

テブコナゾールのイヌを用いた1年間経口投与慢性毒性試験

(毒性資料 No. 原体-24)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1989年

検体の純度：

供試動物：ビーグル犬雌雄、1群雌雄各4匹
(試験開始時約6ヵ月齢、体重 5.3~9.2kg)

投与期間：1年間投与(1987年7月30日~1988年8月3日)

投与方法：

検体を0(対照群)、100および150ppmとなるように粉末飼料に混ぜ、1年間イヌに投与した。

観察・検査項目および結果：

1) 臨床所見および死亡率

各動物の外観、行動および死亡率は毎日観察した。

試験期間中、検体に起因した臨床所見および死亡動物はみられなかった。

2) 体重

週に1回体重を測定した。

体重および体重増加量は投与群と対照群で差がみられなかった。

3) 飼料および検体摂取量

摂餌量は毎日記録した。

試験期間中、検体に起因した摂餌への影響は認められなかった。

表1. 検体摂取量

投与量 (ppm)	mg/kg 体重/日	
	雄	雌
0	—	—
100	2.96	2.94
150	4.39	4.45

4) 血液検査

投与前3回、投与開始15週後、26週後および最終屠殺前に頸静脈から血液を採取して赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、細胞容積、平均血球容積 (MCV)、平均血球血色素量 (MCH)、平均血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、網状赤血球数、総白血球数、白血球分画、赤血球形態、部分トロンボプラスチン、プロトロンビン時間を測定した。

検体の影響はみられなかった。

5) 血液生化学的検査

前記血液検査と同時期に頸静脈から血液を採取してグルコース、アルブミン、グロブリン、A/G比、尿素、クレアチニン、総ビリルビン、総コレステロール、ALP、カルシウム、無機リン酸塩、ナトリウム、カリウム、塩素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGTP)、総蛋白を測定した。屠殺時に肝のチトクローム (CYT) P-450、N-デメチラーゼ、O-デメチラーゼおよびトリグリセライドを測定した。

検体の影響はみられなかった。

また肝のチトクローム P-450、N-デメチラーゼ、O-デメチラーゼおよびトリグリセライドについても生物学的に有意な変動はみられなかった。

表 2. 肝中の酵素活性値 (平均値)

項目	雄		雌	
	100	150	100	150
N-デメチラーゼ	112	75	↓ 80	↓ 60
O-デメチラーゼ	127	128	↑ 137	95
チトクローム P-450	102	102	117	89
トリグリセライド	118	117	98	120

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑ ↓ : $p < 0.05$ (Dunnett 多重比較検定による)

N-デメチラーゼ測定の基質 : アミノピリン

O-デメチラーゼ測定の基質 : 4-ニトロアニソール

6) 尿検査

血液検査と同時期に尿を採取し、尿量、比重、pH、蛋白、糖、ケトン体、ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、ナトリウム、カリウム、塩素、尿沈渣を測定した。

検体の影響はみられなかった。

7) 理学検査 (眼検査を含む)

試験前、3 カ月後、6 カ月後および最終屠殺前に理学検査 (行動、外観、栄養状態、筋骨格、耳、歯、皮膚、ヘルニア、生殖器、リンパ腺等の肉眼検査および眼検査) を行った。

検体に起因した所見は認められなかった。

8) 剖検および臓器重量

投与終了時に全動物について剖検を行い、副腎、脳、心、腎、肝、卵巣、脾、精巣、甲状腺 (上皮小体を含む)、下垂体、胸腺の重量を測定し、対体重比も算出した。

剖検では、検体に起因する病的変化を認めなかった。

全ての臓器の絶対および対体重比に統計的有意差は認められず、検体に起因した所見はみられなかった。

9) 病理組織学的所見

投与終了時に全試験動物の副腎、大動脈 (胸部)、骨および骨髄 (肋軟骨)、骨髄塗抹 (肋骨)、脳 (大脳、小脳、延髄)、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼および視神経、胆嚢、心 (中隔および心室壁)、回腸、空腸、腎、肝、肺、リンパ節 (腸間膜、頸部)、卵巣、膵、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺 (下顎)、坐骨神経、乳腺 (皮膚付き)、骨格筋 (大腿二頭筋)、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、脾、胃 (底部および幽門部)、精巣、胸腺、甲状腺と上皮小体、気管、膀胱、子宮、子宮頸、膣び全ての肉眼的病変部について組織学的検査を行った。

雄雌 150ppm 群では副腎の束状層細胞の軽微な肥大が検体に起因した所見としてみられた。その他の所見が散見されたが、いずれも自然発生病変と考えられた。

以上のことから、雄雌 150ppm 群で副腎の束状層の軽微な肥大がみられたことから、無毒性量は 100ppm (雄 2.96mg/kg/日、雌 2.94mg/kg/日) と判断した。

表3. 主な病理組織所見

項目 (ppm)	雄			雌		
	0	100	150	0	100	150
【検査動物数】	4	4	4	4	4	4
腎						
単核細胞浸潤、間質	0	1	2	0	1	1
石灰沈着	1	0	2	0	0	0
リポスチン、尿細管上皮	3	2	1	1	1	3
慢性間質性腎炎	1	0	0	0	2	0
乳頭炎、急性/亜急性	1	0	0	0	0	0
Bowman 嚢の肥厚	1	0	0	0	0	0
脂肪変性、直尿細管	0	0	1	2	3	2
尿細管上皮再生	0	0	0	0	0	1
肝						
肝炎、亜急性/慢性	4	2	4	4	4	2
リポスチン、肝細胞内	0	3	4*	4	3	1
空胞化、グリコーゲン貯留	1	0	0	0	2	0
炎症、門脈部	1	1	0	1	0	2
空胞変性、水腫状	2	1	2	2	1	1
線維増生、門脈部	0	1	0	0	0	0
肺						
肺炎	1	0	0	0	0	0
脈管周囲炎	2	2	2	1	1	1
副腎						
副副腎	0	1	0	0	0	0
リンパ球浸潤、皮質	0	0	1	1	1	1
脂肪変性、球状帯	1	1	3	1	1	2
脂質増化、皮質	1	1	2	1	2	2
細胞肥大、束状帯	0	0	4*	1	0	4
甲状腺						
C細胞の増生	2	0	1	1	1	2
リンパ性甲状腺炎	1	0	1	0	0	0
ろ胞拡張	2	0	0	0	1	1
下垂体						
嚢胞、中葉部	1	2	1	0	0	1
嚢胞、前葉	2	1	0	0	0	0
嚢胞、神経葉	0	0	2	0	0	0
脾						
ヘモジデリン沈着	1	1	2	3	1	2
被膜内鉄色素斑	1	1	1	1	0	1
髄外造血	0	0	0	1	0	0
膀胱						
膀胱炎、亜急性/慢性	0	1	0	0	0	0
前立腺						
腺房の嚢胞状拡張	2	2	3	—	—	—
前立腺炎、亜急性/慢性	2	1	2	—	—	—
腺房萎縮	0	0	1	—	—	—
胸腺						
退縮	1	0	0	0	0	2
嚢胞	1	1	1	0	0	1

数字は病理的所見を認めた動物数 *: $P < 0.05$: (Fischer 片側検定: 申請者により実施。)

テブコナゾールのマウスを用いた発癌性試験

(毒性資料 No. 原体-25)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

- 検体の純度：
試験動物：NMRI系[Bor:NMRI (SPF-Han)]マウス
(試験開始時5～6週齢、平均体重 雄29g、雌24g)
一群雌雄各50匹+雌雄各10匹(中間検査用：12ヶ月後に屠殺)
試験期間：投与期間21ヶ月(1984年12月～1986年9月)
試験方法：検体を0(対照群)、20、60および180ppmとなるように粉末飼料に混ぜ、21ヶ月間各群雌雄各50匹のマウスに投与した(主群)。さらに、各群雌雄各10匹を1年目の中間屠殺用として同様に投与した(衛星群)。

投与量設定の理由

投与量はNMRIマウスに4週間および8週間混飼投与(肝薬物代謝酵素誘導測定のための5日間混餌投与を含む)した2種の試験結果に基づいた。125～2000ppmの範囲において125ppm以上で肝機能の変化(肝細胞の脂肪蓄積)と肝薬物代謝酵素系の誘導(5日間混餌投与により確認。)を、また500ppmから肝細胞障害(肝細胞の変性および壊死、空胞化)を認めた。この結果から、最高用量を180ppmとして上記本試験の用量を設定した。

試験項目および試験結果：

1) 臨床症状

動物は少なくとも1日2回(週末と休日は1回)観察し、臨床症状と異常を記録した。各個体の詳細な検査は週1回実施した。

その結果、検体に起因する異常所見はどの群にも認められなかった。

2) 死亡率

主群の動物の死亡率を表1に示す。全投与群の雄で対照群よりも途中死亡または切迫屠殺動物数が増加したが、用量との関連性を認めず、また投与群の死亡率は過去の試験における対照群の動物の値の範囲内にあったことから、投与による影響はないものとする。したがって、死亡率において検体に起因する増加はみられなかった。

衛星群では投与に起因した影響は認められなかった。

表 1. 死亡率

項目 (ppm)	雄				雌			
	0	20	60	180	0	20	60	180
死亡率 (%)	24	44	42	44	66	58	54	64

3) 体重

動物の体重は投与開始前とその後 13 週目までは毎週、15 週目から 89 週目までは 2 週間隔で測定した。

主群雄の全投与群 8 週目まで、また 180ppm 群では 13~31 週目に対照群に比べ有意に低い体重を示す週も認められたが、その変動は小さく、用量との関連性も認められなかったことから、検体の影響はないものとする。

雌の体重では全投与群において検体に起因した影響を認めなかった。

衛星群の雌雄の体重増加には検体に起因した影響を認めなかった。

4) 飼料および検体摂取量

試験開始から 13 週目までは週 1 回、15 週目から隔週に摂餌量を測定した。

全投与群の雌雄とも対照群とほぼ同量の飼料を摂取した。検体の摂取量は投与量と相関した。

表 2. 摂餌量および検体摂取量 (mg/kg/日)

性別 (ppm)	雄				雌			
	0	20	60	180	0	20	60	180
摂餌量 (g/kg/日)	286.5	294.6	303.6	295.2	444.3	449.1	434.8	447.4
検体摂取量 (mg/kg/日)	—	5.9	18.2	53.1	—	9.0	26.1	80.5

5) 飲水量

試験開始から 13 週目までは毎週、15 週目から 91 週目までは隔週に飲水量を測定した。

雌雄とも検体に起因した影響を認めなかった。

6) 臨床検査

各群雌雄各 10 匹について、衛星群は 12 ヶ月後および主群は 21 ヶ月後に臨床検査を行なった。血液試料はエーテル麻酔下で非絶食動物の眼窩静脈叢から採取した。

6-1) 血液学的検査

以下の項目について測定した。

白血球分画、赤血球形態、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、白血球数、平均血球血色素量 (MCH)、平均血球血色素濃度 (MCHC)、平均血球容積 (MCV)、血小板数、網状赤血球数

180ppm 群では赤血球数 (51 週の雌、90 週の雄)、ヘモグロビン濃度 (51 週の雌) およびヘマトクリット (51 週の雌) が対照群よりも有意な低値を示したが、変動範囲内にあるので検体に起因するものではないものと考えられた。また、他の検査項目 (MCHC、血小板数、網状赤血球、白血球分画) でも時おり有意な変動を認めたが、これらも変動範囲内にあるもので検体に起因するものではないと考えられた。

表 3. 血液学的検査 (有意差を認めた所見)

性別	雄						雌					
	51 週			90 週			51 週			90 週		
検査週	20	60	180	20	60	180	20	60	180	20	60	180
項目 \ ppm												
赤血球			↑ 105			↓ 93			↓ 95	↓ 92		
ヘモグロビン									↓ 94			
ヘマトクリット									↓ 96			
MCHC			↓ 98	↑ 106							↓ 95	
血小板	↓ 85	↓ 85	↓ 81									
網状赤血球			↓ 79									
リンパ球						↓ 79						↓ 84
分葉核好中球						↑ 173						

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑ ↓ : P < 0.05 ⬆ ⬇ : P < 0.01 (U検定による)

6-2) 血液生化学的検査

以下の項目について測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、総ビリルビン、コレステロール、クレアチニン、総蛋白、尿素

コレステロールは 180ppm 群において 53 週の雌雄ともに有意な低下が認められた。92 週では雄のコレステロールは統計学的な有意差はないものの低値を示したが、雌は対照群とほぼ同等であった。60ppm 群雌のコレステロールは 92 週に有意な低下した。これら認められたコレステロールの変動はいずれも変動幅が小さく、用量依存性や時間的な整合性がないことから、投与に関連するものではないと考えられた。ビリルビン濃度は、雌において 53 週の 180ppm 群と 92 週の 20ppm 群以上で統計学的に有意な増加を認めたが、これらの変化は、変動が小さく、通常の変動範囲内であったことから、毒性学的な意義はないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

その他散見された変化は、変動が小さく変動範囲内にあり、また用量関連性がないことから、毒性学的に意義のある影響とは考えられなかった。

表 4. 血液生化学的検査 (有意差を認めた所見)

性別	雄						雌					
	53 週			92 週			53 週			92 週		
検査週	20	60	180	20	60	180	20	60	180	20	60	180
ALAT							↓55					
ALP										↑234		
総ビリルビン									↑137	↑118	↑155	↑164
蛋白												↑108
コレステロール			↓77			(76)			↓63		↓83	
クレアチニン										↑123	↑138	

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑↓ : P < 0.05 ▲▼ : P < 0.01 (U検定による)

7) 剖検

途中死亡 (または切迫屠殺動物)、中間屠殺 (12 ヶ月後) 動物および最終屠殺 (21 ヶ月後) 動物の全動物を剖検した。

各動物での所見では検体に起因した特異的な病理学的変化はみられなかった。

8) 臓器重量

中間剖検時 (12 ヶ月後) および試験終了時 (21 ヶ月後) の剖検時に脳、心臓、精巣、肝臓、肺、脾臓、腎臓および副腎の臓器重量を測定した。

試験終了時において、180ppm 群雄の肝重量 (対体重比) が対照群よりも有意に高い値を示し、検体の肝への影響を示した。

その他に認められた臓器の実重量または相対重量の変動は小さく、用量依存性も認められないことから、偶発的なものと考えられた。

表 5. 臓器実重量(A)および対体重比(R) (有意差を示した臓器)

性別	雄						雌					
	53			92/93			53			92/93		
検査週	20	60	180	20	60	180	20	60	180	20	60	180
体重		↑108						↑108				
心臓 A	↓82											
肺 A		↓94										
肺 R					↓97							
肝臓 A						(106)						
肝臓 R						↑107						
脾臓 R	↑114											
腎臓 A	↓86											

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↑↓ : P < 0.05 ▲▼ : P < 0.01 (U検定による)

9) 病理組織学的検査

検査は全群の全動物からの以下の臓器について行なった。

大動脈、眼（眼瞼）、盲腸、結腸、十二指腸、涙腺／ハーダー氏腺、大腿骨、胆嚢、脳、膀胱（尿管、尿道）、皮膚、心臓、精巣、下垂体、回腸、空腸、喉頭、骨髄（大腿骨と胸骨、頭蓋、その他）、肝臓、リンパ節（下顎と腸間膜）、胃、乳腺、脾臓、大腿部、精巣上体、副腎、坐骨神経（視神経）、腎、食道、卵巣および卵管、膵臓、肛門周囲腺、前立腺、直腸、脊髄（頸部、胸部、腰部）、精嚢、甲状腺、唾液腺、胸骨、胸腺（認めた場合）、気管、子宮、膣／頸、舌、耳道皮脂腺および全ての肉眼的異常部位や腫瘍と疑われる全ての組織。肝臓については、オイルレッドO染色を実施した。

9-1) 衛星群の非腫瘍性病変（表10）

180ppm群の雄（4匹）と雌（6匹）および60ppm群の雌（5匹）の肝臓に軽度の門脈周囲空胞化が認められ、オイルレッドO染色の結果、脂質の沈着によるものと考えられた。他の所見では検体に起因した影響はみられなかった。

9-2) 衛星群の腫瘍性病変（表12）

検体に起因した腫瘍の発生は認められなかった。

9-3) 主群の非腫瘍性病変（表6、11）

180ppm群雄の肝臓に、門脈周囲空胞化および小葉中心性空胞化の増加が認められ、同群雌では門脈周囲空胞の増加が認められた。60ppm群雄では小葉中心性空胞化の増加が認められた。他の臓器および組織では検体に起因した非腫瘍性病変は認められなかった。

表6 . 主群の肝臓にみられた主な非腫瘍性病変

性別 (ppm)	雄				雌			
	0	20	60	180	0	20	60	180
所見/検査数	50	49	50	49	49	49	50	50
小葉中心性(限局性)空胞化	5	8	10	17**	7	5	7	9
門脈周囲(限局性)空胞化	0	0	1	9**	2	5	5	8*
壊死	2	4	2	4	3	6	4	2
炎症細胞及び変性肝細胞	1	7*	3	5	8	7	4	9

