

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

4-2) ビーグル犬を用いた3ヶ月間反復経口投与毒性試験

(資料 T-7)

試験機関: Bio-Research Laboratories (カナダ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1993 年

被験物質:

供試動物: ビーグル犬、約6ヶ月齢、体重: 雄 5.4~9.0 kg、雌 5.3~6.8 kg、1群雌雄各4匹

投与期間: 3ヶ月間 (1992年12月2日~1993年3月4日)

投与方法: 0、25、150及び450 mg/kgの用量の被験物質をゼラチンカプセルに充填し、1日1回、3ヶ月間にわたって経口投与した。投与量は、各動物の最新の体重に基づいて算出した。対照群には空のゼラチンカプセルのみを投与した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死について、毎日2回観察した。

試験期間中に死亡は認められなかった。

一般状態観察において、投与カプセルの吐戻し及び嘔吐が対照群を含む全ての群に散発的に発生したが、下表に示すように、投与期間に認められた嘔吐の頻度は450 mg/kg 投与群雌雄で多かった。

投与量 (mg/kg)	雄		雌	
	カプセル吐戻し	嘔吐	カプセル吐戻し	嘔吐
0	5	12	2	7
25	8	14	5	13
150	2	8	8	21
450	19	43	54	58

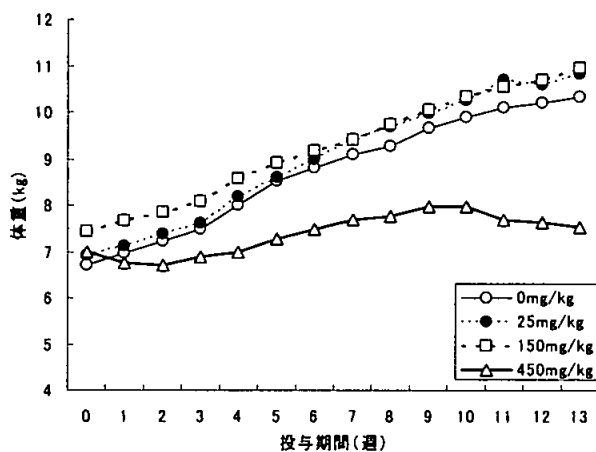
450 mg/kg 投与群雄2例及び雌1例に流涎が時々みられた。流涎は投与後短時間に起こり、同時にカプセル吐戻しも確認された。25または150 mg/kg 投与群ではカプセルの吐戻しは認められたが、流涎はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

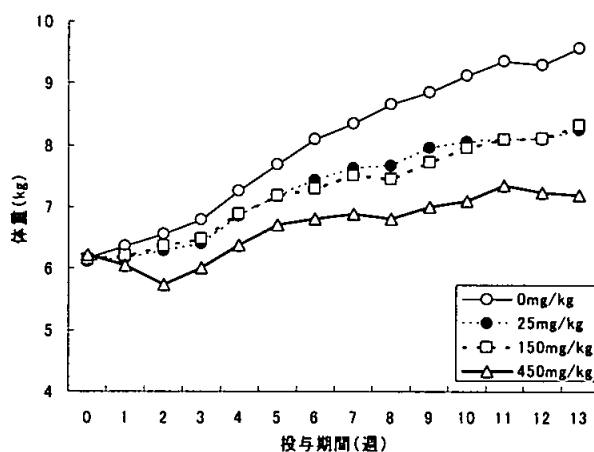
投与群雄において、軟便が対照群より僅かに高頻度でみられたが、投与群雌における頻度は対照群よりも低かったため、毒性学的に有意性はないものと考えられた。

体重;被験物質投与開始の2週間前から投与期間を通して全動物の体重を毎週測定した。また、最終屠殺前にも測定した。

各群の投与期間中の平均体重推移を下図に示す。



雄の体重推移



雌の体重推移

450 mg/kg 投与群雌雄に被験物質投与に関連する摂餌量低下を伴った体重低下または体重増加抑制がみられた。最も影響を大きく受けたイヌでは、被験物質投与の最初の2週間に体重低下がみられた(高用量群雌1匹で最大1.1 kg)。

体重低下を軽減し食欲を刺激するために、缶詰の飼料を補充し、さらに給餌時間を1時間から24時間に延長した。この結果、全体的に摂餌量は増加し、その後の体重低下は軽減された。

25及び150 mg/kg 投与群雌雄における体重増加量は対照群と同程度であったが、同群雌における体重増加量は対照群よりも僅かに低かった。しかし、統計学的有意差は認められなかったことから、毒性学的に有意性はないものと考えられた。

摂餌量及び食餌効率;全動物の摂餌量を毎日測定し、群平均摂餌量は1週間毎に算出した。なお、缶詰を与えた動物の摂餌量は、その期間の群平均摂餌量から除外した。体重と摂餌量の個体別値に基づいて食餌効率を算出した。

450 mg/kg 投与群雄1例及び雌2例において被験物質投与に関連する摂餌量の低下がみられた。

25及び150 mg/kg 投与群では摂餌量の低下はみられなかった。

血液学的検査;投与開始前及び投与開始後4、8及び12週に一夜絶食した動物の頸静脈(一部

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

橈側皮静脈) から血液を採取し、以下の項目の検査を実施した。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、赤血球分布幅、血球形態学、血小板数、平均血小板容積、白血球数、白血球百分率、赤血球恒数 (MCV、MCH、MCHC)、プロトロンビン時間

