

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

毒 性

[毒性試験一覧表]

1. 原体

資料No.	試験の種類 (剤型) 期 間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
毒A1 (GLP)	急性毒性 (原体) 14日間観察	ラット	♂♀ 6	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	毒A-1
毒A2 (GLP)	急性毒性 (原体) 14日間観察	マウス	♂♀ 6	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	毒A-2
毒A3 (GLP)	急性毒性 (原体) 14日間観察	ラット	♂♀ 6	経皮	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1991)	毒A-3
毒A4 (GLP)	急性毒性 (原体) 14日間観察	ラット	♂♀ 5	吸入	♂ 1.7, 4.3, 4.5 ♀ 1.7, 4.5 (mg/l)	♂ >4.3 ♀ >4.5 (mg/l)	(1992)	毒A-4
毒A5 (GLP)	急性神経毒性 (原体) 14日間観察	ラット	♂♀ 10	経口	♂♀ 0, 500, 1000, 2000	♂♀ >2000	(1994)	毒A-6
毒A6 (GLP)	皮膚一次刺激性 (原体) 7日間観察	ウサギ	♂ 6	塗布	0.5g/6.25cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(1988)	毒A-8
毒A7 (GLP)	眼一次刺激性 (原体) 7日間観察	ウサギ	♂ 非洗眼群 6 洗眼群 3	点眼	0.1g/眼	刺激性なし	(1988)	毒A-9
毒A8 (GLP)	皮膚感作性 (原体) 30日間観察	モルモット	♀ 20 対 照 群 ♀ 10	Buehler 法	感作: 0.2 ml (50%トリ-ブ油溶液) 惹起: 0.2 ml	感作性なし	(1989)	毒A-10
毒A9 (GLP)	亜急性毒性 13週間	ラット	♂♀ 10	飼料 混入	0, 20, 200, 2000, 20000 (ppm) ♂ 0, 1.3, 13.1, 133, 1330 ♀ 0, 1.55, 15.6, 155, 1650	♂♀ 200 (ppm) ♂ 13.1 ♀ 15.6	(1991)	毒A-11
毒A10 (GLP)	亜急性毒性 13週間	マウス	♂♀ 10	飼料 混入	0, 20, 200, 2000, 20000 (ppm) ♂ 0, 3.37, 35.3, 339, 3330 ♀ 0, 4.27, 44.7, 431, 4230	♂♀ 20 (ppm) ♂ 3.37 ♀ 4.27	(1991)	毒A-16

: 食品安全委員会で評価済み

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料No.	試験の種類 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
毒A11 (GLP)	亜急性毒性 13週間	イヌ	♂♀ 4	飼料 混入	0, 50, 500, 5000 (ppm) ♂ 0, 2.09, 20.1, 202 ♀ 0, 2.05, 21.4, 202	♂♀ 50 (ppm) ♂ 2.09 ♀ 2.05	(1992)	毒A-22
毒A12 (GLP)	亜急性毒性 21日間	ラット	♂♀ 6	経皮	0, 1000(原体), 62.5, 250, 1000(7077 $\mu$ m)	♂♀ 1000(原 体および7077 $\mu$ m)	(1993)	毒A-28
	反復経口投与 神経毒性提出 除外申し出書	急性経口投与毒性および反復経口投与毒性試験等の結果から、神経毒性を有 するおそれがないと認められることから試験省略。						毒A-32
毒A13 (GLP)	慢性毒性 52週間	イヌ	♂♀ 4	飼料 混入	0, 15, 50, 250, 1500 (ppm) ♂0, 0.6, 1.8, 8.7, 52.7 ♀0, 0.6, 1.9, 8.9, 55.8	♂♀ 50 (ppm) ♂ 1.8 ♀ 1.9	(1992)	毒A-37
毒A14	血液毒性回復 試験 投与6週間 回復4週間	イヌ	♂ 4	飼料 混入	0, 1500 (ppm) ♂0, 41.7	投与中止に より血液毒 性回復	(1992)	毒A-44
毒A15 (GLP)								毒A-47
毒A16 (GLP)	慢性毒性 /発がん性併合 104週間	ラット	♂♀ 70	飼料 混入	0, 10, 100, 1000, 2000 (ppm) ♂ 0, 0.5, 5, 48, 97 ♀ 0, 0.6, 6, 61, 125	♂♀ 100 (ppm) ♂ 5 ♀ 6 発がん性 なし	(1992)	毒A-50
毒A17 (GLP)	発がん性 78週間	マウス	♂♀ 60	飼料 混入	0, 5, 50, 500, 1000 (ppm) ♂ 0, 1, 8, 78, 155 ♀ 0, 1, 9, 94, 186	♂♀ 50 (ppm) ♂ 8 ♀ 9 発がん性 なし	(1992)	毒A-70

: 食品安全委員会で評価済み

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料No.	試験の種類 期 間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
毒A18 (GLP)	繁 殖 2世代	ラット	♂♀ 25	飼料 混入	0, 10, 150, 2000 (ppm)  P <sub>1</sub> ♂0, 0.8, 11.5, 154.8 ♀0, 0.9, 12.8, 171.1  P <sub>2</sub> ♂0, 0.9, 13.6, 184.8 ♀0, 1.0, 14.5, 200.1	♂150ppm ♀10ppm  (♂11.5~ 13.6 ♀0.9~ 1.0) 2000ppmで 繁殖に影響	(1992)	毒A-83
毒A19* (GLP)	繁 殖 2世代	ラット	♂♀ 24	飼料 混入	0, 25, 200, 2000 ppm  P <sub>1</sub> ♂0, 1.60, 12.57, 125.95 ♀0, 1.82, 14.56, 143.19  P <sub>2</sub> ♂0, 1.80, 14.46, 154.08 ♀0, 1.99, 15.74, 164.48	♂♀25ppm (♂1.6~ 1.8 ♀1.8~ 2.0) 繁殖毒性 なし	(1995)	毒A-90
毒A20 (GLP)	催奇形性	ラット	♀ 25	経口	0, 50, 250, 1000	親動物：250 胎仔動物： >1000 催奇形性 なし	(1991)	毒A-99
毒A21 (GLP)	催奇形性	ウサギ	♀ 20	経口	0, 50, 250, 1000	親動物： >1000 胎仔動物： >1000 催奇形性なし	(1992)	毒A-103
毒A22 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌	—	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 50, 200, 500, 2000, 5000 (μg/7'v-t)	陰 性	(1991)	毒A-107
毒A23 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	大腸菌	—	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 200, 500, 1000, 2000, 5000 (μg/7'v-t)	陰 性	(1992)	毒A-109
毒A24 (GLP)	変異原性 (DNA修復)	枯草菌	—	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 100, 200, 400, 1000, 2000, 4000 (μg/7'v-t)	陰 性	(1991)	毒A-111
毒A25 (GLP)	変異原性 (不定期DNA合成)	ラット 肝細胞	—	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 10, 20, 40, 60, 80, 100 (μg/ml)  0, 10, 20, 30, 40, 60 (μg/ml)	陰 性	(1990)	毒A-113

：食品安全委員会で評価済み

\* : JMPR 提出資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料No.	試験の種類 期 間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
毒A26 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	CHO 細胞	—	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 5, 10, 20, 30 ( $\mu$ g/ml)	陰 性	(1987)	毒A-115
毒A27 (GLP)	変異原性 (染色体異常)	ラット	♂♀ 5	<u>in</u> <u>vivo</u>	0, 500, 2500, 5000	陰 性	(1992)	毒A-117
毒A28*	変異原性 (復帰変異)	サトウシジミ	—	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 50, 200, 500, 2000, 5000 $\mu$ g/プレート	陰 性	(1986)	毒A-119
毒A29*	変異原性 (復帰変異)	サトウシジミ	—	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 50, 200, 500, 2000, 5000 $\mu$ g/プレート	陰 性	(1993)	毒A-121
毒A30*	変異原性 (復帰変異)	サトウシジミ	—	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 50, 200, 500, 2000, 5000 $\mu$ g/プレート	陰 性	(1994)	毒A-124
毒A31*	変異原性 (前進変異)	CHO 細胞	—	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 10, 40, 50, 60 $\mu$ g/ mL	陰 性	(1990)	毒A-127

\* : 食品安全委員会で評価済み

\* : JMPR 提出資料

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料No.	試験の種類 期 間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁	
毒A32	生体機能に及ぼす影響					最小影響量 (mg/kg)	(1992)	毒A-132	
	中 枢 神 経 系	一般症状	マウス	♂♀ 5	静脈内	0, 15, 25, 40, 60, 90			25
		体温	ウサギ	♂ 3	静脈内	0, 5, 10, 20			影響なし
	呼吸 循環器系		ウサギ	♂ 3	静脈内	5, 10			5
	自 律 神 経 系	瞳孔	ウサギ	♂ 3	静脈内	0, 5, 10, 20			影響なし
		摘出 回腸	モルモット	-	<u>in</u> <u>vitro</u>	$1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-4}$ (g/ml)			$10^{-5}$ (g/ml)
	消化器系		ラット	♂ 6	静脈内	0, 4, 8, 16, 32			16
	骨格筋		ウサギ	♂ 3	静脈内	5, 10, 20			影響なし
	血 液 系	溶血性	ウサギ	-	<u>in</u> <u>vitro</u>	$0 \sim 1 \times 10^{-3}$ (g/ml)			影響なし
		血液凝固	ウサギ	♂ 3	静脈内	0, 5, 10, 20			影響なし
毒A33 (GLP)								毒A-136	
毒A34 (GLP)								毒A-139	

: 食品安全委員会で評価済み

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

2. 原体混在物および代謝物

資料No.	試験の種類 期 間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
毒B1 (GLP)	急性毒性 代謝物 B * 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1992)	毒B-1
毒B2 (GLP)	急性毒性 代謝物 C * 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1992)	毒B-2
毒B3 (GLP)	急性毒性 代謝物 E * 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1992)	毒B-3
毒B4 (GLP)	急性毒性 代謝物 G * 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1992)	毒B-4
毒B5 (GLP)	急性毒性 代謝物 O * 14日間観察	マウス	♂♀ 6	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1993)	毒B-5
毒B6 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	♂ 357, 500, 700, 980 1372, 1921, 2689 ♀ 500, 700, 980 1372, 1921, 2689	♂ 891 ♀ 1000	(1992)	毒B-6
毒B7 (GLP)	変異原性 代謝物 B (復帰変異)	サルモネラ菌/ 大腸菌	-	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ( $\mu$ g/7 <sup>h</sup> V-t)	陰 性	(1992)	毒B-7
毒B8 (GLP)	変異原性 代謝物 C (復帰変異)	サルモネラ菌/ 大腸菌	-	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ( $\mu$ g/7 <sup>h</sup> V-t)	陰 性	(1992)	毒B-10
毒B9 (GLP)	変異原性 代謝物 E (復帰変異)	サルモネラ菌/ 大腸菌	-	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ( $\mu$ g/7 <sup>h</sup> V-t)	陰 性	(1992)	毒B-13
毒B10 (GLP)	変異原性 代謝物 G (復帰変異)	サルモネラ菌/ 大腸菌	-	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ( $\mu$ g/7 <sup>h</sup> V-t)	陰 性	(1992)	毒B-16
毒B11 (GLP)	変異原性 代謝物 O (復帰変異)	サルモネラ菌/ 大腸菌	-	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ( $\mu$ g/7 <sup>h</sup> V-t)	陰 性	(1993)	毒B-19
毒B12 (GLP)	変異原性 (復帰変異)	サルモネラ菌/ 大腸菌	-	<u>in</u> <u>vitro</u>	0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 ( $\mu$ g/7 <sup>h</sup> V-t)	陰 性	(1992)	毒B-22

\* : 代謝物

\*\* : 原体混在物

: 食品安全委員会で評価済み

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料No.	試験の種類 期 間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投 与 量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
毒B13～ 毒B17 (GLP)				— —				毒B-25

: 食品安全委員会で評価済み

[参照]

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

3. 製剤

資料No.	試験の種類 (剤型) 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
毒C1 (GLP)	急性毒性 0.75%粉剤 DL 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1992)	毒C-1
毒C2 (GLP)	急性毒性 0.75%粉剤 DL 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1992)	毒C-2
毒C3 (GLP)	急性毒性 0.75%粉剤 DL 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1992)	毒C-3
毒C4 (GLP)	急性毒性 10.0%水和剤 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1992)	毒C-4
毒C5 (GLP)	急性毒性 10.0%水和剤 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1992)	毒C-5
毒C6 (GLP)	急性毒性 10.0%水和剤 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1992)	毒C-6
毒C7 (GLP)	急性毒性 20.0%水和剤 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1992)	毒C-7
毒C8 (GLP)	急性毒性 20.0%水和剤 14日間観察	マウス	♂♀ 5	経口	♂♀ 5000	♂♀ >5000	(1992)	毒C-8
毒C9 (GLP)	急性毒性 20.0%水和剤 14日間観察	ラット	♂♀ 5	経皮	♂♀ 2000	♂♀ >2000	(1992)	毒C-9
毒C10 (GLP)	皮膚一次刺激性 0.75%粉剤 DL 72時間観察	ウサギ	♀ 6	塗布	0.5g/6.25cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(1992)	毒C-10
毒C11 (GLP)	皮膚一次刺激性 10.0%水和剤 72時間観察	ウサギ	♀ 6	塗布	0.5g/6.25cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(1992)	毒C-11
毒C12 (GLP)	皮膚一次刺激性 20.0%水和剤 72時間観察	ウサギ	♀ 6	塗布	0.5g/6.25cm <sup>2</sup>	刺激性なし	(1992)	毒C-12

: 食品安全委員会で評価済み



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

資料No.	試験の種類 (剤型) 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD <sub>50</sub> 又は 無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
毒C13 (GLP)	眼一次刺激性 0.75%粉剤 DL 72時間観察	ウサギ	♀ 非洗眼群 6 洗眼群 3	点眼	0.1g/眼	軽微の刺激	(1992)	毒C-13
毒C14 (GLP)	眼一次刺激性 10.0%水和剤 96時間観察	ウサギ	♀ 非洗眼群 6 洗眼群 3	点眼	0.1g/眼	軽微の刺激	(1992)	毒C-14
毒C15 (GLP)	眼一次刺激性 20.0%水和剤 72時間観察	ウサギ	♀ 非洗眼群 6 洗眼群 3	点眼	0.1ml/眼	刺激性なし	(1992)	毒C-15
毒C16 (GLP)	皮膚感作性 0.75%粉剤 DL 30日間観察	モルモット	♀ 20 対照群 ♀ 10	Buehler法	感作: 0.2 ml (50% 懸濁液) 惹起: 0.2 ml (50% 懸濁液)	感作性なし	(1992)	毒C-16
毒C17 (GLP)	皮膚感作性 10.0%水和剤 30日間観察	モルモット	♀ 20 対照群 ♀ 10	Buehler法	感作: 0.2 ml (50% 懸濁液) 惹起: 0.2 ml (50% 懸濁液)	感作性なし	(1992)	毒C-17
毒C18 (GLP)	皮膚感作性 20.0%水和剤 30日間観察	モルモット	♀ 20 対照群 ♀ 20	Buehler法	感作: 0.2 ml (50% 懸濁液) 惹起: 0.2 ml (50% 懸濁液)	感作性なし	(1992)	毒C-18