*: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$ ***: $P < 0.001$ Fisherの直接確率検定

9-4) 主群の腫瘍性病変（表7、13）

認められたすべての腫瘍病変を表13に示した。

雄の180ppm群の肝臓に良性6例と悪性1例、60ppm群に良性5例の肝細胞腫瘍が認められた。対照群と比較して発生数がわずかに増加したが、全群における肝細胞腫瘍の割合は背景データ（表8）の範囲内であることから、毒性学的

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

な有意性はないと考えた。他の腫瘍の発生数は低頻度で偶発的なものであった。

表 7. 主群の肝腫瘍の発生頻度

性別 (ppm)	雄				雌			
	0	20	60	180	0	20	60	180
所見/検査数	50	50	50	50	50	50	50	50
良性肝細胞腫瘍	2	2	5	6	1	0	0	0
悪性肝細胞腫瘍	1	0	0	1	0	0	0	1
血管腫	1	2	0	0	1	0	0	0
血管肉腫	0	0	0	1	0	0	0	0

*: P < 0.05 ** : P < 0.01 *** : P < 0.001 Fisher の直接確率検定

腫瘍発生の総括を下表に示した。

表 9 担腫瘍動物数

項目	性別 ppm	雄				雌			
		0	20	60	180	0	20	60	180
途中死亡動物									
検査動物数		12	20	21	22	33	29	28	31
担腫瘍動物数		5	13	17	12	19	20	20	14
担良性腫瘍動物数		2	3	7	2	1	2	4	4
担悪性腫瘍動物数		2	8	8	9	14	13	12	7
担良悪腫瘍動物数		1	2	2	1	4	5	4	3
最終屠殺動物									
検査動物数		38	30	29	28	17	21	22	19
担腫瘍動物数		26	23	15	14	6	13	15	11
担良性腫瘍動物数		18	14	10	12	5	6	6	7
担悪性腫瘍動物数		4	4	1	1	1	2	7	3
担良悪腫瘍動物数		4	5	4	1	0	5	2	1
全動物									
検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50
担腫瘍動物数		31	36	32	26	25	33	35	25
担良性腫瘍動物数		20	17	17	14	6	8	10	11
担悪性腫瘍動物数		6	12	9	10	15	15	19	10
担良悪腫瘍動物数		5	7	6	2	4	10	6	4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

以上のことから、180ppm 群雄に肝重量（対体重比）の増加、60ppm 群以上の雌雄では肝臓に空胞化（脂肪蓄積）の増加が認められた。従って、無毒性量は 20ppm（雄 5.9mg/kg/日、雌 9.0mg/kg/日）であり、本検体には発がん作用を認めなかった。

表 10. 主な非腫瘍性病変：衛星群

(1/1)

	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	20	60	180	0	20	60	180
	所見 / 検査数								
中間屠殺動物	肝臓	10	10	10	10	10	10	10	10
	小葉中心性(限局性)空胞化	9	3	1	2	0	0	2	4
	門脈周囲(限局性)空胞化	0	0	0	4	0	0	5	6

表 11. 主な非腫瘍性病変：主群

(1/3)

性別	雄				雌			
	0	20	60	180	0	20	60	180
用量(ppm)								
所見/検査数								
肺	12	19	21	22	32	28	27	31
間質性肺炎	1	1	0	0	0	0	0	1
肺胞マクロファージ	0	4	2	5	1	1	0	0
肝臓	12	19	21	21	32	28	27	31
小葉中心性(限局性)空胞化	2	1	2	3	5	3	6	6
門脈周囲(限局性)空胞化	0	0	1	3	2	5	3	4
炎症細胞及び変性肝細胞	0	0	0	3	3	1	3	3
壊死	0	2	1	3	3	3	3	2
脾臓	12	19	21	21	32	28	27	31
髓外造血	6	13	10	12	19	17	22	21
リンパ様過形成	0	0	0	0	1	1	2	0
膵臓	12	19	20	20	31	28	27	31
動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	12	19	21	21	32	28	27	31
腎盂腎炎	4	15	11	15*	11	14	15	20*
皮質嚢胞	3	11	4	9	0	1	1	0
腎盂拡張	0	0	1	0	0	0	0	0
膀胱	12	19	21	21	32	28	27	30
上皮過形成	1	0	1	0	0	0	0	0
上皮炎症細胞	0	2	3	2	8	1	5	9
精巣	12	19	21	21	-	-	-	-
精細管萎縮	3	4	5	3	-	-	-	-
精細管鈣質化	0	3	2	0	-	-	-	-
動脈周囲炎	0	0	0	0	-	-	-	-
副腎	12	19	21	21	32	28	27	30
皮質過形成	4	1	2	2	0	0	0	0
髓質過形成	3	0	2	3	4	0	2	0
皮質空胞化	0	0	0	0	-	-	-	-
線維芽様細胞浸潤	4	9	5	5	20	16	19	22
褐色変性	0	2	3	3	31	26	24	30
下垂体	11	19	20	21	30	27	23	27
前葉過形成	0	0	1	0	3	2	0	2
胃	12	19	21	21	32	28	27	31
過形成胃炎	1	8	4	4	7	3	14*	6
眼	12	20	21	22	33	29	27	31
網膜萎縮	0	5	0	0	2	2	2	1

*= p ≤ 0.05, ** = p ≤ 0.01, ***= p ≤ 0.001 Fisher 検定(片側)

表 11. 主な非腫瘍性病変：主群

(2/3)

	性別	雄				雌			
	用量(ppm)	0	20	60	180	0	20	60	180
	所見/検査数								
最 終 屠 殺	肺	38	30	29	28	17	21	23	19
	間質性肺炎	2	0	0	1	1	0	0	0
	肺泡マクロファージ	7	4	2	1	1	1	0	2
	肝臓	38	30	29	28	17	21	23	19
	小葉中心性(限局性)空胞化	3	7	8	14***	2	2	1	3
	門脈周囲(限局性)空胞化	0	0	0	6**	0	0	2	4
	炎症細胞及び変性肝細胞	1	7*	3	2	5	6	1	6
	壊死	2	2	1	1	0	3	1	0
	脾臓	38	30	29	28	17	21	23	19
	髓外造血	17	20	13	12	14	8	12	10
	リンパ様過形成	2	2	3	1	3	6	4	2
	膵臓	38	30	29	28	17	20	23	19
	動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	38	30	29	28	17	21	23	19
	腎盂腎炎	32	26	29	24	7	10	8	6
	皮質嚢胞	30	22	22	20	2	0	0	0
	腎盂拡張	0	0	0	1	0	0	0	0
	膀胱	38	30	29	28	17	21	23	19
	上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0
	上皮下炎症細胞	0	1	0	0	7	6	6	14
	精巣	38	30	29	28	-	-	-	-
	精細管萎縮	19	13	14	11	-	-	-	-
	精細管鉍質化	6	6	8	5	-	-	-	-
	動脈周囲炎	1	0	1	0	-	-	-	-
	副腎	37	30	29	28	17	21	23	19
	皮質過形成	18	5	6	4	2	1	1	1
	髓質過形成	8	2	4	5	3	0	1	4
	皮質空胞化	0	1	0	1	-	-	-	-
	線維芽様細胞浸潤	18	8	6	8	15	17	17	16
	褐色変性	2	5	0	5	17	21	22	19
下垂体	38	29	28	28	15	20	22	17	
前葉過形成	0	0	0	1	5	4	4	6	
胃	38	30	29	28	17	21	23	19	
過形成胃炎	17	12	10	7	8	7	5	6	
眼	38	30	29	27	17	21	23	19	
網膜萎縮	0	2	4	2	4	5	5	3	

*= $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$ Fisher 検定(片側)

表 11. 主な非腫瘍性病変：主群

(3/3)

	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	20	60	180	0	20	60	180
所見／検査数									
全 動 物	肺	50	49	50	49	49	49	50	50
	間質性肺炎	3	1	0	1	1	0	0	1
	肺泡マクロファージ	7	8	4	6	2	2	0	2
	肝臓	50	49	50	49	49	49	50	50
	小葉中心性(限局性)空胞化	5	8	10	17**	7	5	7	9
	門脈周囲(限局性)空胞化	0	0	1	9**	2	5	5	8*
	炎症細胞及び変性肝細胞	1	7*	3	5	8	7	4	9
	壊死	2	4	2	4	3	6	4	2
	脾臓	50	49	50	49	49	49	50	50
	髓外造血	23	33	23	24	33	25	34	31
	リンパ様過形成	2	2	3	1	4	7	6	2
	膵臓	50	49	49	48	48	48	50	50
	動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	1
	腎臓	50	49	50	49	49	49	50	50
	腎盂腎炎	36	41	40	39	18	24	23	26
	皮質嚢胞	33	33	26	29	2	1	1	0
	腎盂拡張	0	0	1	1	0	0	0	0
	膀胱	50	49	50	49	49	49	50	49
	上皮過形成	1	0	1	0	0	0	0	0
	上皮炎症細胞	0	3	3	2	15	7	11	23
精巣	50	49	50	49	-	-	-	-	
精細管萎縮	22	17	19	14	-	-	-	-	
精細管鈣質化	6	9	10	5	-	-	-	-	
動脈周囲炎	1	0	1	0	-	-	-	-	
副腎	49	49	50	49	49	49	50	49	
皮質過形成	22	6	8	6	2	1	1	1	
髓質過形成	11	2	6	8	7	0	3	4	
皮質空胞化	0	1	0	1	0	0	0	0	
線維芽様細胞浸潤	22	17	11	13	35	33	36	38	
褐色変性	2	7	3	8*	48	47	46	49	
下垂体	49	48	48	49	45	47	45	44	
前葉過形成	0	0	1	1	8	6	4	8	
胃	50	49	50	49	49	49	50	50	
過形成胃炎	18	20	14	11	15	10	19	12	
眼	50	50	50	49	50	50	50	50	
網膜萎縮	0	7**	4	2	6	7	7	4	

*= p ≤ 0.05, ** = p ≤ 0.01, *** = p ≤ 0.001 Fisher 検定(片側)

表 12. 腫瘍性病変：衛星群

(1/1)

	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	20	60	180	0	20	60	180
所見／検査数									
中間層殺動物	細網内皮系	10	10	10	10	10	10	10	10
	リンパ肉腫 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	肺	10	10	10	10	10	10	10	10
	腺腫 (b)	2	1	1	0	2	0	1	1
	腺癌 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮	-	-	-	-	10	10	10	10
	平滑筋腫 (b)	-	-	-	-	0	1	0	0
	大腿骨	10	10	10	9	10	10	10	10
	横紋筋肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0

*= $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$ Fisher 検定(片側)

表 13. 腫瘍性病変：主群

(1/6)

	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	20	60	180	0	20	60	180
	所見/検査数								
	細網内皮系	12	19	21	21	33	29	28	31
	リンパ肉腫 (m)	2	3	1	3	9	9	8	4
	多形性リンパ肉腫 (m)	0	0	0	0	0	1	1	0
	リンパ性白血病 (m)	0	0	2	0	5	5	3	2
	骨髄性白血病 (m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	組織球肉腫 (m)	0	1	2	1	0	0	0	0
	肺	12	19	21	21	32	28	27	31
	腺腫 (1個) (b)	2	1	4	1	3	3	4	2
	腺腫 (複数) (b)	0	0	0	0	0	1	1	1
	腺癌 (1個) (m)	1	2	3	4	0	2	1	0
	腺癌 (複数) (m)	0	1	0	0	0	0	0	1
	肝臓	12	19	21	21	32	28	27	31
	良性肝細胞腫瘍 (1個) (b)	0	0	3	2	0	0	0	0
	悪性肝細胞腫瘍 (m)	0	0	0	1	0	0	0	1
	血管腫 (b)	0	1	0	0	1	0	0	0
途	血管肉腫 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
中	脾臓	12	19	21	21	32	28	27	31
	血管腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1
死	血管肉腫 (b)	0	0	0	1	1	0	0	0
亡	膀胱	12	19	21	21	32	28	27	30
	線維肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮	-	-	-	-	32	28	27	31
動	子宮内膜腫 (m)	-	-	-	-	0	1	0	0
	脱落膜腫 (b)	-	-	-	-	0	1	0	0
物	平滑筋肉腫 (m)	-	-	-	-	0	1	0	0
	血管腫 (b)	-	-	-	-	0	0	0	1
	卵巣	-	-	-	-	32	28	27	31
	管状腺腫 (b)	-	-	-	-	1	0	0	0
	セルトリ様管状腺腫 (b)	-	-	-	-	0	1	0	0
	黄体腫 (b)	-	-	-	-	0	0	0	1
	良性顆粒膜細胞腫 (b)	-	-	-	-	0	0	2	0
	精囊	12	19	21	21	-	-	-	-
	癌 (m)	0	0	1	0	-	-	-	-
	甲状腺	12	19	21	22	31	29	26	31
	ろ胞腺腫 (b)	0	0	0	0	0	1	0	0
	副腎	12	19	21	21	32	38	27	30
	皮質腺腫 (1個) (b)	0	3	0	0	0	0	0	1
	皮質腺腫 (複数) (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (b)	0	0	0	0	0	0	0	1

*= p ≤ 0.05, **= p ≤ 0.01, ***= p ≤ 0.001 Fisher 検定(片側)

+ 肉眼的に異常が認められた臓器

表 13 腫瘍性病変：主群

(2/6)

	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	20	60	180	0	20	60	180
	所見/検査数								
途 中 死 亡 動 物	下垂体	11	19	20	21	30	27	23	17
	腺腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	神経鞘腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨格筋	12	19	21	21	32	28	27	31
	横紋筋肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚	12	20	21	22	32	28	27	31
	扁平上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	ハーダー腺	11	20	20	22	32	28	27	31
	腺腫 (b)	1	0	2	0	0	1	0	0
	乳腺	12	19	21	22	32	28	27	31
	腺癌 (m)	0	0	0	0	2	1	3	0
	耳+	1	0	2	0	0	1	2	0
	線維肉腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織+	0	2	1	0	2	1	4	1
	基底扁平上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	胸腔+	0	0	2	0	0	0	0	1
	線維肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0
	頭+	0	0	0	0	0	0	1	1
	血管腫 (b)	0	0	0	0	0	0	1	0
	膣/頸部	-	-	-	-	31	27	27	31
膣平滑筋腫 (b)	-	-	-	-	0	0	1	0	
最 終 屠 殺 動 物	細網内皮系	38	30	29	28	17	21	22	19
	リンパ肉腫 (m)	2	2	1	0	0	2	3	1
	多形性リンパ肉腫 (m)	0	0	0	0	0	2	0	0
	リンパ性白血病 (m)	0	1	0	0	0	0	1	0
	骨髄性白血病 (m)	0	0	0	0	0	0	0	0
	組織球肉腫 (m)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肺	38	30	29	28	17	21	23	19
	腺腫 (1個) (b)	8	5	3	6	1	7*	2	4
	腺腫 (複数) (b)	4	5	4	0	0	2	0	0
	腺癌 (1個) (m)	4	4	4	0	0	3	2	1
	腺癌 (複数) (m)	0	1	0	0	0	0	3	0
	肝臓	38	30	29	28	17	21	23	19
	良性肝細胞腫瘍 (1個) (b)	2	2	1	4	1	0	0	0
	良性肝細胞腫瘍 (複数) (b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性肝細胞腫瘍 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
血管腫 (b)	1	1	0	0	0	0	0	0	
血管肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	0	

*= p ≤ 0.05, ** = p ≤ 0.01, *** = p ≤ 0.001 Fisher 検定(片側)

+ 肉眼的に異常が認められた臓器

表 13. 腫瘍性病変：主群

(3/6)