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		25	150	450	25	150	450
赤血球数	8						↓ 84
	12						↓ 79
ヘモグロビン	8						↓ 84
	12						↓ 77
ヘマトクリット	8						↓ 84
	12						↓ 79
MCHC	4				↑ 102	↑ 102	↑ 102
白血球	好中球	8		↓ 76			
百分率	リンパ球	8		↑ 155			

↑ ↓ : p<0.05、↓ ↓ : p<0.01 (Dunnnett の検定)

投与期間中に 450 mg/kg 投与群雄 2 例及び雌 3 例において、赤血球数、ヘマトクリット及びヘモグロビンの低下がみられた。特に試験 8 及び 12 週に雌がより重度の影響を受け、群平均値が対照群と比較して統計学的に有意に低下した。しかしこれらの変化は一般状態の悪化 (体重及び摂餌量の低下) に起因する二次的な変化と考えられた。

その他に、好中球比率の低下及びリンパ球比率の増加 (150 mg/kg 投与群雄 8 週)、MCHC の増加 (25 及び 150mg/kg 投与群雌 4 週) が認められたが、片性のみの変化で、用量相関性に乏しく、他に関連する変化がないことから、被験物質投与と関連する変化ではないと考えられた。その他の項目には変化はみられなかった。

血液生化学的検査 ; 投与開始前に 2 回、投与開始後 4、8 及び 12 週に上記で採取した血液について、以下の項目の測定を行った。

尿素窒素、アルブミン、グロブリン、総蛋白質、A/G 比 (計算値)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総ビリルビン、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、グルコース、ナトリウム、カリウム、カルシウム、クロール、コレステロール、クレアチニン、リン、中

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

性脂肪、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP)、クレアチニンホスホキナーゼ

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

検査項目	検査週	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		25	150	450	25	150	450
ALT	4			↑ 492			
	12			↑ 627			↑ 283
LDH	8						↑ 214
クレアチニン	投与前		↑ 114				
	8		↑ 113				
AST	12			↑ 319			
γ -GTP	12			↑ 217			
カリウム	12						↑ 116

↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↑ ↓ : $p < 0.01$ (Dunnett の検定)

450 mg/kg 投与群において、被験物質投与と関連する AST 及び ALT の増加が投与期間中に 1 回以上みられた。これら肝臓由来酵素活性の増加は、雄 3 例及び雌 2 例において顕著であり、このうち雄 2 例及び雌 1 例では 4 週以降持続して認められた。また、数例の動物において LDH 及び γ -GTP にも、時々増加が認められた。ALP についても増加がみられたが、統計学的有意差はなかった。その他に、統計学的有意差はなかったが、明らかな総ビリルビンの増加が全ての雄で試験 4 及び 8 週、雌 2 例で 8 及び 12 週に認められた。150 mg/kg 投与群では、雄の 8 週にクレアチニンの増加が認められたが、用量相関性がなく、軽微な変化であったので、被験物質投与と関連する変化ではないと考えられた。25 mg/kg 投与群ではいずれの項目にも、変化がみられなかった。

尿検査；血液学的検査と同時期に各動物を代謝ケージに一夜収容し、尿を採取して、以下の項目について検査した。採尿中は飼料及び水を与えなかった。

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

被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び試験 12 週に、全動物について検査を行った。

被験物質投与と関連した眼の病変は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

臓器重量；試験終了時に全生存動物について以下の臓器重量を測定し、最終体重に対する相対重量（対体重比）及び対脳重量比を算出した。

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

対照群と比較して統計学的有意差の認められた臓器及び対照群に対する変動率（%）を下表に示す。

検査項目		投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		25	150	450	25	150	450
最終体重				↓ 71			
肝臓	対体重比			↑ 111			
甲状腺	対体重比			↑ 165			
副腎	対体重比			↑ 133			
腎臓	対体重比			↑ 131			↑ 145
脳	対体重比			↑ 136			
精巣	絶対重量			↓ 42			
	対体重比			↓ 58			
卵巣	対体重比						↓ 44

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnett の検定)

450 mg/kg 投与群雄において、肝臓、甲状腺、副腎、腎臓及び脳重量の対体重比が有意に増加した。雌では腎臓の対体重比が有意に増加した。肝臓では関連する病理学的所見が認められたため、この重量変化は被験物質投与の影響と考えられたが、その他の変化は相当する病理学的変化がみられなかったため、被験物質投与の影響ではないと考えられた。また、精巣及び卵巣重量の低下がみられたが、これは低体重及び摂餌量低下に起因する二次的な変化と考えられた。

25 及び 150 mg/kg 投与群では臓器重量に対する影響は認められなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

450 mg/kg 投与群雄において、前立腺、精巣及び精巣上体の小型化が 3~4 例に認められた。これらの変化は、動物の一般状態の悪化に起因する二次的な変化と考えられた。また、450 mg/kg 投与群雌雄各 1 例に胃の陥没部位及び雄 1 例の十二指腸に陥没部位が認められ、病理組織学的検査で潰瘍等の変化が認められた。25 mg/kg 投与群雄 1 例の空腸にも陥没部位が認められたが、病理組織学的に関連する変化は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