: 食品安全委員会で評価済み

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

1. 急性毒性

(1)ラットにおける急性経口毒性試験

[資料 No. 毒A1]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度 :

試験動物 : Cr1:CD=BRラット(8週齢) 体重; 雄212~227g、 雌205~213g  
1群雌雄各6匹

試験期間 : 14日間観察

方 法 : 検体を0.5%メチルメカース溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に一夜絶食させた。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結 果 :

投与方法	経 口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄>5000 雌>5000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び消失時間	雌雄 症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) マウスにおける急性経口毒性試験

[資料 No. 毒A2]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度 :

試験動物 : Cr1:CD-1マウス(ICR)BR(7週齢) 体重; 雄28~31g、雌21~26g  
1群雌雄各6匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、単回強制経口投与した。投与前に3時間絶食させた。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察し、体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経口
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄>5000 雌>5000
死亡開始時間及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び消失時間	雌雄 症状なし
毒性徴候の認められなかった最高投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(3)ラットにおける急性経皮毒性試験

[資料 No. 毒A3]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度 :

試験動物 : Cr1:CD=BRラット(8週齢) 体重 ; 雄249~270g、雌225~245g  
1群雌雄各6匹

試験期間 : 14日間観察

方法 : 検体を0.9%食塩水で湿らせ、刈毛した皮膚に直接塗布し、不浸透性のカバーで覆った。24時間後に適用部位をペーパータオルで拭いた。

試験項目 : 中毒症状及び生死を14日間観察した。体重を投与直前、投与後7及び14日に測定した。試験終了時に全動物を解剖し、肉眼的病理検査を行った。

結果 :

投与方法	経皮
投与量 (mg/kg)	5000
LD <sub>50</sub> (mg/kg)	雄>5000 雌>5000
死亡開始時間 及び終了時間	雌雄 死亡例なし
症状発現及び 消失時間	雌雄 症状なし
毒性徴候の認められなかつ た最高投与量(mg/kg)	雄 5000 雌 5000

雌雄とも中毒症状、死亡、体重変化及び肉眼的病理検査による異常は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(4)ラットにおける急性吸入毒性試験

[資料No. 毒A4]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度 :

試験動物 : SD CD=ラット(7~8週齢) 体重; 雄244~281g、雌172~211g  
1群雌雄各5匹

試験期間 : 4時間暴露後14日間観察

方法 : 検体をダスト発生装置より、粉碎チャンパーに引き込み、得られたエアゾールを暴露チャンパーにアスピレーターを用いて導入し、ラットに対して全身暴露により4時間吸入させた。

暴露条件 ;

設定濃度(mg/l)	15.8	39.7	16.9*
実測濃度(mg/l)	1.7	4.5	4.3
空気学的質量中位径( $\mu\text{m}$ )	2.1~2.8	5.7~6.4	4.1~6.1
粒子径分布(%) <9 $\mu\text{m}$ <3 $\mu\text{m}$	87~96 47~68	64~74 20~25	69~87 24~34
チャンパー容積(l)	54		
チャンパー内温度( $^{\circ}\text{C}$ )	21.1	25.0	20.6
チャンパー内湿度(%)	25	30	14
チャンパー内通気量(l/分) アスピレーター圧力(psig)	38 36		

\* : 4.5mg/l群雄で検体投与に関係のない死亡が見られたため、再暴露を行った。

試験項目 : 暴露中及び暴露後14日間にわたり、中毒症状及び生死を観察した。体重は暴露前、暴露後1、7及び14日に測定した。試験実施中に死亡した動物及び試験終了時に屠殺した全ての動物について剖検した。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

結 果：

投 与 経 路	吸 入 (全身暴露)	
	雄	雌
暴露濃度(mg/l)	1.7, 4.5, 4.3	1.7, 4.5
LC <sub>50</sub> (mg/l)	>4.3	>4.5
死亡開始及び終了時間	4.5mg/lで暴露直後に3匹が死亡したが検体に起因するものではなかった。 4.3mg/lの再暴露では死亡例はなかった。	死亡例なし
症状発現及び消失時間	暴露開始直後 >14日	暴露開始直後 >14日
死亡例の認められなかった最高暴露濃度(mg/l)	4.3	4.5

暴露直後に、1.7及び4.5mg/l群雌雄で呼吸数の増加がみられ、4.5mg/l群で雄3例が死亡した。この濃度を反復するため4.3mg/lを雄に暴露した結果、呼吸数増加、努力呼吸及び嗜眠がみられたが、死亡は認められなかった。

暴露後に、1.7mg/l群雌雄及び4.5mg/l群雌で肛門及び外部生殖器に膿性分泌物が観察された。

1.7及び4.5mg/l群の全動物で暴露1日後に体重が低下したが、その後回復した。剖検所見として、死亡動物に気管、胃あるいは舌に軽微な退色及び肺に小病巣が認められたが、これらは死亡動物に通常みられる変化であり、テブフェゾドに起因する所見ではないと思われる。

(5)急性神経毒性

テブフェノジドにおけるラットを用いた急性神経毒性試験

[資料No.毒 A5]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1994年

検体の純度 :

試験動物 : CD系ラット 1群 雌雄 10匹、開始時 29~34日令

試験期間 : 単回経口投与、14日間観察

方法 : 検体を 0.5%メチルセルロース溶液に懸濁して、0, 500, 1000, 2000 mg/kgの用量で単回強制経口投与した。

投与量設定根拠 :

観察・検査項目及び結果 :

死亡率 ; 生死を毎日観察した。死亡は認められなかった。

一般状態及び死亡率 ; 一般状態を毎日観察した。

1000mg/kg/日群の雌 1例で投与日の観察において軽微な努力型呼吸がみられたが、これは投与中に少量の投与液が食道から逆流したもので投与に関連した症状ではないと考えられた。その他臨床症状に異常は認められなかった。

体重変化 ; 投与直前、投与日及びその後 7日及び 14日にすべての動物の体重を測定した。検体投与に関連した変化は認められなかった。

機能観察総合評価(FOB) ; 投与約 1週間前、投与当日、投与後 7及 14日にすべての動物を対象として以下の項目の測定を行った。

1. ホームケージ内行動
2. ホームケージ内不随意行動 (痙攣、異常姿勢又は異常運動)
3. ホームケージからの取り出しに対する反応
4. 取り扱いに対する反応 (ラットをアリーナへ移動時)
5. オープンアリーナ内 - 以下を記録 :
  - a. 立ち上がり回数
  - b. 糞塊の有無及び糞塊の状態 (たとえば、正常、軟便又は下痢)
  - c. 排尿回数 (たとえば、なし、1~4回又は5回以上)
6. オープンアリーナ内 : 活動性/覚醒の程度
7. オープンアリーナ内 : 不随意行動 (痙攣、異常姿勢又は異常運動)
8. オープンアリーナ内 : 歩行状態
9. オープンアリーナ内 : 歩行異常の程度
10. オープンアリーナ内 : 眼瞼閉鎖
11. オープンアリーナ内 : 眼球突出
12. 流涙
13. 流涎

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

14. 立毛
15. 呼吸
16. 全身状態
17. 接近反応 (プラントプローブを用いて)
18. 触覚反応 (ラットの視界を避けてプラントプローブで臀部に触れる)
19. 聴覚反応 (突然音がする「カチッと音がするもの」を用いる)
20. 痛覚反応 (尾挟み反応)
21. 視覚性置き直し
22. 空中立ち直り反射
23. 瞳孔反応
24. 握力 (後肢及び前肢をそれぞれ2回測定)
25. 着地開脚幅 (2回測定)

いずれの動物にも投与に関連した異常は認められなかった。

自発運動量検査；FOB 検査前に全動物についてケージ前面に赤外線センサーをコンピュータに接続して検査した。

いずれの動物にも投与に関連した異常は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象に検査した。

投与関連性の所見は認められなかった。

病理組織学的検査；高用量及び対照の1群雌雄各6匹を、その後の処理及び顕微鏡的評価用に任意に選択した。これらの動物の以下の領域の横断面及び/又は縦断面標本作製し、検査した：脳、頸部及び腰部隆起部並びに胸部中間部の脊髄からの10切片；ガッセル神経節、後根神経節、後及び前根線維、近位坐骨神経、腓腹神経、腓骨神経及び脛骨神経。神経節及び脊髄神経根に加えて中枢神経系組織をパラフィンに包埋し、末梢神経はプラスチックに包埋した。すべての切片をヘマトシキリン及びエオジンで染色した。

投与関連性の所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する急性経口神経毒性試験では検体投与に関連した影響は認められなかったため本剤の神経毒性に関する無毒性量は雌雄とも2000 mg/kg以上であると判断される。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

## 2. 眼及び皮膚に対する一次刺激性

(1)ウサギにおける皮膚一次刺激性試験

[資料 No. 毒A6]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1988年

検体の純度:

試験動物 : ニュージーランドホワイト種雄ウサギ(約12週齢) 体重; 2.5~3.3kg

1群6匹

試験期間 : 7日間観察

方法 : 検体0.5gを0.85%食塩水で湿らせ、2.5cm×2.5cm四方のガーゼに塗布し、刈毛した動物の背部に適用した。適用時間は4時間とし、皮膚に残った検体は水で濡らしたペーパータオルを用いて拭き取った。

観察項目 : 検体除去後1、24、48、72時間及び7日に皮膚の変化(紅斑、浮腫形成)を観察した。刺激性変化の採点はDraize法に準拠した。

結果 : 観察期間中、いずれの動物においても検体によると思われる刺激性変化は認められなかった。

結論 : テフフェゾド原体はウサギの皮膚に対して一次刺激性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2)ウサギにおける眼一次刺激性試験

[資料 No. 毒A7]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1988年

検体の純度 :

試験動物 : ニューゼーランドホワイト種雄ウサギ(約12週齢) 体重 ; 2.8~3.3kg  
非洗眼群6匹 洗眼群3匹

試験期間 : 7日間観察

方 法 : 検体0.1gを9匹のウサギの左眼に適用し、右眼は無処理対照とした。適用後30秒に3匹の両眼を蒸留水で洗浄し(洗眼群)、残り6匹については適用後24時間に両眼を洗浄した(非洗眼群)。

観察項目 : 検体適用後24、48、72時間及び7日に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。刺激性変化の採点はDraize法に準拠した。

結 果 : 観察期間中、非洗眼群及び洗眼群のいずれの動物においても検体によると思われる刺激性変化は認められなかった。

結 論 : テブフェソドト原体はウサギの眼に対して一次刺激性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

### 3. 皮膚感作性

(1) モルモットにおける皮膚感作性試験

[資料No. 毒A8]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1989年

検体の純度 :

試験動物 : ハトレ系雌モルモット(約7週齢) 体重; 355~435g

検体適用群及び刺激性対照群、1群 各20匹

陽性対照群及び刺激性対照群、1群 各10匹

試験期間 : 感作28日間、惹起6時間、観察48時間

方 法 : Buehler法

[感 作] モルモットの左腹側部を刈毛し、50%検体剤<sup>1)</sup>油溶液0.2mlを塗布したリト布(直径2.5cm)を6時間閉塞貼付した。7及び14日後にも同様の処理を繰り返した。

[惹 起] 最終感作後2週間に右腹側部を刈毛し、50%検体剤<sup>1)</sup>油溶液0.2mlを塗布したリト布(直径2.5cm)を6時間閉塞貼付した。

刺激性対照群は、感作処理には検体の代わりに剤<sup>1)</sup>油を用いた。また、陽性対照群及びその刺激性対照群には、検体に代えて2,4-ジニトロクロロベンゼン(DNCB)を用い、感作時1%、惹起時0.25%剤<sup>1)</sup>油溶液を同様に処理した。

観察項目 : 惹起貼付除去後24及び48時間に、適用部位の紅斑及び浮腫の有無等を観察した。皮膚反応の採点は、最高点を3とした。

結 果 : 各観察時間における感作変化が認められた動物数を下表に示す。

群		供試動物数	感作反応動物数								平均評価点		感作陽性率
			24時間				48時間				24時間	48時間	
			皮膚反応の強さ				皮膚反応の強さ						
		0 1 2 3				0 1 2 3							
検体	感作群	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0.0	0.0	0
	刺激性対照群	20	20	0	0	0	20	0	0	0	0.0	0.0	0
陽性対照(DNCB)	感作群	10	0	8	2	0	2	6	2	0	1.2	1.0	100
	刺激性対照群	10	10	0	0	0	10	0	0	0	0.0	0.0	0

感作陽性率(%) = 感作陽性動物数 / 供試動物数 × 100

検体はいずれの動物においても陽性反応を示さなかった。一方、DNCBでは皮膚感作陽性率は100%であった。

結 論 : テ<sup>1)</sup>フェノ<sup>1)</sup>ト<sup>1)</sup>原体は、モルモットの皮膚に対して感作性を示さなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

#### 4. 亜急性毒性

(1)ラットにおける13週間亜急性経口毒性試験

[資料No. 毒A9]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度 :

試験動物 : Cr1:CD=BRラット (投与開始時約6週齢、平均体重; 雄173.0g、雌139.8g)  
1群雌雄各10匹

試験期間 : 13週間 (投与開始1989年8月3日、最終解剖1989年11月6日)

投与方法 : 検体をアセトンに溶解(20,000ppmでは懸濁)し、0(対照)、20、200、2000及び20,000 ppmの濃度で飼料に混入して自由に摂取させた。飼料は週1回調製した。

投与量設定根拠 :

試験項目及び試験結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態を1日1回、生死を1日2回観察し、腫瘤の触診を含む詳細な症状観察を週1回行った。

