/19	0/10	0/14	0/13	0/17	0/15	
	脂肪肉腫 (M)	0/18	1/18	0/15	0/23	0/19	0/10	0/14	0/13	0/17	0/15	
	移行上皮乳頭腫 (B)	0/18	0/18	0/15	1/23	0/19	0/10	0/14	0/13	0/17	0/15	
リンパ節	血管肉腫 (M)	0/18	0/17	0/15	0/23	1/19	0/10	0/14	0/13	0/17	0/14	
肝臓	肝細胞癌 (M)	0/18	0/18	0/15	1/23	0/19	0/10	0/14	0/13	0/17	0/15	
乳腺	尾側	線維腺腫 (B)	0/18	0/18	0/15	0/23	0/19	0/10	0/14	1/13	0/17	0/15
	その他	癌腫 (M)	0/1					2/4	1/3	4/7	2/7	2/4
	線維腺腫 (B)	1/1						3/4	2/3	4/7	6/7	2/4
膵臓	島細胞癌 (M)	0/18	0/17	2/15	0/23	0/19	0/10	1/13	0/13	0/17	0/15	
	島細胞腺腫 (B)	1/18	0/17	0/15	5/23	1/19	0/10	1/13	2/13	1/17	0/15	
上皮小体	腺腫 (B)	1/17	1/16	0/8	1/21	2/19	0/10	0/13	0/13	2/15	0/14	
下垂体	腺腫 (B)	11/17	11/18	10/14	15/23	12/19	8/10	11/13	12/13	12/17	11/15	
脾臓	血管肉腫 (M)	0/18	0/18	0/15	1/23	0/19	0/10	0/14	0/13	0/17	0/15	
甲状腺	濾胞細胞癌 (M)	0/18	0/18	0/15	1/23	0/19	0/10	0/14	0/13	0/17	0/15	
	濾胞細胞腺腫 (B)	0/18	1/18	1/15	1/23	1/19	0/10	0/14	1/13	0/17	0/15	
	旁濾胞細胞腺腫 (B)	0/18	0/18	0/15	0/23	2/19	1/10	2/14	0/13	0/17	0/15	
子宮	腺癌 (M)						0/10	1/14	0/13	0/17	0/15	
四肢	乳頭腫 (B)	0/7	0/6	0/9	0/14	1/8	0/3	0/3	0/3	0/3	0/3	
造血器	悪性リンパ腫 (M)	0/18	0/2	0/1	2/5	1/19	0/10	0/2	0/2	0/2	0/15	
	組織球腫 (M)	0/18	1/2	0/1	1/5	0/19	0/10	0/2	0/2	0/2	0/15	
	顆粒球性白血病 (M)	0/18	0/2	0/1	0/5	1/19	0/10	0/2	0/2	0/2	0/15	
皮膚	肉腫 (M)	1/13	0/10	0/8	0/16	1/7	0/6	0/7	0/10	0/9	0/5	
	癌腫 (M)	0/13	0/10	0/8	1/16	0/7	0/6	0/7	0/10	0/9	0/5	
	線維腫 (B)	0/13	0/10	0/8	3/16	0/7	0/6	0/7	0/10	0/9	0/5	
	基底細胞腫 (B)	1/13	0/10	0/8	0/16	0/7	0/6	0/7	0/10	0/9	0/5	
	角化有棘細胞腫 (B)	0/13	1/10	0/8	2/16	1/7	0/6	0/7	0/10	0/9	0/5	
	乳頭腫 (B)	0/13	1/10	0/8	0/16	0/7	0/6	0/7	0/10	0/9	0/5	
	脂肪腫 (B)	0/13	0/10	0/8	0/16	0/7	0/6	0/7	1/10	0/9	0/5	
尾	骨肉腫 (M)	0/3	1/1	0/2					0/1		0/1	
	乳頭腫 (B)	2/3	0/1	0/2					0/1		0/1	
	角化有棘細胞腫 (B)	0/3	0/1	1/2					0/1		0/1	
	血管腫 (B)	0/3	0/1	0/2					1/1		0/1	

Fisher 直接確率法

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。 空欄は検査成績なし。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

申請者が報告書 Table 15 を基に集計。

表 2-4 腫瘍性病変【慢性毒性群】全動物

投与量(ppm)		雄					雌					
		0	4	10	28	120	0	4	10	28	120	
検査動物総数		35	35	35	35	35	35	35	35	35	35	
副腎	皮質腺癌(M)	0/35	0/19	0/19	0/23	1/35	0/35	0/15	0/15	0/19	0/35	
	皮質腺腫(B)	1/35	0/19	0/19	0/23	0/35	0/35	0/15	1/15	0/19	0/35	
	褐色細胞腫(M)	1/35	1/19	1/19	0/22	0/35	0/35	1/15	1/16	0/19	0/35	
	褐色細胞腫(B)	2/35	2/19	5/19	4/22	1/35	1/35	0/15	1/16	0/19	0/35	
脳	寡突起膠腫(M)	0/35	0/19	0/16	0/23	0/35	1/35	0/19	0/19	0/20	0/35	
	顆粒細胞腫瘍(B)	0/35	0/19	0/16	0/23	0/35	0/35	0/19	0/19	1/20	0/35	
空腸	平滑筋肉腫(M)	0/35	0/17	0/14	0/22	0/34	1/35	0/14	0/13	0/17	0/35	
腎臓	癌腫(M)	1/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	
	脂肪肉腫(M)	0/35	1/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	
	移行上皮乳頭腫(B)	0/35	0/35	0/35	1/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	
	脂肪腫(B)	1/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	
リンパ節	血管肉腫(M)	0/35	0/18	0/15	0/23	1/35	0/35	0/18	0/16	0/18	0/34	
肝臓	肝細胞癌(M)	0/35	0/35	0/35	1/35	1/35	0/35	0/35	0/35	0/35	0/35	
乳腺	尾側	線維腺腫(B)	0/35	0/18	0/15	0/23	0/35	0/35	0/14	1/13	0/17	0/35
	その他	癌腫(M)	0/1					2/10	2/9	5/15	3/9	2/8
	他	線維腺腫(B)	1/1					7/10	6/9	11/15	6/9	6/8
膵臓	島細胞癌(M)	0/35	0/18	2/16	0/24	0/35	2/35	2/14	0/13	0/17	0/35	
	島細胞腺腫(B)	2/35	0/18	0/16	5/24	1/35	0/35	1/14	2/13	1/17	0/35	
	腺房細胞腺腫(B)	0/35	0/18	0/16	1/24	0/35	0/35	0/14	0/13	0/17	0/35	
上皮小体	腺腫(B)	2/32	1/19	0/14	1/23	3/34	0/32	0/14	0/14	2/16	1/32	
下垂体	癌腫(M)	1/33	0/20	0/17	0/25	0/35	0/35	0/22	0/22	0/23	1/35	
	腺腫(B)	14/33	13/20	12/17	17/25	18/35	20/35	20/22	20/22	18/23	18/35	
脾臓	血管肉腫(M)	0/35	0/19	0/15	1/23	0/35	0/35	0/14	0/13	0/17	0/35	
胃	扁平上皮乳頭腫(B)	1/35	0/20	0/19	0/22	0/35	0/35	0/16	0/13	0/17	0/35	
胸腺	胸腺腫(B)	0/28	1/18	0/13	0/22	0/32	0/29	0/12	0/13	0/15	0/33	
	甲状舌管腫瘍(B)	0/28	0/18	0/13	0/22	0/32	1/29	0/12	0/13	0/15	0/33	
甲状腺	濾胞細胞癌(M)	1/35	0/20	0/15	1/24	0/35	0/35	0/15	0/13	0/18	0/35	
	濾胞細胞腺腫(B)	1/35	1/20	1/15	1/24	2/35	1/35	0/15	1/13	0/18	0/35	
	旁濾胞細胞癌(M)	0/35	0/20	0/15	0/24	0/35	0/35	0/15	0/13	1/18	0/35	
	旁濾胞細胞腺腫(B)	0/35	0/20	0/15	0/24	2/35	3/35	2/15	0/13	0/18	0/35	
子宮	腺癌(M)						0/35	1/17	0/14	0/18	0/35	
	腺腫(B)						1/35	0/17	0/14	0/18	0/35	
	平滑筋腫(B)						0/35	1/17	0/14	0/18	0/35	
四肢	乳頭腫(B)	0/13	1/14	0/19	0/16	1/14	0/10	0/7	0/5	0/4	0/6	
造血器	悪性リンパ腫(M)	1/35	0/6	0/3	2/9	1/35	0/35	0/4	0/3	0/4	0/35	
	組織球腫(M)	0/35	1/6	0/3	1/9	0/35	0/35	0/4	0/3	0/4	0/35	
	顆粒球性白血病(M)	0/35	0/6	0/3	0/9	1/35	0/35	0/4	0/3	0/4	0/35	

Fisher 直接確率法

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。 空欄は検査成績なし。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

申請者が報告書 Table 15 を基に集計。

表 2-4 腫瘍性病変【慢性毒性群】全動物(続き)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	4	10	28	120	0	4	10	28	120
検査動物総数		35	35	35	35	35	35	35	35	35	35
皮膚	肉腫(M)	1/20	1/20	0/19	0/22	1/11	1/17	0/18	0/19	0/16	0/14
	癌腫(M)	0/20	0/20	0/19	1/22	0/11	0/17	0/18	0/19	0/16	0/14
	線維腫(B)	1/20	0/20	0/19	3/22	0/11	0/17	0/18	0/19	0/16	0/14
	基底細胞腫(B)	1/20	0/20	0/19	0/22	0/11	0/17	0/18	0/19	0/16	0/14
	角化有棘細胞腫(B)	1/20	2/20	1/19	2/22	1/11	0/17	0/18	0/19	0/16	0/14
	乳頭腫(B)	0/20	2/20	1/19	0/22	0/11	0/17	0/18	0/19	0/16	0/14
	脂肪腫(B)	0/20	0/20	0/19	0/22	0/11	1/17	0/18	2/19	1/16	0/14
尾	骨肉腫(M)	0/3	1/1	0/3					0/1		0/1
	乳頭腫(B)	2/3	0/1	0/3					0/1		0/1
	角化有棘細胞腫(B)	0/3	0/1	1/3					0/1		0/1
	血管腫(B)	0/3	0/1	0/3					1/1		0/1

Fisher 直接確率法

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。 空欄は検査成績なし。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

申請者が報告書 Table 15 を基に集計。

表 2-5 腫瘍性病変【発癌性群】最終計画殺

投与量(ppm)		雄					雌				
		0	4	10	28	80	0	4	10	28	80
検査動物総数		7	11	13	9	14	19	17	28	24	26
副腎	皮質腺腫(B)	0/7	0/1	0/1	0/3	0/14	0/19	0/6	2/11	0/7	0/2
	褐色細胞腫(M)	1/7	0/1	0/1	0/2	0/14	1/19	0/6	0/10	0/7	1/26
	褐色細胞腫(B)	3/7	1/1	0/1	1/2	4/14	0/19	1/6	0/10	0/7	1/26
十二指腸	平滑筋腫(B)	0/7				0/14	0/19				1/26
空腸	癌腫(M)	1/7				0/14	0/19				0/26
腎臓	腺腫(B)	0/7	0/11	1/13	0/9	0/14	0/19	0/17	0/28	0/24	0/26
肝臓	肝細胞癌(M)	0/7	0/11	1/13	0/9	0/14	0/19	0/17	0/28	0/24	0/26
膵臓	島細胞癌(M)	1/7	0/1	0/2		1/14	0/18			0/1	1/26
	島細胞腺腫(B)	2/7	0/1	0/2		2/14	3/18			1/1	1/26
上皮小体	腺腫(B)	1/6	1/2		0/1	0/14	2/15				1/24
下垂体	癌腫(M)	0/7	0/6	0/7	0/5	0/14	0/19	0/13	1/18	0/19	0/26
	腺腫(B)	5/7	6/6	6/7	5/5	8/14	15/19	13/13	16/18	19/19	18/26
脾臓	血管腫(B)	0/7				0/14	0/19	0/1	1/3	0/2	0/26
精巣	間細胞腫(B)	0/7	0/1	1/3	0/5	1/14					
甲状腺	濾胞細胞癌(M)	0/7	0/2	1/2		0/14	0/19		1/1	0/1	1/26
	濾胞細胞腺腫(B)	1/7	0/2	1/2		0/14	0/19		0/1	1/1	1/26
	旁濾胞細胞癌(M)	0/7	0/2	0/2		0/14	0/19		0/1	0/1	1/26
	旁濾胞細胞腺腫(B)	0/7	0/2	1/2		0/14	1/19		0/1	0/1	1/26
子宮頸部	平滑筋肉腫(M)						1/19		0/2		0/26
子宮	腺腫(B)						0/19	0/3	0/1	1/6	0/26
腹部脂肪	脂肪腫(B)			0/1		0/1	0/1	1/1			
四肢	乳頭腫(B)	0/6	0/9	0/9	1/8	0/11	0/6	0/6	0/12	0/9	0/9
乳腺 <sup>a)</sup>	癌腫(M)		1/2			0/1	3/11	4/8	3/14	5/13	2/11
	線維腺腫(B)		0/2			1/1	9/11	5/8	13/14	8/13	10/11
皮膚	肉腫(M)	0/6	0/7	1/8	0/7	0/13	0/15	0/13	0/26	0/22	1/20
	脂肪腫(B)	0/6	0/7	3/8	0/7	0/13	1/15	1/13	7/26	2/22	3/20
	線維腫(B)	0/6	1/7	0/8	0/7	0/13	0/15	1/13	0/26	0/22	0/20
	基底細胞腫(B)	0/6	0/7	0/8	1/7	0/13	0/15	0/13	0/26	0/22	0/20
	角化有棘細胞腫(B)	2/6	0/7	0/8	0/7	3/13	0/15	1/13	0/26	0/22	0/20
	乳頭腫(B)	0/6	0/7	1/8	0/7	2/13	0/15	0/13	0/26	0/22	0/20
	皮脂腺腫(B)	0/6	0/7	0/8	0/7	1/13	0/15	0/13	0/26	0/22	0/20
尾	肉腫(M)									1/1	
胸腔	中皮腫(M)			1/1							

Fisher 直接確率法

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。 空欄は検査成績なし。

a) 尾側乳腺以外の乳腺 (B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 2-6 腫瘍性病変【発癌性群】切迫・死亡