これらの所見の発現数を下表に示す。

臓器	所見	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		0	25	150	450	0	25	150	450
精巣上体	小型化	0	0	0	3	—	—	—	—
前立腺	小型化	1	1	1	4	—	—	—	—
精巣	小型化	0	0	0	3	—	—	—	—
胃	陥没部位	0	0	0	1	0	0	0	1
十二指腸	陥没部位	0	0	0	1	0	0	0	0
空腸	陥没部位	0	1	0	0	0	0	0	0

病理組織学的検査；全動物に対して以下の病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈（胸部）、骨及び骨髓（胸骨）、脳（大脳、中脳、小脳及び延髄）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼、大腿骨、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、リンパ節（下顎及び腸間膜）、乳腺（鼠径部）、視神経、卵巣、膵臓、脳下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄（3部位）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、扁桃腺、気管、膀胱、子宮、肉眼的病変部

被験物質投与に起因する病変が、150及び450 mg/kg 投与群雌雄の消化管に発現し、450 mg/kg 投与群雄1例に潰瘍性十二指腸炎が、150 mg/kg 投与群雌2例及び450 mg/kg 投与群雄1例及び雌2例に急性または糜爛性胃炎が認められた。

150及び450 mg/kg 投与群に骨髓細胞減少も認められたが、これらの病変は動物の一般状態の悪化による二次的変化と考えられた。

さらに450 mg/kg 投与群の肝臓に単細胞壊死（雄）、小葉中心性壊死（雄雌）、色素沈着（雄雌）、髓外造血（雌）及び単核細胞（雄雌）または混合細胞浸潤（雌）が認められた。混合細胞浸潤は150 mg/kg 投与群雄でも認められた。髓外造血は、赤血球系パラメーターの低下に起因する二次的変化と考えられた。

肉眼的病理検査において認められた前立腺、精巣及び精巣上体の小型化に相当する病理組織学的変化が、450 mg/kg 投与群雄にみられ、精子形成低下及び精巣上体における無精子症と関連していた。

腎臓において石灰沈着の増加が認められたが、その程度はいずれも軽微であり、偶発的変化と考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

上述の所見の発現数を下表にまとめた。

臓器	所見	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		0	25	150	450	0	25	150	450
	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
骨 髄	骨髄細胞減少	0	0	2	4	0	0	1	2
肝 臓	色素沈着	0	0	0	3	0	0	0	4
	単細胞壊死	0	0	0	2	0	0	0	0
	小葉中心性壊死	0	0	0	2	0	0	0	4
	混合細胞浸潤	0	0	1	0	0	0	0	1
	単核細胞浸潤	0	0	0	2	0	0	0	3
	髄外造血	0	0	0	0	0	0	0	1
胃	糜爛性胃炎	0	0	0	1	0	0	2	2
	急性胃炎	0	0	0	1	0	0	0	0
十二指腸	潰瘍性十二指腸炎	0	0	0	1	0	0	0	0
精巣上体	低/無精子症	1	1	0	4	—	—	—	—
精 巢	低/無精子症	0	0	0	4	—	—	—	—
腎 臓	石灰沈着	0	1	1	2	1	1	2	3

以上のように、本剤のイヌを用いた3ヶ月間反復経口投与毒性試験では、450 mg/kg 投与群雌雄において体重増加抑制、食欲減退、嘔吐及び消化管の病変が認められ、さらにこれらの変化に起因すると思われる二次的変化として骨髄及び肝臓の病理組織学的変化、赤血球系パラメーターの低下及び肝臓由来酵素活性（ALT、ASTなど）の増加、肝重量の増加などが認められた。150 mg/kg 投与群でも消化管及び骨髄に同様な病変が認められた。したがって、本試験における無毒性量は雌雄とも25 mg/kg/day であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

5) 90 日間反復経口投与神経毒性試験

ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性及び神経毒性併合試験

(資料 T-8)

試験機関: Central Toxicology Laboratory (英国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 2005 年

被験物質:

供試動物: Alpk:APfSD 系ラット、約 42 日齢、雄 219~274g、雌 165~232g、1 群雌雄各 16 匹

投与期間: 90 日間 (2004 年 10 月 25~28 日から 90 日間)

投与方法: 被験物質を 0、250、1000 及び 5000 ppm の濃度で飼料に混入し、90 日間にわたって自由摂取させた。被験物質混入飼料は 3 週間間隔で調製し、2~3 日間隔で、冷凍保存した飼料を室温に戻して給餌した。

用量設定根拠:

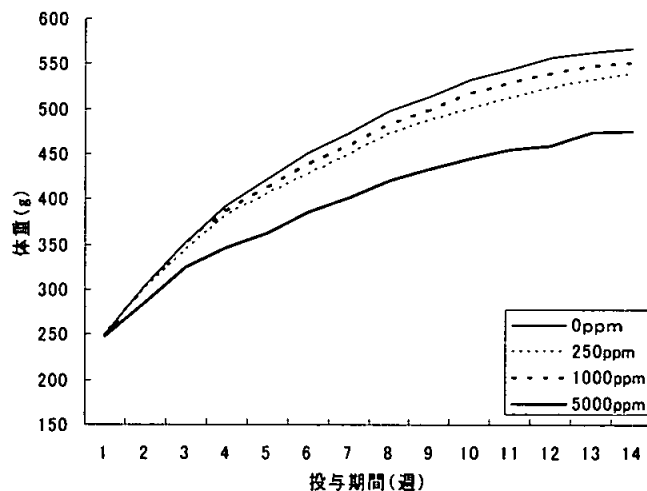
観察・試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率: 一般状態及び生死について、毎日 1 回観察した。