	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	20	60	180	0	20	60	180
所見/検査数									
最 終 屠 殺 動 物	脾臓	38	30	29	28	17	20	23	19
	島細胞腺腫 (b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	12	19	21	21	17	21	23	19
	平滑筋 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	卵巢	-	-	-	-	17	21	23	19
	囊胞腺腫 (b)	-	-	-	-	0	0	0	1
	乳頭囊胞腺腫 (b)	-	-	-	-	0	1	1	0
	管状腺腫 (b)	-	-	-	-	0	1	2	0
	両側性管状腺腫 (b)	-	-	-	-	0	0	0	1
	黄体腫 (b)	-	-	-	-	1	2	0	1
	良性顆粒膜細胞腫 (b)	-	-	-	-	2	2	1	1
	悪性顆粒膜細胞腫 (m)	-	-	-	-	0	0	1	0
	前立腺	35	18	29	27	-	-	-	-
	癌 (m)	1	0	0	0	-	-	-	-
	精巣	38	30	29	28	-	-	-	-
	ライディッヒ細胞腫 (b)	0	1	0	0	-	-	-	-
	精巣上体	38	30	29	28	-	-	-	-
	肉腫 (m)	0	1	0	0	-	-	-	-
	線維肉腫 (m)	1	0	0	0	-	-	-	-
	甲状腺	38	30	29	28	17	21	23	19
	ろ胞腺腫 (b)	0	1	0	1	0	0	0	0
	副腎	37	30	29	28	17	21	23	19
	皮質腺腫 (1 個) (b)	6	7	6	2	0	0	0	0
	皮質腺腫 (複数) (b)	2	2	3	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	0
	下垂体	38	29	28	28	15	20	22	17
	腺腫 (b)	1	0	0	0	0	1	3	2
	脳	38	29	29	28	17	21	23	19
	髄膜腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	38	30	29	28	17	21	23	19
	腺腫 (b)	2	2	2	3	1	0	0	0
	乳腺	38	30	29	27	17	21	23	19
腺癌 (m)	0	0	0	0	1	0	0	2	
膣/頸部	-	-	-	-	17	21	23	19	
頸部腺癌 (m)	-	-	-	-	0	1	0	0	
膣平滑筋腫 (b)	-	-	-	-	1	0	0	0	
原発不明									
扁平上皮癌 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0	

*= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$ Fisher 検定(片側)

+ 肉眼的に異常が認められた臓器

表 13 腫瘍性病変：主群

(4/6)

	性別	雄				雌			
	用量(ppm)	0	20	60	180	0	20	60	180
所見/検査数									
全動物	細網内皮系	50	49	50	49	49	49	50	50
	リンパ肉腫(m)	4	5	2	3	9	11	11	5
	多形性リンパ肉腫(m)	0	0	0	0	0	3	1	0
	リンパ性白血病(m)	0	1	2	0	5	5	4	2
	骨髄性白血病(m)	0	0	0	0	0	1	0	0
	組織球肉腫(m)	0	1	2	1	1	0	0	0
	肺	50	49	50	49	49	49	50	50
	腺腫(1個)(b)	10	6	7	7	4	10	6	6
	腺腫(複数)(b)	4	5	4	0	0	3	1	1
	腺癌(1個)(m)	5	6	7	4	0	5*	3	1
	腺癌(複数)(m)	0	2	0	0	0	0	3	1
	肝臓	50	49	50	49	49	49	50	50
	良性肝細胞腫瘍(1個)(b)	2	2	4	6	1	0	0	0
	良性肝細胞腫瘍(複数)(b)	0	0	1	0	0	0	0	0
	悪性肝細胞腫瘍(m)	1	0	0	1	0	0	0	1
	血管腫(b)	1	2	0	0	1	0	0	0
	血管肉腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓	50	49	50	49	49	49	50	50
	血管腫(b)	0	0	0	0	0	0	0	1
	血管肉腫(m)	0	0	0	1	1	0	0	0
	膵臓	50	49	49	48	48	48	50	50
	島細胞腺腫(b)	0	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	50	49	50	49	49	49	50	49
	平滑筋肉腫(m)	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維肉腫(m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	子宮	-	-	-	-	49	49	50	50
	子宮内膜腫(m)	-	-	-	-	0	1	0	0
	脱落膜腫(b)	-	-	-	-	0	1	0	0
	平滑筋肉腫(m)	-	-	-	-	0	1	0	0
	血管腫(b)	-	-	-	-	0	0	0	1
卵巢	-	-	-	-	49	49	50	50	
嚢胞腺腫(b)	-	-	-	-	0	0	0	1	
乳頭嚢胞腺腫(b)	-	-	-	-	0	1	1	0	
管状腺腫(b)	-	-	-	-	2	1	2	0	
セルトリ様管状腺腫(b)	-	-	-	-	0	1	0	0	
両側性管状腺腫(b)	-	-	-	-	0	0	0	1	
黄体腫(b)	-	-	-	-	1	2	0	2	
良性顆粒膜細胞腫(b)	-	-	-	-	2	2	3	1	
悪性顆粒膜細胞腫(m)	-	-	-	-	0	0	1	0	

*= p ≤ 0.05, **= p ≤ 0.01, ***= p ≤ 0.001 Fisher 検定(片側)

+ 肉眼的に異常が認められた臓器

表 13. 腫瘍性病変：主群

(5/6)

	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	20	60	180	0	20	60	180
所見/検査数									
全 動 物	前立腺	47	47	50	48	-	-	-	-
	癌 (m)	1	0	0	0	-	-	-	-
	精囊	49	49	50	49	-	-	-	-
	癌 (m)	0	0	1	0	-	-	-	-
	精巣	50	49	50	49	-	-	-	-
	ライディツヒ細胞腫 (b)	0	1	0	0	-	-	-	-
	精巣上体	50	49	50	49	-	-	-	-
	肉腫 (m)	0	1	0	0	-	-	-	-
	線維肉腫 (m)	1	0	0	0	-	-	-	-
	甲状腺	50	49	50	50	48	50	49	50
	ろ胞腺腫 (b)	0	1	0	1	0	1	0	0
	副腎	49	49	50	49	49	49	50	49
	皮質腺腫 (1 個) (b)	6	10	6	2	0	0	0	0
	皮質腺腫 (複数) (b)	2	2	4	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (b)	0	0	0	1	0	0	0	1
	下垂体	49	48	48	49	45	47	45	44
	腺腫 (b)	1	0	0	0	0	1	4	2
	神経鞘腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	骨格筋	50	49	50	49	49	49	49	50
	横紋筋肉腫 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚	49	50	50	50	49	49	50	50
	扁平上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脳	50	49	50	50	50	50	49	50
	髄膜腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	49	50	49	50	49	49	50	50
	腺腫 (b)	3	2	4	3	1	1	0	0
	乳腺	50	49	50	49	49	49	50	50
	腺癌 (m)	0	0	0	0	3	1	3	2
	耳+	1	0	3	0	0	1	2	0
	線維肉腫 (m)	1	0	0	0	0	0	0	0
皮下組織+	0	2	1	0	3	1	4	3	
線維肉腫 (m)	0	1	0	0	0	0	0	0	
基底扁平上皮癌 (m)	0	0	0	0	0	0	0	1	
胸腔+	0	0	2	0	0	0	0	1	
線維肉腫 (m)	0	0	1	0	0	0	0	0	
頭+	0	0	0	0	0	0	1	1	
血管腫	0	0	0	0	0	0	1	0	

*= $p \leq 0.05$, **= $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$ Fisher 検定 (片側)

+ 肉眼的に異常が認められた臓器

表 13. 腫瘍性病変：主群

(6/6)

	性別	雄				雌			
	用量 (ppm)	0	20	60	180	0	20	60	180
所見/検査数									
全動物	膣/頸部	-	-	-	-	48	48	50	50
	頸部腺癌 (m)	-	-	-	-	0	1	0	0
	膣平滑筋腫 (b)	-	-	-	-	1	0	1	0
	原発不明 扁平上皮癌 (m)	0	0	0	1	0	0	0	0

*= $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$ Fisher 検定(片側)

+ 肉眼的に異常が認められた臓器

テブコナゾールの NMRI マウスを用いた毒作用量での発癌性試験

(毒性資料 No. 原体-26)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1991 年

検体の純度：

試験動物：Bor:NMRI (SPF-Han) マウス

(試験開始時 6~7 週令、平均体重 雄 34g、雌 29g)

1 群雌雄各 50 匹+雌雄各 10 匹 (中間検査用：12 ヶ月後に屠殺)

試験期間：投与期間 21 ヶ月間 (1988 年 8 月~1990 年 5 月)

試験方法：

検体を 0 (対照群)、500 及び 1500ppm となるように粉末飼料に混ぜ、21 ヶ月間一群雌雄各 50 匹のマウスに投与した (主群)。さらに、各群雌雄各 10 匹を 1 年目の中間屠殺用として同様に投与した (衛星群)。

試験項目及び試験結果：

1) 臨床症状

動物は少なくとも 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回) 観察し、臨床症状と異常を記録した。各個体の詳細な検査は週 1 回実施した。

1500ppm 群の多数の動物 (雌雄) で腹部が膨満した例が認められた。

2) 死亡率

死亡率において検体に起因する影響はみられなかった。

3) 体重

動物の体重は投与開始前とその後は毎週測定した。

雄では 1500 及び 500ppm 群とも試験期間を通じて対照群と比較して有意な低下が認められたが、試験終了付近ではほぼ同等であった。雌では、1500ppm 群で 60 週目まで対照群と比較して有意な低下が認められたが、その後は同等か有意な増加が認められた。500ppm 群では対照群と同様であった。

4) 摂餌量及び検体摂取量

各群雌雄各 10 匹について、試験開始から 13 週目までは週 1 回、その後は 4 週毎に摂餌量を測定した。

1500 及び 500ppm 群雌雄ともに用量に依存して摂餌量の増加傾向が認められた。

表 1. 摂餌量及び検体摂取量

項目	(ppm)	雄			雌		
		0	500	1500	0	500	1500
摂餌量 (g/kg/日)		146.6	169.8	186.0	188.8	206.1	237.7
検体摂取量 (mg/kg/日)		—	84.9	279.0	—	103.1	356.5

5) 飲水量

各群雌雄各 10 匹について、試験開始から 13 週目までは毎週、その後は 4 週毎に飲水量を測定した。

雌雄とも検体に起因した影響を認めなかった。

6) 臨床検査

各群雌雄各 10 匹について 51/52 及び 90/91 週後に臨床検査を行った。

グルコースの測定は絶食状態で無麻酔の動物の尾静脈から採血した試料を用いた。その他の項目についてはエーテル麻酔下で非絶食動物の眼窩静脈叢から採血して測定した。

6-1) 血液学的検査

以下の項目について測定または算定した。

白血球分画、赤血球形態、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、白血球数、平均血球血色素量 (MCH)、平均血球血色素濃度 (MCHC)、平均血球容積 (MCV)、血小板数、トロンボプラスチン時間

1500ppm 群雌雄に白血球、血小板の増加、トロンボプラスチン時間の減少、雄に赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められた。500ppm 群雄にヘマトクリットの減少、MCH 及び MCHC の増加が認められた。これらは前述の増体重の減少に関連しているものと考えられた。雌では血小板の軽度の増

加が見られた。その他に散見された変化は偶発的なもので投与に関連のないものと考えられた。

表 2. 血液学的検査 (有意差を認めた所見)

性別	雄				雌			
	51 週目		90/91 週目		51 週目		90/91 週目	
検査週	ppm				ppm			
項目 \	500	1500	500	1500	500	1500	500	1500
白血球	▲196		↓76	↑148	▲274			
赤血球			↓87					
ヘモグロビン	▼91		▼82		▲106			
ヘマトクリット	▼86		▼88	▼87	↓90			
MCV	↓92	▼90	↓98					
MCH			▲117	↓93				
MCHC	▲106	▲106	▲120	▼94	↑105			
血小板	▲126		↑132		↑124	↑152		▲196
トロンボプラスチン時間	↓95		▼88		▼84			
白血球分画								
リンパ球					↓89			
分葉核好中球					↑162			
好酸球			↑633					

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの
 ↓↑ : P<0.05 ▲▼ : P<0.01 (U検定による)

6-2) 血液生化学的検査

以下の項目について測定した。

アルカリホスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT)、糖、アルブミン、コレステロール、総ビリルビン、クレアチニン、総蛋白、尿素、無機リン酸塩 (P)、カルシウム (Ca)、カリウム (K)、ナトリウム (Na)、塩素 (Cl)

1500 及び 500ppm 群雌雄に用量に関連して ASAT, ALAT 及び ALP が統計学的に有意に増加し、投与に起因したものと考えられた。

コレステロールは、1500ppm 群雌雄の 51 週に有意な減少が認められたが、91 週では対照群と同様であった。500ppm 群雌雄では両検査時期ともに減少した。

ビリルビンの減少が 1500 (51 週) 及び 500ppm 群雌雄に認められたが、背景データの範囲内であることから、投与に関連しない変化と考えられた。アルブミンの減少が 1500 及び 500ppm 群雌雄に認められたが、対照群の数値も背景データと比較して低い傾向にあったことから投与による変化とは考えられなかった。

その他の項目の変動は、軽度の変化で一貫性がなく、また背景データの範囲内であったことから毒性学的意義はないものと考えられた。

表 3. 血液生化学的検査 (有意差を認めた所見)

性別	雄				雌			
	51 週目		90/91 週目		51 週目		90/91 週目	
検査週	51 週目		90/91 週目		51 週目		90/91 週目	
項目 \ ppm	500	1500	500	1500	500	1500	500	1500
ASAT		▲380		▲546	↑123	▲376	▲160	▲823
ALAT	↑140	▲622	▲164	▲642	↑164	▲860	↑166	▲1070
ALP	▲158	▲245		▲421				▲284
グルコース						↑109		
コレステロール	▼54	▼45	▼40		▼52	↓68	▼60	
クレアチニン						↑119		
ビリルビン	▼72	▼72	▼76					↓78
蛋白質	↓94		▼90					
アルブミン	▼87	↓91	▼84		▼91	▼87		
Na				▲102				
Ca				▲107	▼95			
Cl								▲103
P	↓93	↑113	▲109	▲129		▲119		▲119

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの

↓↑ : P < 0.05 ▲▼ : P < 0.01 (U検定による)

7) 剖検

途中死亡 (または切迫屠殺動物)、中間屠殺 (52 週) 動物および最終屠殺 (91 週後) 動物の全動物を剖検した。

7-1) 衛星群の剖検

検体投与に起因した肝所見として、1500 および 500ppm 群に退色、1500ppm 群で肥大が認められた。

7-2) 主群の剖検

1500ppm 群の大部分の動物で肝の肥大と粗面が認められた。

表 4. 肝臓における主な剖検所見

性	雄						雌					
	衛星群			主群			衛星群			主群		
検査時期	0		500	1500		0	500	1500	0		500	1500
所見/ppm	0	500	1500	0	500	1500	0	500	1000	0	500	1500
検査動物数	10	10	10	50	50	50	10	10	10	50	50	50
小葉構造明瞭化	0	2	1	1	7	1	0	3	4	0	5	1
肥大	0	0	10***	1	2	35***	0	0	5*	0	5	32***
腫脹	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	1	3
粗面	0	0	0	1	0	30***	0	0	1	3	3	28***
塊	0	0	0	6	3	12	0	0	0	1	1	9*
退色	0	5*	9***	2	0	2	0	6*	8***	0	5	5

* = p ≤ 0.05, ** = p ≤ 0.01, *** = p ≤ 0.001 Fisher 検定

8) 臓器重量

中間剖検時 (52 週後) 及び試験終了時 (91 週後) の剖検時に脳、心臓、精巣、肝臓、腎臓及び副腎の臓器重量を測定した。

1500ppm 群雌雄及び 500ppm 群雄に肝重量の増加が認められ、投与に起因したものと考えられた。1500ppm 群雌で軽度の副腎の重量増加が認められたが、病理組織学的変化が認められないことから、投与による影響とは考えられなかった。また、1500 及び 500ppm 群雌雄に腎臓、雌に心臓の有意な重量低下が認められたが、病理組織学的検査では検体に起因した臓器障害はみられなかったことから、投与によるものではないと考えられた。

表 5. 臓器実重量 (A) 及び対体重比 (R) (有意差を示した臓器)

性別	雄				雌			
	52		91		52		91	
検査週								
項目 \ ppm	500	1500	500	1500	500	1500	500	1500
体重								↑ 107
脳	A			↓ 95				
	R							↓ 90
心臓	A				↓ 81	↓ 83		
	R				↓ 83	↓ 85		
肝臓	A	↑ 139	↑ 212	↑ 117	↑ 354		↑ 203	
	R	↑ 125	↑ 212	↑ 122	↑ 351	↑ 117	↑ 206	↑ 373
腎臓	A			↓ 88	↓ 85	↓ 79	↓ 81	
	R				↓ 86	↓ 82	↓ 83	
副腎	A						↑ 125	
								↑ 121

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの
 ↓ ↑ : P < 0.05 ↑ ↓ : P < 0.01 (U 検定による)

9) 病理組織学的検査

検査は全群の全動物を対象に以下の臓器及び組織について行った。

大動脈、眼、眼瞼、盲腸、結腸、十二指腸、涙腺、ハーダー腺、大腿骨、胆嚢、脳、膀胱、尿管、尿道、皮膚、心、精巣、下垂体、回腸、空腸、喉頭、鼻腔を伴う頭部、胸骨及び骨髄、肝、肺、リンパ節 (下顎と腸間膜)、胃、乳腺、脾、筋肉 (大腿部)、精巣上部、副腎、坐骨神経、視神経、腎、食道、卵巣及び卵管、膵、肛門周囲腺、前立腺、直腸、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、精嚢、甲状腺及び上皮小体、唾液腺、胸腺 (認めた場合)、気管、子宮、膣/頸管、舌、歯、入墨した耳介、耳道皮脂腺及び全ての肉眼的異常部位や腫瘍と疑われる全ての組織。