終了時まで全例が生存し、検体投与に関連する症状は認められなかった。

体重変化 ; 投与期間を通じて週1回測定した。

試験期間を通じて2000及び20,000ppm投与群雌雄で有意な体重増加抑制が認められた。また、2000ppm投与群雌及び20,000ppm投与群雌雄で投与4及び13週に平均体重の有意な低下が見られた。

摂餌量及び食餌効率 ; 投与期間を通じて週1回測定し、群ごとの週平均1日摂餌量を算出した。また、体重及び摂餌量から食餌効率を算出した。

試験期間を通じて2000及び20,000ppm投与群雌雄で総摂餌量の低下が見られ、投与1~4週に有意であった。

検体摂取量 ; 体重及び摂餌量の値から算出した1日当りの検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		20	200	2000	20,000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	1.30	13.1	133	1330
	雌	1.55	15.6	155	1650

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血液学的検査；投与期間終了後に全例を対象とし、動物を一夜絶食しケガシの筋肉内注射により不動化し、眼窩穿刺により血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、補正白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、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)、ハイツ小体、トヘモグロビン濃度、骨髓系／赤芽球系比(M/E比)、血球形態

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性 別 項 目 \ 投与量(ppm)	雄				雌			
	20	200	2000	20,000	20	200	2000	20,000
赤血球数			↓ 92	↓ 90			↓ 92	↓ 85
ヘモグロビン濃度			↓ 94	↓ 92			↓ 94	↓ 88
ヘマトクリット値								↓ 90
血小板数								↓ 78
網状赤血球率								↑ 229
MCV			↑ 105	↑ 106			↑ 104	↑ 107
MCH								↑ 104
MCHC			↓ 97	↓ 96			↓ 98	↓ 97
M/E比							↓ 69	

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。  
統計処理法：Dunnett検定(↑↓； $p \leq 0.05$ )

検体投与の影響として2000及び20,000ppm投与群雌雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びMCHCの減少並びにMCVの増加が認められた。20,000ppm投与群雌では網状赤血球率及びMCHの増加並びにヘマトクリット値及び血小板数の減少も見られた。

血液生化学的検査；血液学的検査の項で得られた血液から血清を分離し、以下の項目の測定を行った。

総タンパク濃度、アルブミン濃度、グロブリン濃度、A/G比、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、総コレステロール濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度、ナトリウム濃度、塩素濃度、無機リン濃度、総ビリルビン濃度、BUN濃度、クレアチニン濃度、ALP活性、GOT活性、GPT活性、 $\gamma$ -GTP活性

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性 別	雄				雌			
	20	200	2000	20,000	20	200	2000	20,000
項目\投与量(ppm)								
グロブリン濃度								↑ 122
グルコース濃度								↑ 113

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法 : Dunnett検定 (↑ ↓ ;  $p \leq 0.05$ )

20,000ppm投与群雌でグロブリン濃度及びグルコース濃度の軽度な増加が見られた。

尿検査 ; 投与期間終了後全例を対象として絶食下の動物から採取した尿を用いて以下の項目を調べた。

外観、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、潜血、沈渣  
検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査 ; 投与開始前及び投与期間終了後に間接検眼鏡を用いて全例を検査した。

投与終了後の検査において、網膜の線状萎縮等の偶発的な所見が少数例に見られたが、検体投与に関連するような異常は認められなかった。

神経学的行動検査 ; 投与開始前及び投与期間終了後に全例を対象として一連の機能

観察、すなわち、行動試験、並びに感覚機能及び運動機能の測定を行った。

検査項目は以下の通りであった。

1) 動物をケージから取り出し、次の項目を調べた。

ケージからの取り出し易さ、取り扱い易さ、眼裂の大きさ、流涙、涙の色、呼吸、被毛の状態、立毛、苦悶、発声、流涎

2) オープン・フィールドによる検査

姿勢、歩行状態、旋回運動、常同行動、振戦、奇妙な行動、歩き始めまでの時間、後肢で立ち上がる回数、痙攣の回数、排尿痕数、糞塊数、接近反応、触覚反応、カタブシー、正向反射

3) 装置による検査

尾の回避反応、握力(前肢及び後肢)、瞳孔反応、自動聴覚刺激に対する反応、運動量

いずれの項目にも検体投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量 ; 剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳及び脳幹、下垂体、肝、脾、腎、副腎、精巣及び精巣上体

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性 別		雄				雌			
項 目 \ 投与量 (ppm)		20	200	2000	20,000	20	200	2000	20,000
最終体重					↓ 91			↓ 89	↓ 84
脳	対体重比							↑ 110	↑ 115
	絶対重量								↑ 118
肝	対体重比				↑ 119	↓ 95	↑ 105	↑ 125	↑ 140
	対脳重量比							↑ 114	↑ 122
	対絶対重量								
脾	対体重比				↑ 121				↑ 129
腎	対体重比						↑ 114	↑ 119	↑ 118
副腎	絶対重量			↓ 86					
	対体重比					↓ 93			↑ 120
	対脳重量比			↓ 87					
精巣	対体重比		↑ 115	↑ 118	↑ 122				
	対脳重量比		↑ 111	↑ 110	↑ 113				

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法 : Dunnett検定 (↑ ↓ ; p ≤ 0.05)

検体投与に関連のある変化として、2000ppm投与群雌及び20,000ppm投与群雌雄で最終体重の減少が見られた。また、20,000ppm投与群雌で肝の絶対重量、並びに2000ppm投与群雌及び20,000ppm投与群雌雄で肝の相対重量 (対体重比ないし対脳重量比) の増加が認められた。さらに、20,000ppm投与群雌雄で脾の対体重比に増加が認められた。

その他の変化として、20及び200ppm投与群雌で肝の対体重比の変動、20ppm投与群雌で副腎の対体重比の減少、200ppm以上の投与群雌で腎の対体重比の増加、並びに雄で精巣の対体重比及び対脳重量比の増加が認められたが、病理組織学的変化はなく毒性学的意義はないと思われた。腎及び精巣の相対重量の増加は、それぞれ体重低下及び対照群の値が通常よりも低かったことによるものと考えられた。

肉眼的病理検査 ; 投与期間終了後に全ての生存動物をベントバルビタル・ナトリウムの腹腔内投与による麻酔下に放血・致死させ解剖し、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。検体投与に関連のある所見は認められなかった。

病理組織学的検査 ; 対照群並びに20、2000及び20,000ppm投与群の全例について10%中性緩衝ホルマリンに固定した以下の臓器を常法に従いパラフィン薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色を施し、鏡検した。また、肉眼的病変部、甲状腺、肺、肝、脾及び腎については全群の全例について検査を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

肉眼的病変部、脳及び脳幹（延髄／橋、小脳皮質、大脳皮質）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺、気管、心、胸骨、大腿骨及び関節面、骨髓（大腿骨、胸骨）、唾液腺（顎下腺）、肝、脾、腎、副腎、膝、精巣及び精巣上体、卵巣、子宮、陰、前立腺、精囊、乳腺、大腿筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、坐骨神経、脊髄（頸部、胸部中央及び腰部）、眼球、ハダ腺、外涙腺、大動脈

検体投与に関連のある変化を所見に示す。

臓器	性別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	20	200	2000	20,000	0	20	200	2000	20,000
	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
脾	色素沈着：										
	軽微	8	8	7	0	0	6	6	6	0	0
	軽度	2	2	3	10	0	4	4	4	5	0
	中等度	0	0	0	0	10	0	0	0	5	4
	やや強度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6
腎	尿細管腎症	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

検体投与に関連する変化として2000及び20,000ppm投与群雌雄の脾に色素沈着の増加が認められた。腎では20,000ppm投与群の雄4例で尿細管腎症が認められ、その程度は軽微～中等度であった。

以上の如く、テブフェゾド投与の影響として2000ppm以上の投与群で体重及び摂餌量の減少、溶血性貧血を示唆する血液学的変化と脾の色素沈着、並びに肝及び脾の重量増加が認められた。従って、テブフェゾドをラットに13週間にわたり混餌投与した場合の無毒性量は200ppm（雄；13.1mg/kg/日、雌；15.6mg/kg/日）と結論された。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) マウスにおける13週間亜急性経口毒性試験

[資料No. 毒A10]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1991年

検体の純度 :

試験動物 : Cr1:CD-1 = (ICR)BRマウス (投与開始時約6週齢、平均体重 ; 雄28.2g、雌21.6g)  
1群雌雄各10匹

試験期間 : 13週間 (投与開始1989年8月21日、最終解剖1989年11月22日)

投与方法 : 検体をアセトンに溶解 (20,000ppmでは懸濁) し、0 (対照)、20、200、2000及び  
20,000ppmの濃度で飼料に混入して自由に摂取させた。

飼料は週1回調製した。

投与量設定根拠 :

試験項目及び試験結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態を1日1回、生死を1日2回観察し、詳細な症状観察を週  
1回行った。

終了時まで全例が生存し、検体投与に関連する症状は認められなかった。

体重変化 ; 投与期間を通じて週1回測定した。

試験期間を通じて200ppm以上の投与群雄で有意な体重増加抑制が認められた。

雌では平均体重及び体重増加量のいずれにも有意な変化はなかった。

摂餌量及び食餌効率 ; 投与期間を通じて週1回測定し、群ごとの週平均1日摂餌量を算  
出した。また、体重及び摂餌量から食餌効率を算出した。

検体投与に関連する変化はなかった。

検体摂取量 ; 体重及び摂餌量の値から算出した1日当りの検体摂取量は以下の通りであ  
った。

投与量 (ppm)		20	200	2000	20,000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	3.37	35.3	339	3330
	雌	4.27	44.7	431	4230

血液学的検査 ; 投与期間終了後に全例を対象とし、動物を一夜絶食し、ペントバルビタール  
ナリウム麻酔下で腹大動脈から採取した血液を用いて以下の項目の測定を行った。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、補正白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、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)、ハイツ小体、メヘモグロビン濃度、骨髓系/赤芽球系比(M/E比)

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性 別 項 目 \ 投与量(ppm)	雄				雌			
	20	200	2000	20,000	20	200	2000	20,000
赤血球数			↓ 89	↓ 90				
白血球数				↑ 204			↑ 220	↑ 275
補正白血球数				↑ 204			↑ 220	↑ 275
分葉球数			↑ 275	↑ 250				↑ 340
リンパ球数				↑ 189			↑ 220	↑ 253
網状赤血球数			↑ 209	↑ 227			↑ 260	↑ 386
網状赤血球率			↑ 240	↑ 253			↑ 286	↑ 394
MCV			↑ 104	↑ 105				
MCH			↑ 109	↑ 111			↑ 108	↑ 108
MCHC			↑ 104	↑ 105				↑ 105
ハイツ小体			↑ 6.1	↑ 8.1			↑ 3.1	↑ 9.5
メヘモグロビン濃度			↑ 527	↑ 567			↑ 600	↑ 791
M / E 比							↓ 66	↓ 71

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。但し、ハイツ小体は、含有する赤血球の割合(%)を示す。

統計処理法：Dunnett検定(↑↓； $p \leq 0.05$ )

検体投与の影響として2000及び20,000ppm投与群の雌雄で網状赤血球数、網状赤血球率、MCH、ハイツ小体及びメヘモグロビン濃度の増加が認められた。2000ppm投与群の雄及び20,000ppm投与群雌雄で分葉球数及びMCHCの増加が、さらに2000ppm投与群雌及び20,000ppm投与群雌雄で白血球数及びリンパ球数の増加が見られた。また、2000及び20,000ppm投与群雄で赤血球数の減少及びMCVの増加、並びに両群の雌でM/E比の減少が認められた。

血液生化学的検査；血液学的検査の項で得られた血液から血清を分離し、以下の項目の測定を行った。なお、雌では採血量が少ないため、若干の項目については測定を行わなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

総タンパク濃度、アルブミン濃度、グロブリン濃度、A/G比、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、総コレステロール濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度、ナトリウム濃度、塩素濃度、無機リン濃度、総ビリルビン濃度、BUN濃度、クレアチニン濃度、ALP活性、GOT活性、GPT活性、 $\gamma$ -GTP活性

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性 別	雄				雌				
	項目\投与量 (ppm)	20	200	2000	20,000	20	200	2000	20,000
総タンパク濃度				↑ 115		—	—		
アルブミン濃度		↓ 78				—	—		
グロブリン濃度		↑ 147				—	—		
カルシウム濃度				↑ 108		—	—		
カリウム濃度			↑ 120	↑ 128					
ALP活性			↑ 146	↑ 131			—		

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett検定 (↑ ↓ ;  $p \leq 0.05$ )

—：採血量が少ないため、検査を実施していない。

雄では検体投与の影響として20,000ppm投与群で総タンパク濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度及びALP活性の増加が見られ、カリウム濃度及びALP活性は2000ppm投与群でも増加した。アルブミン濃度及びグロブリン濃度の変動は、200ppm投与群でのみ見られた。

尿検査；投与期間終了後全例を対象として検査した。動物を絶食下で一夜代謝ケージに個別別に収容し、採取した尿を用いて以下の項目を調べた。

外観、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、潜血、沈渣  
検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び投与期間終了後に間接検眼鏡を用いて全例を検査した。

投与終了後に、20ppm投与群雄1例に先天性の網膜症が認められたが、検体投与に関連するものではなかった。

臓器重量；剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳及び脳幹、肝及び胆嚢、脾、腎、副腎、精巣及び精巣上体

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性 別		雄				雌			
項 目 \ 投与量 (ppm)		20	200	2000	20,000	20	200	2000	20,000
最終体重					↓ 90				
肝	絶対重量			↑ 109	↑ 118			↑ 122	↑ 130
	対体重比			↑ 115	↑ 132			↑ 123	↑ 135
	対脳重量比			↑ 109	↑ 117			↑ 124	↑ 133
脾	絶対重量			↑ 188	↑ 225			↑ 189	↑ 233
	対体重比			↑ 210	↑ 279			↑ 197	↑ 240
	対脳重量比			↑ 199	↑ 243			↑ 198	↑ 238
腎	対脳重量比				↓ 91				
副腎	絶対重量						↓ 80		

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法 : Dunnett検定 (↑ ↓ ;  $p \leq 0.05$ )

検体投与に関連のある変化として20,000ppm投与群雄で最終体重の減少が見られた。また、2000及び20,000ppm投与群雌雄で肝及び脾の絶対及び相対重量の増加が認められた。

その他の変化は検体投与に関連するものではなかった。

肉眼的病理検査 ; 投与期間終了後に全ての生存動物をペンタバルビタル・ナトリウムの腹腔内投与による麻酔下に放血・致死させ解剖し、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。