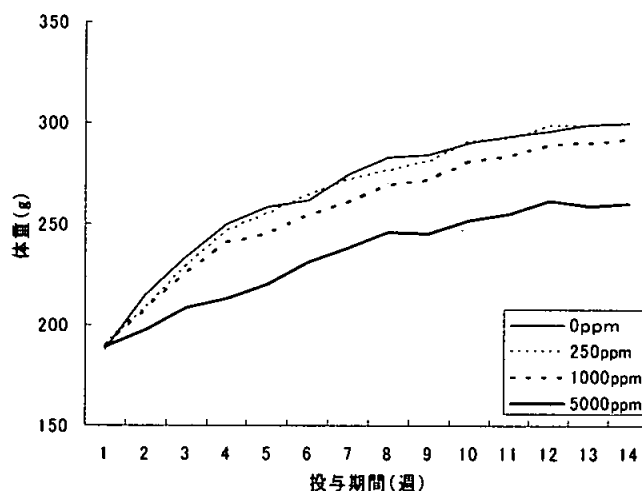
対照群雄 1 例が試験 5 週に死亡したが、死亡前には一般状態に異常はみられなかった。他の全動物の一般状態に、被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

体重: 投与開始前 1 週、試験 1 日 (給餌開始直前) 及びその後は毎週 1 回、全生存動物の体重を測定した。各測定時の平均体重は、投与開始時の平均体重の群間差異で補正し、補正体重を用いて統計解析した。

各群の平均体重推移を下図に示す。



雄の群平均体重推移



雌の群平均体重推移

5000 ppm 投与群雌雄の体重は試験 2 週以降、対照群より低く推移し、最大で対照群よりそれぞれ 17 及び 15%低下した。

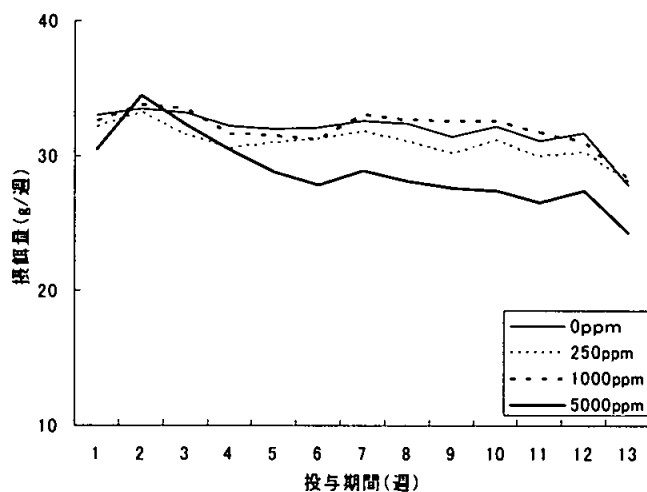
1000 ppm 投与群雌の平均体重は、試験 2~5 週及び 7~9 週に対照群より統計学的に有意に低く、その差は最大で 5%であった。この変化は投与初期に認められた嗜好性の影響を反映していると考えられた。同群雄では被験物質投与の影響はみられなかった。

250 ppm 投与群雄では試験 3 週及び 6~13 週に統計学的に有意な体重の低下が認められたが、1000 ppm 投与群に変化がみられなかった。同群雌でも試験 2 週の体重が対照群より有意に低かったが、それ以降は対照群と同等であった。したがって、これらの体重の変化は被験物質投与の影響ではないと考えられた。

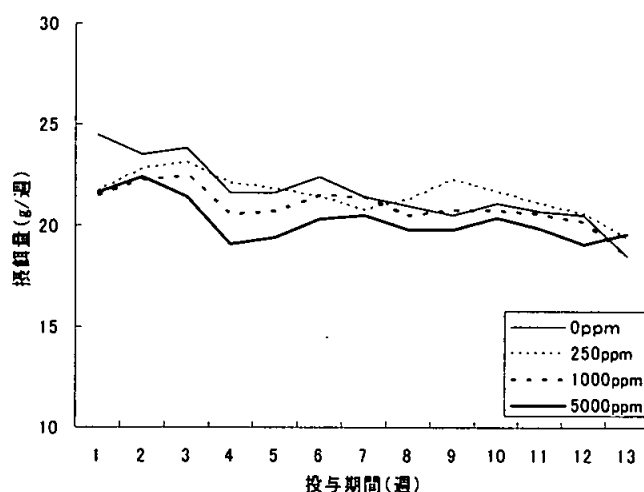
摂餌量及び食餌効率：摂餌量は週 2~3 回測定し、週単位で集計し、平均値 (g/rat/週) を算出した。また試験 1~4 週、5~8 週、9~13 週及び 1~13 週 (全期間) について食餌効率も算出した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

各群の平均週間摂餌量 (g/rat/週) を下図に示す。



雄の平均摂餌量推移 (g/rat/週)



雌の平均摂餌量推移 (g/rat/週)

全ての投与群雌及び 5000 ppm 投与群雄において、試験 1 週の摂餌量が対照群より統計学的に有意に低かった。これは嗜好性の影響を示しているものと考えられる。