9-1) 衛星群の非腫瘍性病変 (表 6 及び 13)

1500ppm 群の肝臓に炎症、単細胞壊死、空胞化、胆管過形成、クッパー細胞内色素沈着、門脈周囲の線維化および髄外造血が認められた。500ppm 群の肝臓に炎症、単細胞壊死、空胞化、クッパー細胞色素沈着が認められた。

表 6. 衛星群の肝臓における主な非腫瘍性病変

性別 (ppm)	雄			雌		
	0	500	1500	0	500	1500
所見/検査数	10	9	10	10	10	10
肝細胞変性に伴った限局性炎症	1	5	1	0	5*	2
単細胞壊死	0	5*	8***	0	2	9***
汎小葉性微細脂肪空胞化	0	8***	10***	0	10***	10***
小葉周辺性粗大脂肪空胞化	1	1	1	0	9***	6*
門脈域慢性炎症細胞	1	3	2	1	4	8**
胆管過形成	0	1	8***	0	2	6*
門脈周囲線維化	0	1	5*	0	0	2
髓外造血	0	1	1	0	3	5**
クッパー細胞色素沈着	0	4*	8***	0	0	8***
脂肪染色：汎小葉脂肪化	1	6*	8**	6	9	5
脂肪染色：小葉周縁性脂肪化	2	3	2	0	0	5*

*: P < 0.05 ** : P < 0.01 *** : P < 0.001 Fisher の直接確率検定

9-2) 主群の非腫瘍性病変 (表 7 及び表 11)

肝臓では、1500ppm 群に限局性壊死 (雌)、肝細胞過形成、小葉中心性肝細胞肥大 (雌)、汎小葉性微細脂肪空胞化、胆管過形成 (雄)、卵円形細胞増生、好酸性変異細胞巣 (雌)、クッパー細胞色素沈着及び髓外造血が認められた。500ppm 群では単細胞壊死 (雄)、汎小葉微細脂肪空胞化 (雄) 及び門脈周囲脂肪空胞化 (雌) が認められた。

卵巣では、1500 及び 500ppm 群に萎縮及び黄体細胞過形成が認められた。この卵巣での病変は、他の生殖系への影響が認められていないことから、検体の影響とは断定できなかつた。

その他に認められた病変は、本系統のマウスに通常認められる加齢性変化であり、投与に関連したものではないと考えられた。

表 7. 主群の主な非腫瘍性病変

性別 (ppm)	雄			雌		
	0	500	1500	0	500	1500
肝 所見/検査数	47	48	48	47	45	46
肝細胞変性に伴った限局性炎症	1	1	0	3	2	0
単細胞壊死	3	11*	2	0	2	1
限局性壊死	1	1	1	1	3	5
限局性肝細胞過形成	6	2	23***	1	0	12***
汎小葉性微細脂肪空胞化	0	14***	25***	1	4	19***
小葉周辺性粗大脂肪空胞化	1	1	0	3	13**	4
小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	0	0	13***
門脈内慢性炎症細胞	2	2	7	5	1	2
胆管過形成	0	3	5	0	0	1
卵円形細胞増生	0	0	23***	0	0	17***
髓外造血	0	2	7*	5	1	12
クーパー細胞色素沈着	1	0	6	1	3	7**
好酸性変異細胞巣	0	2	3	0	0	7**
卵巣 所見/検査数	-	-	-	47	44	45
黄体細胞過形成	-	-	-	0	4	5*
萎縮	-	-	-	7	17*	28***

*: P < 0.05 ** : P < 0.01 *** : P < 0.001 Fisher の直接確率検定

9-3) 衛星群の腫瘍性病変 (表 12)

検体に起因した腫瘍の発生は認められなかった。

9-4) 主群の腫瘍性病変 (表 8 及び表 13)

肝臓に認められた所見を下表に示す。

1500ppm 群雄に肝細胞腺腫の増加、雌雄に肝細胞癌の増加が認められた。

その他の腫瘍の発生頻度は、対照群と投与群とも同様であり、投与に関連した発生は認められなかった。

表 8. 肝臓における腫瘍性病変

性別 (ppm)	雄			雌		
	0	500	1500	0	500	1500
所見/検査数	47	48	48	47	45	46
肝細胞腺腫	3	2	17***	0	0	2
肝細胞癌	0	0	10***	1	0	12***

* : P < 0.05 ** : P < 0.01 *** : P < 0.001 Fisher の直接確率検定

腫瘍発生数の総数を下表に示す。

表 9. 担腫瘍動物数

性別 ppm	雄			雌		
	0	500	1500	0	500	1500
項目	途中死亡動物					
検査動物数	20	19	23	30	33	32
担腫瘍動物数	8	8	15	17	22	18
担良性腫瘍動物数	4	3	11	6	7	3
担悪性腫瘍動物数	6	6	10	14	18	17
担良悪腫瘍動物数	2	1	6	3	3	2
	最終屠殺動物					
検査動物数	30	31	27	20	17	18
担腫瘍動物数	13	15	19	14	8	12
担良性腫瘍動物数	11	12	12	10	5	3
担悪性腫瘍動物数	3	4	10	8	4	10
担良悪腫瘍動物数	1	1	3	4	1	1
	全動物					
検査動物数	50	50	50	50	50	50
担腫瘍動物数	21	23	34	31	30	30
担良性腫瘍動物数	15	15	23	16	12	6
担悪性腫瘍動物数	9	10	20	22	22	27
担良悪腫瘍動物数	3	2	9	7	4	3

以上の結果から、1500ppm 群では、腹部膨満、体重増加抑制、血液学的検査では赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット及びトロンボプラスチン時間の減少、白血球及び血小板数の増加、血液生化学的検査では、ASAT、ALAT 及びアルカリホスファターゼの増加、肝重量の増加、病理組織学的には肝臓に肥大、壊死、炎症、空胞化、胆管過形成、肝細胞過形成及び卵円形細胞増生、雄に肝細胞腺腫及び雌雄に肝細胞癌の増加が認められた。500ppm 群では、体重増加抑制（雄）、ヘマトクリットの減少（雄）、血小板の増加（雌）、ASAT（雌）、ALAT 及びアルカリホスファターゼ（雄）の増加、肝重量の増加（雄）、肝臓に壊死及び空胞化が認められ、明らかな肝の機能的および形態学的な影響が認められたが、腫瘍の増加は認められなかった。

これらの結果に基づいて、本試験において両投与量ともに最大耐量（MTD）を超えたものであると考えられた。

1500ppm では肝への作用（重量で対照群の約 3.5 倍、トランスアミナーゼ活性の増加、形態的变化等）が著明に認められる条件下で肝細胞腺腫と肝癌の増加が認められた。肝への影響から 1500ppm が最大耐量（MTD）を越える量であり、このような量でのみ催腫瘍性が認められた。なお、化学物質によるマウスの肝のみの腫瘍の増加は、自然発的に出現しやすい腫瘍で、最大耐量ないしそれを超える量でのみ出現するものにあつては、ヒトでの危険性が少ないとされている（ECETOC Monograph No. 4 “Hepatocarcinogenesis in Laboratory Rodents : Relevance for Man” , 1982）。

表 10. 主な非腫瘍性病変：衛星群

(1/1)

	性別						
	用量 (ppm)	0	500	1500	0	500	1500
所見／検査数							
中 間 屠 殺 全 動 物	肝臓	10	9	10	10	10	10
	肝細胞変性に伴った限局性炎症	1	5	1	0	5*	2
	単細胞壊死	0	5*	8***	0	2	9***
	限局性壊死	0	0	0	0	1	2
	限局性肝細胞過形成	0	0	2	0	0	3
	小葉中心性肝細胞脂肪空胞化	0	1	0	0	0	0
	汎小葉性微細脂肪空胞化	0	8***	10***	0	10***	10***
	小葉周辺性粗大脂肪空胞化	1	1	1	0	9***	6*
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	1
	門脈域慢性炎症細胞	1	3	2	1	4	8**
	胆管過形成	0	1	8***	0	2	6*
	門脈周囲線維化	0	1	5*	0	0	2
	髓外造血	0	1	1	0	3	5*
	好酸性変異細胞巢	0	0	0	0	0	3
	クッパー細胞色素沈着	0	4*	8***	0	0	8***
	脂肪染色：汎小葉脂肪化	1	6*	8**	6	9	5
	脂肪染色：小葉中心性脂肪化	2	3	2	0	0	5*
限局性石灰沈着	0	0	1	0	0	0	
卵巣	-	-	-	10	9	10	
黄体細胞過形成	-	-	-	1	0	0	

* = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$ Fisher 検定 (両側)

表 11. 主な非腫瘍性病変：主群

(1/5)

	性別	雄			雌		
	用量(ppm)	0	500	1500	0	500	1500
所見/検査数							
途 中 死 亡 動 物	副腎	17	17	21	27	27	28
	皮質細胞肥大	1	0	0	0	0	0
	皮質細胞過形成	0	0	0	0	0	0
	肝臓	17	17	21	27	28	28
	肝細胞変性に伴った限局性炎症	0	0	0	0	0	0
	単細胞壊死	1	0	1	0	0	0
	限局性壊死	0	1	1	1	2	5
	限局性肝細胞過形成	0	0	9**	0	0	7*
	クッパー細胞過形成	0	1	0	0	0	1
	小葉中心性肝細胞脂肪空胞化	0	1	0	0	0	0
	汎小葉性微細脂肪空胞化	0	1	9**	1	2	10**
	小葉周辺性粗大脂肪空胞化	1	0	0	2	6	2
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	0	0	6*
	門脈域慢性炎症細胞	1	0	5	2	0	0
	胆管過形成	0	1	3	0	0	0
	卵円形細胞増生	0	0	7*	0	0	8**
	髓外造血	0	0	4	3	1	6
	明細胞巢	0	0	1	0	0	0
	好酸性変異細胞巢	0	0	1	0	0	2
	胆管嚢胞	0	0	1	0	0	0
	クッパー細胞色素沈着	0	0	4	1	1	5
	アミロイド症	0	1	0	1	0	0
	脈管損傷と限局性上皮過形成	0	0	1	0	0	0
	ハート腺	20	19	23	30	32	32
	慢性炎症	0	0	0	0	0	0
	心臓	17	17	21	27	28	28
	動脈炎	0	1	2	0	0	0
	腎臓	17	17	21	27	28	28
	水腎症	0	1	1	0	1	1
	尿細管拡張	2	3	0	3	1	0
皮質嚢胞	2	3	1	0	1	0	
肺	17	17	21	27	27	28	
間質性肺炎	2	3	8	5	3	5	
卵巣	-	-	-	27	27	28	
萎縮	-	-	-	3	11*	17***	
黄体細胞過形成	-	-	-	0	1	2	

*= $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$ Fisher 検定(両側)

表 11. 主な非腫瘍性病変：主群

(2/5)

	性別	雄			雌		
	用量(ppm)	0	500	1500	0	500	1500
所見/検査数							
途 中 死 亡 動 物	脾臓	17	17	21	25	27	28
	浮腫	0	0	0	3	0	5
	動脈炎	0	1	2	1	0	1
	下垂体	20	17	22	29	30	29
	限局性過形成	0	0	0	0	2	0
	脾臓	17	17	21	26	27	28
	髓外造血	3	2	3	1	4	4
	白脾髄過形成	0	1	0	1	0	1
	精巣	17	17	21	-	-	-
	精細管鈣質化	8	3	5	-	-	-
精上皮細胞変性	9	8	9	-	-	-	
物	子宮	-	-	-	27	28	28
	腔拡張	-	-	-	5	8	5
	胃	17	17	21	26	28	28
	角化及び肥厚	1	2	5	3	8	8
最 終 屠 殺 動 物	副腎	30	31	27	20	17	18
	皮質細胞肥大	7	5	2	0	1	0
	皮質細胞過形成	1	1	0	0	0	0
	肝臓	30	31	27	20	17	18
	肝細胞変性に伴った限局性炎症	1	1	0	3	2	0
	単細胞壊死	2	11*	1	0	2	1
	限局性壊死	1	0	0	0	1	0
	限局性肝細胞過形成	6	2	14*	1	0	5
	クッパー細胞過形成	0	2	3	0	0	0
	小葉中心性肝細胞脂肪空胞化	0	4	0	0	0	0
	汎小葉性微細脂肪空胞化	0	13***	16***	0	2	9***
	小葉周辺性粗大脂肪空胞化	0	1	0	1	7*	2
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	7**
	門脈域慢性炎症細胞	1	2	2	3	1	2
	胆管過形成	0	2	2	0	0	1
	卵円形細胞増生	0	0	16***	0	0	9***
	髓外造血	0	2	3	2	0	6
	明細胞巣	0	0	1	0	0	4*
	好酸性変異細胞巣	0	2	2	0	0	5*
	胆管嚢胞	0	0	1	0	0	0
クッパー細胞色素沈着	1	0	2	0	2	2	
アミロイド症	1	0	0	0	0	0	
脈管損傷と限局性上皮過形成	0	0	1	0	0	0	

** = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$ Fisher 検定(両側)

表 11. 主な非腫瘍性病変：主群

(3/5)

	性別	雄			雌		
	用量 (ppm)	0	500	1500	0	500	1500
所見／検査数							
最 終 屠 殺 動 物	ハーダー腺	30	31	26	20	17	18
	慢性炎症	9	4	7	3	8	6
	心臓	30	31	27	20	17	18
	動脈炎	3	1	1	0	0	0
	腎臓	30	31	27	20	17	18
	水腎症	1	2	0	2	0	0
	尿管拡張	0	0	1	0	1	0
	皮質嚢胞	17	13	3**	0	3	0
	肺	30	31	27	20	17	18
	間質性肺炎	0	2	0	1	0	1
	卵巣	-	-	-	20	17	17
	萎縮	-	-	-	4	6	11**
	黄体細胞過形成	-	-	-	0	3	3
	脾臓	30	31	27	20	17	18
	浮腫	0	0	0	1	0	0
	動脈炎	3	2	4	0	0	1
	下垂体	29	31	27	20	17	17
	限局性過形成	1	2	0	3	0	1
	脾臓	30	31	27	20	17	18
	髓外造血	10	9	3	5	8	7
白脾髄過形成	1	0	0	1	0	0	
精巣	30	31	27	-	-	-	
精細管鉍質化	11	10	6	-	-	-	
精上皮細胞変性	20	21	14	-	-	-	
子宮	-	-	-	20	17	17	
腔拡張	-	-	-	10	6	6	
胃	30	31	27	20	17	18	
角化及び肥厚	5	6	3	9	8	5	
全動物	副腎	47	48	48	47	44	46
	皮質細胞肥大	8	5	2	0	1	0
	皮質細胞過形成	1	1	0	0	0	0

= $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *= $p \leq 0.001$ Fisher 検定 (両側)

表 11. 主な非腫瘍性病変：主群

(4/5)

	性別	雄			雌		
	用量(ppm)	0	500	1500	0	500	1500
所見/検査数							
全 動 物	肝臓	47	48	48	47	45	46
	肝細胞変性に伴った限局性炎症	1	1	0	3	2	0
	単細胞壊死	3	11*	2	0	2	1
	限局性壊死	1	1	1	1	3	5
	限局性肝細胞過形成	6	2	23***	1	0	12***
	クッパー細胞過形成	0	3	3	0	0	1
	小葉中心性肝細胞脂肪空胞化	0	5	0	0	0	0
	汎小葉性微細脂肪空胞化	0	14***	25***	1	4	19***
	小葉周辺性粗大脂肪空胞化	1	1	0	3	13**	4
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	2	0	0	13***
	門脈域慢性炎症細胞	2	2	7	5	1	2
	胆管過形成	0	3	5	0	0	1
	卵円形細胞増生	0	0	23***	0	0	17***
	髄外造血	0	2	7*	5	1	12
	明細胞巢	0	0	2	0	0	4
	好酸性変異細胞巢	0	2	3	0	0	7**
	胆管嚢胞	0	0	2	0	0	0
	クッパー細胞の色素沈着	1	0	6	1	3	7*
	アミロイド症	1	1	0	1	0	0
	脈管損傷と限局性上皮過形成	0	0	2	0	0	0
ハーダー腺	50	50	49	50	49	50	
慢性炎症	9	4	7	3	8	6	
心臓	47	48	48	47	45	46	
動脈炎	3	2	3	0	0	0	
腎臓	47	48	48	47	45	46	
水腎症	1	3	1	2	1	1	
尿細管拡張	2	3	1	3	2	0	
皮質嚢胞	19	16	4**	0	2	0	
肺	47	48	48	47	44	46	
間質性肺炎	2	5	8	6	3	6	
卵巣	-	-	-	47	44	45	
萎縮	-	-	-	7	17*	28***	
黄体細胞過形成	-	-	-	0	4	5*	
脾臓	47	48	48	45	44	46	
浮腫	0	0	0	4	0	5	
動脈炎	3	3	6	1	0	2	
下垂体	49	48	49	49	47	46	
限局性過形成	1	2	0	3	2	1	

** = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$ Fisher 検定(両側)

表 11. 主な非腫瘍性病変.: 主群

(5/5)

	性別	雄			雌		
	用量 (ppm)	0	500	1500	0	500	1500
所見/検査数							
全	脾臓	47	48	48	46	44	46
	髄外造血	13	11	6	6	12	11
	白脾髄過形成	1	1	0	2	0	1
動	精巣	47	48	48	-	-	-
	精細管鉍質化	19	13	11	-	-	-
	精上皮細胞変性	29	29	23	-	-	-
物	子宮	-	-	-	47	45	45
	腔拡張	-	-	-	15	14	11
	胃	47	48	48	46	45	46
	角化及び肥厚	6	8	8	12	16	13

*= $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, ***= $p \leq 0.001$ Fisher 検定 (両側)

表 12. 腫瘍性病変：衛星群

(1/1)

	性別	雄			雌		
	用量 (ppm)	0	500	1500	0	500	1500
所見／検査数							
中間	盲腸	10	9	10	10	10	10
	平滑筋腫 (b)	0	1	0	0	0	0
屠殺	造血系	10	10	10	10	10	10
	リンパ腫 (m)	0	0	0	3	0	1

表 13. 腫瘍性病変：主群

(1/3)

	性別	雄			雌		
	用量(ppm)	0	500	1500	0	500	1500
所見/検査数							
途 中 死 亡 動 物	副腎	17	17	21	27	27	28
	褐色細胞腫(b)	0	0	1	0	0	0
	ハーパー腺	20	19	23	30	32	32
	腺腫(b)	1	0	0	1	1	1
	腎臓	17	17	21	27	28	28
	癌(m)	0	0	0	0	1	0
	肝臓	17	17	21	27	28	28
	肝細胞腺腫(b)	1	1	6	0	0	1
	肝細胞癌(m)	0	0	6*	0	0	5*
	肺	17	17	21	27	27	28
	肺腺腫(b)	2	1	5	3	1	2
	肺癌(m)	1	0	1	0	0	0
	乳腺部	17	17	20	27	28	29
	腺癌(m)	0	0	0	0	2	0
	腺棘細胞腫(m)	0	0	0	1	0	0
	食道	19	18	22	29	28	28
	扁平上皮乳頭腫(b)	0	0	1	0	0	0
	卵巣	-	-	-	27	27	28
	血管腫(b)	-	-	-	1	0	0
	顆粒膜細胞腫(b)	-	-	-	0	3	0
黄体細胞腫(b)	-	-	-	0	1	0	
脾臓	17	17	21	25	27	28	
島細胞腺腫(b)	0	0	0	0	1	0	
下垂体	20	17	22	29	30	29	
腺腫(b)	0	0	0	1	0	0	
精巣	17	17	21	0	0	0	
間質細胞腫(b)	0	1	0	0	0	0	
造血系	18	18	21	27	28	28	
リンパ腫(m)	4	6	3	13	12	10	
組織球肉腫(m)	1	0	1	1	3	3	
肛門周囲腺	0	2	2	0	0	0	
嚢胞腺腫(b)	0	0	1	0	0	0	

* = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$ Fisher 検定(片側)

表 13. 腫瘍性病変：主群

(2/3)

	性別	雄			雌		
	用量 (ppm)	0	500	1500	0	500	1500
所見／検査数							
最 終 屠 動 物	副腎	30	31	27	20	17	18
	褐色細胞腫 (b)	0	1	1	0	0	0
	皮質腺腫 (b)	2	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (m)	1	0	0	0	0	0
	ハーダー腺	30	31	26	20	17	18
	腺腫 (b)	3	6	2	1	0	0
	肝臓	30	31	27	20	17	18
	肝細胞腺腫 (b)	2	1	11**	0	0	1
	肝細胞癌 (m)	0	0	4*	1	0	7*
	血管肉腫 (m)	0	0	0	0	1	0
	肺	30	31	27	20	17	18
	肺腺腫 (b)	6	5	5	0	3	1
肺癌 (m)	0	1	1	1	0	0	
乳腺部	30	31	27	20	17	18	
腺癌 (m)	0	0	0	1	0	1	
腺棘細胞腫 (m)	0	0	0	0	0	0	
卵巣	-	-	-	20	17	17	
顆粒膜細胞腫 (b)	-	-	-	1	2	0	
黄体細胞腫 (b)	-	-	-	1	0	1	
血管肉腫 (m)	-	-	-	1	0	0	
下垂体	29	31	27	20	17	17	
腺腫 (b)	0	0	0	6	1	0	
子宮	-	-	-	20	17	17	
平滑筋腫 (b)	-	-	-	1	0	0	
造血系	30	31	27	20	17	18	
リンパ腫 (m)	2	1	4	8	4	4	
組織球肉腫 (m)	0	2	2	0	0	2	
尾	2	0	0	0	0	0	
線維腫 (b)	1	0	0	0	0	0	

* = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$ Fisher 検定 (片側)

表 13. 腫瘍性病変：主群

(3/3)

	性別	雄			雌		
	用量 (ppm)	0	500	1500	0	500	1500
所見/検査数							
	副腎	47	48	48	47	44	46
	褐色細胞腫 (b)	0	1	2	0	0	0
	皮質腺腫 (b)	2	0	0	0	0	0
	褐色細胞腫 (m)	1	0	0	0	0	0
	ハート腺	50	50	49	50	49	50
	腺腫 (b)	4	6	2	2	1	1
	腎臓	47	48	48	47	45	46
	癌 (m)	0	0	0	0	1	0
	肝臓	47	48	48	47	45	46
	肝細胞腺腫 (b)	3	2	17***	0	0	2
	肝細胞癌 (m)	0	0	10***	1	0	12***
	血管肉腫 (m)	0	0	0	0	1	0
	肺	47	48	48	47	44	46
	肺腺腫 (b)	8	6	10	3	4	3
	肺癌 (m)	1	1	2	1	0	0
全	乳腺部	47	48	47	47	45	47
	腺癌 (m)	0	0	0	1	2	1
	腺棘細胞腫 (m)	0	0	0	1	0	0
動	食道	49	49	49	49	45	46
	扁平上皮乳頭腫 (b)	0	0	1	0	0	0
物	卵巣	-	-	-	47	44	45
	血管腫 (b)	-	-	-	1	0	0
	顆粒膜細胞腫 (b)	-	-	-	1	5	0
	黄体細胞腫 (b)	-	-	-	1	1	1
	血管肉腫 (m)	-	-	-	1	0	0
	脾臓	47	48	48	45	44	46
	島細胞腺腫 (b)	0	0	0	0	1	0
	下垂体	49	48	49	49	47	46
	腺腫 (b)	0	0	0	7	1	0
	精巣	47	48	48	-	-	-
	間質細胞腫 (b)	0	1	0	-	-	-
	子宮	-	-	-	47	45	45
	平滑筋腫 (b)	-	-	-	1	0	0
	造血系	48	49	48	47	45	46
	リンパ腫 (m)	6	7	7	21	16	14
	組織球肉腫 (m)	1	2	3	1	3	5
	肛門周囲腺	2	4	5	0	0	0
	嚢胞腺腫 (b)	0	0	1	0	0	0
	尾	2	0	0	0	0	0
	線維腫 (b)	1	0	0	0	0	0

* = $p \leq 0.05$, ** = $p \leq 0.01$, *** = $p \leq 0.001$ Fisher 検定 (片側)

(12) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

テブコナゾールのラットを用いた二世世代繁殖試験

(毒性資料 No. 原体-27)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1987 年

- 検体の純度 :
供試動物 : ウィスター系ラット Bor:WISW(SPF Cpb)、1 群雌雄各 25 匹
(試験開始時 5 ~ 6 週齢、平均体重 76 ~ 107g)
世代数 : 2 世代、第 2 産児で継代
試験期間 : 1984 年 9 月 6 日 ~ 1986 年 1 月 3 日
投与方法 :
検体を 0、100、300 及び 1000ppm 含有した飼料を動物に自由に摂取させた。

交配・調整・選抜及び観察・検査項目 : 概要を次々頁の表にまとめた。

材料および方法

[親動物]

1. 一般状態および死亡率

全試験期間に一般状態および生死を毎日観察した。

2. 体重、摂餌量及び検体摂取量

交配期間中を除き毎週雌雄共に体重を測定した。

母体の妊娠中の体重測定は、交配後 1、6、15 および 20 日に測定した。

摂餌量の測定は、交配期間中を除き体重測定と合わせて週に 1 回記録した。検体摂取量を算定し、mg/kg 体重/日で表示した。

3. 交配および妊娠の確認

雌雄 1 対 1 で同居させた翌朝、膣塗抹標本を作製し、膣栓あるいは精子を検査することにより交尾を確認した。

4. 繁殖性に関する指標

以下の項目について算出した。

$$\text{交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾した雌動物数}}{\text{雄と同居させた雌動物数}} \times 100$$

$$\text{受胎率 (\%)} = \frac{\text{妊娠した雌動物数}}{\text{交尾した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{出産率 (\%)} = \frac{\text{生存児を有する雌動物数}}{\text{妊娠した雌動物数}} \times 100$$

$$\text{5日生存率 (\%)} \text{ §} = \frac{\text{5日目の調整前の生存児数}}{\text{出生時生存児数}} \times 100$$

$$\text{哺育率 (\%)} \text{ §} = \frac{\text{4週間後における生存児数}^\#}{\text{5日目の生存児数(調整後)}} \times 100$$

§ 各群の指標の算出は各群の新生児総数に基づく。

^\# F2B 児については3週間後における生存児数。

5. 臓器重量の測定

F1B 世代親動物の全例について、解剖時に、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣、卵巣の重量を測定し、それぞれ対体重比も算出した。

6. 剖検

P および F1B 世代親動物について、それぞれ F1B 又は F2B 新生児を離乳後、エーテル麻酔し放血屠殺後、肉眼的に剖検した。

7. 病理組織学的検査

P 及び F1B 世代親動物共に、以下の臓器を病理組織学的検査に供した。

副腎、脳、腎臓、脾臓、肝臓、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺、精のう、卵巣、子宮、膣、乳腺及び肉眼的病変部位。

[児動物]

1. 児動物の記録

出生時、産児数、死産児数、生存児数、性別、外表異常の有無について調べ、その後一般観察、生死の確認を毎日行った。

生後5日目に一腹当たり最大8匹に児数を調整した。体重は F1A、F1B、F2A 児動物については、出生時、生後5日目（調整前及び調整後）1, 2, 3 及び4週まで、F2B 児動物については生後3週まで測定した。

2. 剖検及び骨検査

継代用として選択された以外の児動物は、生後4週間目（F1B児動物は3週間目）に屠殺し剖検した。剖検時にF1B児動物の雄の大腿骨（長さとお細部の直径）を測定した。

表1. 概要

世代	期間(週間)	交配・調整・選抜	観察・検査項目
P	生育(120日間) (交配前)		症状観察(毎日), 体重及び摂餌量の測定(毎週)
	交配 (最長20日間)	雌雄1対1で交配、交配は 膣栓又は膣塗抹による精子 の確認(妊娠0日)	交配状況の観察
	妊娠 (約21日間) 出産(F1A)...	症状の観察(毎日), 体重(交配後1, 6, 15, 20日) 及び摂餌量の測定(交配後1, 6, 15, 20日) 出産状況の観察 新生児数, 死亡児数, 性比の算定、新生児の体 重測定と外表の観察
	哺育(4週間)	出産後5日目各同腹児数を 最高8匹に調整	親動物 症状観察(毎日), 雌体重測定(毎週), 摂餌量(毎 週) 新生児 一般状態の観察(毎日), 生存数及び死亡数(毎 日), 体重測定(0, 5調整前及び調整後, 7, 14, 21日)
F1	離乳 休養(14日間)
	交配 (最長20日間)	(先に準ずる)	交配状況の観察
	妊娠 (約21日間) 出産(F1B)...	症状の観察(毎日), 体重(交配後1, 6, 15, 20日) 及び摂餌量の測定(交配後1, 6, 15, 20日) (F1A児の時に準ずる)
	哺育(4週間)	(F1A児に準ずる)	親動物 症状観察(毎日), 雌体重測定(毎週), 摂餌量(毎 週) 新生児 (F1A児に準ずる)
	離乳	F1B児について各群雌雄25 匹ずつ各腹から無作為に選 抜	P世代親動物について病理組織検査
F1	生育 (100日間) (交配前)		(P世代に準ずる)
	交配 (最長20日間)	(P世代に準ずる)	(P世代に準ずる)
	妊娠 (約21日間)		(P世代に準ずる)
	出産(F2A)...	(P世代に準ずる)

表 1. 概要 (続き)

F1	哺育(4週間)	(P世代に準ずる)	<u>親動物</u> 症状観察(毎日), 雌体重測定(毎週), 摂餌量(毎週) <u>新生児</u> 一般状態の観察(毎日), 生存数及び死亡数(毎日), 体重測定(0, 5調整前及び調整後, 7, 14, 21日) (その他 F1A 児に準ずる) (F1A 児に準ずる)
	離乳 休養(14日間) 交配 (最長 20 日間) 妊娠 (約 21 日間) 出産(F2B)・・・ 哺育(3週間) (P世代に準ずる) (P世代に準ずる) (P世代に準ずる)	交配状況の観察 (P世代に準ずる) (P世代に準ずる)
F2	離乳	<u>親動物</u> 症状観察(毎日), 雌体重測定(毎週), 摂餌量(毎週) <u>新生児</u> (F1A 児に準ずる) F1B 世代親動物について臓器重量測定(肝臓, 脾臓, 腎臓, 副腎, 精巣, 卵巣), と病理組織検査。死亡動物についても病理組織検査。

結果

[親動物に対する影響]

1. 臨床所見および死亡率

P 世代では対照群の雌 2 匹と 1000ppm 群の妊娠雌 1 匹が死亡または瀕死動物であったため屠殺された。死因は肉眼的には判定できず、投与との関連は明らかではなかった。F1 世代では対照群の雌 1 匹が哺育中に、1000ppm 群の雌 1 匹が出産 (F2B 児動物) 後に死亡したが、検体に起因するものではなかった。

検体投与に起因すると考えられる中毒症状はいずれの世代においても認められなかった。

2. 摂餌量及び検体摂取量

第 1 回目の交配までの摂餌量を測定した。

摂餌量は対照群と比べ P 世代の 1000ppm 群の雄で 7%、F1 世代の 1000ppm 群雌雄で 8~10%の低下した。

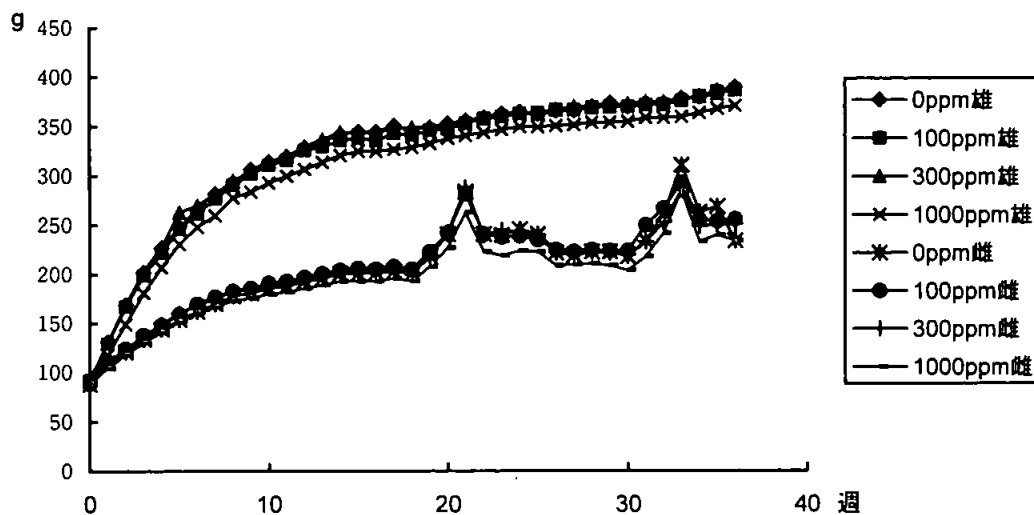
表 2. 検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

世代	性別 (ppm)	雄				雌			
		0	100	300	1000	0	100	300	1000
P世代	0	7.12	21.60	72.27	0	9.07	27.77	94.81	
F1B世代	0	9.24	27.06	97.20	0	11.10	33.87	111.40	