投与量 (ppm)		雄					雌					
		0	4	10	28	80	0	4	10	28	80	
検査動物総数		43	39	37	41	36	31	33	22	26	24	
副腎	皮質腺癌 (M)	0/43	0/39	0/37	0/41	0/36	0/31	1/33	0/22	0/26	1/24	
	皮質腺腫 (B)	0/43	0/39	0/37	2/41	0/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
	褐色細胞腫 (M)	1/43	0/39	0/37	0/41	2/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
	褐色細胞腫 (B)	3/43	3/39	8/37	8/41	4/36	1/31	1/33	1/22	0/26	0/24	
脳	星状膠細胞腫 (M)	0/43	0/39	1/37	0/41	0/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
	神経節神経腫 (M)	0/43	1/39	0/37	0/41	0/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
	顆粒細胞腫 (M)	0/43	0/39	0/37	0/41	1/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
	顆粒細胞腫 (B)	0/43	0/39	0/37	1/41	1/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
十二指腸	癌腫 (M)	0/43	0/38	1/37	0/41	0/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
空腸	癌腫 (M)	1/43	0/38	0/37	1/41	0/35	0/31	1/33	0/21	0/26	0/24	
腎臓	肉腫 (M)	1/43	0/39	0/37	0/41	0/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
	癌腫 (M)	0/43	0/39	1/37	1/41	0/36	0/31	0/33	0/22	0/26	1/24	
	脂肪肉腫 (M)	0/43	1/39	0/37	0/41	1/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
肝臓	肝細胞癌 (M)	0/43	0/39	0/37	0/41	1/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
乳腺	尾側	線維腺腫 (B)	0/43	0/39	0/37	0/40	0/36	0/31	0/33	1/22	0/26	0/24
	その他	癌腫 (M)			1/2		0/1	3/11	4/16	2/7	4/10	1/7
	線維腺腫 (B)			1/2		0/1	9/11	14/16	4/7	7/10	3/7	
卵巣	線維肉腫 (M)						0/31	0/33	0/21	1/26	0/24	
脾臓	島細胞癌 (M)	2/43	4/38	1/37	2/41	1/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
	島細胞腺腫 (B)	2/43	0/38	0/37	0/41	0/36	2/31	1/33	0/22	1/26	0/24	
上皮小体	癌腫 (M)	1/37	0/34	0/32	1/40	1/34	0/29	0/29	0/19	0/24	0/20	
	腺腫 (B)	0/37	0/34	0/32	0/40	1/34	0/29	2/29	0/19	0/24	0/20	
下垂体	癌腫 (M)	0/42	0/38	0/36	0/41	0/33	0/31	0/32	1/22	0/26	0/24	
	腺腫 (B)	29/42	30/38	20/36	25/41	26/33	25/31	28/32	19/22	23/26	16/24	
脊髄	星状膠細胞腫 (M)	0/43	0/39	0/37	0/41	0/36	0/31	0/33	0/22	1/26	0/24	
下顎腺	癌腫 (M)	0/43	0/39	0/37	0/41	0/36	0/31	1/33	1/22	0/26	0/24	
精巣	間細胞腫 (B)	1/43	1/39	1/37	0/41	0/36						
胸腺	胸腺腫 (M)	0/42	0/36	0/37	0/39	0/33	0/29	0/32	0/20	1/26	0/23	
甲状腺	濾胞細胞癌 (M)	0/42	0/39	2/37	0/41	0/36	0/31	0/33	0/22	0/26	0/24	
	濾胞細胞腺腫 (B)	1/42	1/39	1/37	5/41	0/36	0/31	0/33	1/22	0/26	0/24	
	旁濾胞細胞癌 (M)	0/42	0/39	2/37	0/41	0/36	0/31	1/33	0/22	0/26	0/24	
	旁濾胞細胞腺腫 (B)	0/42	1/39	1/37	1/41	0/36	1/31	0/33	0/22	0/26	0/24	

Fisher 直接確率法

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。 空欄は検査成績なし。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 2-6 腫瘍性病変【発癌性群】切迫・死亡(続き)

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	4	10	28	80	0	4	10	28	80
検査動物総数		43	39	37	41	36	31	33	22	26	24
膀胱	移行上皮癌 (M)	0/43	0/39	0/36	1/41	0/35	0/30	0/33	0/22	0/26	0/23
子宮頸部	平滑筋肉腫 (M)						0/31	0/33	0/22	1/26	0/24
	肉腫 (M)						1/31	0/33	0/22	0/26	0/24
臍	顆粒細胞腫 (M)						0/26	0/32	1/21	0/25	0/24
	扁平上皮癌 (M)						0/26	0/32	0/21	0/25	1/24
腹部脂肪	脂肪腫 (B)	0/3	0/3	0/1	0/2	1/2	0/1		0/2		0/1
四肢	肉腫 (M)	1/18	0/15	0/15	0/27	0/17	0/11	0/8	0/3	0/5	0/4
造血器	悪性リンパ腫 (M)	1/43	2/4	1/3	0/2	0/36	0/31			0/1	0/24
	組織球腫 (M)	0/43	0/4	0/3	0/2	0/36	1/31			0/1	1/24
筋肉/骨	骨肉腫 (M)			1/1		1/2		0/1			
皮膚	肉腫 (M)	2/30	1/13	1/19	2/20	2/18	1/22	0/21	0/14	0/17	1/10
	癌腫 (M)	0/30	0/13	0/19	0/20	0/18	1/22	0/21	0/14	0/17	0/10
	脂肪腫 (B)	0/30	1/13	0/19	0/20	0/18	6/22	1/21	3/14	2/17	1/10
	線維腫 (B)	2/30	0/13	0/19	3/20	0/18	0/22	1/21	0/14	0/17	0/10
	基底細胞腫 (B)	0/30	0/13	0/19	2/20	0/18	2/22	0/21	0/14	0/17	0/10
	角化有棘細胞腫 (B)	2/30	2/13	0/19	4/20	1/18	0/22	0/21	0/14	1/17	0/10
	乳頭腫 (B)	3/30	0/13	0/19	0/20	0/18	0/22	0/21	0/14	0/17	0/10
尾	肉腫 (M)	1/2		0/1		0/2	0/1				
	角化有棘細胞腫 (B)	0/2		0/1		1/2	0/1				
	乳頭腫 (B)	0/2		0/1		0/2	1/1				

Fisher 直接確率法

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。 空欄は検査成績なし。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表 2-7 腫瘍性病変【発癌性群】全動物

投与量(ppm)		雄					雌				
		0	4	10	28	80	0	4	10	28	80
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
副腎	皮質腺癌(M)	0/50	0/40	0/38	0/44	0/50	0/50	1/39	0/33	0/33	1/50
	皮質腺腫(B)	0/50	0/40	0/38	2/44	0/50	0/50	0/39	2/33	0/33	0/50
	褐色細胞腫(M)	2/50	0/40	0/38	0/44	2/50	1/50	0/39	0/33	0/33	1/50
	褐色細胞腫(B)	6/50	4/40	8/38	9/44	8/50	1/50	2/39	1/33	0/33	1/50
脳	星状膠細胞腫(M)	0/50	0/41	1/39	0/44	0/50	0/50	0/40	0/29	0/34	0/50
	神経節神経腫(M)	0/50	1/41	0/39	0/44	0/50	0/50	0/40	0/29	0/34	0/50
	顆粒細胞腫(M)	0/50	0/41	0/39	0/44	1/50	0/50	0/40	0/29	0/34	0/50
	顆粒細胞腫(B)	0/50	0/41	0/39	1/44	1/50	0/50	0/40	0/29	0/34	0/50
十二指腸	癌腫(M)	0/50	0/38	1/37	0/41	0/50	0/50	0/33	0/22	0/26	0/50
	平滑筋腫(B)	0/50	0/38	0/37	0/41	0/50	0/50	0/33	0/22	0/26	1/50
空腸	癌腫(M)	2/50	0/38	0/37	1/41	0/49	0/50	1/33	0/21	0/26	0/50
腎臓	肉腫(M)	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
	癌腫(M)	0/50	0/50	1/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	1/50
	脂肪肉腫(M)	0/50	1/50	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
	腺腫(B)	0/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
肝臓	肝細胞癌(M)	0/50	0/50	1/50	0/50	1/50	0/50	0/50	0/50	0/50	0/50
乳腺	尾側 線維腺腫(B)	0/50	0/39	0/37	0/40	0/50	0/50	0/33	1/22	0/26	0/50
	その他 癌腫(M)		1/2	1/2		0/2	6/22	8/24	5/21	9/23	3/18
	その他 線維腺腫(B)		0/2	1/2		1/2	18/22	19/24	17/21	15/23	13/18
卵巣	線維肉腫(M)						0/50	0/33	0/28	1/28	0/50
膵臓	島細胞癌(M)	3/50	4/39	1/39	2/41	2/50	0/49	0/33	0/22	0/27	1/50
	島細胞腺腫(B)	4/50	0/39	0/39	0/41	2/50	5/49	1/33	0/22	2/27	1/50
上皮小体	癌腫(M)	1/43	0/36	0/32	1/41	1/48	0/44	0/29	0/19	0/24	0/44
	腺腫(B)	1/43	1/36	0/32	0/41	1/48	2/44	2/29	0/19	0/24	1/44
下垂体	癌腫(M)	0/49	0/44	0/43	0/46	0/47	0/50	0/45	2/40	0/45	0/50
	腺腫(B)	34/49	36/44	26/43	30/46	34/47	40/50	41/45	35/40	42/45	34/50
脊髄	星状膠細胞腫(M)	0/50	0/39	0/37	0/41	0/50	0/50	0/33	0/22	1/26	0/50
脾臓	血管腫(B)	0/50	0/39	0/37	0/41	0/49	0/50	0/34	1/25	0/28	0/50
下顎腺	癌腫(M)	0/50	0/39	0/37	0/41	0/50	0/50	1/33	1/22	0/26	0/50
精巣	間細胞腫(B)	1/50	1/40	2/40	0/46	1/50					
胸腺	胸腺腫(M)	0/49	0/36	0/38	0/39	0/44	0/45	0/32	0/20	1/26	0/47
甲状腺	濾胞細胞癌(M)	0/49	0/41	3/39	0/41	0/50	0/50	0/33	1/23	0/27	1/50
	濾胞細胞腺腫(B)	2/49	1/41	2/39	5/41	0/50	0/50	0/33	1/23	1/27	1/50
	旁濾胞細胞癌(M)	0/49	0/41	2/39	0/41	0/50	0/50	1/33	0/23	0/27	1/50
	旁濾胞細胞腺腫(B)	0/49	1/41	2/39	1/41	0/50	2/50	0/33	0/23	0/27	1/50
膀胱	移行上皮癌(M)	0/50	0/40	0/37	1/43	0/49	0/49	0/33	0/22	0/26	0/49
子宮頸部	平滑筋肉腫(M)						1/50	0/33	0/24	1/26	0/50
	肉腫(M)						1/50	0/33	0/24	0/26	0/50
子宮	腺腫(B)						0/50	0/36	0/23	1/32	0/50
膣	顆粒細胞腫(M)						0/44	0/32	1/21	0/25	0/49
	扁平上皮癌(M)						0/44	0/32	0/21	0/25	1/49

Fisher 直接確率法

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。空欄は検査成績なし。

(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 2-7 腫瘍性病変【発癌性群】全動物(続き)

投与量(ppm)		雄					雌				
		0	4	10	28	80	0	4	10	28	80
検査動物総数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
腹部脂肪	脂肪腫(B)	0/3	0/3	0/2	0/2	1/3	0/2	1/1	0/2		0/1
四肢	肉腫(M)	1/24	0/24	0/24	0/35	0/28	0/17	0/14	0/15	0/14	0/13
	乳頭腫(B)	0/24	0/24	0/24	1/35	0/28	0/17	0/14	0/15	0/14	0/13
造血器	悪性リンパ腫(M)	1/50	2/4	1/3	0/2	0/50	0/50			0/1	0/50
	組織球腫(M)	0/50	0/4	0/3	0/2	0/50	1/50			0/1	2/50
筋肉/骨	骨肉腫(M)			1/1		1/2		0/1			
皮膚	肉腫(M)	2/36	1/20	2/27	2/27	2/31	1/37	0/34	0/40	0/39	2/30
	癌腫(M)	0/36	0/20	0/27	0/27	0/31	1/37	0/34	0/40	0/39	0/30
	脂肪腫(B)	0/36	1/20	3/27	0/27	0/31	7/37	2/34	10/40	4/39	4/30
	線維腫(B)	2/36	1/20	0/27	3/27	0/31	0/37	2/34	0/40	0/39	0/30
	基底細胞腫(B)	0/36	0/20	0/27	3/27	0/31	2/37	0/34	0/40	0/39	0/30
	角化有棘細胞腫(B)	4/36	2/20	0/27	4/27	4/31	0/37	1/34	1/40	1/39	0/30
	乳頭腫(B)	3/36	0/20	1/27	0/27	2/31	0/37	0/34	0/40	0/39	0/30
	皮脂腺腫(B)	0/36	0/20	0/27	0/27	1/31	0/37	0/34	0/40	0/39	0/30
尾	肉腫(M)	1/2		0/1		0/2	0/1			1/1	
	角化有棘細胞腫(B)	0/2		0/1		1/2	0/1			0/1	
	乳頭腫(B)	0/2		0/1		0/2	1/1			0/1	
胸腔	中皮腫(M)			1/1							

Fisher 直接確率法

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。空欄は検査成績なし。

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

④ マウスを用いた78週間発がん性試験

(資料No. 35)

試験機関 : (GLP 対応)  
 報告書作成年 : 1990 年

検体純度 : %

供試動物 : ICR(CD-1)マウス、5-6 週齢、1 群雌雄各 64 匹 (全動物)

中間殺群 (投与後 53 週) ; 1 群雌雄各 12 匹

最終殺群 (投与後 78 週) ; 1 群雌雄各 52 匹

体重 ; 全動物 雄 23-31 g、雌 19-27 g

中間殺群 雄 25-31 g、雌 19-25 g

最終殺群 雄 23-31 g、雌 19-27 g

投与期間 : 中間殺群 ; 53 週間(1987 年 7 月 9 日-1988 年 7 月 18 日)

最終殺群 ; 78 週間(1987 年 7 月 9 日-1989 年 1 月 11 日)

投与方法 : 検体を 0、2.5、8.0、25、及び 80ppm の濃度で飼料に混入し、78 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。

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 ; 1 日 2 回観察した。またすべての動物について全投与期間を通じて触診を週 1 回行った。

一般状態において、検体投与による影響は認められなかった。

また触知可能な腫瘍の発生部位、発生時期及び群間分布に投与による影響は認められなかった。

中間殺群、最終殺群の死亡数を次表に示す。

投与量 (ppm)		0	2.5	8.0	25	80
中間殺群	動物数	12	12	12	12	12
	雄	2	1	2	4	1
	雌	0	1	5	1	0
最終殺群	動物数	52	52	52	52	52
	雄	21 (16)	23 (20)	19 (14)	25 (22)	28 (26 ↑)
	雌	15 (14)	15 (13)	11 (9)	16 (16)	10 (9)

Cox's 検定 (死亡・切迫殺数に適用) ↓↑:  $p < 0.05$

表中の ( ) 内は死亡・切迫殺数

中間殺群において、検体投与による影響は認められなかった。

最終殺群では、80ppm 群雄で死亡が増加し統計学的有意差が認められた。雌に検体投与による影響は全く認められなかった。

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。

体重；各群への配分後、投与開始時、投与 14 週までは毎週、それ以降は 2 週間に 1 回及び剖検直前に全生存動物について測定した。

主な項目を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		2.5	8.0	25	80	2.5	8.0	25	80
中間殺	0-1 週					154	169 ↑	177 ↑	192 ↑
	1-52 週					103	68	84	55 ↓
	0-52 週	81 ↓	83	80	75 ↓	106	73	89	63 ↓
最終殺	0-1 週					106	129 ↑	135 ↑	147 ↑
	1-78 週					96	107	102	81 ↓
	0-78 週	86 ↓	99	86 ↓	77 ↓	97	108	106	86

Student's t 検定 ↓↑ : p < 0.05 ↓↓↑ : p < 0.01 ↑↓ : p < 0.001

数値は対照群に対する変動率 (%)

雄では、中間殺及び最終殺の 80ppm 群で有意な体重増加量の低下が認められた。他に中間・最終殺の 2.5ppm 群及び最終殺の 25ppm 群でも有意な低下が認められたが、最終殺 8.0ppm 群では対照群とほぼ同様の体重増加であり、用量相関性が認められなかったことから、毒性学的な意義は不明であった。

雌においては、両群ともに 8.0ppm 以上の群で 1 週の体重増加量が有意に大きかった。しかし、その後 80ppm 群においては体重増加量の有意な抑制が認められた。他の投与群では対照群と同様の体重増加が認められた。