5000 ppm 投与群雄の試験 3 週以降及び雌における試験前半の摂餌量が対照群より低かった。

250 または 1000 ppm 投与群雌雄には、摂餌量に対する被験物質投与の影響はみられなかった。

各群の投与期間中の食餌効率 (g/飼料 100g) を下表に示す。

測定週	投与量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	250	1000	5000	0	250	1000	5000
1~4 週	18.87	17.90	18.12	12.74 \downarrow	10.60	10.62	9.30	5.22 \downarrow
5~8 週	10.32	9.39	9.54	8.92	4.31	4.28	4.55	4.57
9~13 週	4.93	5.08	4.68	4.58	2.27	2.59	2.79	2.11
全試験期間 (1~13 週)	11.04	10.48	10.43	8.68 \downarrow	5.66	5.68	5.42	3.87 \downarrow

$\uparrow \downarrow$: $p < 0.05$ 、 $\uparrow \downarrow$: $p < 0.01$ (Student の t 検定)

5000 ppm 投与群雌雄における試験 1~4 週及び全試験期間 (1~13 週) の食餌効率は対照群より有意に低かった。

250 または 1000 ppm 投与群雌雄では、食餌効率に対する被験物質投与の影響はみられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

被験物質摂取量：投与期間中の平均被験物質摂取量は下表の通りであった。

投与量 (ppm)		250	1000	5000
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	18.3	74.3	379.1
	雌	20.5	82.3	436.3

詳細な状態の観察及び機能検査：投与前1週、試験2、5及び9週に1群雌雄各10匹、試験14週には全動物について以下の詳細な状態の観察及び機能検査を実施した。

詳細な状態の観察項目：

- ホームケージ内での行動観察－異常行動及び異常発声
- ケージから取出す際の行動観察－接近反応、接触反応、異常発声
- 標準アリーナ内での行動観察－活動状況、昏睡、虚脱、円背位、異常行動、痙攣（間代性、強直性）、異常発声、運動失調、振せん、不隠、歩行異常、開脚歩行、爪先歩行、四肢機能の低下、背骨上部及び下部の屈曲、立毛、苦悶、毛繕いの減少、尿失禁、下痢等
- 動物取扱時の行動観察－接触反応、痙攣、異常発声、振せん、立毛、皮膚の色調、毛繕いの減少、体温上昇、体温低下、紅涙、流涙、眼瞼下垂、眼球陥入、眼球突出、縮瞳、散瞳、口及び鼻の周囲の汚れ、流涎、呼吸異常及び呼吸音異常、苦悶、脱水、腹部音、尿失禁、下痢等
- 反射テスト－正向反射、聴覚反射、開脚幅（尾の基部で動物を持ち上げた時の開脚幅）、視覚位置認識反応、瞳孔反射、眼瞼反射、角膜反射、耳介反射、痛覚反射
- 定量的測定－前肢及び後肢握力、着地開脚幅、痛覚反応時間（テールフリック）

詳細な状態の観察、着地開脚幅及び痛覚反応時間（テールフリック）には、被験物質投与に関連した異常はみられなかった。

対照群と比較して統計学的に有意な握力の変化がみられた時期及び対照群に対する変動率（%）を下表に示す。

検査週及び 検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		250	1000	5000	250	1000	5000
5週	後肢握力					↓71	
	前肢握力				↓84	↓82	↓75
9週	前肢握力	↑122					
14週	後肢握力			↓77	↑143		

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Student の t 検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

5000 ppm 投与群雄の試験 14 週検査時に後肢握力の統計学的に有意な低下がみられた。

この変化は全身性の毒性による影響と考えられた。

その他に散見された握力の統計学的に有意な変化は一貫性がみられなかったため、被験物質投与の影響ではないと考えられた。

自発運動量：ラットを個体別に赤外線センサーを装備したステンレス製ケージ内に置き、自動記録装置を用いて大小の自発運動回数を 5 分間隔で連続 10 回測定した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた時期及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

検査週	測定時間	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		250	1000	5000	250	1000	5000
2 週	1~5 分				↑ 116		↑ 122
	11~15 分						↑ 147
	46~50 分	↑ 393				↑ 171	
	総数 (1~50 分)						↑ 124
5 週	1~5 分					↓ 86	
	16~20 分						↑ 129
	21~25 分				↑ 128	↑ 132	↑ 128
	31~35 分					↑ 147	↑ 147
	36~40 分						↑ 140
	総数 (1~50 分)						↑ 119
9 週	11~15 分						↑ 123
	21~25 分					↑ 141	
	41~45 分					↑ 125	
	総数 (1~50 分)					↑ 115	
14 週	16~20 分			↓ 62			

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Student の t 検定)

各群雌雄で自発運動量に統計学的有意差が散見されたが、いずれも経時的あるいは用量との関係において、一貫性がみられなかったため、被験物質投与に関連した変化ではないと考えられた。

血液学的検査：試験終了時に 1 群雌雄各 10 匹のラットから心臓穿刺により採血し、次の項目について検査した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、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)、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	250	1000	5000	250	1000	5000
ヘモグロビン	↓ 97					↓ 95
ヘマトクリット	↓ 96					↓ 96
赤血球数	↓ 97					
MCH						↓ 98
MCHC					↓ 98	
血小板数			↓ 88			↓ 87
好酸球比率			↓ 79			

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Student の t 検定)

5000 ppm 投与群雌雄に統計学的有意差が散見されたが、個々の測定値の殆どが対照群の測定値範囲内であり、またその差も小さかったため、被験物質投与の影響によるものではないと考えられた。