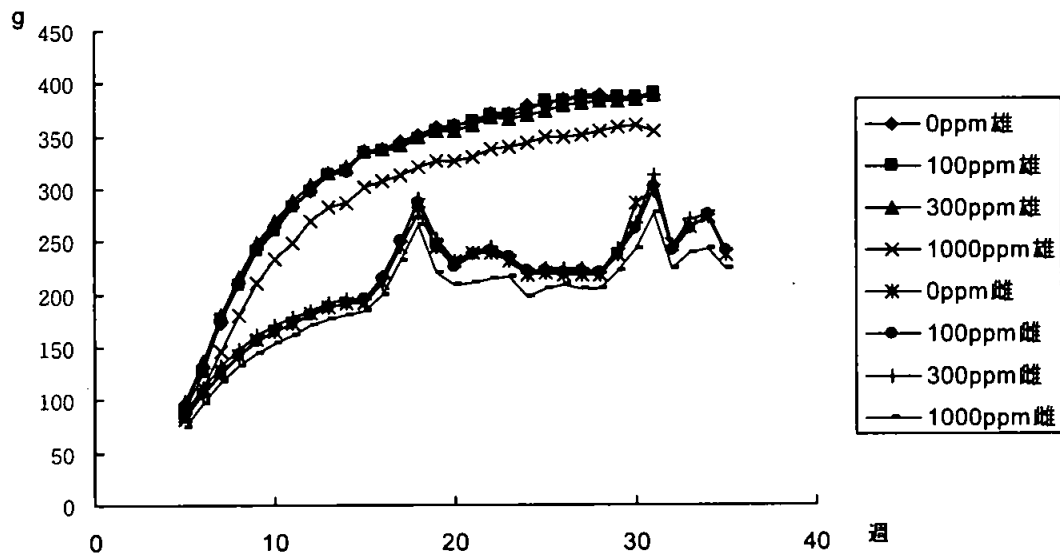
3. 体重

P世代、F1世代とも、1000ppm群の雌雄で体重増加の抑制が認められた。

P世代の体重推移



F1世代の体重推移



4. 繁殖成績

P 及び F1 世代において交尾率、受胎率、出産率、妊娠期間に統計的に有意な変化を認めず、検体の影響はみられなかった。

5. 親動物の剖検及び骨検査

P 及び F1B の全動物は児動物の離乳後約 1 ～3 週間後に屠殺し剖検した。また剖検時に F1B 親動物の雄の大腿骨（長さとお細部の直径）を測定した。

剖検時に異常所見を認めず、検体の影響は認められなかった。F1B（雄）の大腿骨の長さとお直径には投与群と対照群の間で差を認めなかった。

6. 臓器重量

F1B 世代親動物の 100 及び 300ppm 群で各臓器の実重量及び対体重比は対照群との比較して検体に起因した変化はみられなかった。1000ppm 群の臓器の実重量は体重減少のため散発的な減少を認めたが、対体重比では有意な変化はみられなかった。

7. 病理組織学的検査

1000ppm までの全ての投与群において、検体に起因した臓器の変化はみられなかった。

[児動物に対する影響]

1. 新生児数と性比

F1A、F1B、F2A 及び F2B 児動物のいずれも新生児数及び性比は対照群と同等であったことから、検体投与の影響はみられなかった。

死亡児数では 300 及び 1000ppm 群の F1A、F1B 児動物、300ppm 群の F2B 児動物でわずかに増加したが有意差を認めず偶発的なものと考えられた。

2. 同腹児数及び出生児 5 日生存率

F1B 児動物では 1000ppm 群で出生時の平均同腹児数が有意に低く、また F1A 児動物の 1000ppm 群で 5 日生存率の有意な減少を認めた。

F2A 及び F2B 児動物では出生時の平均同腹児数と 5 日生存率に有意差が散見されたが偶発的なものと考えられ、検体の影響はみられなかった。

3. 哺育率

F1A 及び F1B 児動物の哺育率は 1000ppm 群で軽度の、有意な低下を示し、検体に起因したものとする。100ppm 群の F1B の哺育率が有意に低下したが、F1A、F2A 及び F2B 児動物で有意な低下ではなかったことから検体の影響とは考えられなかった。

F2A 及び F2B 児動物の哺育率には検体の影響がみられなかった。

4. 出生時と哺育中の児動物の体重

出生時の体重はF1A 児動物の 1000ppm で軽度の、統計学的な有意な減少を示した。F1B 児動物には影響は認められなかった。4 週間の哺育期間中の児動物体重はF1A 及びF1B 児動物とも 1000ppm 群で対照群に比べ低下を示し、F1A 児動物ではすべての観察時点で統計学的に有意差であった。

F2A、F2B 児動物において、300ppm まで出生時の体重は対照群とほぼ同等であった。1000ppm ではすべての観察時点ではF2A、F2B 児動物共に対照群に比べ有意な低値を示した。

5. 児動物の臨床所見と奇形検査

F1A、F1B、F2A 及びF2B 児動物の全投与群において、出生時または哺育期間中に明らかな奇形はみられなかった。

6. 児動物の剖検

次世代のために使用しないF1B 児動物（約4週齢）とF2B 児動物（約3週齢）は全て屠殺し剖検した。

F1B 児動物では1000ppm まで、F2B 児動物では300ppm までの投与群で検体に起因した所見は認められなかった。F2B 児動物では1000ppm 群で、矮小である例がみられた(6 同腹児)。

以上のことから、1000ppm 群では一般毒性として親動物の体重増加量の抑制(P, F1)、摂餌量の低下(P, F1)、繁殖毒性として出生時の同腹児数の減少(F1B)、哺育率の低下(F1A, F1B)がみられた。児動物では、1000ppm 群で出生時体重の低下(F1A, F2A, F2B)、哺育期間中の増体重抑制(F1A, F1B, F2A, F2B)が認められた。

100 及び300ppm 群では検体に起因する変化はみられなかった。

従って、親動物及び児動物に対する無毒性量、ならびに繁殖能についての無毒性量はいずれも300ppm (P 世代：雄 21.60mg/kg/日、雌 27.77mg/kg/日、F1B 世代：雄 27.06mg/kg/日、雌 33.87mg/kg/日)であると判断された。

結果の概要

世代		親：P、児：F1A、F1B				親：F1B、児：F2A、F2B			
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
動物数	♂	25	25	25	25	25	25	25	25
	♀	25	25	25	25	25	25	25	25
死亡	♂								
	♀	2			1	1			1
一般観察									
摂餌量 ¹⁾	♂				軽度な低下				軽度な低下
	♀								軽度な低下
検体摂取量 mg/kg/日 ¹⁾	♂	—	7.12	21.60	72.27	—	9.24	27.06	97.20
	♀	—	9.07	27.77	94.81	—	11.10	33.87	111.40
体重増加	♂				↓				↓
	♀				↓				↓
交尾率 (%)	Ⓐ	100	96.0	100	96.0	100	100	96.0	100
	Ⓑ	100	92.0	96.0	92.0	100	100	100	100
受胎率 (%)	Ⓐ	88.0	75.0	88.0	87.5	96.0	96.0	95.8	92.0
	Ⓑ	95.0	78.3	75.0	95.7	95.8	84.0	92.0	84.0
出産率 (%)	Ⓐ	100	100	100	90.5	100	100	100	100
	Ⓑ	100	94.4	100	95.5	91.3	100	100	100
妊娠期間 (日)	Ⓐ	22.3	22.2	22.3	22.3	22.3	22.0	22.1	22.0
	Ⓑ	22.0	21.9	22.2	22.1	22.1	21.7	21.7	22.1
剖検									
骨の計測 ²⁾									
臓器重量									
体重	♂	—	—	—	—	① ②	① ②	① ②	① ②
	♀	—	—	—	—				↓
肝	♂	—	—	—	—			↓	↓
	♀	—	—	—	—		↓		↓
腎	♂	—	—	—	—		↓		↓
	♀	—	—	—	—				↓
副腎	♂	—	—	—	—			↓	↓
	♀	—	—	—	—		↑		
精巣	♂	—	—	—	—				
	♀	—	—	—	—				↑
卵巣	♂	—	—	—	—				
	♀	—	—	—	—				
病理組織所見									
♂ ♀									

1) 最初の交配までの摂餌量及びそれを基に算出。

2) F1Bの雄の大腿骨の長さ及び直径のみ測定した。

↑ ↓ : p < 0.05、 ↑ ↓ : p < 0.01 (U検定による)

— : 検査せず

Ⓐ : F1A または F2A の結果 Ⓑ : F1B 又は F2B の結果 ① : 実重量、 ② : 対体重比

空欄は所見が認められなかったことを示す。

結果の概要 (続き)

世代		親 : P、児 : F1A、F1B				親 : F1B、児 : F2A、F2B			
投与量 (ppm)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
新生児数	Ⓐ	204	186	225	177	255	271	261	239
	Ⓑ	210	159	151	160	214	253	273	213
死亡児数	Ⓐ	5	0	16	17	3	3	3	4
	Ⓑ	9	8	12	12	8	5	11	10
平均同腹児数 (出生時)	Ⓐ	9.0	↑10.3	9.5	7.6	10.5	11.2	11.2	10.2
	Ⓑ	9.1	8.4	7.7	↓6.7	9.0	↑11.8	↑11.4	9.7
5日生存率 (%)	Ⓐ	98.5	↓90.3	95.2	↓88.1	98.0	99.6	97.7	96.6
	Ⓑ	94.5	89.4	94.2	88.5	91.7	96.0	↑98.9	91.1
離乳時の 児動物数	Ⓐ	159	120	144	107	186	191	181	176
	Ⓑ	151	89	112	94	146	160	176	140
哺育児死亡総 数(4週後まで)	Ⓐ	8	15	14	17	3	1	1	5
	Ⓑ	13	28	2	23	4	5	5	3
哺育率(%)	Ⓐ	95.2	88.9	91.1	↓86.3	98.4	99.5	99.5	97.2
	Ⓑ	92.1	↓76.1	↑98.2	↓80.3	97.3	97.0	97.2	97.9
児動物 奇形	Ⓐ								
	Ⓑ								
出生時性比 雄(%)	Ⓐ	48	51	47	51	48	45	49	49
	Ⓑ	50	49	47	51	45	43	50	51
体重(g) 0日目	Ⓐ	6.0	↓5.7	5.8	↓5.6	5.9	↓5.5	5.7	↓5.3
	Ⓑ	5.7	5.6	5.7	5.6	5.7	5.7	5.7	↓5.3
1週目	Ⓐ	12.6	12.4	13.2	↓10.7	12.7	12.1	12.6	↓10.3
	Ⓑ	12.7	↓11.2	13.6	↓11.4	12.6	12.0	12.6	↓10.0
2週目	Ⓐ	23.7	24.4	24.3	↓20.0	23.4	22.7	22.8	↓18.1
	Ⓑ	24.3	24.2	25.6	22.8	24.0	24.0	24.3	↓19.7
3週目	Ⓐ	34.9	34.2	37.0	↓30.3	36.5	35.6	35.7	↓27.4
	Ⓑ	37.6	38.2	38.7	34.3	36.0	36.8	38.1	↓30.5
4週目	Ⓐ	54.1	53.7	56.6	↓47.8	56.0	56.4	56.4	↓43.7
	Ⓑ	58.7	58.6	60.2	52.4	—	—	—	—
剖検	Ⓐ	—	—	—	—	—	—	—	—
	Ⓑ	—	—	—	—	—	—	—	矮小児

Ⓐ : F1A または F2A の結果 Ⓑ : F1B 又は F2B の結果

↑ ↓ : p < 0.05、 ↑ ↓ : p < 0.01 (U 検定による)

— : 検査せず

空欄は所見が認められなかったことを示す。

テブコナゾールの経口投与によるラットを用いた催奇形性試験

(毒性資料No.原体-28)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

供試動物：ウイスター系ラット(HAN, Kfm:WIST(SPF))、1群雌各25匹
(試験開始時約12週齢、平均体重180~235g)

投与期間：妊娠6~15日(試験期間：1986年11月25日~12月23日)

投与方法：

検体をクレモホアELを0.5%含む蒸留水に懸濁し、10mL/kgの容量で0(対照群)、30、60、120mg/kgの投与量を、妊娠6日目から15日目までの10日間毎日1回経口投与した。なお、対照群には0.5%クレモホアEL水溶液を同様に投与した。

交配及び妊娠0日

馴化後、雌雄を一晩同居させ(1:1)、交尾が確認されるまで毎日同居させた。交尾の確認は膣垢塗抹で精子を認めるか、膣栓を認めることによって行った。交尾を確認した日を妊娠0日とした。

観察・検査項目：

親動物；毎日2回、一般状態及び死亡を観察した。体重は妊娠0日から21日まで毎日測定した。交尾後0日から21日までの増体重から、妊娠21日の子宮重量を差し引いて、補正増体量を計算した。摂餌量については、妊娠0~6、6~11、11~16及び16~21日に測定した。帝王切開時(妊娠21日)には、肉眼的病理検査、黄体数、着床数、子宮重量、吸収胚及び死亡胎児数、生存胎児数について調べた。また肝重量も測定した。

生存胎児；性別、体重、外表異常の観察を行った。

各同腹児群の約1/2の胎児については骨格標本作製し骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

試験結果：概要を表3にまとめた。

1. 母動物に対する所見

1.1. 一般状態及び死亡

本試験期間中、中毒症状や死亡は認められなかった。

1.2. 摂餌量

60及び120mg/kg群で、投与期間中(妊娠6~16日)の平均摂餌量が、統計学的に有意な減少を示した。投与期間終了後(妊娠16~21日)、これらの両投与群では、摂餌量は軽度ながら増加し、代償的増加と考えられた。

30mg/kg群の摂餌量は、試験期間中対照群と同様であった。

表1. 平均摂餌量 (g/雌/日)

投与用量 (mg/kg/日)	0	30	60	120
妊娠 0 - 6日	20.6	20.1	20.5	20.8
6 - 16日	21.4	20.9	19.9*	18.2*
16 - 21日	23.0	23.3	24.2	24.3

*: $p < 0.05$ (Dunnett 検定)

1.3. 体重

60及び120mg/kg群では、投与初期(妊娠6~8日)に体重平均値のわずかな減少(増加量:0mg/kg;+5g, 30mg/kg;+4g, 60mg/kg;-1g, 120mg/kg;-5g)が認められた。その後両群の体重増加量は対照群と同様であったが、120mg/kg群の体重平均値は妊娠6~21日に対照群よりも統計学的に有意($p < 0.05$, Dunnett 検定)に低かった。

30mg/kg群では試験期間を通じて体重推移に対照群との差は認められなかった。

子宮重量を補正した体重増加量の値には、検体投与による影響の徴候は認められなかった。

1.4. 剖検

120mg/kg群では、剖検時に9/25匹の雌の子宮内に黒褐色液が貯留していた。これは、本群の胎芽ならびに胎児吸収の頻度が増加していたことと関連していた。特に、1例を除く全ての雌が、1匹以上の胎児吸収を示した。

その他の肉眼的所見は、妊娠21日目の最終剖検時に認められなかった。

1.5. 肝重量

妊娠 21 日目の生存胎児を有する雌の肝重量と肝体重比に用量相関を示す増加が認められた。肝の実重量と体重比における 60mg/kg 及び 120mg/kg 群と対照群との値の差は、統計学的に有意であった。

表 2. 肝重量

投与用量 (mg/kg/日)	30	60	120
体重			↓95
肝実重量		↑109	↑109
肝対体重比		▲108	▲115

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの
↑ ↓ : $p < 0.05$ 、 ▲ : $p < 0.01$ (Dunnett の多重 t-test)

2. 子宮内発育に関する所見

2.1. 繁殖データ

妊娠 21 日目の終了時に全ての妊娠雌が生存胎児を有した。

120mg/kg 群では、胎芽及び胎児吸収の頻度は、対照群の値に比し統計学的に有意な増加を示した。この所見に伴いこの群の生存胎児数は対照群よりも有意に低下した。その他の繁殖データでは、投与群に統計的な有意差を示さなかった。

30 及び 60mg/kg 群の繁殖成績（黄体数、着床数、着床前・着床後死胚、生存胎児数）には、検体投与の影響は認められなかった。

2.2. 性比

胎児の性比は全群とも同様であった。

2.3. 体重

120mg/kg 群での平均胎児体重は、対照群の値より統計学的に有意に低かった。
30 及び 60mg/kg 群での平均胎児体重は、対照群の値と同様であった。

2.4. 外表検査

120mg/kg 群では、異なる母体から生じた 2 匹の奇形胎児が認められた。1 匹は無顎症、小口症、無眼球症で、もう 1 匹は無尾であった。両胎児とも小さくそれぞれ 2.8g と 3.1g であった（この群の平均体重は 4.2g）。これらはそれぞれ単独で発生しているので、検体の投与に起因しない自然発生的な奇形と判断された。更に同様の奇形はこれまでの試験の対照群にも観察されている。対照群、30 及び 60mg/kg 群には奇形や異常胎児は認められなかった。