摂餌量及び食餌効率；摂餌量は毎週 1 回測定した。食餌効率は摂餌量単位あたりの体重増加量を投与 14 週まで毎週算出した。

両群における摂餌量の対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		2.5	8.0	25	80	2.5	8.0	25	80
中間殺	1-53 週	98	98	99	100	104	108	102	94
最終殺	1-78 週	101	97	103	97	96	99	96	95

摂餌量は、中間殺及び最終殺の 80ppm 群雌で、わずかな低下が認められた。また、雄の 80ppm 群においても、中間殺群及び最終殺群でそれぞれ投与後 20 週までの間及び投与後 40 週までの間にのみ雌と同様の影響が認められたが、最終的に雄での摂餌量の差は認められなかった。

いずれの値においても統計学的に有意な差は認められなかった。

両群の食餌効率の対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		2.5	8.0	25	80	2.5	8.0	25	80
中間殺	1-14 週	86	88	86	74	123	109	109	86
最終殺	1-14 週	97	103	91	80	92	104	100	88

食餌効率は、25 及び 80ppm 雄と 80ppm 雌の投与群で対照群と比べ低値であったが、統計学的な差は認められなかった。

他の処理群で変動が観察されたが、一貫性が認められないことから検体投与との関連はないものと考えられた。

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。

結果を次表に示す。

投与量 (ppm)			2.5	8.0	25	80
検体摂取量 (mg/kg/日)	中間殺	雄	0.26	0.28	2.64	9.01
		雌	0.29	1.03	3.03	9.98
	最終殺	雄	0.27	0.81	2.78	8.88
		雌	0.29	0.91	2.78	9.74

血液学的検査；投与後 50 週（中間殺群及び最終殺群）及び投与後 76 週（最終殺群）に全動物を対象として尾静脈より採血し、血液塗抹標本を作製した。対照群及び 80ppm 群の動物について以下の項目について検査を行った。

白血球百分率；Romanowsky 染色後、直接鏡検。分類は好中球 (N)、リンパ球 (L)、好酸球 (E)、好塩基球 (B) 及び単球 (B)、正染色赤芽球  
また、投与後 52 週（中間殺群）及び投与後 78 週（最終殺群）に、各投与群雌雄の番号の大きい 10 匹について眼窩静脈洞から採血を行った。採血前の絶食絶水は行わなかった。以下の項目について検査を行った。

ヘマトクリット値 (PCV)、血色素濃度 (Hb)、赤血球数 (RBC)、網赤血球数、血小板、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量 (MCH)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を下表に示す。

性	投与量 (ppm)	雄				雌			
		2.5	8.0	25	80	2.5	8.0	25	80
中間殺群	Hb						95 ↓		
	MCHC			97 ↓	103 ↑				
	MCV				94 ↓				
	MCH			94 ↓	94 ↓				
	血小板数				119 ↑				
	血小板数*			116 ↑					
最終殺群	MCHC				103 ↑				
	MCH	106 ↑	106 ↑						
	WBC	57 ↓	60 ↓	64 ↓		58 ↓		54 ↓	
	WBC**	70 ↓							
	好中球		38 ↓		40 ↓	36 ↓			
	リンパ球	64 ↓	74 ↓					54 ↓	
	血小板数						133 ↑		

Student's t 検定 ↓ ↑ : p < 0.05、↓↑ : p < 0.01

数値は対照群に対する変動率(%)。

\*: 異常値を示した 80ppm 群雄の 3 動物を除外して解析。

\*\* : 異常値を示した対照群雄の 1 動物を除外して解析。

検体投与に関連した影響は認められなかった。

最終殺の低中用量群の雄において総白血球数の低下が認められたが、これは対照群の 1 個体における高値によるものと思われ、その値を除いて再解析した補正

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。

WBC では差は顕著ではなかった。その他の軽微な変動は毒性学的意義があるものとは考えられなかった。

臓器重量；投与 53 週後（中間殺群）及び投与 78 週後（最終殺群）の全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、体重比（相対）を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺（主幹気管支）、卵巣、脾臓、精巣  
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				
		2.5	8.0	25	80	2.5	8.0	25	80	
中間殺群	最終体重		89 ↓		86 ↓				82 ↓	
	脳 相対	118 ↑			116 ↑					
	心臓 相対						↑ 127			
	腎臓 相対						↑ 126		↑ 126	
	肝臓 相対			128 ↑						
	肺 相対				124 ↑					
最終殺群	最終体重				87 ↓				89 ↓	
	脳 相対				113 ↑					
	肝臓 相対				122 ↑					
	卵巣 実		-	-	-	-		40 ↓		
		相対	-	-	-	-		37 ↓		
精巣 相対				126 ↑	-	-	-	-		

Dunnett 検定 ↓ ↑ : p < 0.05 ↓ ↑ : p < 0.01

表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

検体投与に関連した明瞭な影響は認められなかった。

80ppm 群では最終体重の低下に伴って各種臓器の体重比が増加したが、関連する肉眼病理学的及び病理組織学低変化は観察されず、これらの差異に毒性学的意義があるとは考えられなかった。他の群における変化には用量相関性がなかった。

肉眼的病理検査；全動物を対象として実施した。

主要な変化を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄					雌				
		0	2.5	8.0	25	80	0	2.5	8.0	25	80
検査動物数		52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
精囊	凝固腺拡張	10	3	6	10	1 ↓					
皮膚	厚膜化	3	5	4	11 ↑	5					
脾臓	肥大						4	14 ↑	5	6	6
腎臓	肥大						0	7 ↑	1	1	2
その他	腹部膨満						6	11	7	6	0 ↓

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

表中の数値は動物数

検体投与による明瞭な影響は認められなかった。

80ppm 群雄で凝固腺拡張の発生頻度が有意に減少したが、これに関する病理組織学的変化が認められないことから毒性学的意義があるとは考えられなかった。

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た。

副腎、大動脈、脳、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、眼球及び視神経、  
大腿骨及び後膝関節、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、肝臓、肺、

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。

リンパ節（頸部・腸間膜・腫瘤の近傍）、乳腺、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）、膀胱、子宮（子宮頸部を含む）、膣、腫瘍の疑われる部位

検査は、対照群及び80ppm投与群の全動物並びに切迫・死亡動物の全臓器について実施した。他の群の計画屠殺動物では、腎臓、肝臓、肺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。

検体投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

中間殺群の80ppm群雄で、脾臓の髄外造血が散発的に認められ有意に高頻度であったが、特異的なものではなく、また最終殺群では増加が認められなかったことから、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

最終殺群の雄で、種々の臓器（十二指腸、心臓及び腎臓等）においてアミロイド症の統計学的に有意な増加が認められた。しかし、発生部位を問わず全臓器でアミロイド症を集計した場合、群間の差異は統計学的に有意ではなく、雌では対照群より低頻度であった。従って、この発現は偶発性であり毒性学的意義はないと考えられた。

#### [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。

検体投与に関連すると考えられる腫瘍の発生は認められなかった。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

中間殺群では、腫瘍はほとんど認められず、また、いずれも検体投与との関連は認められなかった。

最終殺群では、腫瘍の発生頻度に及ぼす検体投与の影響は認められなかった。

25ppm群雄で脳の星状膠細胞腫が1例、精囊腺の腺腫が1例及び副腎の良性褐色細胞腫が1例、雌で副腎の悪性褐色細胞腫が1例認められた。さらに、8.0ppm群雄で精巣上体肉腫が1例、尾の肉腫が1例及び精囊腺の癌が1例認められた。これらの腫瘍はICRマウスでは稀であるが、その発生頻度は対照群及び検体投与群で同様であった。その他の腫瘍の種類及び発生頻度は、本試験実施機関において、ICRマウスで通常観察される通りであった。

各群における良性及び悪性腫瘍数、腫瘍総数、腫瘍動物数を次表に示す。

投与量(ppm)		雄					雌					
		0	2.5	8.0	25	80	0	2.5	8.0	25	80	
a) 中間 殺群	検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
	腫瘍数	良性	1	1	0	1	0	0	0	2	0	1
		悪性	1	1	4	0	0	3	1	1	1	0
	腫瘍総数		2	2	4	1	0	3	1	3	1	1
	腫瘍 動物数	良性	1	1	0	1	0	0	0	2	0	1
		悪性	1	1	4	0	0	3	1	1	1	0
腫瘍動物総数		2	2	4	1	0	3	1	3	1	1	
a) 最終 殺群	検査動物数	52	52	52	52	52	52	52	52	52	52	
	腫瘍数	良性	11	7	10	7	6	3	5	7	10	11
		悪性	16	16	14	13	12	11	22	9	12	9
	腫瘍総数		27	23	24	20	18	14	27	16	22	20
	腫瘍 動物数	良性	11	7	8	7	5	3	5	7	8	11
		悪性	16	14	12	11	11	9	17	8	12	9
腫瘍動物総数		23	19	18	18	16	12	19	12	20	18	
全 動物	検査動物数	64	64	64	64	64	64	64	64	64	64	
	腫瘍数	良性	12	8	10	8	6	3	5	9	10	12
		悪性	17	17	18	13	12	14	23	10	13	9
	腫瘍総数		29	25	28	21	18	17	28	19	23	21
	腫瘍 動物数	良性	12	8	8	8	5	3	5	9	8	12
		悪性	17	15	16	11	11	12	18	9	13	9
腫瘍動物総数		25	21	22	19	16	15	20	15	21	19	

a): 申請者が報告書の Appendix 10 を基に算出した。

以上、本剤を ICR マウスに 78 週間飼料混入投与した結果、80ppm 群で、体重増加抑制、摂餌量及び食餌効率の低下並びに雄の死亡率のわずかな増加が認められた。また、25ppm 群の雄でもわずかな食餌効率の低下が認められた。しかしながら、特定の標的臓器は認められなかった。従って、最大耐量は 25~80ppm であると考えられ、無毒性量は 8.0ppm (雄 0.81mg/kg/日、雌 0.91mg/kg/日に相当) と考えられた。催腫瘍性は認められなかった。

表 1-1 非腫瘍性病変【中間殺群】

転帰	投与量 (ppm)		雄					雌				
			0	2.5	8.0	25	80	0	2.5	8.0	25	80
53* 週 計 画 殺	検査動物総数		10	11	10	8	11	12	11	7	11	12
	全臓器	アミイド症	2/10	1/11	0/10	2/8	0/11	0/12	0/11	0/7	1/11	0/12
	肝臓	腺房周囲性 肝細胞脂肪化	6/10	4/11	3/10	1/8↓	1/11	0/12	0/11	0/7	0/11	0/12
	脾臓	髄外造血	0/10	1/1	0/1	1/2	5/11↑	0/11	1/2	1/1	1/1	0/12
死亡	検査動物総数		2	1	2	4	1	0	1	5	1	0
	全臓器	アミイド症	1/2	1/1	0/2	1/4	0/1		0/1	0/5	1/1	
	脾臓	髄外造血	0/2	0/1	0/2	3/4	0/1		0/1	1/5	0/1	
合計	検査動物総数		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	全臓器	アミイド症	3/12	2/12	0/12	3/12	0/12	0/12	0/12	0/12	2/12	0/12
	肝臓	腺房周囲性 肝細胞脂肪化	6/12	4/12	3/12	1/12	1/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
	脾臓	髄外造血	0/12	1/2	0/3	4/6	5/12	0/11	1/3	2/6	1/2	0/12

\* : Fisher 直接確率法    ↓ ↑ : p < 0.05  
 表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。  
 空欄 : 検査成績なし。

表 1-2 非腫瘍性病変【最終殺群】

転帰	投与量 (ppm)		雄					雌				
			0	2.5	8.0	25	80	0	2.5	8.0	25	80
78* 週計 面殺	検査動物総数		30	28	31	27	24	37	37	41	34	42
	全臓器	アミト <sup>*</sup> 症	3/30	0/28	5/31	3/27	7/24	5/37	4/37	3/41	2/34	3/42
	十二指腸	アミト <sup>*</sup> 症	0/30	0/0	0/0	0/0	4/24↑	1/37	0/0	0/0	0/0	0/42
	心臓	アミト <sup>*</sup> 症	0/30	0/0	0/0	0/0	4/24↑	1/37	0/0	0/0	0/0	0/42
	腎臓	アミト <sup>*</sup> 症	0/30	0/28	5/31	2/27	4/24↑	1/37	4/37	3/41	2/34	0/42
	肝臓	腺房周囲性 肝細胞脂肪化	10/30	2/28↓	6/31	1/27↓	4/24	0/37	0/37	1/41	0/34	0/42
	脾臓	髓外造血	2/30	4/6	3/4	6/7	3/24	3/37	3/8	3/6	2/5	4/42
	腎臓	慢性間質性腎炎	1/30	6/28↑	1/31	6/27↑	3/24	1/37	2/37	4/41	3/34	2/42
死* 亡	検査動物総数		22	24	21	25	28	15	15	11	18	10
	全臓器	アミト <sup>*</sup> 症	10/22	7/24	9/21	12/25	16/28	9/15	7/15	6/11	10/18	6/10
	脾臓	髓外造血	10/22	11/24	9/21	9/25	9/28	0/15	4/15	2/11	4/18	1/10
合* 計	検査動物総数		52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
	全臓器	アミト <sup>*</sup> 症	13/52	7/52	14/52	15/52	23/52	14/52	11/52	9/52	12/52	9/52
	十二指腸	アミト <sup>*</sup> 症	4/50	6/22	4/17	8/22	12/44↑	7/51	2/15	2/9	5/16	1/51
	心臓	アミト <sup>*</sup> 症	8/52	5/24	6/21	12/25	20/52↑	6/52	2/15	2/11	5/18	2/52
	回腸	アミト <sup>*</sup> 症	8/49	4/21	4/18	6/19	10/41	10/46	2/14	2/8	5/16	2/51↓
	空腸	アミト <sup>*</sup> 症	7/50	5/22	4/19	7/22	14/42↑	6/48	2/16	3/9	5/15	3/51
	腎臓	アミト <sup>*</sup> 症	8/52	7/52	14/52	14/52	18/52↑	10/52	11/52	9/52	12/52	6/52
	副甲状腺	アミト <sup>*</sup> 症	3/29	3/12	4/14	7/12	9/26↑	3/27	2/8	2/7	3/8	1/31
	甲状腺	アミト <sup>*</sup> 症	8/51	6/23	8/21	12/25	20/52↑	5/52	2/15	2/11	5/18	2/52
	肝臓	腺房周囲性 肝細胞脂肪化	10/52	2/52↓	6/52	1/52↓	5/52	0/52	0/52	1/52	0/52	0/52
	脾臓	髓外造血	12/52	15/30	12/25	15/32	12/52	3/52	7/23	5/17	6/23	5/52
	腎臓	慢性間質性腎炎	2/52	8/52	3/52	8/52	4/52	2/52	3/52	4/52	4/52	2/52

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

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。

表 1-3 非腫瘍性病変【全動物】

転帰	投与量 (ppm)		雄					雌				
			0	2.5	8.0	25	80	0	2.5	8.0	25	80
53* 週 計 画 殺	検査動物総数		10	11	10	8	11	12	11	7	11	12
	全臓器	アミロイド症	2/10	1/11	0/10	2/8	0/11	0/12	0/11	0/7	1/11	0/12
	脾臓	髓外造血	0/10	1/1	0/1	1/2	5/11 ↑	0/11	1/2	1/1	1/1	0/12
78* 週 計 画 殺	検査動物総数		30	28	31	27	24	37	37	41	34	42
	全臓器	アミロイド症	3/30	0/28	5/31	3/27	7/24	5/37	4/37	3/41	2/34	3/42
	脾臓	髓外造血	2/30	4/6	3/4	6/7	3/24	3/37	3/8	3/6	2/5	4/42
死 亡	検査動物総数		24	25	23	29	29	15	16	16	19	10
	全臓器	アミロイド症	11/24	8/25	9/23	13/29	16/29	9/15	7/16	6/16	11/19	6/10
	脾臓	髓外造血	10/24	11/25	9/23	12/29	9/29	0/15	4/16	3/16	4/19	1/10
全 動 物	検査動物総数		64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
	全臓器	アミロイド症	16/64	9/64	14/64	18/64	23/64	14/64	11/64	9/64	14/64	9/64
	脾臓	髓外造血	12/64	16/32	12/28	19/38	17/64	3/63	8/26	7/23	7/25	5/64