250 及び 1000 ppm 投与群では用量相関性のある変化は認められず、被験物質投与の明らかな影響はみられなかった。

血液生化学的検査: 血液学的検査と同時に採取した血液から分離した血漿を用いて以下の項目を測定した。

尿素窒素、クレアチニン、グルコース、アルブミン、総蛋白質、コレステロール、中性脂肪、総ビリルビン、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP)、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	250	1000	5000	250	1000	5000
尿素窒素						↑ 113
クレアチニン			↑ 107	↑ 108	↑ 109	↑ 118
総蛋白質			↓ 96			↓ 95
コレステロール			↓ 84			↓ 87
中性脂肪			↓ 57			
総ビリルビン			↓ 82			↓ 81
ALP			↑ 135			↑ 148
ALT			↑ 120			
カリウム						↑ 119

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Student の t 検定)

5000 ppm 投与群雌雄において、ALP 及びクレアチニンの有意な増加、ビリルビン、総蛋白質及びコレステロールの有意な低下がみられた。さらに同群雄では、ALT の有意な増加及び中性脂肪の有意な低下がみられた。同群雌では、カリウム及び尿素窒素の有意な増加もみられた。しかし、これらの差異は小さく、また相当する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的に有意性のない変化であると考えられた。

250 または 1000 ppm 投与群雌において、クレアチニンの有意な増加がみられたが、その差は小さく、また、明確な用量相関性もみられなかったことから、被験物質投与に関連した変化ではないと考えられた。

尿検査: 試験 13 週に 1 群雌雄各 10 匹を個別別に代謝ケージに収容して 16~18 時間尿を採取し、以下の項目を測定した。なお採尿中は絶食させた。

尿量、色調、外観、比重、pH、グルコース、ケトン体、蛋白質、ビリルビン、潜血、尿沈渣 (外観に異常がみられた場合のみ)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	250	1000	5000	250	1000	5000
尿量	↓ 71	↓ 64	↓ 61		↓ 55	↓ 65
比重	↑ 101	↑ 101	↑ 101	↑ 101	↑ 101	
pH		↓ 94	↓ 94		↓ 96	↑ 104

↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↑ ↓ : $p < 0.01$ (Student の t 検定)

250 ppm 投与群雌を除く全投与群の雌雄に尿量の有意な低下及び 5000 ppm 投与群雌を除く全投与群に尿比重の有意な増加がみられた。さらに、1000 ppm 投与群雌雄及び 5000 ppm 投与群雄で有意な pH の低下、5000 ppm 投与群雌に有意な pH の増加がみられた。これらの変化はいずれも一貫性がなく、明確な用量相関性もみられなかったことから、偶発的な変化であり、被験物質投与に関連した変化ではないと考えられた。

眼科学的検査：試験開始前に全てのラットについて検眼鏡を用いて眼の観察を行い、投与終了の前の週に対照群及び高用量群のラットについて再度検査を行った。検査に先立ち、散瞳剤を点眼した。

投与終了前の検査では対照群及び高用量群の動物に異常は認められなかった。

病理学的検査：1 群雌雄各 5 匹について深麻酔下で灌流固定し、神経病理組織検査に供した。残りの全生存動物についてはハロタン麻酔下で放血致死させ、一般病理検査を行った。

脳重量；神経病理組織学的検査供試動物から脳を摘出して、重量を測定した。

250 ppm 投与群雌において有意な低下がみられたが、1000 ppm 以上の投与群に影響がみられなかったことから偶発的なものであると考えられた。したがって脳重量に対する被験物質投与の影響はないものと考えられた。

臓器重量；一般病理検査用動物から以下の組織を摘出して、秤量した。統計処理は絶対重量及び体重で補正した補正臓器重量について実施した。

副腎、脳、精巣上体、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、子宮（頸部を含む）

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた臓器及び対照群に対する変動率(%)を下表に示す。

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		250	1000	5000	250	1000	5000
副 腎	絶対重量					↓ 90	↓ 90
	補正重量					↓ 89	
精巣上体	相対重量			↑ 109			
心 臓	絶対重量			↓ 86		↓ 93	↓ 84
	補正重量						↓ 89
腎 臓	補正重量	↑ 108		↑ 109			
肝 臓	絶対重量			↓ 85			
	補正重量						↑ 111
卵 巢	絶対重量						↓ 77
脾 臓	絶対重量		↓ 90	↓ 77			↓ 90
	補正重量		↓ 91	↓ 89			

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Student の t 検定)

5000 ppm 投与群雄において、心臓、肝臓及び脾臓絶対重量の有意な低下並びに脾臓補正重量の有意な低下及び腎臓と精巣上体補正重量の有意な増加、同群雌において心臓、脾臓、副腎及び卵巣絶対重量の有意な低下と心臓補正重量の有意な低下及び肝臓補正重量の有意な増加が認められた。

1000 ppm 投与群雄の脾臓及び雌の副腎絶対重量と補正重量の有意な低下、雌の心臓絶対重量の有意な低下がみられた。

250 ppm 投与群雄における腎臓補正重量の有意な増加が見られた。これらの変化では絶対値の差は小さく、相当する病理組織学的所見がみられなかったことから、毒性学的優位性はないものと考えられる。