検体投与に関連する所見として、脾の肥大が2000ppm投与群雄4例、雌5例及び20,000ppm投与群雄5例、雌10例に認められた。

病理組織学的検査 ; 対照群及び20,000ppm投与群の全例について、10%中性緩衝ホルマリンに固定した以下の臓器を常法に従いパラフィン薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(H&E)染色を施し、鏡検した。また、肉眼的病変部、肺、肝、脾及び腎については全群の全例について検査を行った。さらに、全例の肝、脾及び腎の切片はプルシアンブルー (PB) 染色を施してヘモジデリン沈着を調べ、雄の対照群及び20,000ppm投与群の各3例の肝及び脾の切片はホル染色を施して管腔内色素沈着を特定した。

肉眼的病変部、皮膚、脳及び脳幹 (延髄/橋、小脳皮質、大脳皮質)、下垂体、甲状腺 (上皮小体を含む)、胸腺、肺、気管、心、胸骨、大腿骨、骨髄 (胸骨及び大腿骨)、唾液腺 (顎下腺)、肝、脾、腎、副腎、睪、精巣及び精巣上体、卵巣、子宮、前立腺、精囊、乳腺、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、腸間膜リンパ節、坐骨神経、脊髄 (頸部、胸部及び腰部)、眼球、外涙腺、胆嚢、大動脈

検体投与に関連のある変化を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

臓器	性 別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	20	200	2000	20,000	0	20	200	2000	20,000
	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肝	髓外造血の増加 (H&E)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	色素沈着 (H&E):										
	軽 微	0	0	0	9	6	1	0	0	10	3
	軽 度	0	0	0	1	4	0	0	0	0	6
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
色素沈着 (PB):											
軽 微	10	10	10	1	2	10	9	9	5	4	
軽 度	0	0	0	9	7	0	1	1	5	6	
中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
色素沈着 (ホル):	(3)				(3)						
陽 性	0	-	-	-	3	-	-	-	-	-	
脾	髓外造血の増加 (H&E):										
	軽 微	0	0	1	3	0	0	1	2	3	0
	軽 度	0	0	0	2	4	0	0	1	5	0
	中等度	0	0	0	5	5	0	0	0	1	9
	色素沈着 (H&E):						(9)				
軽 微	10	10	9	0	0	10	9	9	1	0	
軽 度	0	0	1	10	10	0	0	1	8	9	
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
色素沈着 (PB):						(9)					
軽 微	9	8	6	-	0	6	5	3	-	1	
軽 度	1	2	4	-	10	4	4	7	-	5	
中等度	0	0	0	-	0	0	0	0	-	4	
色素沈着 (ホル):	(3)				(3)						
陽 性	3	-	-	-	3	-	-	-	-	-	
腎	尿細管色素沈着 (H&E):										
	軽 微	0	0	0	9	9	0	2	3	6	7
	軽 度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
尿細管色素沈着 (PB):											
軽 微	10	9	6	3	1	7	5	6	2	1	
軽 度	0	0	1	5	2	3	1	3	4	3	
中等度	0	0	0	2	7	0	3	1	3	6	

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

( ) : 検査動物数を示す。

- : 検査を実施せず。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検体投与に関連する変化として、2000及び20,000ppm投与群雌雄で肝、脾及び腎尿細管の色素沈着の発生率及び程度の増加が認められ、脾では髓外造血の増加も見られた。PB及びホル染色の結果、肝の色素は胆汁であり、また、肝、脾及び腎の色素は鉄反応陽性物質（おそらくはヘムデリン）であった。200ppm投与群雌雄の脾でも髓外造血と色素沈着の僅かな増加が認められた。

以上の如く、テブフェノゾド投与の影響として2000ppm以上の投与群で体重増加の抑制、赤血球交替の増大と再生性貧血を示す血液学的所見、肝や腎への影響を示唆する血液生化学的变化、並びに脾及び肝重量の増加が見られ、組織学的には脾の髓外造血及び肝、脾、腎における色素沈着の増加などが認められた。脾の髓外造血及び色素沈着の増加は200ppm投与群でも認められた。

従って、テブフェノゾドをマウスに13週間にわたり混餌投与した場合の無毒性量は20ppm（雄；3.37mg/kg/日、雌；4.27mg/kg/日）と結論された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(3)イにおける13週間亜急性経口毒性試験

[資料No. 毒A11]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度 :

試験動物 : ビーグル犬 (投与開始時約8ヵ月齢、平均体重 ; 雄8.40kg、雌7.67kg)  
1群雌雄各4匹

試験期間 : 13週間 (投与開始1990年6月5日、最終解剖1990年9月7日)

投与方法 : 検体を0(対照)、50、500及び5000ppmの濃度で粉末飼料に混入し、自由に摂取させた(50ppmでは検体をアセトンに溶解してから飼料と混合し、対照を含む他の濃度の飼料では、アセトンを用いずに混合し、その後50ppmと同量のアセトンを添加した)。

飼料は週1回調製した。

投与量設定根拠 :

試験項目及び試験結果 :

一般状態及び死亡率 ; 一般状態及び生死を1日2回観察し、詳細な症状観察を週1回行った。終了時まで全例が生存し、検体投与に関連する症状は認められなかった。

体重変化 ; 投与期間を通じて週1回測定した。

投与期間を通じて5000ppm投与群雄で体重増加量の僅かな低下が見られた。

摂餌量及び食餌効率 ; 投与期間を通じて毎日個体別に測定し、各週の摂餌量を算出した。また、体重及び摂餌量から食餌効率を算出した。

投与期間を通じて5000ppm投与群雌雄で摂餌量の僅かな低下傾向が見られた。

検体摂取量 ; 体重及び摂餌量の値から算出した1日当りの検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		50	500	5000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	2.09	20.1	202
	雌	2.05	21.4	202

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血液学的検査；投与開始前並びに投与開始後6及び13週に全例を対象とし、動物を約18時間絶食し、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、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)、ハイツ小体、メヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、骨髓系/赤芽球系比(M/E比)、血球形態

統計学的有意差の見られた項目を下表に示す。

性 別	雄								雌																
	6				13				6				13												
検査時期(週)	50		500		5000		DR		50		500		5000		DR		50		500		5000		DR		
赤血球数							↓																		
ヘモグロビン濃度							↓																		
好中球																									
リンパ球																									
血小板数																									
網状赤血球数																									
網状赤血球率																									
M C V																									
M C H																									
M C H C																									
ハイツ小体																									
メヘモグロビン濃度																									
プロトロンビン時間																									

表中の数字は各々の対照群に対する割合(%)を示す。但し、ハイツ小体は含有する赤血球の割合(%)を示す。

統計処理法：Dunnett検定(ハイツ小体はWilcoxon順位検定)

DR；Wilcoxon順位和検定及びTerpstra-Jonckheere検定による用量反応性の検定

(↑↓；p<0.05、○□；p<0.01)

検体投与の影響として500ppm以上投与群雄及び5000ppm投与群雌で6週に、並びに5000ppm投与群雌で13週に網状赤血球数及び率が増加し、同時にハイツ小体が500ppm以上の投与群雌雄で6週、及び500ppm投与群雌で13週に、メヘモグロビン濃度が5000ppm投与群雌で6及び13週に増加した。500ppm投与群雌で13週に、5000ppm投与群雌で6及び13週に赤血球数が減少した。5000ppm投与群雄で6及び13週に血小板数が増加し、6週にMCHCが低下した。さらに、用量反応性の検定で雄にヘモグロビン濃度の減少及び雌にMCHの増加が認められた。その他の変化は検体投与に関するものではなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血液生化学的検査；血液学的検査の項で得られた血液から血漿を分離し、以下の項目の測定を行った。

総タンパク濃度、アルブミン濃度、グロブリン濃度、A/G比、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、総コレステロール濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度、ナトリウム濃度、塩素濃度、無機リン濃度、総ビリルビン濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度、ALP活性、GOT活性、GPT活性、 $\gamma$ -GTP活性、LDH活性、クレアチンフォスホキナーゼ (CPK) 活性

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性 別	雄						雌					
	6			13			6			13		
検査時期(週)												
項目\投与量	50	500	5000	50	500	5000	50	500	5000	50	500	5000
総コレステロール濃度									↑136			
総ビリルビン濃度						↑400			↑182			↑211
CPK活性					↓68							

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett検定 (↑↓ ; p<0.05, ↑↓・ ; p<0.001)

検体投与の影響として、5000ppm投与群雌で6週に、並びに同群雌雄で13週に総ビリルビン濃度が増加した。

尿 検 査；投与開始前並びに投与開始後6及び13週に全例を対象とし、約18時間絶食した動物の膀胱内にカテーテルを挿入して採取した尿を用いて以下の項目を調べた。

外観、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、潜血、  
ウロビリノーゲン、沈渣

5000ppm投与群雄3匹で総ビリルビンが検出された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

眼科学的検査；投与開始前及び投与13週に全例を検査した。

検体投与の影響を示唆する所見は認められなかった。

臓器重量；剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳、甲状腺及び上皮小体、心、肝、脾、腎、副腎、精巢、  
統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性 別		雄				雌			
項 目	投与量 (ppm)	50	500	5000	DR	50	500	5000	DR
肝	対体重比								◊
脾	絶対重量			↑ 130					
	対体重比			◊ 144					↑

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett検定

DR; Wilcoxon順位和検定及びTerpstra-Jonckheere検定による用量  
反応性の検定

(↑ ↓ ; p<0.05, ◊ ◊ ; p<0.01)

5000ppm投与群雄で脾重量が増加した。

肉眼的病理検査；投与期間終了後に全ての生存動物をチオペントン・ナトリウムの静脈内投与による麻酔下に放血・致死させ解剖し、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。

500及び5000ppm投与群雌各1例に脾の腫大が認められた。

病理組織学的検査；全例について10%中性緩衝ホルマリン(眼はDavidson液)に固定した以下の臓器を常法に従いパラフィン薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン(H&E)染色を施し、鏡検した。また、肝についてはプルシアンブルー(PB)染色を施し、Fe<sup>3+</sup>イオンの存在を調べた。

肉眼的病変部及び腫瘍、皮膚、脳(脳幹、延髄/橋、小脳皮質、大脳皮質)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺、気管、心(冠状血管を含む)、胸骨、大腿骨及び関節面、骨髄(胸骨)、唾液腺(顎下腺、舌下腺)、肝、脾、腎、副腎、睪、精巢、精巢上体、卵巣、子宮(体部及び頸部)、膣、前立腺、乳腺、大腿四頭筋、食道、胃(胃底部、幽門部)、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リッパ節(下顎及び腸間膜)、坐骨神経、脊髓(頸部、胸部中央及び腰部)、眼球及び視神経、涙腺、胆嚢、大動脈(大動脈弓及び前腹大動脈)、舌

検体投与に関連のある所見を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

臓器	性 別	雄				雌			
	投与量 (ppm)	0	50	500	5000	0	50	500	5000
	所見\検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
肝	クッパー細胞の色素沈着増加:								
	軽 微	0	0	4	3	0	0	4	2
	軽 度	0	0	0	1	0	0	0	2
	PB染色陽性:								
軽 微	0	0	0	1	0	0	4	1	
軽 度	0	0	0	2	0	0	0	2	
脾	造血亢進:								
	軽 微	0	0	1	2	0	0	3	4
	軽 度	0	0	0	2	0	0	1	0
	脾洞の血液量増加:								
軽 微	0	0	4	3	0	0	4	1	
軽 度	0	0	0	1	0	0	0	3	
胸骨髄	過形成:								
	軽 微	0	0	0	4	0	0	0	4
大腿骨髄	過形成:								
	軽 微	0	0	0	4	0	0	0	4

表中の数字は所見の見られた動物数を示す。

検体投与に関連する変化として、500及び5000ppm投与群雌雄で肝のクッパー細胞の色素沈着量増加並びに脾の造血亢進及び脾洞の血液量増加が認められた。また、5000ppm投与群雌雄で骨髄の過形成が認められた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

以上の如く、テブフェゾド<sup>®</sup>投与の影響として5000ppm投与群雌雄で摂餌量の僅かな減少、雄で体重増加量の僅かな低下が認められた。また、500ppm以上の投与群で溶血性贫血の発生を示す血液学的変化、血中総ビリルビン濃度の増加、尿中総ビリルビンの存在、肝及び脾重量の増加等が見られ、組織学的には肝のクッパー細胞の色素沈着量増加及び脾の血液量増加が認められた。さらに、これらの投与群ではこれらの変化に対応して脾に造血亢進像が、骨髓に過形成が認められた。

従って、テブフェゾド<sup>®</sup>を13週間にわたり混餌投与した場合の無毒性量は50ppm（雄；2.09mg/kg/日、雌；2.05mg/kg/日）と結論された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(4) 原体及び23%フコアルのラットにおける21日間反復経皮投与毒性試験

[資料No. 毒A12]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1993年

検体の純度: 原体、23%フコアル

供試動物 : Cr1:CD(SD)ラット、6週齢、体重: 雄177-239 g 雌153-189g、1群雌雄各6匹

試験期間 : 28日間 (1992年10月19日-1992年11月25日)

投与方法 : 検体である原体を0及び1000 mg/kg/日、フコアルを原体換算で0、62.5、250、1000 mg/kg/日の投与量で1日1回6時間、週5日間、28日間にわたって経皮投与した(計21日間経皮投与)。溶媒対照群にはフコアルの白試料を用い、溶媒対照群以外に偽処置を行う sham 対照群も設けた。

投与前に剃毛した背部皮膚にガーゼパッチ上に塗布した検体を貼付し、接着性半閉塞性包帯及び伸縮性包帯で覆った。6時間貼付後、被覆物を除去し、投与部位を1%水性石鹼水及び水道水で洗浄した。

投与量設定根拠;

試験項目及び試験結果:

一般状態及び死亡率; 投与日(週5日間)は少なくとも1日2回、非投与日(週2日間)は1日1回、一般状態及び生死を観察した。

投与4週にフコアル1000 mg/kg/日群の雄の1例に閉塞貼付時の手技による死亡(呼吸不全)が認められたが、いずれの投与群にも検体投与に関連する死亡及び症状は認められなかった。