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

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。

表 2-1 腫瘍性病変【中間殺群】

転帰	投与量 (ppm)		雄					雌				
			0	2.5	8.0	25	80	0	2.5	8.0	25	80
53* 週 計 画 殺	検査動物総数		10	11	10	8	11	12	11	7	11	12
	肝臓	肝細胞癌(M)	0/10	1/11	0/10	0/8	0/11	0/12	0/11	0/7	0/11	0/12
	肺	腺癌(M)	0/10	0/11	1/10	0/8	0/11	0/12	0/11	0/7	0/11	0/12
		腺腫(B)	1/10	1/11	0/10	1/8	0/11	0/12	0/11	1/7	0/11	1/12
	造血器	悪性リンパ腫(M)	0/10	0/11	1/10	0/8	0/11	3/12	1/11	0/7	1/11	0/12
死 亡	検査動物総数		2	1	2	4	1	0	1	5	1	0
	肝臓	肝細胞癌(M)	0/2	0/1	1/2	0/4	0/1		0/1	0/5	0/1	
	肺	腺癌(M)	0/2	0/1	0/2	0/4	0/1		0/1	0/5	0/1	
		腺腫(B)	0/2	0/1	0/2	0/4	0/1		0/1	1/5	0/1	
	胃	肉腫(M)	0/2	0/1	0/2	0/4	0/1		0/1	1/5	0/1	
	造血器	悪性リンパ腫(M)	1/2	0/1	0/2	0/4	0/1		0/1	0/5	0/1	
合 計	検査動物総数		12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
	肝臓	肝細胞癌(M)	0/12	1/12	1/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
	肺	腺癌(M)	0/12	0/12	1/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12
		腺腫(B)	1/12	1/12	0/12	1/12	0/12	0/12	0/12	2/12	0/12	1/12
	胃	肉腫(M)	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	0/12	1/12	0/12	0/12
	造血器	悪性リンパ腫(M)	1/12	0/12	1/12	0/12	0/12	3/12	1/12	0/12	1/12	0/12

\*: Fisher 直接確率法

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。

空欄: 検査成績なし。

表 2-2 腫瘍性病変【最終殺群】

転帰	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	2.5	8.0	25	80	0	2.5	8.0	25	80
78* 週 計 画 殺	検査動物総数	30	28	31	27	24	37	37	41	34	42
	副腎	褐色細胞腫(B)	0/28			1/1	0/22	0/37			0/42
	大腿骨	血管肉腫(M)	0/30				0/24	1/37			0/42
	腎臓	血管腫(B)	0/30	0/28	1/31	0/27	0/24	0/37	0/37	0/41	0/34
	肝臓	血管肉腫(M)	0/30	0/28	0/31	0/27	0/24	1/37	0/37	0/41	0/34
		肝細胞癌(M)	1/30	5/28	2/31	3/27	4/24	0/37	0/37	0/41	0/34
		肝細胞腺腫(B)	0/30	3/28	1/31	0/27	1/24	0/37	0/37	0/41	0/34
		血管腫(B)	0/30	0/28	0/31	0/27	0/24	0/37	0/37	0/41	1/34
	肺	腺癌(M)	3/30	2/28	3/31	2/26	2/24	2/37	2/37	1/41	3/34
		腺腫(B)	2/30	1/28	1/31	3/26	2/24	2/37	2/37	3/41	3/34
	卵巣	血管腫(B)						0/36	0/24	0/23	0/23
		腺腫(B)						0/36	1/24	0/23	0/23
	精囊腺	癌腫(M)	0/30	0/17	1/17	0/18	0/24				
		腺腫(B)	0/30	0/17	0/17	1/18	0/24				
	甲状腺	濾胞状腺腫(B)	1/30				0/24	0/37			0/42
	子宮	血管肉腫(M)						1/37	0/18	0/19	0/18
		平滑筋肉腫(M)						0/37	1/18	1/19	0/18
		平滑筋腫(B)						0/37	0/18	1/19	1/18
		血管腫(B)						0/37	0/18	1/19	0/18
	子宮頸部	平滑筋腫(B)						0/36			2/39
	造血器	悪性リンパ腫(M)	1/30	1/28	2/31	0/27	0/24	5/37	4/37	4/41	3/34
		組織球腫(M)	0/30	0/28	0/31	0/27	0/24	0/37	1/37	0/41	0/34
	ホルモン腺	腺腫(B)	1/4	0/2	4/8	0/4	0/4	0/17	0/15	1/12	3/16
	皮膚	肉腫(M)	1/11	0/6	0/8	0/6	0/9		0/1	0/1	
		脂肪腫(B)	1/11	0/6	0/8	0/6	0/9		0/1	0/1	
		基底細胞腫(B)	0/11	0/6	0/8	0/6	1/9		0/1	0/1	
乳頭腫(B)		0/11	0/6	0/8	1/6	0/9		0/1	0/1		
尾	血管腫(B)	1/1						0/1		0/1	

\* : Fisher 直接確率法

(B) : 良性腫瘍

(M) : 悪性腫瘍

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。

空欄 : 検査成績なし。

表 2-2 腫瘍性病変【最終殺群】 (続き)

転帰	投与量 (ppm)	雄					雌					
		0	2.5	8.0	25	80	0	2.5	8.0	25	80	
死* 亡	検査動物総数	22	24	21	25	28	15	15	11	18	10	
	副腎	褐色細胞腫 (M)	0/22	0/24	0/21	0/25	0/28	0/14	0/15	0/9	1/17	0/10
	脳	星状膠細胞腫 (M)	0/22	0/24	0/21	1/25	0/28	0/15	0/15	0/11	0/18	0/10
	十二指腸	肉腫 (M)	1/20	0/22	0/17	0/22	0/20	0/14	0/15	0/9	0/16	0/9
	精巣上体	肉腫 (M)	0/22	0/24	1/21	0/25	0/28					
	心臓	血管腫 (B)	0/22	0/24	1/21	0/25	0/28	0/15	0/15	0/11	0/18	0/10
	肝臓	血管肉腫 (M)	0/22	0/24	0/21	1/25	1/28	0/15	0/15	0/11	0/18	0/10
		肝細胞癌 (M)	1/22	1/24	1/21	2/25	1/28	0/15	0/15	0/11	0/18	0/10
		肝細胞腺腫 (B)	2/22	1/24	0/21	0/25	0/28	0/15	0/15	0/11	0/18	0/10
	肺	腺癌 (M)	3/22	3/24	1/21	2/25	2/28	0/15	1/15	0/11	0/18	1/10
		腺腫 (B)	3/22	0/24	1/21	1/25	0/28	0/15	1/15	1/11	1/18	1/10
	卵巣	腺腫 (B)						0/15	1/15	0/11	0/18	0/10
	脾臓	血管肉腫 (M)	1/22	0/24	0/21	0/25	0/28	0/15	0/15	0/11	0/18	0/10
	精巣	間細胞腫 (B)	0/22	1/24	1/21	0/25	0/28					
	子宮	平滑筋肉腫 (M)						0/15	0/15	0/10	1/18	0/9
		血管腫 (B)						0/15	1/15	0/10	0/18	0/9
	膣	平滑筋腫 (B)						1/15	0/14	0/10	0/17	0/10
	造血器	悪性リンパ腫 (M)	0/22	0/24	0/21	1/25	1/28	1/15	6/15 ↑	3/11	3/18	2/10
		組織球腫 (M)	0/22	1/24	1/21	0/25	0/28	0/15	1/15	3/11	3/18	2/10
		顆粒球性白血病 (M)	0/22	0/24	0/21	0/25	0/28	0/15	2/15	0/11	0/18	0/10
	ハタゲ腺	腺腫 (B)	0/1	1/2	0/1	0/2	1/2	0/1	0/4	0/1	0/3	0/2
	乳腺	腺癌 (M)							1/1			
	筋肉/骨	骨肉腫 (M)		0/1					0/1		1/1	
		肉腫 (M)		0/1					1/1		0/1	
	皮膚	肉腫 (M)	4/12	3/8	1/9	1/7	1/9		0/3	0/3	0/5	0/2
		癌腫 (M)	0/12	0/8	0/9	0/7	0/9		1/3	0/3	1/5	0/2
		血管腫 (B)	0/12	0/8	0/9	0/7	1/9		0/3	0/3	0/5	0/2
	尾	肉腫 (M)	0/1		1/1	0/1	0/1					

\* : Fisher 直接確率法 ↓ ↑ : p < 0.05

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。

空欄 : 検査成績なし。

表 2-2 腫瘍性病変【最終殺群】 (続き)

転帰	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	2.5	8.0	25	80	0	2.5	8.0	25	80
検査動物総数		52	52	52	52	52	52	52	52	52	52
副腎	褐色細胞腫(M)	0/50	0/24	0/21	0/26	0/50	0/51	0/15	0/9	1/17	0/52
	褐色細胞腫(B)	0/50	0/24	0/21	1/26	0/50	0/51	0/15	0/9	0/17	0/52
脳	星状膠細胞腫(M)	0/52	0/24	0/21	1/25	0/52	0/52	0/15	0/11	0/18	0/52
十二指腸	癌腫(M)	1/50	0/22	0/17	0/22	0/44	0/51	0/15	0/9	0/16	0/51
精巣上体	肉腫(M)	0/52	0/24	1/21	0/25	0/52					
大腿骨	血管肉腫(M)	0/52	0/24	0/21	0/25	0/52	1/52	0/15	0/11	0/18	0/52
心臓	血管腫(B)	0/52	0/24	1/21	0/25	0/52	0/52	0/15	0/11	0/18	0/52
腎臓	血管腫(B)	0/52	0/52	1/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52
肝臓	血管肉腫(M)	0/52	0/52	0/52	1/52	1/52	1/52	0/52	0/52	0/52	0/52
	肝細胞癌(M)	2/52	6/52	3/52	5/52	5/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52
	肝細胞腺腫(B)	2/52	4/52	1/52	0/52	1/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52
	血管腫(B)	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	1/52	0/52
肺	癌腫(M)	6/52	5/52	4/52	4/51	4/52	2/52	3/52	1/52	3/52	2/52
	腺腫(B)	5/52	1/52	2/52	4/51	2/52	2/52	3/52	4/52	4/52	5/52
卵巣	血管腫(B)						0/51	0/39	0/34	0/41	1/52
	腺腫(B)						0/51	2/39	0/34	0/41	0/52
精囊腺	癌腫(M)	0/52	0/41	1/38	0/43	0/52					
	腺腫(B)	0/52	0/41	0/38	1/43	0/52					
脾臓	血管肉腫(M)	1/52	0/30	0/25	0/32	0/52	0/52	0/23	0/17	0/23	0/52
精巣	間細胞腫(B)	0/52	1/28	1/22	0/25	0/52					
甲状腺	濾胞状腺腫(B)	1/51	0/23	0/21	0/25	0/52	0/52	0/15	0/11	0/18	0/52
子宮頸部	平滑筋腫(B)						0/49	0/12	0/10	0/17	2/47
子宮	平滑筋肉腫(M)						0/52	2/33	1/29	0/36	0/49
	血管肉腫(M)						1/52	0/33	0/29	0/36	0/49
	平滑筋腫(B)						0/52	0/33	1/29	1/36	1/49
	血管腫(B)						0/52	0/33	1/29	1/36	0/49
膣	平滑筋腫(B)						1/52	0/15	0/10	0/17	0/47
造血器	悪性リンパ腫(M)	1/52	1/52	2/52	1/52	1/52	6/52	10/52	7/52	6/52	6/52
	組織球腫(M)	0/52	1/52	1/52	0/52	0/52	0/52	2/52	0/52	0/52	1/52
	顆粒球性白血病(M)	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	0/52	2/52	0/52	0/52	0/52
ハグー腺	腺腫(B)	1/5	1/4	4/9	0/6	1/6	0/18	0/19	1/13	3/19	2/16
乳腺	腺癌(M)							1/1			
筋肉/骨	骨肉腫(M)		0/1	0/1	0/1			0/1		1/1	
	肉腫(M)		0/1	0/1	0/1			1/1		0/1	
皮膚	肉腫(M)	5/23	3/14	1/17	1/13	1/18		0/4	0/4	0/5	0/3
	腺癌(M)	0/23	0/14	0/17	0/13	0/18		1/4	0/4	1/5	0/3
	血管腫(B)	0/23	0/14	0/17	0/13	1/18		0/4	0/4	0/5	0/3
	脂肪腫(B)	1/23	0/14	0/17	0/13	0/18		0/4	0/4	0/5	0/3
	基底細胞腫(B)	0/23	0/14	0/17	0/13	1/18		0/4	0/4	0/5	0/3
尾	肉腫(M)	0/2		1/1	0/1	0/1		0/1		0/1	0/2
	血管腫(B)	1/2		0/1	0/1	0/1		0/1		0/1	0/2