肉眼的病理検査；死亡動物及び一般病理検査用動物について肉眼的病理検査を行った。

被験物質投与と関連した肉眼的病理所見はいずれの投与群にもみられなかった。

神経病理組織学的検査；灌流固定した神経病理組織学的検査用動物から次の臓器を摘出し、対照群及び高用量群の全動物について病理組織標本を作製し、鏡検した (* はトルイジンブルー染色、他は HE 染色)。

脳、眼 (視神経及び網膜を含む)、脊髄 (頸膨大部及び腰膨大部を含む)、頸膨大部脊髄神経根 (後根及び前根神経線維)、腰膨大部脊髄神経根 (後根及び前根神経線維)、頸膨

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

大部後根神経節、腰膨大部後根神経節、近位坐骨神経*、近位頸骨神経*、遠位頸骨神経* (頸骨神経の腓腹筋分枝部)、腓腹筋

被験物質投与に関連した神経病理組織学的所見はみられなかった。

一般病理組織学的検査：死亡動物及び一般病理検査供試動物から以下の臓器を採取し、対照群及び高用量群の全動物ならびに死亡動物について病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈、脳 (大脳、小脳及び脳幹)、骨髄 (大腿骨)、盲腸、結腸、十二指腸、精巢上体、眼 (網膜、視神経)、大腿骨 (膝関節を含む)、ハーダー腺、心臓、回腸、空腸、腎臓、喉頭、肝臓、肺、頸リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺 (雌)、坐骨神経、鼻、食道、卵巣、卵管、パイエル氏板、膵臓、上皮小体、咽頭、脳下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精囊、脊髄 (頸部、胸部、腰部)、皮膚、脾臓、胸骨、胃、精巢、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮 (頸部を含む)、骨格筋、肉眼的病変部

少数の自然発生的な病理組織学的病変がみられたが、これらには病理学的に有意性はなく、被験物質投与に関連するとは考えられなかった。

以上のように、本剤を 90 日間飼料混入投与した反復経口投与毒性/神経毒性併合試験において、神経毒性影響は認められなかった。また、一般毒性変化としては、5000 ppm 投与群雌雄で摂餌量及び食餌効率の低下、体重増加抑制並びに同群雄で握力の低下が認められた。したがって、本試験条件下における神経毒性に対する無影響量 (NOEL) は雌雄とも 5000 ppm (雄：379.1 mg/kg/day、雌：436.3 mg/kg/day)、一般毒性に対する無毒性量 (NOAEL) は雌雄とも 1000 ppm (雄：74.3 mg/kg/day、雌：82.3 mg/kg/day) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

6) 反復経皮投与毒性

ラットを用いた 21 日間反復経皮投与毒性試験

(資料 T-9)

試験機関: Exxon Biomedical Sciences (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1994 年

被験物質:

供試動物: CrI:CDBR(SD)系ラット、投与開始時: 雄約 8 週齢、雌約 10 週齢、1 群雌雄各 5 匹
体重: 雄 274.1~309.0 g、雌 240.6~2654.4 g

投与期間: 21 日間 (1992 年 12 月 28 日~1993 年 1 月 18 日)

投与方法: 被験物質を 0、100、300 及び 1000 mg/kg の用量で、除毛したラットの背部皮膚、体表面の約 10%の面積に塗布した。被験物質は等量の逆浸透水で湿らせて、ガーゼパッチを用いて塗布した。塗布は 1 日 6 時間とし、塗布終了時には背部に残った被験物質を逆浸透水で洗浄して除去した。塗布は毎週 5 日間 (月曜~金曜)、3 週間連続して行った。対照群には同様に逆浸透水を塗布した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態は毎日 1 回、生死は毎日 2 回 (週末は 1 日 1 回) 観察した。また、試験 0、1、4、7、11、14、18 及び 21 日の投与前に、投与部位の皮膚の刺激性変化を Draize の方法で観察した。

試験期間中に死亡した動物はなかった。また、被験物質投与と関連する毒性症状もみられなかった。対照群雌 1 匹に脱毛がみられた。

対照群及び被験物質投与群の動物の投与部位の皮膚に、発赤や浮腫は認められなかった。脱屑が中用量群雄 1 匹 (試験 4 日)、中用量群雌 1 匹 (試験 18 日) 及び高用量群雌 2 匹 (試験 21 日) に認められた。

体重; 全生存動物の体重を試験前、試験 0、7、14 及び 20 日並びに屠殺時に測定した。及びそれ以降は週 1 回測定した。また、切迫及び計画屠殺時に最終体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

雌雄ともに、対照群と比較して統計学的に有意な平均体重及び平均体重増加量の変動はみられなかった。

摂餌量；全動物の摂餌量を試験 7、14 及び 20 日に測定した。

雌雄ともに、対照群と比較して統計学的に有意な平均摂餌量の変動はみられなかった。

血液学的検査；投与終了時に一夜絶食させた全生存動物の腹大動脈から麻酔下で採血し、以下の項目について測定した。

赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球数（総数及び百分比）、血小板数、プロトロンビン時間、トロンボプラスチン時間、網状赤血球数（標本作製のみ）

対照群と比較して、すべての投与群で統計学的に有意な測定値の変動はみられなかった。また、白血球の型別百分率にも、明らかな変化は認められなかった。

血液生化学的検査；上記で採取した血液から分離した血清について、以下の項目を測定した。

総ビリルビン、アルブミン、尿素窒素、カルシウム、コレステロール、クレアチニン、電解質（Na⁺、K⁺、Cl⁻）、無機リン、グルコース、総蛋白質、中性脂肪、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アルカリフォスファターゼ（ALP）