2.5. 内臓検査

内臓検査では、5匹の胎児の胸腔に液体が貯留していた。これらのうち4匹は、120mg/kg 群の2匹の母体からであり、もう1匹は30mg/kg より認められた。1匹の胎児を除く全ての胎児がそれぞれの群平均体重より少なかった（高用量群；4.2g、低用量群；4.7g）。この所見は発育遅延の徴候と考えられ、120mg/kg 群でより高頻度であったことはこの群の平均胎児体重の低下と一致する。

内臓検査で検体に起因すると考えられる奇形や異常を示す胎児は認められなかった。

2.6. 骨格検査

骨格検査では、1つの以上の胸椎化骨核亜鈴型または二分型を持つ異常が120mg/kg 群で増加した。120mg/kg 群でのこの所見の頻度が高いことは、胎児発育に対する軽度な影響と判断された。

また、120mg/kg 群では、過剰肋骨が増加した。一方、第1～6頸椎の未骨化、第6仙椎堆弓及び各種の指骨核、第2胸骨分節の不完全化骨の頻度が増加し、対照群の値に比し統計学的な有意差を示したが、これは母体毒性による胎児の発育遅延と考えられた。

30及び60mg/kg 群では過剰肋骨の頻度、脊椎及び胸骨分節の不完全化骨または未骨化、指骨核は対照群と同様であった。

以上の結果から、母動物では60mg/kg 以上で摂餌量の低下、体重の増加抑制がみられ、肝重量の増加がみられた。また子宮に黒褐色液貯留も認められた。子宮内発育では、母毒性による二次的な影響として、120mg/kg で着床後死胚数の増加、腹ごとの生存胎児数の減少がみられ、胎児の体重の低下も観察された。

従って、母動物の無毒性量は30mg/kg/日、胎児では60mg/kg/日であった。また、最高投与量の120mg/kg でも催奇形性はないものと判断された。

表 3-1. 試験結果：

投与量 mg/kg	0	30	60	120		
交尾動物数	25	25	25	25		
受胎動物数	24	24	22	24		
妊娠動物数	24	24	22	24		
母動物	一般症状					
	死亡率					
	流産					
	体重(g) 妊娠 6 日	224	221	227	221	
	妊娠 8 日	229	225	225	↓216	
	妊娠 15 日	257	252	254	↓243	
	妊娠 21 日	320	314	322	↓303	
	体重増加量(g) 妊娠 6-8 日	5.0	4.5	↓-1.3	↓-5.1	
	妊娠 6-15 日	33.2	30.9	↓26.8	↓21.8	
	妊娠 6-21 日	96.0	93.0	94.8	↓82.1	
	摂餌量			↓	↓	
	剖検所見				※	
	肝重量 (mg)			(A) ↑ (R) ▲	(A) ↑ (R) ▲	
	着床所見	黄体数 ★	14.9	14.5	14.3	15.4
		着床数 ★	12.6	12.1	12.6	12.4
		着床前死胚 ★	2.3	2.3	1.7	3.0
		着床後死胚 ★	4.6	6.9	7.6	↑22.1
生存胎児数 ★		12.0	11.3	11.6	↓9.7	
死亡胎児数 ★		0	0	0	0	
雄の割合 (%)		48.3	47.2	50.8	50.4	

↑ ↓ : p < 0.05, ▲ ▼ : p < 0.01 (Dunnett 検定による), 着床所見; Wilcoxon の順位和検定

★ : 一匹の妊娠動物あたり 空欄 : 異常なし, (A) : 実重量, (R) : 対体重比

※ : 子宮内に黒褐色液の貯留 (9 匹 / 25 匹)

骨格検査; フィッシャーの直接確率検定

表 3-2. 試験結果：

投与量 mg/kg	0	30	60	120
交尾動物数	25	25	25	25
受胎動物数	24	24	22	24
妊娠動物数	24	24	22	24
総胎児数	288	271	256	232
体重 (g)	4.7	4.7	4.6	↓4.2
外表奇形				
無尾	0	0	0	1(1)
無顎/小口/無眼	0	0	0	1(1)
骨格奇形 骨格検査例数	144	137	127	116
胸椎化骨核 ダンベル型	0	0	0	4
胸椎化骨核 二分	0	0	0	1
骨格異常				
過剰肋骨 左	14	20	18	↑**26
過剰肋骨 右	15	23	19	↑*24
化骨遅延				
未骨化 第1頸椎	18	21	24	↑**48
未骨化 第2頸椎	29	40	↑*38	↑**48
未骨化 第3頸椎	9	10	12	↑*16
未骨化 第4頸椎	0	↑*5	2	↑**13
未骨化 第5頸椎	3	3	3	↑*10
未骨化 第6頸椎	1	2	2	↑*6*
未骨化 第6仙椎弓 左	1	2	3	↑**14
未骨化 第6仙椎弓 右	0	2	↑**6	↑**13
未骨化 第7仙椎弓 左	50	53	49	↑**66
未骨化 第7仙椎弓 右	45	53	51	↑**65
不完全化骨 第2胸骨	4	3	3	↑**15
不完全化骨 第5胸骨	43	↓*28	35	33
不完全化骨 第6胸骨	0	0	1	↑*4
未骨化 第6胸骨 No.	0	0	1	↑*5
化骨異常 第4胸骨分節	0	0	0	↑*4
前肢左 第1指骨 末節骨 未骨化	9	↑**22	14	12
前肢左 第2指骨 基節骨 未骨化	27	36	↑*37	↑**42
前肢左 第3指骨 基節骨 未骨化	0	3	↑*5	↑**9
前肢左 第4指骨 基節骨 未骨化	2	7	7	↑**11
前肢左 第4指骨 末節骨 未骨化	6	↑*14	11	7
前肢左 第5中手骨 未骨化	0	0	2	↑*4
前肢左 第5末節骨 未骨化	55	56	55	↓**23

↑ ↓ : p < 0.05 (Wilcoxon の順位和検定による)

↑ ↓ * : p < 0.05 ↑ ↓ ** : p < 0.01 (Fisher の直接確率検定)

表 3-3. 試験結果：

投与量 mg/kg	0	30	60	120	
交尾動物数	25	25	25	25	
受胎動物数	24	24	22	24	
妊娠動物数	24	24	22	24	
胎 児 動 物	前肢右 第2指骨基節骨 未骨化	27	33	↑*39	↑**40
	前肢右 第3指骨基節骨 未骨化	0	3	↑*4	↑**8
	前肢右 第4指骨基節骨 未骨化	1	6	↑*6	↑**11
	前肢右 第5中手骨 未骨化	0	0	2	↑*5
	前肢右 第5末節骨 未骨化	45	56	47	↓*21
	不完全化骨 後肢左 第1中足骨	12	↓*4	6	7
	後肢左 第1中足骨 未骨化	18	24	18	↑**31
	後肢左足指骨 第2基節骨 未骨化	107	92	96	↓**103
	後肢左足指骨 第3基節骨 未骨化	81	70	78	↑**87
	後肢左足指骨 第4基節骨 未骨化	79	65	72	↑**85
	後肢左足指骨 第5末節骨 未骨化	1	↑**9	5	↑*7
	後肢右 第1中足骨 未骨化	18	24	20	↑**32
	後肢右足指骨 第1末節骨 未骨化	6	↑**18	9	8
	後肢右足指骨 第2基節骨 未骨化	110	96	105	↓**105
	後肢右足指骨 第3基節骨 未骨化	86	75	76	↑**92
	後肢右足指骨 第4基節骨 未骨化	81	7 1	74	↑**91
	後肢右足指骨 第5末節骨 未骨化	1	↑**9	↑*6	↑*7
	内臓検査 検査例数	144	134	129	116
胸腔・液体貯留	0	1(1)	0	4(2)	

↑ ↓*: p < 0.05 ↑ ↓**: p < 0.01 (Fisher の直接確率検定)

()母動物数

テブコナゾールの経口投与によるラットを用いた催奇形性試験

(毒性資料 No. 原体-29)

試験機関：

報告書作成年：1984年

検体の純度：
供試動物：ウイスター(BOR:WISW)系妊娠ラット (1群25匹を交配)
(雌体重；185~211g)
投与期間：10日間 妊娠6~15日(試験期間；1983年5月~9月)

投与方法：

検体を、0.5%クレモホア水溶液に懸濁し、10mL/kgの容量で0(対照群)及び100mg/kgの投与量を、妊娠6日目から15日目までの10日間毎日1回経口投与した。なお、対照群には0.5%クレモホアEL水溶液を同様に投与した。

交配および妊娠0日：

雌2匹のラットを雄1匹と一晚同居させ交配させた。膣スメアに精子が確認された日を妊娠0日とした。

観察・検査項目：

親動物；妊娠0日から20日まで全動物について一般状態を観察した。妊娠20日に帝王切開した。体重は妊娠期間中及び投与期間中の増加量を計算した。帝王切開時には、肉眼的病理検査、着床数、死亡胎児、生存胎児数、吸収胚数、胎盤重量について調べた。

生存胎児；性別、体重、外表異常の観察を行った。

また各同腹児群の約70%の胎児については骨格標本作製し骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

試験結果：

概要を表にまとめた。

1. 母動物に対する所見

1) 症状及び死亡率

本試験期間中、死亡例は認められなかった。また、100mg/kgにおいて検体投与に関連すると考えられる症状は観察されなかった。

2) 体重

投与群で、投与期間中の増体重の統計学的有意な減少が認められ、溶媒対照群の増体重と比較した場合、30.3%減少した。一方、全妊娠期間中における増体重には投与群と溶媒対照群で統計学的に有意な差は認められなかった。

2. 子宮内発育に対する所見

受胎率は背景データの範囲内であり、検体投与の影響はみられなかった。

100mg/kg では、一腹あたりの胎児体重に統計学的な有意差はみられなかったが、生存胎児数が減少した。骨格検査では対照群に比べて異常はみられなかった。その他、胎盤重量（増加）、着床数（減少）、吸収死亡胚数（増加）、生存胎児数（減少）、性別（雄の減少）、内臓あるいは外表奇形胎児数（増加）、矮小児数（増加）について、投与群で対照群の値との間に有意な差がみられた。

結果の表

投与群 (mg/kg/日)		0	100	
交配動物数		25	25	
受胎動物数		25	18	
妊娠維持動物数		25	17	
母動物	総吸収死胚雌数	0	1*	
	一般症状	-	-	
	死亡数	0	0	
	体重変化(投与期間)(g) a	19.8	↓13.8 [‡]	
	体重変化(妊娠期間)(g) a	81.9	73.7 [‡]	
	検査母動物数	25	18	
	着床所見	着床数(一腹の平均) a	10.9	↓10.6
		着床後死胚数(一腹の平均) a	0.6	↑2.1
		生存胎児数(一腹の平均) a	10.4	↓8.5
		胎盤重量 a	0.57	↑0.66
胎児	雄の児数(一腹の平均) a	5.8	↓4.2	
	雌の胎児数(一腹の平均) a	4.5	4.3	
	生存胎児体重(g) a	3.42	3.23 [‡]	
	奇形 [#] を示した胎児数(一腹の平均) a	0	↑0.24 [‡]	
	マイナーな骨格異常(一腹の平均) a	1.44	2.18 [‡]	
	矮小児 b	0	↑2.82 [‡]	

a: Wilcoxon の順位和検定(↓↑:p<0.05, ▲:p<0.01) b: Chi 二乗テスト(↑:p<0.05)

*: 100ppm の 1 例の母動物は子宮内に 1 個の着床痕を有した。

[#]: 100ppm 群の 4 例の母動物に各 1 例の奇形を有する胎児が観察された。これらの所見は、浮腫及び胃の位置異常 1 例、小顎症及び無眼症 1 例、脳室拡張 1 例、水腎症及び尿管浮腫 1 例である。

[‡]: 母動物 17 例の平均(子宮内に 1 個の着床痕を有した 1 例を除く)

以上の結果より、本検体を妊娠ラットに 100mg/kg の用量で投与したとき、母動物に著明な体重増加抑制がみられた。一方、100mg/kg 群の胎児に生存胎児数の減少など種々の悪影響が認められたが、これは検体の母動物への毒性によるものと考えられた。

テブコナゾールの経口投与によるラットを用いた催奇形性試験

(毒性資料 No. 原体-30)

試験機関：

報告書作成年：1985年

検体の純度：
供試動物：ウイスター(Bor:WISW)系妊娠ラット (1群25匹を交配)
(雌体重；184~216g)
投与期間：10日間 妊娠6~15日(試験期間：1984年3月~4月)

投与方法：

検体を、0.5%クレモホア水溶液に懸濁し、動物に10mL/kgの容量で0(対照群)、10、30及び100mg/kgの投与量を、妊娠6日目から15日目までの10日間毎日1回経口投与した。なお、対照群には0.5%クレモホアEL水溶液を同様に投与した。

交配および妊娠0日：

無処理の雌2匹のラットを雄1匹と一晚同居させ交配させた。膣スメアに精子が確認された日を妊娠0日とした。

観察・検査項目：

親動物；妊娠0日から20日まで全動物について一般状態を観察した。妊娠20日に帝王切開した。体重は妊娠期間中及び投与期間中の増加量を計算した。帝王切開時には、肉眼的病理検査、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、矮小児、胎盤重量について調べた。

生存胎児；性別、体重、外表異常の観察を行った。

各同腹児群の約70%の胎児については骨格標本作製し骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

試験結果：概要を表にまとめた。

1. 母動物に対する所見

1) 症状及び死亡率

本試験期間中、死亡例は認められなかった。100mg/kg群で淡色便がみられた。その他の所見に検体投与に関連すると考えられる症状は観察されなかった。

2) 体重

体重増加量*は投与期間では30mg/kg以上の群で、妊娠期間では100mg/kg群で対照群に比べ、統計学的に有意な低値を示した。

*申請者注)妊娠6日(投与開始)から妊娠7日までの体重増加量については対照群と比べて30mg/kg以下の群に統計学的に有意な影響は認められなかった(毒-151参照)。
加えて、対照群および検体投与群の平均体重を次表に示す。次表に示すように、測定

日毎の体重で比べると、投与期間において 30mg/kg 以下の群では対照群との間に統計学的に有意な差は認められなかった。従って、30mg/kg 群では対照群に比べ投与期間全体としての体重増加量に統計学的に有意な低値がみられたが、急性的な悪影響は認められなかったものと考えた。

平均体重(g)

試験日	0mg/kg	10mg/kg	30mg/kg	100mg/kg
0 日	203	202	203	201
6 日	219	219	220	216
7 日	220	219	220	210↓
8 日	224	222	222	210↓
9 日	224	224	225	212↓
10 日	228	228	227	215↓
11 日	231	230	231	217↓
12 日	234	232	233	219↓
13 日	235	235	235	222↓
14 日	238	237	237	222↓
15 日	243	240	240	222↓
20 日	277	278	282	262↓

↓; p<0.01 (Dunnette 検定; 申請者により実施)

2. 子宮内発育に対する所見

100mg/kg では一腹の平均生存胎児数に有意な減少は認められなかったが、一腹の平均死亡胎児/死胚数には統計学的に有意な増加が認められた。また、一腹の平均生存胎児体重の減少、矮小児数の増加、奇形を示した胎児数の増加が認められた。

30mg/kg 以下では子宮内発育に影響は認められなかった。

以上の結果より、本検体を妊娠ラットに 100mg/kg までの用量で投与したとき、母動物の体重増加抑制* (投与期間; 30mg/kg 以上, 妊娠期間 100mg/kg) がみられた。一方、100mg/kg 群の胎児に種々の奇形や体重の減少などの悪影響が認められたが、これは同群でみられた著明な母動物への毒性影響によるものと考えられた。

従って、本検体の母動物に対する無毒性量は、体重増加抑制のみられなかった 10mg/kg/日であり、子宮内発育に関する無毒性量は 30mg/kg/日であると結論された。