合\*

\*: Fisher 直接確率法

(B): 良性腫瘍

(M): 悪性腫瘍

表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。

空欄: 検査成績なし。

表 2-3 腫瘍性病変【全動物（中間殺+最終殺）】

転帰	投与量 (ppm)	雄					雌				
		0	2.5	8.0	25	80	0	2.5	8.0	25	80
検査動物総数		64	64	64	64	64	64	64	64	64	64
副腎	褐色細胞腫(M)	0/58	0/25	0/23	0/30	0/62	0/62	0/16	0/14	1/18	0/62
	褐色細胞腫(B)	0/58	0/25	0/23	1/30	0/62	0/62	0/16	0/14	0/18	0/62
脳	星状膠細胞腫(M)	0/64	0/25	0/23	1/29	0/64	0/64	0/16	0/16	0/19	0/64
十二指腸	肉腫(M)	1/62	0/23	0/18	0/25	0/56	0/63	0/15	0/14	0/17	0/63
精巣上体	肉腫(M)	0/64	0/25	1/23	0/29	0/64					
大腿骨	血管肉腫(M)	0/64	0/25	0/23	0/29	0/64	1/64	0/16	0/15	0/19	0/64
心臓	血管腫(B)	0/64	0/25	1/23	0/29	0/64	0/64	0/16	0/16	0/19	0/64
腎臓	血管腫(B)	0/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
肝臓	血管肉腫(M)	0/64	0/64	0/64	1/64	1/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	肝細胞癌(M)	2/64	7/64	4/64	5/64	5/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	肝細胞腺腫(B)	2/64	4/64	1/64	0/64	1/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64
	血管腫(B)	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	1/64	0/64
肺	腺癌(M)	6/64	5/64	5/64	4/64	4/64	2/64	3/64	1/64	3/64	2/64
	腺腫(B)	6/64	2/64	2/64	5/64	2/64	2/64	3/64	6/64	4/64	6/64
卵巣	血管腫(B)						0/63	0/42	0/42	0/50	1/64
	腺腫(B)						0/63	2/42	0/42	0/50	0/64
精囊腺	腺癌(M)	0/64	0/46	1/45	0/52	0/64					
	腺腫(B)	0/64	0/46	0/45	1/52	0/64					
脾臓	血管肉腫(M)	1/64	0/32	0/28	0/38	0/64	0/63	0/26	0/23	0/25	0/64
胃	肉腫(M)	0/64	0/33	0/31	0/36	0/63	0/64	0/28	1/19	0/34	0/64
精巣	間細胞腫(B)	0/64	1/29	1/24	0/29	0/64					
甲状腺	濾胞状腺腫(B)	1/63	0/24	0/23	0/28	0/64	0/64	0/16	0/16	0/19	0/64
子宮	平滑筋肉腫(M)						0/64	2/37	1/35	0/43	0/60
	血管肉腫(M)						1/64	0/37	0/35	0/43	0/60
	平滑筋腫(B)						0/64	0/37	1/35	1/43	1/60
	血管腫(B)						0/64	0/37	1/35	1/43	0/60
子宮頸部	平滑筋腫(B)						0/60	0/13	0/15	0/18	2/58
膣	血管腫(B)						1/64	0/16	0/15	0/18	0/59
造血器	悪性リンパ腫(M)	2/64	1/64	3/64	1/64	1/64	9/64	11/64	7/64	7/64	6/64
	組織球腫(M)	0/64	1/64	1/64	0/64	0/64	0/64	2/64	0/64	0/64	1/64
	顆粒球性白血病(M)	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	0/64	2/64	0/64	0/64	0/64
ハタゲ腺	腺腫(B)	1/5	1/5	4/9	0/6	1/6	0/19	0/23	1/13	3/20	2/18
乳腺	腺癌(M)	0/64	0/25	0/23	0/29	0/64	0/64	1/16	0/16	0/19	0/63
筋肉/骨	骨肉腫(M)		0/1	1/2				0/1		1/1	
	肉腫(M)		0/1	0/2				1/1		0/1	
大腿骨	血管肉腫(M)	0/64	0/25	0/23	0/29	0/64	1/64	0/16	0/15	0/19	0/64
皮膚	腺癌(M)	0/23	0/14	0/20	0/16	0/21		1/4	0/4	1/5	0/4
	肉腫(M)	5/23	3/14	1/20	1/16	1/21		0/4	0/4	0/5	0/4
	脂肪腫(B)	1/23	0/14	0/20	0/16	0/21		0/4	0/4	0/5	0/4
	血管腫(B)	0/23	0/14	0/20	0/16	1/21		0/4	0/4	0/5	0/4
	基底細胞腫(B)	0/23	0/14	0/20	0/16	1/21		0/4	0/4	0/5	0/4
	乳頭腫(B)	0/23	0/14	0/20	1/16	0/21		0/4	0/4	0/5	0/4
尾	肉腫(M)	0/2		1/1	0/1	0/1		0/1		0/3	0/2
	血管腫(B)	1/2		0/1	0/1	0/1		0/1		0/3	0/2

(B) : 良性腫瘍 (M) : 悪性腫瘍  
 表中の数値は発現動物数/検査動物数を表す。  
 空欄 : 検査成績なし。

(9) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

① ラットを用いた2世代繁殖毒性試験

(資料No. 37)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1990 年

検体純度 : %

供試動物 : SD(CD)ラット、約6週齢、1群雌雄各25匹、  
体重 雄 140-226 g、雌 116-177 g

投与期間 : F<sub>0</sub>世代; 投与開始からF<sub>1</sub>児離乳時までの20週間以上(交配まで14週間以上)  
F<sub>1</sub>世代; 離乳時からF<sub>2</sub>児離乳時までの20週間以上(交配まで14週間以上)  
(1988年3月28日-1989年2月10日)

投与方法 : 検体を0、10、28及び80ppmの濃度で飼料に混入し、自由に摂食させた。飼料は、毎週調製した。

用量設定根拠;

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; 一般状態は毎日観察した。児動物については発育の指標として身体的分化の程度(耳介開展、皮膚毛生、切歯萌出及び眼瞼開裂の開始及び完了時期)を記録した。

体重; 各世代雄親動物は、検査期間終了までの間は毎週1回測定した。

雌親動物は、交配までは週1回、交尾後は0、6、13及び20日、出産後は1、4、7、14、21及び25日目に測定した。

各世代児動物は、出生後1、4(児動物数調整前)、7、14、21及び25日目に測定した。

摂餌量; 各世代について交配するまでの期間週1回測定した。食餌効率も算出した。

交配及び交尾・妊娠の確認; 交配前10日より、膣垢検査により性周期を確認し、同群の雌雄を1対1で同居交配させ、その後の毎日の膣垢検査により交尾を確認した。交尾確認日を妊娠0日とした。また、性周期を記録し群毎に分類し、その割合を算出した。

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

妊娠期間(日) = 交尾確認日と分娩確認日より算出。

分娩の開始が夜間の場合は 1/2 日減じて調整。

出産率(%) = (生存児出産動物数 / 妊娠動物数) × 100

群毎の平均生存児数 = (生存児動物数 / 検査日の腹数) × 100

着床後生存率(%) = (総出産児数 / 総着床数) × 100

出生時生存率(%) = (生後 1 日生存児数 / 総出産児数) × 100

生後 4 日生存率(%) =

{ 生後 4 日生存児数 (調製前) / 生後 1 日生存児数 } × 100

生後 25 日生存率(%) =

{ 生後 25 日生存児数 / 生後 4 日生存児数 (調整後) } × 100

性比は、出生時、生後 1、4 (児動物調整前)、7、14、21 及び 25 日に記録。

肉眼的病理検査 ; 各世代の全親動物及び児動物について検査を実施した。

臓器重量 ; F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 親世代の生存動物については、以下の臓器の重量を測定し、体重比 (相対) を算出した。

精巣上体、前立腺、精囊、精巣、卵巣、子宮

病理組織学的検査 ; 肉眼的病理検査を実施した動物のうち、親動物の対象群及び最高用量群について、以下の項目について検査を実施した。

凝固線、精巣上体、乳腺 (児動物が全て死亡した親雌動物)、卵巣、下垂体、前立腺、精囊、精巣、子宮頸部、子宮、膈

さらに肉眼的病変部位については全群について検査を実施した。

結果 : 結果の概要を表 2 に示す。

F<sub>0</sub> 世代 : 一般状態及び生死の観察で、検体投与に起因する異常は認められなかった。

80ppm 群雄の 1 匹が明らかな症状を示さずに死亡した。剖検の所見としては膀胱の基部に小結節がみられ、病理組織学的検査ではこの部位に著しい慢性の炎症が認められたが、検体投与に関連したものとは考えられなかった。

体重では、80ppm 群雌雄で体重増加抑制が認められた。

摂餌量では、80ppm 群雄で低下が認められた。食餌効率は群間差が幾つかみられたが検体投与による一貫した影響はみられなかった。

80ppm 群の児動物の体重増加抑制を除き、交配、妊娠、繁殖性に関する指標、児動物の発育・分化及び機能検査では異常は認められなかった。

臓器重量では、80ppm 群雄で生殖器の相対重量にわずかな増加が認められた。また、28 及び 80ppm 群雌で卵巣重量の増加が認められたが、相対重量では 80ppm 群のみで増加が認められ、28ppm 群では有意な差異は認められなかった。

肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、10ppm 群の雌 1 匹で乳腺に良性の線維上皮腫瘍が認められたが、検体投与による影響とは考えられなかった。他の所見はすべて本試験に用いた系統のラットに通常見られるものであり、異常は認められなかった。

F<sub>1</sub>世代 : 一般状態及び生死の観察では、検体投与に起因する異常は認められなかった。対照群の雌1匹は、出産中に死亡胎児が膈内に停留したために屠殺した。また10ppm群の雌1匹は、離乳後皮下腫瘤の破裂が見られたため屠殺したが、病理組織学的検査で良性の線維腫であることが判明した。

体重では、80ppm群雌雄で離乳時の選抜時体重が有意に低く、その後の体重増加も抑制が認められた。妊娠期間中の雌は、全ての群で体重増加量がほぼ同じであった。このため80ppm群は対照群と比較すると体重は低いままであった。しかし、哺育期になると80ppm群は対照群よりも体重増加が僅かに高く出産後25日には全ての群で体重はほぼ同じとなった。

摂餌量では、80ppm群でわずかな減少が認められたが、食餌効率では、検体投与に関連した群間差は認められなかった。

80ppm群の児動物の体重増加抑制を除き、交配、妊娠、繁殖性に関する指標、児動物の発育・分化及び機能検査では異常は認められなかった。

臓器重量では、雄の80ppm群で精巣上体及び精嚢重量のわずかな減少が認められたが、相対重量では異常は認められなかった。雌の80ppm群で子宮の相対重量が対照群と比較してわずかに高かった。

肉眼的病理検査では、異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、80ppm群の雄動物で下垂体の細胞変性がわずかに認められたが、変化の程度は軽度であり、検体投与による影響とは考えられなかった。

以上、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、80ppm群で摂餌量の減少及び体重増加の抑制が認められた。また、F<sub>0</sub>世代雌の卵巣重量もわずかに増加したが、F<sub>1</sub>世代では認められなかった。繁殖性には影響は認められなかったが、両世代の分娩後25日目までの児動物の成長に抑制が認められた。10及び28ppm群では成長、分化または繁殖能力に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に対する無毒性量は28ppm (F<sub>0</sub>世代: 雄2.02 mg/kg/日、雌: 2.50mg/kg/日、F<sub>1</sub>世代: 雄2.37mg/kg/日、雌: 2.80mg/kg/日) と考えられた。繁殖性に影響は認められなかった。

表1 試験項目概要

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
F <sub>0</sub>	生育 (14 週)		一般状態・生死は毎日観察、体重・摂餌量は毎週 1 回測定
	交配 (3 週)	雌雄 1 対 1 で交配	性周期の確認 (交配前 10 日から観察) 交尾状況の観察、一般状態・生死は毎日観察
	妊娠 (3 週)	交尾は膣垢検査で確認 (妊娠 0 日)	雄体重は毎週 1 回測定 一般状態・生死は毎日観察、摂餌量は毎週 1 回測定 雄体重は毎週 1 回測定、雌体重は交尾後 0、6、13、20 日目に測定
F <sub>1</sub>	F <sub>1</sub> 出産	出産後 4 日目、各同腹児数を雌雄各 4 匹に調整 (不可能な時雌雄計 8 匹、8 匹以下の時調整は行わない)	出産状況の観察 雌親動物 一般状態・生死は毎日観察、体重は毎週 1 回測定
	F <sub>1</sub> 哺育 (3 週)	全児動物が死亡した雌親動物屠殺 途中死亡・出生後 4 日目の調整後の残動物屠殺	雌親動物 一般状態・生死は毎日観察 体重は出産後 1、4、7、14、21、25 日目に測定 全児動物が死亡した雌親動物の肉眼的病理検査、臓器重量測定、対照群・最高用量群の病理組織学的検査
	F <sub>1</sub> 離乳	継代用に各腹から雌雄各 1 匹を無作為に選抜し、1 群雌雄各 25 匹に調整	児動物 一般状態・生死は毎日観察、発育状況の観察、聴覚・視覚検査 体重は出生後 1、4、7、14、21、25 日目に測定 性比は出生後 1、4、25 日目に観察 途中死亡・出生後 4 日目の調整後の残動物肉眼的病理検査
F <sub>1</sub>	生育 (14 週)	F <sub>0</sub> 世代に準ずる	F <sub>0</sub> 世代に準ずる
	交配 (3 週)		
	妊娠 (3 週)		
F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> 出産	F <sub>0</sub> 世代に準ずる	F <sub>0</sub> 世代に準ずる
	F <sub>2</sub> 哺育 (3 週)	F <sub>0</sub> 世代に準ずる	F <sub>0</sub> 世代に準ずる
F <sub>2</sub>	F <sub>2</sub> 離乳	親・児動物の全生存動物屠殺	親・児動物の全生存動物の肉眼的病理検査、親動物臓器重量測定、対照群・最高用量群病理組織学的検査

表2-1 試験結果 親動物

世代		親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>				
投与量 (ppm)		0	10	28	80	0	10	28	80	
供試動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25	
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25	
検体摂取量 (交配前) (mg/kg/日)	雄	0	0.71	2.02	5.69	0	0.84	2.37	6.92	
	雌	0	0.86	2.50	7.27	0	1.01	2.80	8.36	
一般状態		異常なし				異常なし				
死亡率 (%)	雄	0	0	0	4	0	0	0	0	
	雌	0	0	0	0	4	4	0	0	
体重	生育4週	雄		98	96	92↓		100	99	80↓
		雌						97	98	84↓
	生育5週	雌		104	101	96↓				
	生育8週	雄		99	96	91↓				
	生育10週	雌		104	99	95↓				
	生育11週	雄					100	98	86↓	
	生育12週	雄		99	96	90↓				
	生育16週	雄		99	96	91↓				
	生育18週	雄					101	99	86↓	
		雌					99	99	90↓	
	生育20週	雄		99	96	90↓				
	生育21週	雄		100	98	90↓				
	生育0-21週	雄		100	98	88↓				
	生育26週	雄					102	100	86↓	
	生育4-26週	雄					102	101	85↓	
	妊娠0日	雌					99	99	92↓	
	妊娠20日	雌					100	101	93↓	
	妊娠0-20日	雌		100	100	93				
	哺育1日	雌					99	95	90↓	
	哺育14日	雌					99	101↑	94	
哺育25日	雌		103	105	103↑	98	102↑	97↓		
哺育1-25日	雌		129	200	429↑	*	575↑	600↑		
摂餌量	生育1週	雄		98	97	91↓				
	生育4週	雄		99	98	92↓				
	生育6週	雄					101	99	91↓	
	生育9週	雄					102	100	90↓	
	生育10週	雄					103	103	90↓	
	生育11週	雄					101	99	89↓	
		雌					99	98	93↓	
	生育12週	雄		100	100	92↓	102	101	91↓	
	生育13週	雄					101	100	87↓	
	生育14週	雄					100	98	90↓	
	生育15週	雄					102	101	90↓	
	生育16週	雄					102	102	90↓	
	生育18週	雄					101	102	92↓	

体重、摂餌量：対照群に対する変動率 (%)

分散分析、t-検定    ↑↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01、↑↓ : p<0.001

\* : 実測値がマイナスのため算出できず

表2-1 試験結果 親動物-続き-

世代		親 : F <sub>0</sub>				親 : F <sub>1</sub>					
投与量 (ppm)		0	10	28	80	0	10	28	80		
供試動物数	雄	25	25	25	25	25	25	25	25		
	雌	25	25	25	25	25	25	25	25		
性周期	4-5日	22/25	22/25	22/25	23/25	20/25	20/25	20/25	21/25		
	不規則	1/25	2/25	1/25	1/25	1/25	1/25	3/25	2/25		
	発情期延長	1/25	0/25	1/25	1/25	0/25	1/25	0/25	0/25		
	無周期・偽妊娠	1/25	1/25	1/25	0/25	4/25	3/25	2/25	2/25		
交尾前期間1-4日		24/25	23/25	24/25	23/25	22/25	22/25	24/25	22/25		
交尾率(雌%)		100	96	100	96	100	100	100	100		
受胎率(雌%)		92	96	88	96	96	84	88	96		
繁殖率(雌%)		92	92	88	92	96	84	88	96		
妊娠期間22日		1/23	1/23	1/22	2/23	1/24	1/21	2/22	5/24		
妊娠期間22.5日		6/23	7/23	8/22	9/23	9/24	7/21	5/22	7/24		
妊娠期間23日		12/23	12/23	9/22	11/23	13/24	9/21	14/22	7/24		
妊娠期間23.5日		4/23	3/23	4/22	1/23	1/24	4/21	1/22	9/24		
出産率(雌%)		100	100	100	100	100	100	100	100		
肉眼		雄	異常なし				異常なし				
		雌	異常なし				異常なし				
組織	乳腺良性線維上皮腫	雌		1							
	下垂体好酸性変性	雄							5↑		
臓器重量	雄	最終体重	(g)	626.7	624.6	607.3	564.6↓	628.6	638.1	627.2	543.0↓
			(%)	100	100	97	90↓	100	102	100	86↓
		精巢上体	実								90↓
			相対				115				
		精囊	実								88↓
	相対					123↑					
	精巢	相対				115↑					
	雌	最終体重	(g)	312.3	318.8	316.6	305.7↓	335.8	329.2	333.4	303.8↓
			(%)	100	102	101	98	100	98	99	90↓
		子宮頸部	相対								125↑
卵巣		実			100↑	100↑					
	相対				118↑						