皮膚検査; 各投与日の適用前及び解剖日に適用部位の刺激性変化(紅斑、痂皮及び浮腫)の有無を観察し、Draize法に従って採点した。

検体投与による影響は認められなかった。

体重変化; 投与開始1週間前、投与開始日並びに投与期間中は週1回及び解剖前に全動物を対象に測定した。

体重及び体重増加量には、検体投与による影響は認められなかった。

摂餌量; 摂餌量を週1回測定した。

摂餌量には、検体投与による影響は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血液学的検査；投与4週に全動物を対象に一晩絶食後、ヘントバルビタル・ナトリウムの腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈より採血し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、総白血球数、白血球百分率、血小板数、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、赤血球形態像、メトヘモグロビン  
統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別	雄				雌			
	1000	7077 <sup>μ</sup> ル			1000	7077 <sup>μ</sup> ル		
		62.5	250	1000		62.5	250	1000
総白血球数	97	81	93	93	107	↑143	122	94

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

統計処理法：Duncanの多重検定(↑；p<0.05)

シヤム対照及び溶媒対照群の合算との比較検定を実施した。

7077<sup>μ</sup>ル62.5 mg/kg/日群の雌で総白血球数の有意な増加が認められたが、投与量との関連はなく、片性の変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

その他の項目に検体投与に関連する変化は認められなかった。

血液生化学的検査；投与4週に全動物を対象に一晩絶食後、ヘントバルビタル・ナトリウムの腹腔内投与による麻酔下で腹大動脈より採血し、以下の項目について検査した。

総タンパク濃度、7077<sup>μ</sup>ル濃度、A/G比、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、コレステロール濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度、ナトリウム濃度、塩素濃度、無機リン濃度、総ビリルビン濃度、BUN濃度、クレアチニン濃度、ALP活性、GOT活性、GPT活性、γ-GTP活性

統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別	雄				雌			
	1000	7077 <sup>μ</sup> ル			1000	7077 <sup>μ</sup> ル		
		62.5	250	1000		62.5	250	1000
総ビリルビン濃度(mg/dL)	0.1	0.1	0.1	0.1	↓0.1	↓0.1	0.1	↓0.1

統計処理法：Duncanの多重検定(↓；p<0.05)

シヤム対照及び溶媒対照群の合算との比較検定を実施した。

原体、7077<sup>μ</sup>ル62.5及び1000 mg/kg/日群の雌で総ビリルビン濃度の有意な減少が認められたが、投与量との明確な関連はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。

その他の項目に検体投与に関連する変化は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

臓器重量；投与4週に全動物を解剖し、以下の臓器重量を測定し、対体重比（相対）を算出した。

肝臓、腎臓、副腎、精巣

統計学的有意差のみられた項目を次表に示す。

性別		雄					雌					
		投与量 (mg/kg/日)	溶媒 対照	1000	7077 <sup>μ</sup> ル			溶媒 対照	1000	7077 <sup>μ</sup> ル		
					62.5	250	1000			62.5	250	1000
最終体重		↓ 89	↓ 91	93	95	92	106	96	104	102	104	
肝臓	絶対重量	↓ 87	90	91	91	91	105	97	102	100	103	
	対体重比	97	99	97	95	99	99	100	98	97	98	
副腎	絶対重量	100	105	105	111	97	108	108	111	115	↑ 118	
	対体重比	113	115	113	116	105	101	109	105	111	112	
精巣	絶対重量	↓ 89	97	94	103	98						
	対体重比	101	107	101	109	107						

表中の数字は各々の対照群に対する割合（%）を示す。

統計処理法：Duncanの多重検定（↑↓；p<0.05）

sham対照との比較検定を実施した。

7077<sup>μ</sup>1000 mg/kg/日群の雌で副腎の絶対重量の有意な増加が認められたが、対体重比には増加が認められておらず、片性の変化であり、検体投与の影響とは考えられなかった。

その他の臓器に検体投与に関連する変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；全動物を対象に肉眼的病理検査を行った。

いずれの組織・器官にも検体投与に関連する所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

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。

皮膚（非投与部位、投与部位）、骨髓（胸骨）、肝臓、脾臓、  
腎臓、副腎、精巣及び肉眼病変

主な所見を次表に示す。

性別		雄						雌						
		投与量(mg/kg/日)	シヤム 対照	溶媒 対照	1000	7077 <sup>μ</sup> ル			シヤム 対照	溶媒 対照	1000	7077 <sup>μ</sup> ル		
62.5	250					1000	62.5	250				1000		
皮膚 (投与部位)	検査動物数	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	
	表皮 滲出液	軽微								2	1	1	2	1
		軽度		2	1	1					1			2
		合計		2	1	1				2	2	1	2	3
	表在性 亜急性 皮膚炎	軽微		1										
		軽度		1	1									
		合計		2	1									
	潰瘍	軽微						1			1		1	
		軽度									1			2
		合計						1			2		1	2

表中の数値は発現動物数を示す。空欄は「0」を示す。

いずれの組織・器官にも検体投与に関連する所見は認められなかった。  
原体及び7077<sup>μ</sup>ル群の雌雄で投与部位の変化（表皮滲出液、皮膚炎、潰瘍）  
が認められたが、これらの変化は溶媒対照群にも認められたことから、投  
与方法に起因した変化と考えられ、検体による毒性影響とは考えられな  
かった。

以上の結果から、本剤のラットを用いた21日間反復経皮投与毒性試験において、原体  
及び7077<sup>μ</sup>ルのいずれにおいても、1000 mg/kg/日群の雌雄で検体投与による影響は  
認められなかった。

従って、無毒性量は雌雄とも1000 mg/kg/日以上であると判断した。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

反復経口神経毒性試験の提出の除外申し出書

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

5. 慢性毒性及び発がん性

(1) イヌにおける 52 週間慢性経口毒性試験

[資料 No. 毒 A13]

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年： 1992 年

検体の純度：

試験動物： ビーグル犬（投与開始時 6～7 カ月齢、体重；雄 7.00～10.55kg 雌 5.75～9.05kg）

1 群雌雄各 4 匹

試験期間： 52 週間（投与開始 1991 年 1 月 30 日、最終解剖 1992 年 2 月 3 日）

投与方法： 検体を 0（対照）、15、50、250 及び 1500ppm の濃度で粉末飼料に混入し、自由に摂取させた。飼料は週 1 回調製し、検体は有効成分換算して混入した。

投与量設定根拠：

試験項目及び試験結果：

一般状態及び死亡率；一般状態を 1 日 2 回観察し、詳細な症状観察を週 1 回行った。

終了時まで全例が生存し、検体投与に関連する症状は認められなかった。

体重変化；投与期間を通じて週 1 回及び剖検前に測定した。

投与期間を通じて 1500ppm 投与群雄で体重増加量の僅かな低下が見られた。

雌には投与の影響は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率；投与期間を通じて毎日個体別に測定し、各週の摂餌量を算出した。

また、体重及び摂餌量から食餌効率を算出した。

摂餌量及び食餌効率に投与の影響はなかった。

検体摂取量；体重及び摂餌量の値から算出した 1 日当りの検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		15	50	250	1500
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.6	1.8	8.7	52.7
	雌	0.6	1.9	8.9	55.8

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血液学的検査；投与開始前並びに投与開始後 13、15、26、39 及び 52 週に全例を対象とし、動物を約 18 時間絶食し、頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球色素量 (MCH)、平均赤血球色素濃度 (MCHC)、ハイツ小体<sup>\*</sup>、トヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間<sup>\*\*</sup>、活性化部分トロンボプラスチン時間<sup>\*\*</sup>、骨髓系/赤芽球系比 (M/E比)、血球形態

\*： 投与 14 及び 21 週にも検査を実施した。

\*\*： 投与 15 週には測定しなかった。

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

検体投与の影響として、250ppm 以上の投与群雌雄でハイツ小体出現率が増加し、同群雄で赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の減少、並びに MCV 及び網状赤血球数が増加した。また、1500ppm 投与群雌雄で MCH 及びトヘモグロビン濃度、同群雄で血小板数、並びに雌で MCV が増加した。MCHC の減少は 250ppm 投与群雄で認められた。その他に、用量反応性が雌の赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の減少に認められた。その他の変化は検体投与に関連するものではなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

項 目	検 査 時 期 (週)	雄(投与量 ppm)					雌(投与量 ppm)				
		15	50	250	1500	DR	50	50	250	1500	DR
赤 血 球 数	13				↓ 83						↓
	15				↓ 83						↓
	26				↓ 88						↓
	39			↓ 84	↓ 84						↓
	52			↓ 90	↓ 86						↓
ヘモグロビン濃度	13				↓ 87						↓
	15					↓					↓
	26					↓					
	39			↓ 84	↓ 86						
	52			↓ 91	↓ 90						
ヘマトクリット値	13				↓ 89						↓
	15										↓
	26					↓					
	39			↓ 86	↓ 88						
	52					↓					
白血球百分率	好中球	13									↑ 211
	リンパ球	15				↓					
血 小 板 数	13				↑ 167						
	15					↑					
	26				↑ 155						
	39				↑ 171						
	52				↑ 161						↑
網状赤血球数	15				↑ 167						
網状赤血球率	26			↑ 267							
	15					↑					
M C V	26					↑					
	13				↑ 107						↑ 109
	15			↑ 115	↑ 116						
	26					↑					↑ 109
	39					↑					↑ 109
M C H	52					↑					↑ 108
	13				↑ 105						↑ 107
	15				↑ 105						↑ 107
	26					↑					
	39										↑ 107
M C H C	52										↑ 109
	13			↓ 97							↓ 98
	15			↓ 88							
	26			↓ 98							
ハイツ小体出現率	39			↓ 98							
	13				↑ 7.6						↑ 10.3
	14				↑ 8.7			↑ 0.6			↑ 6.3
	15				↑ 7.1			↑ 1.7			↑ 12.0
	21			↑ 1.2	↑ 8.4						↑ 10.7
	26				↑ 13.2						↑ 9.4
	39			↑ 2.2	↑ 10.8						↑ 12.6
52										↑	
メタヘモグロビン濃度	13					↑					↑ 167
	15					↑					↑ 170
	26				↑ 190						↑ 170
	39					↑					
	52				↑ 189						

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。但し、ハイツ小体は、含有する赤血球の割合 (%) を示す。

統計処理法 : Dunnett 検定 (ハイツ小体は片側の Wilcoxon 順位和検定)

DR ; Terpstra-Jonckheere 検定及び Wilcoxon 順位和検定による用量反応性の検定

(↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01, ↑ ↓ ; p<0.001)



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

血液生化学的検査；投与前並びに投与後 13, 26, 39 及び 52 週に血液学的検査の項で得られた血液から血漿を分離し、以下の項目の測定を行った。

総タンパク濃度、アルブミン濃度、グロブリン濃度、A/G 比、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、総コレステロール濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度、ナトリウム濃度、塩素濃度、無機リン濃度、総ビリルビン濃度、尿素濃度、クレアチニン濃度、ALP 活性、GOT 活性、GPT 活性、 $\gamma$ -GTP 活性、LDH 活性、クレアチンフォスホキナーゼ (CPK) 活性

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

項目	検査時期(週)	雄(投与量ppm)					雌(投与量ppm)				
		15	50	250	1500	DR	15	50	250	1500	DR
グロブリン	39					↓					
カルシウム	39		↓ 91								
ナトリウム	13					↓					
	39		↓ 98	↓ 98							
	52			↓ 98							
総ビリルビン	13									↑ 188	
	26				↑ 162					○ 155	
	39				○ 176					○ 189	
	52									↑ 152	
尿素	26					↑					
LDH	39										↑

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法：Dunnett 検定

DR；Terpstra-Jonckheere 検定及び Wilcoxon 順位和検定による用量反応性の検定

(↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01, ↑ ↓ ; p<0.001)

検体投与の影響として 1500ppm 投与群雌雄で総ビリルビンの増加が認められた。

その他の変化は検体投与に関連するものではなかった。

尿検査；投与前並びに投与開始後 13, 26, 39 及び 52 週に全例を対象とし、一夜絶食した動物の膀胱内にカテーテルを挿入して採取した尿を用いて以下の項目を調べた。

混濁度、色調、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣

検体投与の影響を示す変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与前及び投与 52 週に全例を検査した。

検体投与の影響を示唆する所見は認められなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

臓器重量； 剖検時に以下の臓器重量を測定し、対体重比を算出した。

脳（脳幹を含む）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺、心、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣、卵巣、前立腺

統計学的有意差の認められた項目を次表に示す。

性別		雄					雌				
項目	投与量(ppm)	15	50	250	1500	DR	15	50	250	1500	DR
下垂体	対体重比					o					
肝	対体重比			↑ 117	↑ 119						
脾	絶対重量								↑ 169	↑ 143	
	対体重比								o 169		

表中の数字は各々の対照群に対する割合（%）を示す。

統計処理法：Dunnett 検定

DR；Terpstra-Jonckheere 検定及び Wilcoxon 順位和検定による用量反応性の検定

(↑ ↓ ; p<0.05, ↑ ↓ ; p<0.01, ↑ ↓ ; p<0.001)

検体投与に関連のある変化として 250 及び 1500ppm 投与群雄で肝相対重量の増加、雌で脾絶対重量の増加が認められた。また、250ppm 投与群雌で脾相対重量の増加も認められた。

肉眼的病理検査；投与終了後に全ての動物をチバントナトリウムの静脈内投与による麻酔下に放血・致死させ解剖し、全身の組織・器官を肉眼的に観察した。

検体投与の影響を示唆する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；全例について 10%中性緩衝ホルマリン（眼は Davidson 液）に固定した以下の臓器を常法に従いパラフィン薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン（H&E）染色を施し、鏡検した。

肉眼的病変部及び腫瘤、皮膚、脳（脳幹、延髄／橋、小脳皮質、大脳皮質）、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺、気管、心（冠状血管、左心室（乳頭筋を含む））、胸骨（及び骨髄）、大腿骨、骨髄（大腿骨）、唾液腺（顎下腺）、肝（2葉-内側葉及び外側左葉）、脾、腎、副腎、膵、精巣、精巣上体、卵巣、子宮（体部及び頸部）、膈、前立腺、乳腺（雌のみ）、大腿四頭筋、食道、胃（胃底部、噴門部、幽門部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸及び肛門、膀胱、リッパ節（下顎及び腸間膜）、坐骨神経、脊髓（頸部、胸部及び腰部）、眼球及び視神経、胆嚢、大動脈、舌

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

発生頻度が高かった所見は下表の通りであった。

(数値は出現動物数)