*申請者注) 急性影響としての母動物に対する無毒性量は、30mg/kg/日と考えた。

結果の表

投与用量 (mg/kg/日)		0	10	30	100
交配動物数		25	25	25	25
受胎動物数		22	19	21	25
妊娠維持動物数		22	18	21	24
母動物	総吸収胚雌数	0	1	0	1
	一般症状	-	-	-	*
	死亡数	0	0	0	0
	体重増加量(投与期間) (g) a	23.5	21.5	↓19.7	↓6.2
	体重増加量(妊娠6日から7日) [#] (g) a	1.3	0.7	0	↓-5.9
	体重増加量(妊娠期間) (g) a	74	76.1	79.1	↓61.0
	★検査母動物	22	19	21	25
	着床 所見				
	着床数(一腹の平均) a	10.2	10.7	11.0	↑10.9
	着床後死胚数(一腹の平均) a	2.3	2.7	1.4	↑3.9
胎盤重量 a	0.65	0.62	0.64	0.64	
児動物	生存胎児数(一腹の平均) a	7.9	8.0	9.6	7.0
	雄の胎児数(一腹の平均) a	4.2	4.1	5.3	3.8
	雌の胎児数(一腹の平均) a	3.7	3.9	4.3	3.2
	生存胎児体重(g)(一腹の平均) a	3.48	3.50 [‡]	3.38	↓3.11 [‡]
	奇形 [#] を示した胎児数(一腹の平均) a	0.14	0.06 [‡]	0.19	↑0.50 [‡]
	矮小児 b	0.55	0.56 [‡]	1.00	↑2.63 [‡]
	奇形				
	外表検査				
	小眼球症		1(1)	1(1)	7(7)
	無眼球症			1(1)	3(3)
	外脳症	1(1)			
	巨舌症				2(2)
	髄膜脳瘤				1(1)
	内水頭症	1(1)			
	内臓検査				
	水腎症				1(1)
	骨格検査				
	肩甲骨と長骨の形成不全				1(1)
	二分脊椎				1(1)
	肋骨と脊椎弓の癒合				1(1)
脊椎湾曲	1(1)		1(1)		

a: Wilcoxon の順位和検定(↑ ↓:p<0.05, ▲ ▼:p<0.01, #:申請者により実施)

b: カイ二乗検定検定(↑:p<0.05)

*: 淡色便が 14 例にみられた。

(): 母動物数 空欄: 異常なし

[‡]: 総吸収胚 1 例を除いて算出

テブコナゾールの経皮投与によるラットを用いた催奇形性試験

(毒性資料No.原体-31)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：

供試動物：ウイスター系ラット(Bor:WISW)、1群雌各25匹
(試験開始時平均体重 194~242g)

投与期間：妊娠6~15日(試験期間1987年4月~1988年2月)

投与方法：

検体をクレモホアELを1%含む蒸留水に懸濁し、2mL/kgの容量で、0(対照群)、100、300、1000mg/kgの投与量を、妊娠6日目から15日目までの10日間毎日6時間経皮投与した。6時間の暴露終了後処理部の皮膚を微温湯で洗浄した。

なお、対照群には1%クレモホアEL水溶液を同様に投与した。

交配及び妊娠0日

馴化後、雌雄を一晩同居させ(雄1匹に対して雌2匹)、交尾が確認されるまで毎日同居させた。交尾の確認は膣垢塗沫によって行った。交尾を確認した日を妊娠0日とした。

観察・検査項目：

親動物；交尾後か屠殺までの間、毎日一般状態及び死亡を観察した。体重は妊娠0日から20日まで毎日測定した。摂餌量については、妊娠0~6、6~11、11~16及び16~20日に測定した。帝王切開時(妊娠20日)には、肉眼的病理検査、黄体数、着床数、子宮重量、胎盤重量、生存及び死亡胎児数または胎芽数について調べた。また第1回目の暴露前と10回の各暴露後に検体の皮膚に対する刺激性を評価した。

胎児；性別、体重、外表異常、胎児の頭部/駆幹部の長さの測定の観察を行った。

各同腹児群の約1/2の胎児については骨格標本作製し骨格異常の有無を検査し、残りの胎児については内臓異常の有無を検査した。

試験結果：概要を表1にまとめた。

1. 母動物に対する所見

1.1. 一般状態及び死亡

検体に起因したと考えられる症状は認められなかった。

また試験期間中死亡例は認められなかった。

1.2. 摂餌量

全検体投与群ともに、摂餌量に対照群との差は認められなかった。

1.3. 体重

体重増加量に検体に起因した変化は認められなかった。

2.1. 子宮内発育に関する所見

検体に起因すると考えられる影響は認められなかった。

黄体数、着床数、吸収胚数、生存胎児数、胎児体重、性比には、対照群と投与群の間に差は認められなかった。

外表異常、骨格異常、内臓異常が低頻度に散発的にみられたが、検体に起因するものではなかった。

以上の結果から、母動物および胎児の無毒性量 (NOAEL) は 1000mg/kg/日であった。
この最高用量でも催奇形性はないものと判断された。

表 1. 試験結果 :

		0	100	300	1000	
投与量 mg/kg		0	100	300	1000	
交尾動物数		25	25	25	25	
受胎動物数		24	23	22	23	
妊娠動物数		24	23	22	23	
母動物	一般症状					
	皮膚症状(発赤/腫脹)	4/0	4/0	4/1	4/1	
	死亡率					
	流産					
	体重					
	摂餌量					
	剖検所見					
	着床所見	黄体数 ★	12.9	12.8	13.0	12.7
		着床数 ★	10.8	11.0	11.9	11.1
		吸収死胚数 ★	1.2	1.1	0.9	1.3
		胎盤重量(g) ★	0.63	0.62	0.62	0.61
		生存胎児数 ★	9.6	9.8	↑11.0	9.8
		雄生存胎児数 ★	5.1	4.5	6.0	5.3
雌生存胎児数 ★		4.5	5.3	5.0	4.4	
死亡胎児数 ★		1.2	1.1	0.9	1.3	
胎児体重(g) ★	3.42	3.43	3.39	3.46		
胎児	外表奇形					
	小眼球症	2	0	2	0	
	外表異常					
	腹部裂	1				
	内臓奇形					
	口蓋裂	1	0	0	0	
	水腎症	1	1	0	0	
	停留睪丸	0	0	0	1	
	骨格奇形					
	上腕骨の異形成	0	0	1	0	
	肩甲骨と長骨の異形成	0	0	0	1	
肋骨癒着	0	0	0	1		

↑ ↓ 着床所見 ; Wilcoxon の順位和検定

テブコナゾールの経皮投与によるラットを用いた催奇形性試験

(毒性資料 No. 原体-32)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1995年

検体の純度：
供試動物：ウイスター(HanIbm: WIST)系妊娠ラット (1群 25匹を交配)
雌 11週齢以上(雌体重；178～218g)
投与期間：10日間 妊娠 6～15日

投与方法：

検体を1%のクレモホア EL を含む水溶液に懸濁し、2.5mL/kg の容量で0 (対照群) 及び1000mg/kg の投与量を、妊娠6日目から15日目までの10日間毎日6時間経皮投与した。

なお、対照群には1%クレモホア EL 水溶液を同様に投与した。

交配および妊娠0日：

無処理の雌1匹のラットを雄1匹と一晚同居させ交配させた。膣スメアに精子、あるいは膣栓が確認された日を妊娠0日とした。

観察・検査項目：

親動物；交尾後から屠殺までの間、母動物について一般症状は毎日最低2回、体重は毎日測定し、摂餌量は妊娠6、11、16、21日目に測定した。第1回目の投与前と10回の各暴露後に皮膚の刺激性を評価した。妊娠21日の動物の屠殺時には、肉眼的病理検査、黄体数、着床数、着床前/後死胚数、死亡胎児数、生存胎児数、矮小児(<2.5g)、胎盤重量について調べた。

生存胎児；生存胎児については、摘出時に性別、体重、外表奇形を観察し、その後各腹のそれぞれ約半数の胎児をブアン氏液とアルコールにそれぞれ固定した。前者はWILSON法により内臓検査を実施し、後者はアリザリンレッドで染色後骨格検査に供した。

試験結果：概要を表にまとめた。

1. 母動物に対する所見

1) 症状及び死亡率

本試験期間中、死亡例は認められなかった。1000mg/kg 群で検体による皮膚反応(紅斑、痂皮形成)がみられた。対照群においても4例に処置による皮膚反応がみられた。その他の所見に検体投与に関連すると考えられる症状は観察されなかった。

2) 体重、

体重増加量、子宮補正体重増加量について、検体の 1000mg/kg 投与に関連すると考えられる変化は観察されなかった。

3) 摂餌量

妊娠 6 日から 11 日の間、対照群に比べ、1000mg/kg 群の摂餌量はわずかに減少した。しかしながら、投与前の妊娠 0 日から 6 日においても、対照群に比べ投与群の摂餌量は少なかったことから、この摂餌量のわずかな減少は偶発的な変化であると考えられた。

4) 剖検

検体投与の影響はみられなかった。

2. 子宮内発育に対する所見

1) 繁殖データ

検体投与の影響はみられなかった。

以上の結果より、本検体を妊娠ラットに 1000mg/kg の用量で連日 6 時間経皮投与したとき、母動物に皮膚反応がみられた。従って皮膚反応に基づき、母動物への無毒性量は 1000mg/kg/日以下であった。

催奇形性はみられなかった。

胎児に対する無毒性量は 1000mg/kg/日であった。

結果の表

投与群 (mg/kg/日)		0	1000	
交配動物数		25	25	
受胎動物数		25	25	
妊娠維持動物数		24*	25	
母動物	総吸収胚雌数	1	0	
	一般症状	-	-	
	皮膚反応を示した動物数**	4	10	
	死亡数	0	0	
	摂餌量(妊娠期間)(g)	24.8	24.2	
	体重(妊娠6日~16日)(g)	37	36	
	着床所見	検査母動物数	24	25
		黄体数(一腹の平均)	13.8	13.2
		着床数(一腹の平均)	12.0	12.4↑
		着床前死胚数(一腹の平均)	1.8	0.8↓
		着床後死胚数(一腹の平均)	0.8	0.9
生存胎児数		11.2	11.4	
平均胎盤重量(一腹/胎児) g		0.49/0.47	0.47/0.47	
胎児	生存胎児体重(g)	4.6	4.5	
	性比(雄/胎児総数) (%)	48.3	50.7	
	外表検査で所見を有する児動物	1a	1b	
	内臓検査で所見を有する児動物	0	1c	
	骨格検査	アレイ形の胸椎	3	2
		波状肋骨	4	5
胸骨化骨異常		0	1	

*: 対照群の1例の母動物は子宮内に着床痕のみが認められた。

** : これらの所見は、発赤、痂皮、落屑、壊死、浮腫などである。

a 矮小児、b 矮小かつ小顎症(下顎)、c 小顎症(下顎), b と同一児。

a : Fisher 検定(↑↓: p<0.01)

テブコナゾールの経口投与によるウサギを用いた催奇形性試験

(毒性資料 No. 原体-33)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年：1988年

検体の純度：
供試動物：ヒマラヤ(Kfm:CHIN)妊娠ウサギ (1群 16匹を交配)
(試験開始時；13～18週齢，体重；2426～4231g)
投与期間：妊娠6～18日(試験期間：1987年1月～2月)
投与方法：

検体を、0.5%クレモホア水溶液(蒸留水)に懸濁し、4mL/kgの容量で0(対照群)、10、30及び100mg/kgの投与量を妊娠6日目から18日目までの13日間毎日1回経口投与した。なお、対照群には0.5%クレモホアEL水溶液を同様に投与した。

交配および妊娠0日：

無処理の雌1匹のウサギを雄1匹と同居させ肉眼的に交尾の確認を行った。交尾の確認された日を妊娠0日とした。

観察・検査項目：

親動物；妊娠0日から28日まで全動物について一般状態を毎日2回観察した。妊娠28日に帝王切開した。体重は毎日測定し、投与期間中の増加を求めた。摂餌量は妊娠6、11、15、19、24、28日に測定した。子宮と内容物に重点を置いて体腔および内臓の肉眼的検査を含む死後検査を実施し、黄体数、着床数、生存及び死亡胎児数を検査した。全親動物について肝臓重量を測定した。妊娠が認められなかった雌の子宮は硫酸アンモニウムに浸漬し着傷痕を検査した。

生存胎児；性別、体重、外表、内臓、骨格異常の観察を行った。

試験結果：

概要を表にまとめた。

1. 母動物に対する所見

1) 症状及び死亡率

100mg/kg 群の 1 匹が妊娠 10 日目に死亡し、剖検の結果、肺に数カ所の暗褐色病巣が認められた。この死亡は投与ミスによるものと考えられ、検体による影響とは考えられなかった。

2) 体重及び摂餌量

100mg/kg 群では体重増加抑制がみられ、妊娠 6 日目から 28 日までの平均体重増加量は対照群に比べ低値であり、投与による強い影響が認められた(妊娠 6 日目から 28 日の増加量は対照群の 73.5%)。30mg/kg 以下の投与群では変化は認められなかった。

また、100mg/kg 群の投与期間中の摂餌量が対照群に比較して統計学的に有意に減少し(対照群に比して 87.9%)、これも投与の影響と考えられた。

3) 剖検

検体に起因すると考えられる異常所見は認められなかった。

4) 肝重量

投与群と溶媒対照群との間に、肝の実重量、対体重比ともに差は認められなかった。

2. 子宮内発育に対する所見

100mg/kg 群で着床後死胚の発生率が対照群に比べ有意に増加し、投与の影響と考えられた。他の着床所見に変化は認められなかった。30mg/kg 以下の投与群では何れの着床所見にも変化が認められなかった。

100mg/kg 群の生存胎児の体重は対照群に比べ統計学的に有意ではないものの僅かに低下傾向が認められ母動物に対する毒性の影響が示唆された。

生存胎児の性比に投与の影響は認められなかった。

3. 胎児の外表検査

100mg/kg 群でのみ、外表奇形として、奇肢症(5 胎児)、後肢の回転異常(1 胎児)、口蓋裂(1 胎児)、後肢の爪の無発生(1 胎児)がみられた。30mg/kg 以下の胎児ではいずれも奇形や異常は認められなかった。

4. 胎児の骨格検査

100mg/kg 群では前肢の奇肢症(上腕骨の低形成/橈骨・尺骨の短縮等)または後肢の奇指症が認められた。また指骨核の未骨化を示す胎児の比率が軽度には増加したが、これは胎児体重が対照群に比べ、わずかに低値であったことに関連した

軽度の発育遅延の結果であると判断した。同群では前肢中手骨や後肢中節骨の未骨化の発生頻度に増加傾向が認められた。10 および 30mg/kg 群では、胸骨分節癒着および／または肋骨遠位部肥大がそれぞれ1匹に認められたがこれらは用量との関連がなく偶発的所見と考えられた。

5. 胎児の頭部の検査

100mg/kg 群の1匹で水頭症が認められた。

6. 胎児の内臓検査

何れの用量群とも異常は認められなかった。

以上の結果から、母動物および胎児での無毒性量は 30mg/kg/日であった。最高投与量の 100mg/kg/日でのみ母動物に著明な毒性（増体重抑制、摂餌量の減少）とそれに伴ったと考えられる奇形を有する胎児の増加が見られた。

試験結果：

投与量 mg/kg		0	10	30	100	
交 配 動 物 数		16	16	16	16	
受 胎 動 物 数		15	16	15	15	
妊 娠 維 持 動 物 数		15	14	15	14	
母 動 物	一般症状	—	—	—	—	
	死亡動物数	0	0	0	1(投与ミス)	
	流産	0	0	0	0	
	総吸収死胚雌数	0	1	0	0	
	増体重(妊娠 6-28 日目)(g)	464	442	453	↓341	
	摂餌量(妊娠 6-18 日目)(g)	207	199	203	↓182	
	(妊娠 19-28 日目)(g)	159	140	166	180	
	剖検所見	—	—	—	—	
	肝臓重量 実重量(対照群比%)	—	91	94	103	
	体重比重量(対対照比%)	—	91	91	100	
	着 床 所 見	検査動物数 ^{a)}	15	14	15	14
		黄体数/腹	8.5	8.9	9.3	9.4
		着床数/腹	8.1	8.3	8.9	8.9
		着床前死胚/腹	0.5	0.6	0.5	0.6
		早期吸収胚数/腹	0.7	0.2	0.7	↑2.4
後期吸収胚数/腹		0.5	0.1	0.4	↑1.6	
死亡胎児数/腹		0	0	0	0	
生存胎児数/腹		7.4	8.1	8.1	6.4	
胎 児	検査動物数	111	113	122	90	
	雌/雄	52/59	56/57	60/62	44/46	
	体重(g)	35.1	33.5	35.0	33.0	
	外表異常					
	奇肢症				5	
	肢回転異常				1	
	口蓋裂				1	
	爪形成不全				1	
	骨格異常					
	胸骨分節癒着		1	1		
	肋骨遠位部肥大			1		
	前肢上腕骨低形成/橈骨・尺骨短縮				5	
	後肢奇指症				1	
	化骨遅延					
	左前肢第 1 中手骨 未骨化	14	13	13	18	
	右前肢第 1 中手骨 未骨化	12	15	13	19	
	左後肢第 4 中節骨 未骨化	17	22	23	36	
右後肢第 4 中節骨 未骨化	16	21	22	35		
頭部異常						
水頭症				1		

↑ ↓ : < 0.05 (Dunnett 検定による)

a) : 10mg/kg 群 1 例では子宮右角に膿が認められた。100mg/kg 群の 1 例は妊娠 10 日目死亡したが投与ミスによるものと考えられた。これらの動物および 10mg/kg 群での総吸収死胚を示した雌 1 例、は着床所見の計算に含めなかった。