性周期、妊娠期間：実動物数

臓器重量単位：対照群に対する変動率(%)。

Dunnett t-検定 ↑↓：p<0.05、↑↓：p<0.01 空欄：異常なし

Fisher 直接確率検定 交尾率、受胎率、繁殖率、出産率

Mann-Whitney u-検定 妊娠期間、交尾前期間

表2-2 試験結果 児動物

世代		親 : F <sub>0</sub> 児 : F <sub>1</sub>				親 : F <sub>1</sub> 児 : F <sub>2</sub>			
投与量 (ppm)		0	10	28	80	0	10	28	80
平均着床数		15.2	15.0	14.8	15.5	14.4	14.1	14.5	14.3
平均産児数		13.8	13.5	13.5	13.5	13.4	13.4	14.0	13.3
総出産児数		317	310	297	309	308	282	308	320
総新生児数		317	307	291	299	304	278	294	314
総死産児数		0	3	6	10	4	4	14	6
性比 (雄:雌)	出生後1日(総数)	167:150	163:147	137:160	162:147	158:150	146:136	155:150	164:156
	出生後1日(生存)	167:150	162:145	135:156	156:143	157:147	144:134	152:142	163:151
	出生後4日(調整前)	166:143	156:140	117:140	154:137	148:140	137:129	141:126	151:141
	出生後4日(調整後)	94:90	93:91	76:82	92:87	91:85	86:76	80:83	93:91
	出生後25日(離乳時)	93:90	93:90	75:82	90:87	90:84	85:73	80:83	92:90
生存率 (%)	出生後1日	100.0	99.0	97.4	95.4	98.5	98.6	96.2	98.3
	出生後4日(調整前)	97.5	96.6	85.7	97.3	94.4	95.8	88.8	92.4
	出生後25日(離乳時)	99.5	99.5	99.4	98.9	98.9	97.4	100.0	98.9
体重 (g)	出生後1日	6.4	6.4	6.3	6.2	6.1	6.3	6.2	6.1
	出生後4日(調整前)	8.9	8.9	9.1	8.5	8.9	8.8	8.7	8.5
	出生後4日(調整後)	9.0	8.9	9.2	8.5	9.0	8.7	8.7	8.5
	出生後7日	15.2	14.5	15.2	13.9	15.5	15.0	14.9	14.3
	出生後14日	33.4	32.6	33.8	30.8	33.1	32.5	32.9	31.2
	出生後21日	54.8	53.9	54.3	48.3	55.0	53.9	53.7	48.3
	出生後25日(離乳時)	74.4	74.3	75.1	64.6↓	75.6	74.6	74.6	64.9↓
	出生後1~25日	68.0	67.9	68.7	58.4↓	69.4	68.4	68.3	58.8↓
分化 (日)	耳介開展(始-完)	2.4-3.7	2.5-3.5	2.6-3.6	2.6-3.8	2.8-3.8	2.3-3.5	2.7-3.8	2.8-3.8
	皮膚毛生(始-完)	2.5-3.7	2.8-3.7	2.7-3.8	2.8-3.8	2.5-3.5	2.3-3.5	2.4-3.5	2.4-3.5
	切歯萌出(始-完)	10.4-12.0	10.2-12.2	10.1-11.7	10.2-12.0	10.2-11.8	9.6-11.5	9.8-12.0	10.0-11.9
	眼瞼開裂(始-完)	13.6-14.7	13.6-14.8	13.7-14.7	13.7-14.7	13.5-15.3	13.9-15.3	113.6-15.1	13.9-15.4
一般状態		異常なし				異常なし			
肉眼的病理検査		異常なし				異常なし			

臓器重量単位：実重量は(g)

分散分析、t-検定 ↑↓：p<0.001

Fisher 直接確率検定 性比

② ラットを用いた催奇形性試験

(資料No. 38)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1988 年

検体純度 : %

供試動物 : SD(CD)ラット、約 9-11 週齢、体重 ; 195-243g、1 群雌 22 匹

投与期間 : 妊娠 10 日間(1987 年 1 月 5 日-2 月 3 日)

投与方法 : 検体を 1%CMC 水溶液に懸濁し、0、2.5、5.7、13.0 及び 30.0mg/kg/日の投与量で、妊娠 6-15 日目までの 10 日間、毎日 1 回強制経口投与した。投与容量は 10ml/kg とし、投与日の体重に基づいて投与容量を算出した。対照群には同じ容量で溶媒のみを投与した。

膣垢中に精子が認められた日あるいは膣栓が少なくとも 3 個認められた日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般状態及び生死の観察は毎日行い、体重は妊娠 0、3、6-16 日目までの毎日、18 及び 20 日目に測定した。摂餌量は妊娠 0-2、3-5、6-9、10-12、13-15 及び 16-19 日目の各期間に測定し、1 日平均摂取量を算出した。妊娠 20 日に屠殺し、黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児と死亡胎児の数及び着床位置、親動物の肉眼的病理検査を行った。また、以下の指標を求めた。

$$\text{着床前死亡胚率} = \{ (\text{黄体数} - \text{着床数}) / \text{黄体数} \} \times 100$$

$$\text{着床後死亡胚率} = \{ (\text{着床数} - \text{生存胎児数}) / \text{着床数} \} \times 100$$

胎児 ; 生存及び死亡胎児数を確認し、体重、性別、外表異常、胎盤の重量及び異常を検査した。各腹の約半数の胎児については内臓検査後、骨格標本を作製し変化の有無を検査し、残りの胎児については内臓変化の有無を検査した。

結果 : 概要を表に示す。

親動物 ; いずれの群においても死亡は認められなかった。また、検体投与に起因する症状は認められなかった。

体重では、30mg/kg/日群で投与初期の減少及び投与期間中の増加抑制が認められた。しかし、投与期間終了後には増加量が増大した。13mg/kg/日群では 1 回目の投与後に一時的な停滞が認められたが、その後は対照群と近似した増加量であった。

摂餌量では、13 及び 30mg/kg/日群で投与期間中に低下が認められた。

胎児数、着床前及び着床後の吸収胚数に異常は認められなかったが、30mg/kg/日群では胎盤重量の低下が認められた。

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

胎児 ; 30mg/kg/日群で胎児体重の低下が認められ、小胎児の数が増加した。同群の胎児には、内臓検査における内臓-体壁間の空隙明瞭化及び骨格検査における骨化遅延等の発育遅延を反映した所見が認められたが、形態学的な異常は認められなかった。他の用量で検体影響は認められなかった。

以上、本剤のラットを用いた器官形成期強制経口投与による催奇形性試験において、親動物では30mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の低下、及び胎盤重量の低下が認められ、13mg/kg/日群では摂餌量の低下が認められた。胎児では30mg/kg/日群で胎児体重の低下及び小胎児の数が増加した。しかしこれらの胎児に形態学的な異常は認められなかった。

従って、親動物における無毒性量は5.7mg/kg/日、胎児における無毒性量は13.0mg/kg/日であると考えられた。また、高用量の30mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	5.7	13.0	30.0	
1群当たりの動物数		22	22	22	22	22	
死亡動物数		0	0	0	0	0	
非妊娠動物数		0	0	0	0	0	
妊娠動物数		22	22	22	22	22	
一般状態		特記すべき症状なし					
親動物	体重増加量 (g)	(6-7日)	6	4[67]	4[67]↓	0[0]↓	-1[-17]↓
		(6-8日)	11	9[82]	9[82]	6[55]↓	-2[-6]↓
		(6-9日)	16	16[100]	15[94]	11[69]↓	-1[-6]↓
		(6-10日)	22	22[100]	21[95]	17[77]↓	6[27]↓
		(6-11日)	28	28[100]	28[100]	22[79]↓	10[36]↓
		(6-12日)	33	34[103]	32[97]	26[79]↓	13[39]↓
		(6-13日)	38	39[103]	38[100]	31[82]↓	16[42]↓
		(6-14日)	43	46[107]	45[105]	36[84]↓	21[49]↓
		(6-15日)	51	55[108]	55[108]	44[86]↓	25[49]↓
		(6-16日)	63	67[106]	67[106]	54[86]↓	34[54]↓
		(6-18日)	91	95[104]	95[104]	84[92]	64[70]↓
		(6-20日)	119	124[104]	125[105]	112[94]	99[83]↓
		(16-20日)	56	57[102]	59[105]	58[104]	65[116]↑
親動物	摂餌量 (g/ラット/日)	(0-2日)	24	24[100]	24[100]	24[100]	23[96]
		(3-5日)	23	23[100]	23[100]	23[100]	22[96]
		(6-9日)	26	26[100]	25[96]	23[88]↓	17[65]↓
		(10-12日)	25	26[104]	25[100]	22[88]↓	20[80]↓
		(13-15日)	26	27[104]	26[100]	23[88]↓	19[73]↓
		(16-19日)	27	27[100]	27[100]	27[100]	27[100]
剖検所見		検体投与に起因する所見なし					
着床所見	検査親動物数	22	22	22	22	22	
	黄体数	16.0	16.1	16.7	16.8	17.3	
	着床数	14.4	14.5	15.2	15.0	15.4	
	早期吸収胚数	0.6	0.6	0.7	1.1	0.8	
	後期吸収胚数	0.1	0.1	0.05	0.2	0.2	
	総吸収胚数	0.7	0.8	0.7	1.3	1.0	
	生存胎児数	13.6	13.8	14.5	13.7	14.4	
	着床前死亡胚率(%)	10.5	9.9	9.5	10.5	11.1	
	着床後死亡胚率(%)	5.1	5.3	4.8	8.8	6.2	
	胎盤重量(g)	0.51	0.51	0.51	0.51	0.46↓	

Williams 法、Fisher 直接確率法 ↑↓ : p < 0.05 ↑↓ : p < 0.01 ↑↓ : p < 0.001

[ ]内の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

結果の概要 ー続きー

投与量 (mg/kg/日)		0	2.5	5.7	13.0	30.0	
検査親動物数		22	22	22	22	22	
胎児	平均生存胎児体重(g)	3.34	3.29	3.31	3.33	3.09↓	
	生存胎児の雄性比(%)	51.3	53.5	46.9	47.4	48.9	
	検査胎児数(腹)	300(22)	303(22)	318(22)	302(22)	317(22)	
	外表検査胎児数(腹)	300(22)	303(22)	318(22)	302(22)	317(22)	
	異常	頭蓋脊椎裂	0.3				
		頭部異常 <sup>a)</sup>			0.3		
	変異	小胎児(2.70g未滿)	2.2	1.5	2.3	2.7	9.2↑
	内臓検査胎児数(腹)		147(22)	148(22)	158(22)	147(22)	154(22)
	異常	頭・胸部異常	0.6				
		心臓血管異常					1.2 <sup>b)</sup>
		腕頭動脈欠損					0.7
	変異	肝出血	5.4	11.8↑	14.2	7.8	10.0
		内臓-体壁間空隙明瞭化	5.7	6.1	1.4	3.7	12.1
	骨格検査胎児数(腹)		153(22)	155(22)	160(22)	155(22)	163(22)
	骨化変異	上後頭骨骨化遅延	20.8	17.4	15.3	22.6	38.8↑
前頭骨鼻骨縫合拡大		0.8	0.0	0.0	1.8	5.5	
第1胸骨分節骨化遅延		7.5	8.0	9.3	13.5	12.1	
第2胸骨分節骨化遅延		69.4	72.2	74.8	70.1	52.7↓	
第3胸骨分節骨化遅延		17.6	15.2	11.4	12.3	25.4	
第4胸骨分節骨化遅延		2.5	3.3	1.2	2.8	6.5	
第5胸骨分節骨化遅延		0.0	0.0	0.6	0.0	0.0	
第6胸骨分節骨化遅延		0.8	0.0	0.6	0.6	2.0	
胸椎体骨化遅延		33.3	30.8	38.7	39.8	55.6↑	
仙椎弓骨化遅延		2.8	1.5	0.0	3.1	8.7	
尾椎骨化遅延		3.9	0.8	3.2	3.4	16.4	
中手/中足骨骨化遅延	8.4	3.5	6.4	4.6	21.4		

分散分析、Student's t-検定及びMann-Whitney U-検定

↑↓ : p < 0.05    ↑↓ : p < 0.01    ↑↓ : p < 0.001

注) : 表中の異常及び変異の数値は% 空欄は該当所見なし

a) : 眼瞼裂、象鼻、下顎及び口等の異常

b) : 申請者が報告書のTable7を基に各腹毎の出現率を加算した値

③ ウサギを用いた催奇形性試験

(資料No. 39)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1988 年

検体純度 : %

供試動物 : ニュージーランド白色ウサギ、19-27 週齢、  
1 群 12-15 匹 (交配数 1 群 19-20 匹)、体重 3.52-4.66kg

投与期間 : 妊娠 6-19 日目までの 14 日間投与 (1987 年 3 月 4 日-7 月 10 日)

投与方法 : 検体を 1%CMC 水溶液に懸濁し、0、1.5、5.0 及び 15mg/kg/日の投与量で妊娠 6-19 日目までの 14 日間、毎日 1 回強制投与した。投与容量は、5ml/kg とし、投与日の体重に基づいて投与容量を算出した。受精日を妊娠 0 日とした。

投与量設定根拠 ;

観察・検査項目 :

親動物 ; 一般状態、生死の観察及び体重の測定は毎日行った。摂餌量は妊娠 1-5、6-12、13-19、20-23 及び 24-28 日に測定した。妊娠 29 日に屠殺し、肉眼的観察を行った後、黄体数、着床数、吸収胚数、生存・死亡胎児数及び着床位置の検査、さらに親動物の肉眼的病理検査を行った。

$$\text{着床前死亡胚率} = \{ (\text{黄体数} - \text{着床数}) / \text{黄体数} \} \times 100$$

$$\text{着床後死亡胚率} = \{ (\text{着床数} - \text{生存胎児数}) / \text{着床数} \} \times 100$$

胎児 ; 体重測定、性の判定、外表異常検査、さらに、胎盤重量及び胎盤の異常所見の記録を行った。全胎児の内臓異常の観察後内臓を摘出し、各同腹児の 1/3 の胎児を断頭し、頭部を検査した。内臓を摘出した胎児について、骨格標本作製し、骨格の検査を行った。

- 結果 : 概要を表に示す。
- 親動物 : 死亡は認められなかった。  
流産が 15mg/kg/日群で 2 匹、全胚吸収が対照群及び 1.5mg/kg/日群で、それぞれ 1 匹認められた。  
排糞量の減少が 15mg/kg/日群で認められた。  
体重が 15mg/kg/日群で投与初期に著しく減少した。その後妊娠 12 日まで体重増加が認められなかったが、以後は急速に回復した。5.0mg/kg/日群でも投与初期に軽度な増加量の低下が認められたが、1.5mg/kg/日群では統計学的に有意な変化は認められなかった。  
摂餌量が 15mg/kg/日群で投与初期に減少したが、以後は回復した。  
黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児と死亡胎児の数、胎児体重及び胎盤重量に、有意な検体影響は認められなかった。
- 胎児 : 検体投与に起因する変化は認められなかった。  
剖検時に種々の所見が観察されたが、すべて偶発的に出現したものであり、投与との関係は認められなかった。