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	15	50	250	1500	0	15	50	250	1500
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肺	炎症性細胞巣	4	2	4	3	3	4	3	3	3	4
心	鈣質沈着	0	0	1	1	0	0	0	0	2	2
脾	色素沈着	4	3	4	3	4	4	3	4	4	4
	脾洞の血液量増加	0	0	0	2	4	0	0	0	1	4
	造血亢進	0	0	0	0	3	0	0	0	1	4
唾液腺	炎症性細胞巣	0	1	0	0	0	3	0	1	1	0
舌	炎症性細胞巣	3	4	0	2	1	3	2	2	1	3
肝	クッパー細胞の色素沈着増加	0	0	0	1	3	0	0	0	1	3
	炎症性細胞巣	3	4	4	4	4	4	4	4	4	4
十二指腸	うっ血/出血	0	1	0	1	0	1	0	0	3	1
盲 腸	うっ血/出血	2	1	1	1	1	1	3	1	3	1
下垂体	嚢胞	2	1	0	0	2	1	1	2	0	1
甲状腺	嚢胞	1	0	2	0	1	0	1	1	1	0
上皮小体	嚢胞	1	3	1	1	1	3	2	0	1	1
腎	乳頭鈣質沈着	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4
	色素沈着	2	2	2	2	3	2	1	2	1	2
	腎症	0	0	1	0	0	0	1	2	2	0
膀胱	うっ血/出血	0	0	0	0	2	1	2	2	1	0
	嚢胞	0	0	0	2	0	1	2	3	2	1
前立腺	前立腺炎	0	2	3	2	2	/	/	/	/	/
胸 骨	骨髓過形成	0	0	0	1	4	0	1	0	4	4
大腿骨	骨髓過形成	0	0	0	0	1	0	0	0	1	4

検体投与に関連する所見は、肝、脾及び骨髓（胸骨、大腿骨）に認められた。

これら所見の程度/頻度を次表にまとめた。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

臓器	性 別	雄					雌				
	投与量 (ppm)	0	15	50	250	1500	0	15	50	250	1500
	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
肝	クッパー細胞の色素沈着量増加： 軽 微	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1
	軽 度	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	中等度	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
脾	造血亢進： 軽 微	0	0	0	0	3	0	0	0	1	4
	脾洞の血液量増加： 軽 微	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	軽 度	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
	中等度	0	0	0	0	4	0	0	0	0	2
胸骨髄	過形成： 軽 微	0	0	0	1	4	0	1	0	4	2
	軽 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
大腿骨髄	過形成： 軽 微	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	軽 度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

250 及び 1500ppm 投与群雌雄で肝のクッパー細胞の色素沈着増加、脾洞の血液量増加及び胸骨髄の過形成、並びに 250ppm 投与群雌及び 1500ppm 投与群雌雄で脾の造血亢進及び大腿骨髄の過形成が観察された。

以上の如く、テブフェゾド投与の影響として 1500ppm 投与群雄で体重増加量の僅かな低下が認められた。また、250ppm 以上の投与群で溶血性貧血の発生を示す血液学的変化、血中総ビリルビンの増加、肝及び脾重量の増加等が見られ、組織学的には肝のクッパー細胞の色素沈着量増加及び脾洞の血液量増加が認められた。さらに、これらの変化に対応して脾の造血亢進及び骨髄の過形成が認められた。

従って、テブフェゾドを1日に52週間にわたり混餌投与した場合の無毒性量は 50ppm (雄; 1.8mg/kg/日、雌; 1.9mg/kg/日) と結論された。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(2) イヌにおける血液毒性回復性

[資料 No. 毒 A14]

試験機関：

報告書作成年： 1992 年

検体の純度：

試験動物： 雄ビーグル犬（開始時約 7 ヶ月齢） 体重； 9.2～11.3kg

1 群 4 匹

試験期間： 10 週間（1992 年 7 月 23 日～1992 年 9 月 30 日）

投与方法： 検体を 0（対照）及び、1500ppm の濃度で飼料に混入し、対照群は 10 週間、また投与群は 6 週間投与後、4 週間の回復期間を設けた。飼料は 1 回調製し室温で保存した。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日 1 回観察した。投与群 2 週時の 2 例に軟便がみられたが、検体投与によると思われる中毒症状は認められなかった。

死亡は認められなかった。

体重変化；毎週 1 回、体重を測定した。投与群の体重増加は、対照群と同様に推移した。

摂餌量；毎朝飼料の食べ残しの有無を観察し、摂餌量を記録した。全動物は給餌された飼料をすべて摂取した。

検体摂取量；摂餌量及び検体の飼料中理論濃度から算出した 1 日当たりの平均検体摂取量は、41.7mg/kg/日であった。

血液学的検査；投与開始前、投与期間終了時（6 週）、投与中止後 2 週時（8 週）及び投与中止後 4 週時（10 週）に、血液を橈側皮静脈から採取し、以下の項目について検査した。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、

平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、

血小板数、網状赤血球数、白血球数及びトヘモグロビン値

テブフェンゾドによって誘発された血液毒性の回復経過を雄のビーグル犬を用いて観察した結果を次表に示す。

投与量 (ppm)	0				1500			
	0	6	8	10	0 投与開始前	6 投与終了時	8 投与中止2週	10 投与中止4週
赤血球数 ( $10^9/\text{mm}^3$ )	6.80±0.24	7.76±0.48	7.78±0.43	7.57±0.20	6.90±0.45	6.51±0.40 (↓84)	7.33±0.30	7.54±0.24
ヘモグロビン濃度 (g/dl)	15.4±0.4	17.5±0.5	17.5±0.6	17.1±0.6	16.0±1.2	15.3±1.2 (↓87)	17.0±1.2	17.3±0.8
ヘマトクリット値 (%)	44.5±1.4	50.3±2.5	50.5±2.3	49.4±1.3	45.9±3.8	45.0±3.6	49.4±3.8	49.6±2.6
M C V (fl)	65.5±0.5	64.9±1.0	65.0±1.4	65.2±1.3	66.1±1.8	69.2±1.8 (↑107)	67.3±2.5	65.8±2.3
M C H (pg)	22.7±0.6	22.6±0.9	22.5±0.8	22.7±0.7	23.1±0.8	23.5±0.7	23.1±0.7	22.9±0.7
MCHC (g/dl)	34.7±0.7	34.8±0.9	34.7±0.5	34.7±0.4	34.9±0.6	34.0±0.5	34.4±0.3	34.8±0.2
血小板数 ( $10^3/\text{mm}^3$ )	269±44	332±57	326±75	342±56	260±32	428±18 (↑129)	377±49	347±53
網状赤血球数 (/10 <sup>3</sup> RBC)	4±2	22±9	17±3	29±4	5±3	44±10 (↑200)	13±4	14±4 (↓48)
白血球数 ( $10^3/\text{mm}^3$ )	9.9±1.7	12.7±1.6	13.7±3.4	12.5±1.3	13.0±3.8	15.7±3.7	12.6±2.8	12.8±4.2
ヘモグロビン値 (%to Hb value)	0.4±0.1	0.3±0.3	0.5±0.1	0.3±0.2	0.3±0.2	2.0±1.7	0.8±0.5	0.7±0.1

平均値±標準偏差

( ) は対照群と比較して有意に増加、低下した割合 (%) を示す。

統計処理法：Student の t 検定 (↑↓ : p<0.05)

但し、網状赤血球数及びヘモグロビン値は Mann-Whitney の U 検定。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検体投与終了時（6週）の検査で、投与群において赤血球数及びヘモグロビン濃度の低下を指標とする貧血並びにトヘモグロビン値の増加が認められ、血液毒性の発現を確認した。投与中止後2週時（8週）の検査では、投与群のいずれの動物においても貧血は認められず、トヘモグロビン値も明らかな回復傾向を示したが、1例のトヘモグロビン値は対照群より明らかに高く、本個体においては血液毒性が回復したとは判定できなかった。投与中止後4週時（10週）の検査では、投与群の血液学的検査成績に異常は認められなかった。

以上より、テフフェゾドのビーグル犬における血液毒性は、検体の投与中止後4週間以内に回復すると考えられる。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(3)イゾにおける急性赤血球評価試験

【資料 No.毒 A15】



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

(4)ラットにおける慢性毒性/発がん性併合試験

[資料No. 毒A16]

試験機関 :

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

検体の純度 :

試験動物 : Cr1:CD BRラット (投与開始時約6週齢、体重;雄198.6~257.4g、雌141.1~202.3g)  
1群雌雄各70匹

52週間経過後に各群雌雄各10匹を中間屠殺した。

試験期間 : 104週間 (投与開始1990年4月26日、最終解剖1992年4月30日)

投与方法 : 検体をアセトンに溶解 (1000及び2000ppmでは懸濁) し、0(対照)、10、100、1000  
及び2000ppmの濃度で飼料に混入して自由に摂取させた。

飼料は週1回調製し、検体は有効成分換算して混入した。アセトンは各用量で調製毎  
に約370ml使用した。

投与量設定根拠 :

試験項目及び試験結果 :

一般状態及び生存率; 一般状態を1日1回、生死を1日2回観察し、詳細な身体検査及び症状  
観察を週1回行った。

体表の主に乳腺領域に腫張の見られた雌動物数は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2000
乳腺 腫張	投与後 1~12月	11	14	16	21	37
	投与後13~15月	13	17	21	27	30
	投与後16~24月	35	27	37	31	25

1000ppm以上の投与群雌で発生動物数が投与後1~12及び13~15ヵ月で増加した  
が、投与後16~24ヵ月では対照群との差は認められなくなった。剖検時の乳腺の  
腫瘤及び肥厚、並びに乳腺組織及び皮膚に組織形態的变化の認められた動物数  
に投与関連性の増加はなかった。

生存率を以下に示す。

投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2000
生存率 (%)	雄	58	56	67	60	68
	雌	53	33 (↓62)	47	38	40

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

( ) は対照群に対する割合(%)。

統計処理法: National Cancer Institute Packageによる。(↑↓;  $p \leq 0.05$ )  
10ppm投与群雌で生存率の有意な減少が認められたが、投与量との相関性はなく、  
検体投与に起因するものではなかった。尚、雌の生存率の背景データは35~59%  
の範囲である。

体重変化; 投与開始日(投与1週)、投与開始後2~17週は週1回、それ以後は4週間に1回、  
並びに投与105週に全動物の体重を測定した。

1000及び2000ppm投与群雌雄の体重は、対照群と比べ低値で推移し、雌でより顕  
著であった。平均体重及び体重変化量の統計学的分析において雌では投与期間  
の大部分、また雄ではそれよりも頻度は少ないが有意な減少が認められた。

試験終了時の平均体重は、2000ppm投与群雌で有意に減少した。

摂餌量及び食餌効率; 投与1~16週は週1回、その後は4週間に1回測定した。また、体重及  
び摂餌量から食餌効率を算出した。

1000及び2000ppm投与群雌で摂餌量の僅かだが全般的に有意な減少(3~5%)が認  
められた。

食餌効率に検体投与の影響は認められなかった。

検体摂取量; 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

投与量 (ppm)		10	100	1000	2000
検体摂取量 (mg/kg/日)	雄	0.5	5	48	97
	雌	0.6	6	61	125

血液学的検査; 投与13、26、52、78及び104週に1群雌雄各10匹の動物を一夜絶食させて塩  
酸タリウム麻酔下で眼窩洞から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球数、補正白血球数、  
白血球百分率、血小板数、網状赤血球数、網状赤血球率、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)、  
ハウツ小体、トヘモグロビン濃度、骨髓系/赤芽球系比(M/E比)\*、血球形態、  
プロトロンビン時間

\* : 大腿骨の骨髓塗抹標本で算定した。測定は、中間屠殺動物では投与  
53週、また投与104週に血液学的検査を行った動物では投与105週に  
実施した。

また、投与52週の中間屠殺動物(各群雌雄各10匹)についても同様に検査を行った。  
切迫屠殺動物については前大静脈より採血し、白血球百分率の算定及び血球形態  
の観察を行った。

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

性別 投与量 (ppm)	雄																							
	10				100				1000				2000											
	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104				
項目\検査時期(週)																								
赤血球数																								
ヘモグロビン濃度																								
ヘマトクリット値																								
白血球数																								
補正白血球数																								
リンパ球数																								
網状赤血球数																								
網状赤血球率																								
MCV																								
MCHC																								
血小板濃度																								

性別 投与量 (ppm)	雄																							
	10				100				1000				2000											
	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104				
項目\検査時期(週)																								
赤血球数																								
ヘモグロビン濃度																								
ヘマトクリット値																								
リンパ球数																								
好酸球																								
網状赤血球率																								
MCHC																								
血小板濃度																								

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法: Dunnett検定 (↑↓; p ≤ 0.05)

a): 有意差を認められた変動率を計算出来なため、測定値を記載した(対照値; 0.1)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

検体投与の影響として1000及び2000ppm投与群雌雄で投与13、26ないし52週に赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の有意な減少が認められ、雄では網状赤血球数ないし網状赤血球率の有意な増加も認められた。尚、2000ppm投与群雌で投与後78週に網状赤血球率の有意な増加が認められたが、赤血球系項目にこれと一致するような減少は認められなかった。

それ以外の項目の軽度な変動は、毒性学上重要とは考えられなかった。

切迫屠殺動物には検体投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査；血液学的検査の項で得られた血液から血清を分離し、以下の項目の測定を行った。

総タンパク濃度、アルブミン濃度、グロブリン濃度、A/G比、グルコース濃度、トリグリセリド濃度、総コレステロール濃度、カルシウム濃度、カリウム濃度、ナトリウム濃度、塩素濃度、無機リン濃度、総ビリルビン濃度、BUN濃度、クレアチニン濃度、ALP活性、GOT活性、GPT活性、 $\gamma$ -GTP活性、クレアチンキナーゼ (CPK) 活性

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

有意の差を認めた各項目の変動は、変化の程度が小さい、発現時期に一貫性がなく、または用量反応性がない、のいずれかにより検体投与に関連のある変化ではなく、毒性学上重要とは考えられなかった。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	雄																								
	10						100						1000						2000						
	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
投与量 (ppm)																									
項目\検査時期(週)																									
7M7*シシ濃度																									
A/G比																									
総コレステロール濃度																									
トリグリセリド濃度																									
無機リン濃度																									
BUN濃度																									

性別	雌																								
	10						100						1000						2000						
	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104	13	26	52	78	104
投与量 (ppm)																									
項目\検査時期(週)																									
総タンパク濃度																									
7M7*シシ濃度																									
グロブリン濃度																									
A/G比																									
総コレステロール濃度																									
クレアチニン濃度																									
ALP活性																									
GOT活性																									

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。

統計処理法 : Dunnett検定 (↑ ↓ ; p ≤ 0.05)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

尿検査；血液学的検査と同時期に絶食下の動物から採取した尿を用いて以下の項目を調べた。

色調、透明度、比重、pH、タンパク、グルコース、ケトン体、総ビリルビン、潜血、ウロビリノーゲン、沈渣、尿量

検体投与に関連のある変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、投与後51及び104週に間接検眼鏡を用いて全例を検査した。

検体投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；中間及び最終屠殺時の全例について以下の臓器重量を測定し、対体重比及び対脳重量比を算出した。

脳(脳幹を含む)、下垂体、肝、脾、腎、副腎、精巣及び精巣上体、卵巣、甲状腺/上皮小体、心

統計学的有意差の見られた項目を次表に示す。

2000ppm投与群雌で中間及び最終屠殺時の体重に有意な減少が認められた。中間屠殺時に2000ppm投与群雌で脾の対体重比の有意な増加が認められ、血液学的変化及び脾の組織学的変化に関連するものと考えられた。1000及び2000ppm投与群で低体重に起因する統計学的有意差のある項目がいくつか認められ、雄よりも雌の方が多かった。

それ以外に100ppm投与群雄で統計学的に有意差の認められる変化が見られたが、用量依存性はなく、検体投与の影響とは考えられなかった。



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

性別	雄																													
	検査時期 (週)	52					104					52					104													
		10	100	1000	2000		10	100	1000	2000		10	100	1000	2000		10	100	1000	2000		10	100	1000	2000					
投与量 体重																														
脳/脳幹 対体重比											↓ 89																			
下垂体 対体重比																														
肝 対体重比					↑ 122					↑ 123																				
脾 対体重比																														
腎 絶対重量 対体重比 対脳重量比																														
												↓ 76																		
副腎 対体重比																														
卵巣 対体重比																														
甲状腺/ 上皮小体 対体重比 絶対重量 対体重比 対脳重量比																														
心 絶対重量 対体重比 対脳重量比																														

表中の数字は各々の対照群に対する割合 (%) を示す。  
統計処理法：Dunnnett検定 (↑ ↓ ; p ≤ 0.05)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

肉眼的病理検査；全ての動物を対象にして剖検し、外表、開孔部、頭蓋腔、胸腔、腹腔、骨盤腔、頸部の臓器及び背随について肉眼的に観察した。

用量と関連した所見は認められず、加齢による自然発生的な変化であり、検体の投与に起因するものではないと考えられた。

乳腺に腫瘤、肥厚及び腫瘤／肥厚（一方あるいは両方の所見を有する）が認められた動物数は、次表の通りであった。

(数値は出現動物数)

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
乳 腺	腫瘤	5	5	5	4	2	33	30	35	28	28
	肥厚	1	2	0	0	1	18	12	18	15	25
	腫瘤／肥厚	6	7	5	4	3	44	38	46	35	46

症状観察及び触診時に、主に乳腺領域の体表に腫脹が認められた雌動物数が、投与後15ヵ月までに増加したが、剖検時に乳腺の腫瘤及び腫瘤／肥厚が認められた動物数は、全群とも同等であった。

病理組織学的検査；全例の以下の組織を10%中性緩衝ホルマリンに固定した。途中死亡例並びに中間及び最終屠殺時の対照群及び2000ppm投与群について常法に従いパラフィン薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色を施し、鏡検した。

腫瘤、病変部及び腫瘍、皮膚、脳及び脳幹(延髄／橋、小脳皮質、大脳皮質)、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、肺及び気管支、気管、喉頭、心、胸骨、骨髄(胸骨、大腿骨)、唾液腺(顎下腺)、肝、脾、腎、副腎、膵、精巣及び精巣上体、卵巣、子宮(頸管及び膈を含む)、前立腺、精嚢及び凝固腺、乳腺、骨格筋、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節(下顎及び腸間膜)、坐骨神経、脊髄(頸部、胸部中央及び腰部)、眼球及びハーダー腺、外涙腺、チンパル腺、大動脈(胸部)。

また、中間並びに最終屠殺時の10、100及び1000ppm投与群について、雌雄の肺、脾、肝、腎及び肉眼的病変部、並びに雌の下垂体を同様に検査に供した。病理組織学的検査結果は以下の通りである。

#### 非腫瘍性病変

非腫瘍性病変で統計学的有意差が認められた所見を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

主な臓器の非腫瘍性病変

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
臓器	所見\検査動物数	70	40	31	32	70	70	59	53	53	70
下垂体	嚢胞	7	2	1	1	5	3	4	1	2	4
	血管拡張	17	18	19	14	21	39	40	42	39	49
	過形成	8	2	0	1	11	6	1	1	0	2
臓器	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
肝	限局性または慢性肝細胞腫大	18	11	15	15	16	18	17	22	19	22
	うっ血	9	14	7	13	8	14	9	8	12	15
	壊死巣	10	4	8	6	14	6	10	8	5	5
	空胞化	47	46	42	37	36 <sup>a)</sup>	47	50	51	39	41
	胆管過形成	45	42	48	39	40	23	27	17	22	12 <sup>a)</sup>
	胆管慢性炎症	47	41	50	41	43	23	24	14	18	18
	胆管線維症	42	39	46	35	37	21	21	12	13	5 <sup>b)</sup>
	胆管拡張	26	22	30	17	19	7	7	5	5	2
	門脈索の慢性活動性炎症	0	0	0	0	0	2	0	0	0	1
	慢性炎症巣	30	29	29	34	36	30	19	25	27	33
	小葉中心帯の変性/壊死	4	1	0	3	2	5	8	5	8	9
	好塩基性細胞変性	35	22	34	24	26	36	33	33	26	26
	明細胞性変性	12	11	20	16	5	3	4	7	6	1
	好酸性細胞変性	6	3	1	3	8	7	3	5	6	7
	肝海綿状変性	10	7	16	20	18	1	0	0	2	1
	嚢胞	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0
	類洞壁細胞色素沈着	12	9	12	8	15	18	14	19	19	29 <sup>a)</sup>
	被膜の炎症	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1
	動脈炎/動脈周囲炎	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	髓外造血亢進	4	3	2	1	4	18	14	7 <sup>a)</sup>	10	5 <sup>b)</sup>
	卵円形細胞過形成	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血管壁の類線維素壊死	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管拡張	3	4	4	4	3	1	3	2	4	4
血栓	2	1	0	0	0	1	0	0	0	0	
石灰沈着	0	0	1	1	1	4	0	0	0	3	
肉芽腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
門脈周囲肥厚	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
線維症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	

統計処理法: Fisher-Irwin検定

a) : 統計学的有意差を示す(P≤0.05)

b) : 統計学的有意差を示す(P≤0.01)

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

主な臓器の非腫瘍性病変

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
臓器	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
肝 (続き)	梗塞	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	大赤血球症	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	再生正小結節	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
脾	色素沈着量増加	53	56	59	64 <sup>a)</sup>	64 <sup>a)</sup>	67	61	64	67	70
	被膜嚢胞	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	白血球増加	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	髄外造血亢進	0	3	1	0	1	5	9	3	8	3
	リッパ減少	1	1	1	2	1	5	8	10	5	4
	壊死	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	線維性癒着	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	血管壁石灰化	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	慢性活動性炎症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	血管壁の類線維素壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
網内系過形成	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
臓器	所見\検査動物数	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70
腎	慢性進行性腎症	66	66	69	64	67	55	50	49	51	48
	尿細管色素沈着	42	46	46	36	49	51	51	49	42	48
	血液嚢胞	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	眼瘍	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	嚢胞	8	5	5	4	4	4	1	2	1	2
	細菌集落	1	1	0	2	0	1	0	0	0	0
	血管壁石灰化	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿細管石灰化	14	13	11	11	7	19	17	10	13	24
	腎盂拡張	10	5	8	7	3	0	1	0	2	0
	リッパ欠損腎症	3	3	1	0	0	0	3	2	1	1
	腎盂炎	4	5	4	10	7	6	4	5	5	1
	腎盂結石	10	9	5	9	10	41	40	47	43	42
	移行上皮過形成	1	3	3	5	6	6	2	3	3	1
	腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
動脈炎/動脈周囲炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	

統計処理法: Fisher-Irwin検定

a): 統計学的有意差を示す( $p \leq 0.05$ )

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

主な臓器の非腫瘍性病変

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
臓器	所見\検査動物数	70	26	20	25	70	70	39	33	38	70
肺	好塩基性巣	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1
	慢性炎症巣	19	2	3	4	24	3	2	5	0	7
	ラ氏島細胞の慢性炎症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	血栓	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	動脈炎/動脈周囲炎	5	0	0	2	1	2	0	0	0	1
	血管壁の類繊維素壊死	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	過形成	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ラ氏島細胞過形成	0	0	0	2	2	0	0	0	1	0
臓器	所見\検査動物数	70	28	20	26	70	70	40	32	39	70
甲状腺	濾胞拡張	22	4	6	4	34	17	9	8	2	14
	濾胞後部嚢胞	7	1	1	4	9	4	5	0	2	7
	C-細胞過形成	7	1	2	1	9	6	2	1	1	5
	濾胞嚢胞	2	3	0	0	2	1	4	1	0	2
	限局性肥大	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	濾胞細胞過形成	1	0	1	0	3	0	0	0	0	0
	色素沈着	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
臓器	所見\検査動物数	69	34	28	32	70					
精巣	間質細胞過形成	1	1	1	0	1					
	石灰沈着	8	3	1	5	8					
	血管壁石灰化	23	14	11	6	22					
	動脈炎/動脈周囲炎	7	3	5	1	6					
	血管壁の類繊維素壊死	4	2	2	0	4					
	変性/精子減少	10	9	8	12	11					
	無精子 細胞の合胞体	0	0	0	3	1					
臓器	所見\検査動物数						69	45	36	46	70
卵巣	血栓						1	0	0	0	0
	卵胞嚢胞						15	9	9	16	14
	血液嚢胞						0	0	0	1	0
	卵巣傍嚢胞/卵巣嚢嚢胞						5	3	4	7	6
	動脈炎/動脈周囲炎						1	0	0	0	0
	間質細胞過形成						15	8	3	2	10

統計処理法: Fisher-Irwin検定

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

主な臓器の非腫瘍性病変

性別		雄					雌				
投与量(ppm)		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
臓器	所見\検査動物数	54	20	20	18	56	70	57	59	55	69
乳腺	過形成	0	0	0	0	0	6	4	4	0	3
	導管拡張/乳腺囊胞	5	2	5	1	2	29	14	15	17	21
	慢性活動性炎症	0	2	0	0	0	4	2	1	3	5
	脂肪壊死	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	囊胞拡張	0	0	0	0	0	3	1	2	1	7
	血栓	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

統計処理法：Fisher-Irwin検定

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

対照群と比較して、統計学的に有意差が認められた所見を次表に示す。

(数値は出現動物数/検査動物数)

性別		雄					雌						
投与量(ppm)		0	10	100	1000	2000	TR	0	10	100	1000	2000	TR
脳/脳脊	脳面圧迫	12/70	17/34	15/23	14/34	9/70		26/70	32/52	36/48	32/44	↑ 39/70	
甲状腺	癌	36/70	16/28	15/20	14/25	38/70		45/70	25/40	14/32	8/39	↓ 32/70	
肺	慢性炎症病巣	0/70	1/70	1/70	1/70	4/70	↑	3/70	1/70	0/70	0/70	0/70	
	血管壁石灰化	56/70	50/70	57/70	54/70	61/70		35/70	42/70	↑ 49/70	41/70	43/70	
肝	空胞化	47/70	46/70	42/70	37/70	↓ 38/70	↓	47/70	50/70	51/70	39/70	41/70	
	胆管過形成	45/70	42/70	48/70	39/70	40/70		23/70	27/70	17/70	22/70	↓ 12/70	
	胆管結核症	42/70	39/70	46/70	35/70	37/70		21/70	21/70	12/70	13/70	↓ 5/70	↓
	顆粒細胞色素沈着	12/70	9/70	12/70	8/70	15/70		18/70	14/70	19/70	19/70	↑ 29/70	↑
	胆外道血充満	4/70	3/70	2/70	1/70	4/70		18/70	14/70	↓ 7/70	10/70	↓ 5/70	↓
脾	色素沈着量増加	53/70	56/70	59/70	↑ 64/70	↑ 64/70	↑	67/70	61/70	64/70	67/70	70/70	
腎	蛋白漏腎症	3/70	3/70	1/70	0/70	0/70	↓	0/70	3/70	2/70	1/70	1/70	

統計処理法：Fisher-Irwin検定

TR；Cochran-Armitageの傾向検定

(↑↓； $p \leq 0.05$ ，↑↓； $p \leq 0.01$ )

検体投与に関連する変化として1000ppm投与群雄及び2000ppm投与群雌雄で脾の色素沈着量の僅かな増加が認められた。沈着量の程度を点数化し群毎の平均値を次表に示した。

性別		雄					雌					
投与量(ppm)		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000	
検査動物数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	
脾	(色素沈着量の程度)	評点										
	なし	0	17	14	11	6	6	3	9	6	3	0
	軽微	1	13	11	9	8	6	6	12	10	6	4
	軽度	2	22	29	31	20	19	23	22	10	11	4
	中等	3	18	16	19	31	32	36	26	40	34	34
	やや重	4	0	0	0	5	7	2	1	4	9	19
重	5	0	0	0	0	0	0	0	0	7	9	
群平均値			1.6	1.7	1.8	2.1	2.3	2.4	2.0	2.4	2.9	3.4