以上、本剤のウキ<sup>®</sup>を用いた器官形成期強制経口投与による催奇形性試験において、母動物では 15mg/kg/日群で投与初期に著しい体重減少が認められ、摂餌量及び排糞量の減少並びに流産頻度の上昇も認められた。5.0mg/kg/日群では軽度な体重増加抑制が認められた。胎児では、高用量である 15mg/kg/日群においても、検体に起因する変化は認められなかった。従って、本試験における母動物に対する無毒性量は 1.5mg/kg/日であり、胎児に対する無毒性量は 15mg/kg/日であると考えられた。また、高用量の 15mg/kg/日でも催奇形性は認められなかった。

結果の概要

投与量 (mg/kg/日)		0	1.5	5.0	15	
1群当たりの動物数		19	19	19	20	
親動物	死亡動物数	0	0	0	0	
	非妊娠動物数	5	6	7	5	
	妊娠動物数	14	13	12	15	
	流産動物数	0	0	0	2	
	全胚吸収動物数	1	1	0	0	
	一般状態		特記すべき症状なし			排糞量減少
	体重増加量 (kg)	(0-6日)	0.15	0.15[100]	0.13[87]	0.11[73] ↓
		(6-8日)	0.04	0.02[50]	-0.01[-25] ↓	-0.14[-350] ↓↓
		(6-10日)	0.08	0.03[38]	0.01[13] ↓	-0.14[-175] ↓↓
		(6-12日)	0.09	0.05[56]	0.03[33]	-0.13[-144] ↓↓
		(6-14日)	0.15	0.11[73]	0.08[53]	-0.02[-13] ↓
		(6-16日)	0.20	0.15[75]	0.12[60]	0.02[10] ↓
		(6-18日)	0.23	0.16[70]	0.13[57]	0.04[17] ↓
		(6-20日)	0.23	0.20[87]	0.11[48]	0.02[9] ↓
		(6-24日)	0.30	0.26[67]	0.18[60] ↓	0.14[47] ↓
(6-28日)	0.32	0.29[87]	0.21[60]	0.23[47]		
摂餌量 (g/ウサギ/日)	(1-5日)	215	202[94]	87[40]	187[87]	
	(6-12日)	206	186[90]	162[79]	95[46] ↓	
	(13-19日)	191	171[90]	144[75]	145[76]	
	(20-23日)	183	156[85]	145[79]	173[95]	
	(24-28日)	126	114[90]	118[94]	145[115] ↑	
剖検所見		検体投与に起因する所見なし				
着床所見	検査親動物数	14	13	12	15	
	黄体数	10.3	11.5	10.5	11.5	
	着床数	7.4	9.8 ↑	8.3	8.9	
	生存胎児数	6.8	9.3	7.3	7.8	
	生存胎児数(雌)	4.2	4.8	4.0	4.1	
	生存胎児数(雄)	2.6	4.4 ↑	3.3	3.7	
	着床前死亡胚率(%)	28.4	14.5	22.0	22.7	
	着床後死亡胚率(%)	7.3	5.9	11.1	12.9	
	吸収胚数	0.5	0.6	0.9	1.2	
	早期吸収胚数	0.4	0.2	0.2	0.4	
	後期吸収胚数	0.2	0.4	0.8	0.8	
	胎盤重量(g)	6.6	5.4 ↓	5.7	5.7	

Student's t-検定及び Mann-Whitney U-検定    ↑ ↓ : p<0.05    ↑↓ : p<0.01    ↑ ↓↓ : p<0.001

[ ]内の数値は対照群に対する変動率(%)を表す。

結果の概要 ー続きー

投与量 (mg/kg/日)		0	1.5	5.0	15	
検査親動物数		14	13	12	15	
胎児	平均生存胎児体重(g)	45.0	39.4	42.3	39.5	
	生存胎児の雄性比(%)	61.8	51.8	54.5	52.5	
	外表検査胎児数 (腹)	89(13)	111(12)	88(12)	101(13)	
	異常		0.9			
	変異	後肢/尾(複合)*				
		小胎児(32g未滿)	5.1	13.2	15.9	14.1
	内臓検査胎児数 (腹)	89(13)	111(12)	88(12)	101(13)	
	異常	横隔膜ヘルニア等(複合)		0.9		
	骨格検査胎児数-頭部 (腹)	60(13)	76(12)	60(12)	69(12)	
	骨化変異	前頭縫合骨化不全	1.5	8.4↑	9.0	2.4
	骨格検査胎児数-体部 (腹)	89(13)	111(12)	88(12)	101(13)	
	変異	肋骨 12/12	67.8	69.3	66.0	41.0↓
肋骨 12/13		8.5	9.0	7.8	14.9	
肋骨 13/13		14.2	13.3	9.6	24.6	
仙椎前 26 椎骨		90.2	90.5	83.3	76.5	
仙椎前 27 椎骨		9.8	8.6	16.8	23.5	

Student's t-検定及びMann-Whitney U-検定 ↑ ↓ : p<0.05

注) : 表中の異常及び変異の数値は% 空欄は該当所見なし

# : 無尾、後肢の回転及び彎曲等

(10) 発達神経毒性

① ラットにおける発達神経毒性試験

(資料No. 73)

試験機関 : (GLP対応)  
報告書作成年 : 2007年

検体純度 : %

試験動物 : SDラット、1群雌24匹、10-11週齢、体重244-308g

F0雌；哺育21日あるいは同腹児死亡の当日に屠殺した。

児動物；生後4日に、10匹を超える児動物を有する腹について、識別番号の若い順に可能な限り雌雄各5匹を残し、10匹に調整した。

試験期間 : 38日間(2005年9月23日-2005年10月31日)

投与方法 : 検体を0、25、50及び100ppmの濃度になるように飼料に混合し、妊娠3日から哺育20日まで親動物に自由摂取させた。検体を混合した飼料は毎週調製した。

用量設定根拠；

試験項目及び結果：

[F0雌動物]

一般状態及び生死；一般状態及び生死は1日2回以上観察した。交配後0、2、6、12、18、20日、並びに哺育1、7、14、21日には、詳細な身体検査を実施した。

検体投与に関連した症状及び死亡は認められなかった。

難産のため、50ppm群の雌1匹を妊娠21日に動物愛護の観点から屠殺した。また、同腹児の死亡により、哺育3及び5日に対照群の2匹、哺育6日に100ppm群の雌1匹(動物番号89)を屠殺した。これら死亡の分布から、検体投与による影響とは考えられなかった。

体重変化；交配後0、3、6、10、14、17、20日、その後分娩まで毎日、並びに哺育1、4、7、11、14、17、21日に記録した。

体重増加量の変化を次表に示す。

投与量 (ppm)	25	50	100
妊娠3-14日	98	82↓	67↓
妊娠14-20日	100	96	87↓
哺育1-4日	91	73	67
哺育1-21日	90	110	132↑

Dunnett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。

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。

50及び100ppm群では、検体投与により妊娠初期の体重増加が抑制され、哺育初期にも体重増加抑制が認められた。その後は増加に転じ、哺育期全体のこれらの群の体重増加量は対照群を僅かに上回っていた。

25ppm群の妊娠及び哺育期間中の増体重には、検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量 ; 交配後0-2、3-5、6-9、10-13、14-16、17-19日、並びに哺育1-3、4-6、7-10、11-13、14-16、17-20日の期間について記録した。これら記録から、動物毎の1日平均摂餌量(g/動物/日)を算出した。

主たる摂餌量変化を下表に示す。

投与量 (ppm)	25	50	100
妊娠3-5日	104	93↓	86↓
哺育17-20日	101	90↓	93↓

Dunnett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。

50及び100ppm群では、検体投与により妊娠初期の摂餌量が抑制された。哺育後期にも依然として僅かに低下していた。

25ppm群の妊娠及び哺育期間中の摂餌量には、検体投与による影響は認められなかった。

検体摂取量 ; 平均検体摂取量は、飼料中検体濃度、摂餌量及び体重から算出した。

各期間の平均検体摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		25	50	100
検体摂取量 (mg/kg/日)	妊娠期	2.2	4.2	8.4
	哺育期	4.3	8.6	17.7

分娩観察及び妊娠期間 ; 交配後20日から、雌動物の分娩徴候を1日3回観察した。分娩の経過及び完了を観察し、生存及び死亡児数並びに難産を記録した。妊娠期間は、交配確認から分娩開始までの期間として算出した。

妊娠期間の分布(匹)を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	25	50	100
妊娠期間 (日)	22	16	14	14	11
	22.5	6	5	9	6
	23	2	5	1	7

Fisher確率検定

全投与群の妊娠期間は22-23日の正常範囲内であった。しかしながら100ppm群では、統計学的有意差は認められなかったものの、投与に関連した変化として妊娠期間が23日である雌の比率の僅かな増加が認められた。

分娩成績に検体影響は認められなかった。

バッテリー式機能検査(FOB: Functional Observation Battery) ; 交配後12及び18日並びに哺育4、11及び20日に、各群からF0雌12匹を選抜し、ホームケージの外において詳細な状態観察を実施した。以下の項目について、群を推定出来ない状況下で観察した。

a) ハットリング観察

ホームケージからの取り出し、流涎、立毛、被毛の状態、眼球突出、流涙、ハットリングに対する反応、瞳孔縮小反応

b) アリーナ観察(2分間)

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。

眼瞼閉鎖、姿勢、歩行、振戦、筋攣縮、痙攣、行動数、立ち上がり回数、身繕い、排尿、排糞

結論として、F0雌の行動に検体投与の影響は認められなかった。

50及び100ppm群において、哺育4、11日の行動及び立ち上がり回数が対照群と比較してやや減少したが、哺育4日の立ち上がり回数のみが統計学的に有意であった。妊娠期間中及び哺育20日の50及び100ppm群の行動及び立ち上がり回数は対照群と同様であり、従って、哺育初期に認められたこれら軽微な低値は投与に関連した変化とは考えられなかった。

上記変化を下表に示す。

検査項目	投与量 (ppm)	0	25	50	100
行動数	哺育4日	13.2	12.7	6.3	8.3
	哺育11日	14.6	13.0	11.3	10.0
	哺育20日	12.3	18.7	12.8	15.9
立ち上がり回数	哺育4日	6.7	8.1	3.0↓	3.4↓
	哺育11日	6.6	6.3	4.9	4.3
	哺育20日	6.1	8.8	6.0	7.8

Dunnett検定    ↑↓: p<0.05    ↑ ↓: p<0.01

その他、100ppm群では、対照群と比較して立毛の頻度が哺育4及び11日に増加した(各時期共に8匹、内7匹は両時期に症状発現)。しかしながら、立毛の発現頻度は試験中に変動し、哺育20日には対照群で8匹、100ppm群で6匹に認められた。

従って、100ppm群の哺育4及び11日に認められた高頻度の発現は、偶発的であり投与による影響とは考えられなかった。また、排尿及び排糞回数は群及び観察時期による変動が大きく、用量に応じた明瞭な検体影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；全動物の外表及び内部臓器の異常を肉眼的に検査した。

検体投与に関連した変化は認められなかった。

臓器重量；各動物の脳重量を測定した。

哺育21日に実施した脳重量測定で、検体投与による変化は認められなかった。

[F1児動物]

一般状態及び生死；全同腹児を出生のおよそ24時間後(生後1日)に観察し、その後も毎日観察した。離乳後は、生後28日から終了までの毎週(即ち、生後28、35、42、49、56、63日)、選抜した児動物について詳細な身体検査を実施した。

新生児の一般状態に、検体投与による影響は認められなかった。

体重変化；生後1、4、7、11、14、17、21、28日の各腹の平均値を性別毎に求めた。離乳後は、毎週記録した。

100ppm群において、雌雄児動物の体重増加量は対照群と比較してやや低値であり、累積増加量の差は生後11日から統計学的に有意であった。生後21日の離乳後、生後28日までの体重増加量は対照群と同様であったが、生後1-28日の累積増加量は引き続き統計学的に有意に低く、生後28日から63日までの雄動物の累積体重増加量も、軽微ではあるが統計学的に有意な低値を示した。

50ppm群では、雌雄児動物の体重増加量は生後17日までは対照群と同様であったが、哺育後期における増加抑制により、生後1-21日の総増加量は統計学的に有意に低かった。しかしながら、離乳後の体重は対照群と同等であった。

25ppm群に、検体投与の影響はなかった。

前記変化を下表に示す。

投与量 (ppm)	雄			雌		
	25	50	100	25	50	100
生後1-7日	109	101	91	106	101	93
生後1-11日	107	99	88↓	103	99	89↓
生後1-14日	104	98	85↓	101	97	86↓
生後1-17日	103	95	85↓	100	96	87↓
生後1-21日	104	92↓	83↓	99	91↓	83↓
生後21-28日	105	99	96	105	105	103
生後1-28日	104	95	89↓	102	97	91↓
生後28-63日	102	101	96↓	98	102	99

Dunnett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。

同腹児数 ; 生後1日から離乳まで毎日、死亡及びそれによる同腹児数の変化を記録した。  
新生児の同腹児数及び生存率に、検体投与による影響は認められなかった。

性比 ; 各腹の性比(雄/雌雄総数)を、生後1、4、21日(調整前後)に記録した。  
新生児の性比に、検体投与による影響は認められなかった。

FOB検査 ; 生後4及び11日に、1腹から選抜した雌雄各1匹からなる各群雌雄各12匹(最大)の1組について、FOB検査を実施した。行動検査は、発達段階に応じて工夫した。可能な限り、各腹から同じ児動物を選抜し各時期の検査に供した。

A: 生後4日アリーナ観察(1分間)

正向反射、最大ビッド角、最長移動距離、行動数

B: 生後11日アリーナ観察(1分間)

正向反射、身繕い、行動数、立ち上がり回数、排尿

また、離乳後の児動物については、各群から雌雄各12匹(最大)を選抜し、生後21、35、45及び60日に検査した。

a) ハットリング観察

ホームケージからの取り出し、流涎、立毛、被毛の状態、眼球突出、流涙、ハットリングに対する反応、瞳孔縮小反応(生後35日のみ)

b) アリーナ観察(2分間)

眼瞼閉鎖、姿勢、歩行、振戦、筋攣縮、痙攣、行動数、立ち上がり回数、身繕い、排尿、排糞

結論として、F1新生児及び選抜F1動物のFOB検査結果に、検体投与による影響は認められなかった。

100ppm群の雌動物では、行動及び立ち上がり回数が生後60日に対照群と比較してやや増加し、統計学的に有意であった。しかし、対照群との差は軽微で、同様な変化は他の検査時期や雄で認められておらず、また生後59日に同一動物を用いて実施したさらに詳細な自発運動量自動測定でも再現されなかったことから、この差は偶発的なものと考えられた。

上記変化を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	50	100	0	25	50	100
行動数	生後21日	10.2	9.7	8.5	11.6	9.6	14.7	7.1	8.8
	生後35日	13.9	14.4	18.3	18.2	17.5	19.6	19.1	19.1
	生後45日	14.9	15.3	17.7	16.1	20.0	24.3	22.1	26.3
	生後60日	14.7	18.8	17.6	19.0	25.4	24.8	24.5	31.6 $\uparrow$
立ち上がり回数	生後21日	4.0	4.8	3.8	4.0	5.9	4.8	4.3	3.1
	生後35日	6.6	7.9	9.8	9.2	8.8	9.5	11.0	9.5
	生後45日	8.3	8.0	9.1	7.8	8.6	12.9	11.1	12.7
	生後60日	8.1	9.7	9.5	8.2	13.9	16.0	14.7	17.5 $\uparrow$