群平均値： $\Sigma(\text{動物数} \times \text{各評点}) / 1\text{群の動物数}$

### 腫瘍性病変

すべての腫瘍性病変を次表に示す。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

腫瘍性病変

性 別			雄					雌					
投 与 量 (ppm)			0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000	
死亡時期	臓器	腫瘍名	腫瘍発生数										
0 52 死亡	頭部 (矢状面)	扁平上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	腹腔	神経線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	造血系	悪性リンパ球性リンパ腫(M)	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
	乳腺	癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	脳/脳幹	星状細胞腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	下垂体	腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	
	検査動物数			3	1	3	1	1	3	5	1	1	2
52 週 屠 殺	皮膚部	角化棘細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	下垂体	腺腫(B)	0	1	0	0	0	3	2	1	0	6	
	肝	肝細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
	甲状腺	C-細胞腺腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	子宮	平滑筋肉腫(M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0	
	乳腺	線維腺腫(B)	0	1	0	0	0	1	1	0	1	1	
		癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	検査動物数			10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
53 104 週 死亡	病変部 皮膚	角化棘細胞腫(B)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
		扁平上皮乳頭腫(B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	病変部 骨格筋	神経線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
	頭部 (矢状面)	扁平上皮癌(M)	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
		線維腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	造血系 組織	悪性リンパ球性リンパ腫(M)	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	
		組織球肉腫(M)	2	0	0	0	2	2	0	0	2	0	
		悪性組織球性リンパ腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
		リンパ性白血病(M)	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	
	皮膚	基底細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
		皮下組織	粘液肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
			線維腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
			線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0
			扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳/脳幹	星状細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
		顆粒細胞腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	下垂体	腺腫(B)	13	17	15	13	10	23	27	26	32	31	
		癌(M)	0	2	0	0	1	1	1	2	2	2	

(B) : 良性腫瘍、 (M) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher - Irwin検定



本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

腫瘍性病変

性 別		雄					雌					
		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000	
投 与 量 (ppm)												
死亡時期	臓 器	腫 瘍 名	腫 瘍 発 生 数									
53 週 死 亡	甲 状 腺	C - 細胞腺腫(B)	0	1	1	2	2	2	1	0	1	0
		濾胞細胞腺腫(B)	0	1	0	1	0	1	0	0	1	0
		濾胞細胞癌(M)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
		C - 細胞癌(M)	0	0	0	0	3	0	0	1	0	1
	上皮小体	腺 腫(B)	1	0	0	0	1	0	1	0	2	0
	顎下腺	線 維 肉 腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝	多発性肝細胞腺腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		肝 細 胞 癌(M)	2	0	2	0	0	0	0	0	0	0
	脾	血 管 肉 腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	腎	間葉系混合腫瘍(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺 腫(B)	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
	副腎皮質	癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
		腺腫(B)	0	4	2	0	1	0	0	0	1	1
	副腎髄質	良性褐色細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
		悪性褐色細胞腺腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		ラ氏島細胞腺腫(B)	1	0	1	1	2	0	0	3	0	0
	膵	ラ氏島細胞癌(M)	0	1	1	0	0	0	1	0	0	2
		腺房細胞癌(M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
		良性間質細胞腺腫(B)	0	0	1	2	0	/	/	/	/	/
	精 巢	良性顆粒膜/莖膜細胞腫(B)	/	/	/	/	/	1	1	0	0	0
		子宮	子宮内膜間質性サリノイド(B)	/	/	/	/	2	0	2	1	0
	子 宮	線 維 肉 腫(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
		子宮頸管	顆粒細胞腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0
	平滑筋肉腫(M)		/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
	扁平上皮癌(M)		/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
	膣	平滑筋肉腫(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
	前立腺	癌 (M)	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
	乳 腺	腺 腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線 維 腺 腫(B)	0	0	0	1	0	10	12	8	11	9
多発性線維腺腫(B)		0	0	0	0	0	2	3	6	1	2	
癌 (M)		0	0	0	1	0	4	7	2	8	6	
多 発 性 癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	
前胃部	扁平上皮乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
空 腸	杯細胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	
腸 門 腸	血 管 肉 腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
頸部脊髄	星状細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
胸部脊髄	星状細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
眼	線 維 肉 腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
検 査 動 物 数		22	26	17	24	19	26	35	31	37	35	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher - Irwin検定

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

腫瘍性病変

		性 別	雄					雌				
		投 与 量 (ppm)	0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000
死亡 時期	臓 器	腫 瘍 名	腫 瘍 発 生 数									
104 週 屠 殺	病 変 部 皮 膚	角化棘細胞腫(B)	1	0	0	2	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
		線 維 腫(B)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線 維 肉 腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫(分類不能)(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	血管外膜細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	病 変 部 腎 絡 筋	脂 肪 腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	造 血 系 組 織	悪性リンパ球性リンパ腫(M)	3	1	0	0	0	0	0	2	0	0
		組織球肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0
		悪性組織球性リンパ腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮 膚	角化棘細胞腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		粘 液 肉 腫(M)	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		線 維 腫(B)	1	1	3	2	1	1	0	0	0	0
		線 維 肉 腫(M)	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
	下 垂 体	好塩基性扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		腺 腫(B)	20	11	11	8	24	22	15	18	13	21
	甲 状 腺	癌 (M)	0	0	0	0	0	2	1	1	0	2
		C - 細胞腺腫(B)	7	0	0	0	5	6	0	0	1	2
		濾胞細胞腺腫(B)	1	0	0	0	2	0	0	0	0	2
		濾胞細胞癌(M)	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1
	上 皮 小 体	C - 細胞癌(M)	3	1	0	1	3	2	0	1	0	0
		腺 腫(B)	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	肺	肺胞/気管支腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
		肺胞/気管支癌(M)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝	肝細胞腺腫(B)	2	2	2	1	3	0	0	0	0	0
		多発性肝細胞腺腫(B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞癌(M)	1	1	4	0	1	0	0	0	0	0
	脾	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線 維 肉 腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	腎	尿管上皮細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎皮質	腺 腫(B)	2	0	0	0	0	0	0	2	0	2
癌 (M)		0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
副腎髄質	良性褐色細胞腫(B)	3	2	1	1	2	0	0	0	0	0	
	悪性褐色細胞腫(M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher - Irwin検定

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

腫瘍性病変												
性 別		雄					雌					
投 与 量 (ppm)		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000	
死亡 時期	臓 器	腫 瘍 名	腫 瘍 (発 生 数)									
104 週 屠 殺	腺 癌	ラ氏島細胞腺腫(B)	2	0	0	0	6	2	0	0	0	0
		ラ氏島細胞癌(M)	3	0	0	0	0	1	0	1	0	0
		腺癌細胞/ラ氏島細胞 混合腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺癌細胞腺腫(B)	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0
	精 巢	良性間質細胞腫(B)	1	0	0	2	4					
		良性中皮腫(B)	0	0	1	0	0					
		悪性中皮腫(M)	0	1	0	0	0					
	卵 巢	良性顆粒膜/黄体細胞 腫(B)						0	1	0	0	0
		黄体細胞腫(M)						1	0	0	0	0
		子宮内膜間質性ホリ-7 腫(B)						1	0	1	0	1
	子 宮	子宮内膜間質性肉腫 (M)						0	0	1	0	1
		子宮頸管	扁平上皮癌(M)					1	0	0	0	0
	乳 腺	線 維 腺 腫(B)	0	0	0	0	0	11	8	10	8	9
		多発性線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	8	4	6	1	3
		癌 (M)	1	0	0	0	0	4	4	5	3	5
		多 発 性 癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1
検 査 動 物 数		35	33	40	35	40	31	20	28	22	23	
全 動 物	病変部 皮 膚	角化棘細胞腫(B)	4	2	0	2	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫(B)	2	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		線 維 腫(B)	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線 維 肉 腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		肉腫(分類不能)(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		血管外膜細胞腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	病変部 骨格筋	脂 肪 腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		神経線維肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		線 維 肉 腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	造 血 系 組 織	悪性リンパ球性リンパ腫 (M)	5	2	1	0	1	0	0	3	0	0
		組織球肉腫(M)	2	1	0	0	2	2	0	0	3	0
		悪性組織球性リンパ腫 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		リンパ性白血病(M)	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	腹 腔	神経線維肉腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
血 管 肉 腫(M)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
頭 部 (矢状面)	扁平上皮癌(M)	1	0	0	1	0	0	2	0	0	0	
	線 維 腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	

(B) : 良性腫瘍、 (M) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher - Irwin検定

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

腫瘍性病変

		性 別		雄					雌					
		投 与 量 (ppm)		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000	
死亡 時期	臓 器	腫 瘍 名		腫 瘍 発 生 数										
全 動 物	皮 膚	角化棘細胞腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
		基底細胞癌(H)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	皮下組織	粘液肉腫(H)		3	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		線 維 腫(B)		2	1	3	2	1	1	0	1	0	0	0
		線維肉腫(H)		0	0	0	1	0	1	0	2	3	0	0
		好塩基性扁平上皮癌(H)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(H)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	脳/脳幹	星状細胞腫(H)		1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		顆粒細胞腫(H)		0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	腺 腫(B)		34	29	26	21	34	48	46	48	53	59 <sup>a</sup>	
		癌 (H)		0	2	0	0	1	3	2	3	2	4	0
	甲 状 腺	C-細胞腺腫(B)		7	1	1	2	7	9	1	0	2	2 <sup>a</sup>	
		濾胞細胞腺腫(B)		1	1	0	1	2	1	0	0	1	2	0
		濾胞細胞癌(H)		0	2	0	0	1	1	1	0	0	1	0
		C-細胞癌(H)		3	1	0	1	6	2	0	2	0	1	0
	上皮小体	腺 腫(B)		1	0	0	0	2	1	1	0	2	0	
	肺	肺泡/気管支腺腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		肺泡/気管支癌(H)		0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	顎下腺	線維肉腫(H)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝	肝細胞腺腫(B)		2	2	3	1	3	0	0	0	0	0	0
		多発性肝細胞腺腫(B)		0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
		肝細胞癌(H)		3	1	6	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾	血管肉腫(H)		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(H)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎	尿管上皮細胞腺腫(B)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		間葉系混合腫瘍(H)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎皮質	腺 腫(B)		2	0	0	0	1	0	1	3	0	2	0
		癌 (H)		0	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0
	副腎髄質	良性褐色細胞腫(B)		3	6	3	1	3	0	0	0	1	1	0
		悪性褐色細胞腫(H)		1	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0
	腺 腎	ラ氏島細胞腺腫(B)		3	0	1	1	8	2	0	3	0	0	0
		ラ氏島細胞癌(H)		3	1	1	0	0	1	1	1	0	2	0
腺房細胞/ラ氏島細胞混合腺腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0		
腺房細胞腺腫(B)		1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0		
腺房細胞癌(H)		0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1		

(B)：良性腫瘍、(H)：悪性腫瘍  
 統計処理法：Fisher-Irwin検定  
 a：統計学的有意差を示す(P≤0.05)。

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

腫瘍性病変

性 別		雄					雌					
投 与 量 (ppm)		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000	
死亡 時期	臓 器	腫 瘍 名	腫 瘍 発 生 数									
全 動 物	精 巢	良性間質細胞腫(B)	1	0	1	4	4	/	/	/	/	/
		良性中皮腫(B)	0	0	1	0	0	/	/	/	/	/
		悪性中皮腫(M)	0	1	0	0	0	/	/	/	/	/
	卵 巢	良性顆粒膜/莢膜細胞腫(B)	/	/	/	/	/	1	2	0	0	0
		莢膜細胞腫(M)	/	/	/	/	/	1	0	0	0	0
	子 宮	子宮内膜間質性ホリ-7 <sup>+</sup> (B)	/	/	/	/	/	3	0	3	1	1
		子宮内膜間質性肉腫(M)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	1
		線維肉腫(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
	子宮頸管	平滑筋肉腫(M)	/	/	/	/	/	0	1	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	/	/	/	/	/	2	0	0	0	0
		顆粒細胞腫(B)	/	/	/	/	/	0	0	1	0	0
	膣	平滑筋肉腫(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
		扁平上皮癌(M)	/	/	/	/	/	0	0	0	1	0
	前立腺	癌 (M)	0	0	0	1	0	/	/	/	/	/
	乳 腺	線維腺腫(B)	0	1	0	1	0	22	21	18	20	19
		多発性線維腺腫(B)	0	0	0	0	0	10	7	12	2	5
		癌 (M)	1	0	0	1	0	9	12	7	11	11
		多発性癌(M)	0	0	0	0	0	1	1	2	1	1
	腺 腫(B)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	前胃部	扁平上皮乳頭腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	空 腸	杯細胞腺癌(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腸間膜リンパ節	血管肉腫(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
頸部脊髄	星状細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
胸部脊髄	星状細胞腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
眼	線維肉腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
腫 瘍 数	良 性	63	49	41	37	69	101	79	91	82	92	
	悪 性	32	19	14	11	14	26	26	24	24	23	
腫 瘍 総 数		95	68	55	48	83	127	105	115	106	115	
腫 瘍 を 持 つ 動 物 数		51	44	37	35	49	60	61	59	60	65	
検 査 動 物 数		70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

統計処理法 : Fisher - Irwin検定

本資料に掲載された情報に係る権利及び内容の責任は日本曹達株式会社にある。

以上の所見のうち、対照群と比較して、統計学的に有意に増加した変化を下表に示す。

(数値は出現動物数)

性 別		雄					雌					TR
投 与 量 (ppm)		0	10	100	1000	2000	0	10	100	1000	2000	
下垂体	検査動物数	70	40	31	32	70	70	68	69	70	70	
	過形成	8	2	0	1	11	6	3	8	4	2	
	腺腫	34	29	26	21	34	48	46	48	53	↑59 (84)	◊
	癌	0	2	0	0	1	3	2	3	2	4	
合 計		42	33	26	22	46	57	51	59	59	↑65	◊

統計処理法：Dinse and Lagahosの腫瘍発生曲線を用いる分析法

TR; Cochran-Armitageの傾向検定 (↑ ↓ ; p<0.05、 ◊ ◊ ; p<0.01)

( ) : 発生頻度(%)

2000ppm投与群雌の下垂体の腺腫及び増殖性病変（過形成、腺腫及び癌の合計）の発生率に僅かだが統計学的に有意な増加が認められた。しかし、下垂体のこれら増殖性病変はSprague-Dawley (Cr1:CD BR)ラットに頻繁に認められており、検体投与の影響とは考えられない。また、これら発生頻度は、実施機関の背景データの範囲内であった。本試験実施機関の背景データは、雌の下垂体の過形成が0.0~18.9%（平均5.7%）、腺腫が27.0~81.7%（平均67.0%）及び癌が0.0~38.0%（平均11.3%）である。

以上の如く、テブフェゾド投与の影響として、1000ppm投与群で摂餌量及び体重増加量の減少、溶血性貧血の発生を示す血液学的変化、並びに脾の色素沈着が増加した。2000ppm投与群では上記の影響に加えて、最終体重が減少及び脾の対体重比が増加した。また、最高投与量の2000ppmにおいても発がん性は、認められなかった。

従って、テブフェゾドをラットに104週にわたり混餌投与した場合の無毒性量は100ppm

（雄；5mg/kg/日、雌；6mg/kg/日）であり、発がん性はないと結論された。