Dunnett検定  $\uparrow$  ↓ : p<0.05  $\uparrow$   $\downarrow$  : p<0.01

自発運動量 ; 児動物の自発運動量を、生後13、17、22及び59日に、各々1時間に亘って測定した。生後13日には、眼が開いているかどうかを記録した。1腹から選抜した雌雄各1匹からなる各群雌雄各12匹(最大)の1組について検査した。可能な限り、各腹から同じ児動物を選抜し各時期の検査に供した。

検査の結果、F1新生児及び選抜F1動物の1時間の総自発運動量に、検体投与による有意な影響は認められなかった。

感覚機能 ; 感覚機能検査として、聴覚驚愕順応とプレパルシ驚愕抑制を生後23/24日及び61/62日に実施した。1腹から選抜した雌雄各1匹からなる各群雌雄各12匹(最大)の1組を用いて、順応検査を実施した。別途、1腹から選抜した雌雄各1匹からなる各群雌雄各12匹(最大)の1組を用いて、プレパルシ抑制検査を実施した。可能な限り各腹から同じ児動物を選抜し両時期の機能検査に供したが、順応検査とプレパルシ抑制検査の両方に供試することはなかった。

結論として、F1新生児及び選抜F1動物の感覚機能に、検体投与による影響は認められなかった。

驚愕順応検査では、生後23/24日の投与群雄で、ピーク反応までの総合平均時間が僅かにではあるが有意に短縮していた。しかし、用量との相関がなく、同様の有意な変化は生後61/62日には認められなかった。さらに、この変化は生後23/24日のプレパルシ抑制検査に供した雄動物では認められなかった。従って、この変化は偶発的であり、検体投与によるものとは考えられなかった。

また、プレパルシ驚愕抑制検査では、生後23/24日の投与群雌で対照群に比較して有意に良好な抑制が示された。しかし、用量との相関がなく、同様な変化は生後61/62日には認められなかった。従って、この差は偶発的であり投与に関連したものではないと考えられた。

ピーク反応に検体投与による影響は認められなかった。

結果を次表に示す。

投与量 (ppm)		雄				雌			
		0	25	50	100	0	25	50	100
驚愕順応 所要時間 (ms)	生後 23/24日	12.9	12.5↓	12.6↓	12.5↓	12.5	12.4	12.4	12.3
	生後 61/62日	18.1	16.7	16.6	16.6	19.1	20.1	23.0	16.5
プレハルス 驚愕抑制 所要時間 (ms)	生後 23/24日	13.1	13.4	13.6	12.9	13.2	13.4	13.3	13.9
	生後 61/62日	16.2	17.7	16.5	15.9	21.3	18.6	20.7	18.9
プレハルス 驚愕抑制 抑制率 (%)	生後 23/24日	12.2	18.6	17.0	17.0	10.8	19.1↑	20.8↑	16.7↑
	生後 61/62日	23.0	22.7	26.8	25.7	24.4	27.9	22.5	24.3

Dunnett検定、Steel検定 ↓: p<0.05 ↑ ↓: p<0.01

学習及び記憶；学習及び記憶検査を生後23/24日からと生後60-62日から連続する4日間の毎日、3試行を1セットとして実施した。1腹から選抜した雌雄各1匹からなる各群雌雄各12匹(最大)の1組を用いて、生後23/24日から検査した。別途、1腹から選抜した雌雄各1匹からなる各群雌雄各12匹(最大)の1組を用いて、生後60-62日から検査した。児動物は他の試験にも使用されることがあったが、学習及び記憶検査を両方の時期に受けることはなかった。

F1新生児及び選抜F1動物の学習及び記憶に、検体投与による有意な影響は認められなかった。

性成熟；F1雄の包皮分離を、生後38日から毎日、分離が開始するまで観察し、F1雌の膈開口を、生後28日から毎日、開口が開始するまで観察した。それぞれ完了時の体重も記録した。

新生児の性成熟に、検体投与による影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；各検査時期(生後11、21、63、65日)に、該当する全児動物について、外表及び内部臓器の異常を肉眼的に検査した。

検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；各児動物の脳重量を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

生後63日の神経病理検査用に選抜された100ppm群雌雄動物の脳重量は、対照群と比較してやや低値であり(対照群の94-95%)、雄で統計学的に有意であった。しかしながら、生後65日に検査された非選抜雌雄動物で同様な脳重量の変化は認められなかった。生後65日の標本サイズは生後63日よりはるかに大きいことから(雄及び雌各々、12及び11匹に対し、45及び47匹)、生後63日児動物の軽微な脳重量の低下は検体投与に起因した変化ではなく、小さい標本サイズに関連した群間変動を反映したものと考えられた。

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

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	25	50	100	0	25	50	100
脳重量(g) [63日]	2.09	2.11	2.11	1.97↓	1.92	1.89	1.93	1.83
脳重量(g) [65日]	2.11	2.11	2.13	2.09	1.96	1.97	1.95	1.93

Dunnett検定      ↑↓ : p<0.05

脳長及び幅；生後21及び63日に灌流固定した児動物の脳の長さ及び幅を測定した。

検体投与による影響は認められなかった。

脳形態測定；生後21及び63日に灌流固定した動物の脳の4部位(新皮質、海馬、脳梁、小脳)について、組織形態学的検査を実施した。

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；生後21及び63日に灌流固定した対照群及び高用量群のF1児動物(生後63日の検査にはMorris迷路学習検査に供した動物を使用)から以下の標本を作製し、群内容を伏せた状態で検査した(生後21日児動物は脳のみ)。

パラフィン包埋—ヘマトキシリンエゾシン染色標本：

脳、脊髄(頸部、腰部)、脊髄神経節(頸部、腰部)、脊髄神経背根/腹根  
(各々頸部、腰部)、眼球(網膜)、視神経

ゾシン包埋—トルジンプル染色標本(生後63日のみ)：

坐骨神経、脛骨神経

検体投与による影響は認められなかった。

以上、本剤のラットを用いた妊娠期-哺育期の混餌投与による発達神経毒性試験において、発達神経毒性は認められず、神経系の機能的及び形態的発達に関する無毒性量(NOEL)は100ppm(8.4mg/kg/日)であると考えられた。

母動物毒性に関する無毒性量は、50ppm群で認められた体重増加及び摂餌量抑制に基づき25ppm(2.2mg/kg/日)、F1新生児の成長に関する無毒性量(NOEL)は、50ppm群で認められた低体重が生後21日の離乳後には消失したことから50ppm(4.2mg/kg/日)と考えられた。

(11) 変異原性

① 細菌を用いた復帰変異性試験

(資料No. 40)

試験機関 : (GLP 対応)  
報告書作成年 : 1986 年

検体純度 : %

試験方法 : ヒスジジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537 株) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* (WP2uvrA 株) を用い、ラットの肝臓から調製した代謝活性化系 (S-9Mix) の存在下及び非存在下で、Ames らの方法を用いて復帰変異原性を検定した。  
検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、本試験の濃度範囲を 0、50、158、500、1580、5000 $\mu$ g/プレートとし、全ての用量について 3 枚ずつのプレートを用いた。サルモネラ 4 菌株の試験は 2 回繰り返し行った。  
陽性対照としてベンゾ[a]ピレン (BaP)、2-ニトロフルオレン (2NF)、アジ化ナトリウム (SA)、2-アミノアントラセン (2AA)、9-アミノアクリジン (9Aa)、N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン (ENNG) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を次表に示した。

検体投与群では、S-9Mix の有無にかかわらず、いずれの試験及び菌株においても復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照では全ての検定菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において本剤は、代謝活性化の有無にかかわらず、復帰変異誘発性を有しないものと判断された。

表 試験結果 (1回目)

薬物	濃度 μg/プレート	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート					
			塩基対置換型			フレームシフト型		
			TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	117	19	17	31	5	
検体	50	-	113	17	15	28	5	
	158	-	125	15	12	28	5	
	500	-	120	14	15	26	5	
	1580	-	117	12	12	24	4	
	5000	-	103	7	11	12	3	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	123	17	16	31	6	
検体	50	+	111	14	15	29	4	
	158	+	113	16	13	27	7	
	500	+	114	16	14	30	6	
	1580	+	121	14	17	32	5	
	5000	+	106	11	14	22	1	
陽性 対照	BaP	5	-	132			30	5
	2NF	1	-				252	
	SA	0.5	-	420	357			
	2AA	2	-		17			
		5	-			25		
	9Aa	50	-					504
	ENNG	2	-			290		
	BaP	5	+	402			461	110
	2AA	2	+		125			
5		+			84			

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

DMSO:ジメチルスルホキシド

BaP:ベンゾ[a]ピレン

2NF:2-ニトロフルオレン

SA:アジ化ナトリウム

2AA:2-アミノアントラセン

9Aa:9-アミノアクリジン

ENNG: N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

表 試験結果 (2回目)

薬物	濃度 μg/プレート	S-9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート				
			塩基対置換型		フレームシフト型		
			TA100	TA1535	TA98	TA1537	
溶媒対照 (DMSO)	-	-	126	14	27	5	
検体	50	-	110	9	21	3	
	158	-	115	11	19	3	
	500	-	103	12	20	5	
	1580	-	98	13	19	3	
	5000	-	98	10	8	5	
溶媒対照 (DMSO)	-	+	122	13	27	6	
検体	50	+	117	10	28	5	
	158	+	112	13	26	4	
	500	+	118	12	27	5	
	1580	+	115	9	31	5	
	5000	+	109	10	24	4	
陽性 対照	BaP	5	-	131		27	4
	2NF	1	-			208	
	SA	0.5	-	303	330		
	2AA	2	-		16		
		5	-				
	9Aa	50	-				281
	ENNG	2	-				
	BaP	5	+	533		554	118
	2AA	2	+		392		
5		+					

表中の復帰変異コロニー数は3枚のプレートの平均値

DMSO:ジメチルスルホキシド

2NF:2-ニトロフロレン

2AA:2-アミノアントラセン

ENNG:N-エチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン

BaP:ベンゾ[a]ピレン

SA:アジ化ナトリウム

9Aa:9-アミノアクリジン

② V79細胞を用いたHGPRT遺伝子突然変異試験

(資料No. 41)

試験機関 : (GLP 対応)

報告書作成年 : 1989 年

検体純度 : %

試験方法 : 雄のチャイニーズハムスター肺繊維芽細胞由来株 (V79 細胞) を用いた。検体の試験濃度を S-9Mix 有無にかかわらず、0、3.125、6.25、12.5、25 及び 50 $\mu$ g/ml とした。検体を溶解させるための溶媒として DMSO を用いた。各群 2 枚のプレートを用いた。本試験は、2 回実施し、S-9Mix 存在下の試験についてはさらに 1 回の追加試験を行った。検体の処理時間は 3 時間とし、この処理後の細胞生存率を調べた。さらに突然変異発現期間として 7 日間培養後、細胞生存率及び 6-thioguanine resistance (6-TG<sup>r</sup>) 耐性を調べた。各濃度の生存コロニー数の測定しさらに生存細胞 10<sup>5</sup> 個当たりの突然変異率 =  
(播種細胞数) × (6-TG<sup>r</sup> 選択培地平均コロニー数) / 生存培地平均コロニー数  
として算出し、検体の毒性及び変異発現について集計した。  
陽性対照として、エチルタタスルホネイト (EMS)、7,12-ジメチルベンゾアントラセン (DMBA) を用いた。

用量設定根拠 ;

結果 : 結果を表 1~3 に示した。

S-9Mix の存在の有無にかかわらず、いかなる検体濃度においても細胞毒性は認められなかった。

S-9Mix 非存在下において 6-TG<sup>r</sup> コロニー数の増加は認められず、生存細胞数 10<sup>5</sup> 個あたりの 6-TG<sup>r</sup> 突然変異率の溶媒対照値に対する、有意な増加は認められなかった。S-9Mix 存在下では溶媒対照値と比べ 1、2 回目の試験で僅かな上昇が認められたが、この上昇に再現性と濃度依存性は認められなかった。S-9Mix 存在下で実施した確認試験では、検体処理群に突然変異コロニー数は観察されなかった。一方、陽性対照群では明らかな突然変異率の増加が認められた。

以上の結果から、本剤は代謝活性化法を含む本試験条件下で、チャイニーズハムスターの肺由来細胞 (V79 細胞) において、HGPRT 遺伝子座の突然変異率の有意な増加を引き起こさなかったと結論された。

表1 1回目

薬物		濃度 μg/ml	処理 時間	S-9mix の有無	平均 コロニー数	溶媒対照群 に対する 生存率(%)	生存率(%)	突然変異率
溶媒対照 (DMSO)		-	3	-	52.7	100	82.6	3.2
検体		3.125			57.0	108.2	73.3	1.6
		6.25			57.0	108.2	101.3	0.0
		12.5			54.0	102.5	87.1	0.0
		25			77.0	146.2	69.2	0.0
		50			66.7	126.5	70.9	0.0
陽性対照	EMS	1000			70.7	68.1	146.5	134.1
	DMBA	10			40.5	95.6	1.0	76.9
溶媒対照 (DMSO)		-			3	+	65.2	100
検体		3.125	70.5	108.2			73.7	1.9
		6.25	65.0	99.7			88.2	0.0
		12.5	52.3	80.2			90.0	0.0
		25	75.3	115.5			94.1	3.4
		50	91.0	140.0			113.5	0.0
陽性対照	DMBA	10	30.5	105.1			67.9	46.8

DMSO:ジメチルスルホキシド

EMS:エチルメタンサルホネイト

DMBA:7,12-ジメチルベンゾアントラセン

注): 表の数値は2枚のプレートの平均値。申請者が報告書から算出。

表2 2回目

薬物		濃度 μg/ml	処理 時間	S-9mix の有無	平均 コロニー数	溶媒対照群 に対する 生存率(%)	生存率(%)	突然変異率
溶媒対照 (DMSO)		-	3	-	47.9	100	80.5	5.3
検体		3.125			43.0	89.8	80.0	1.1
		6.25			67.5	141.0	100.3	1.3
		12.5			71.7	149.7	88.2	1.8
		25			49.8	104.0	99.2	1.0
		50			50.9	106.2	95.8	4.8
陽性対照	EMS	1000			52.0	108.6	79.9	70.1
	DMBA	10			46.9	97.8	74.8	0.0
溶媒対照 (DMSO)		-			3	+	98.8	100
検体		3.125	84.5	85.6			95.3	0.8
		6.25	70.7	71.5			87.4	5.1
		12.5	68.9	69.7			93.7	0.3
		25	69.3	70.2			73.5	6.9
		50	73.0	73.9			91.5	9.2
陽性対照	DMBA	10	77.4	78.3			87.6	28.2

DMSO:ジメチルスルホキシド

EMS:エチルメタンサルホネイト

DMBA:7,12-ジメチルベンゾアントラセン

注): 表の数値は2枚のプレートの平均値。申請者が報告書から算出。

表3 確認

薬物		濃度 μg/ml	処理 時間	S-9mix の 有無	平均 コロニー数	溶媒対照群 に対する 生存率(%)	生存率(%)	突然変異率
溶媒対照 (DMSO)		-	3	-				
検体		3.125						
		6.25						
		12.5						
		25						
		50						
陽性対照	EMS	1000						
	DMBA	10		52.7	66.1	85.4	2.3	
溶媒対照 (DMSO)		-	3	+	79.7	100	54.6	0.3
検体		3.125			80.3	100.8	62.8	0.0
		6.25			86.0	107.9	48.9	0.0
		12.5			87.5	109.8	41.1	0.0
		25			84.5	106.0	44.8	0.0
		50			88.7	111.3	51.4	0.0
陽性対照	DMBA	10				83.7	105.0	79.4

DMSO:ジメチルスルホキシド

EMS :エチルメタンサルホネイト

DMBA:7,12-ジメチルベンズアントラセン

注) :表の数値は2枚のプレートの平均値。申請者が報告書から算出。