対照群と比較して、すべての投与群で統計学的に有意な測定値の変動がみられなかった。

尿検査；投与終了時に 16 時間尿を採取し、以下の項目について検査した（申請者注：尿検査の方法は報告書に記載されていないが、検査結果の記載から推定した）。

尿量、比重、蛋白（定量）、グルコース（定量）、pH、潜血、ケトン体、グルコース、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン、尿沈渣

対照群と比較して、すべての投与群で統計学的に有意な測定値の変動がみられなかった。また、半定量検査項目にも、明らかな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終了時に、散瞳剤を点眼後、検眼鏡を用いて全動物の眼科学的検査を行った。

被験物質投与と関連する眼科学的变化は対照群及び投与群の動物に認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

臓器重量；全生存動物について以下の臓器重量を測定し、最終体重から対体重比及び対脳重量比を算出した。

腎臓、肝臓、副腎、卵巣、精巣

雌雄ともに対照群と比較して、どの臓器にも湿重量及び体重比重量の統計学的に有意な変化は認められなかった。

肉眼的病理検査；投与終了時に屠殺した全動物について実施した。

低用量群及び中用量群の全動物に、肉眼的病理所見は認められなかった。対照群雌で胃粘膜の荒れ、腎臓の斑及び脱毛が各 1 例、高用量群雄で胸腺の変色及び精巣上体における腫瘤が各 1 例認められた。これらの所見は被験物質投与と関連しないものと考えられ、病理組織学的にも関連する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；切迫屠殺動物及び投与終了時の全生存動物から以下の臓器を採取し、10% 中性緩衝ホルマリン中に保存した。

副腎、大動脈（胸部）、脳（3 部位）、食道、眼（視神経を含む）、大腿筋/坐骨神経、大腿骨、心臓、腎臓、眼窩外涙腺、ハーダー腺、大腸（盲腸/結腸）、肝臓、肺（主要気管支を含む）、乳腺（雌）、下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、卵巣、甲状腺/上皮小体、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精囊、皮膚、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄（頸部、腰部、胸部）、脾臓、胸骨（骨髄を含む）、胃、精巣（精巣上体を含む）、胸腺、気管、膀胱、子宮（頸を含む）、肉眼的異常部位

対照群及び高用量群の全動物の以下の臓器について、病理書式標本を作製し、鏡検した。

副腎、卵巣、腎臓、皮膚（投与部位）、肝臓、精巣、肺、膀胱、肉眼的異常部位

また、低用量群及び中用量群の肺、副腎、膀胱、皮膚（投与部位）及び肉眼的異常部位についても、病理組織標本を作製して、鏡検した。

被験物質投与と関連する病理組織学的変化は概ね軽度であり、高用量群全例の投与部位の皮膚に限定されていた。これらの変化は軽微～軽度な皮脂腺過形成、軽微～軽度な表皮過形成及び角質増殖であった。軽微な表皮過形成/角質増殖及び皮脂腺過形成は対照群雌 2 例の皮膚及び高用量群 2 例に認められ、内 1 例は軽微な皮膚炎を併発していた。この反応は汚染物質あるいは塗布に使用した材料の刺激性及び適用法に起因するものである。軽微な瀰漫性角質増殖は低用量群雄 2 例でも認められ、同様に皮膚の刈毛/ラッピングによると思われた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

その他の全ての病理組織学的所見はこの週令のラットに共通して認められる典型的な所見であり、被験物質処理の影響ではないと考えられた。

以上の結果から、1-NAA-Na の反復経皮投与では、いずれの投与群にも明らかな毒性は発現しなかったが、被験物質の経皮投与にともなう皮膚の表皮過形成、角質増殖といった病理組織学的所見が高用量群に観察された。したがって、本試験条件下における全身毒性の無毒性量は 1000 mg/kg であり、本試験条件での皮膚反応に対する無毒性量は 300 mg/kg であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 1 : 病理組織学的所見

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		0	100	300	1000	0	100	300	1000
皮 膚 (処理部位)	検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	角質増殖		2						
	皮脂腺過形成				5				5
	表皮過形成/角質増殖				5	2			5
皮 膚 (非処理部 位)	検査動物数	5			5	5			5
	皮脂腺過形成				2				
	角質増殖				2				
	慢性炎症				1				
副 腎	検査動物数	5	5	5	5	5	5	5	5
	皮質限局性変性								1
	束状帯細胞空胞化			3					
腎 臓	検査動物数	5			5	5			5
	皮質尿細管限局性塩基性変性	3			3	1			3
	皮質尿細管限局性変性	1							
	髓質尿細管限局性拡張					1			
	腎盂乳頭上皮過形成					1			
	尿細管壊死					1			
	限局性慢性腎炎	2				2			1
慢性腎盂炎					2				
肝 臓	検査動物数	5			5	5			5
	限局性皮膜線維化				1				
	限局性肉芽				1				
	限局性単核細胞浸潤	4			5	3			5
	限局性壊死				1				2
卵 巢	検査動物数					5			5
	黄体嚢胞					1			
精巣上体	検査動物数				1				
	精子肉芽				1				
胸 腺	検査動物数				1				
	うっ血				1				

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

7) 1年間反復経口投与毒性試験及び発がん性試験

7-1) ラットを用いた飼料混入投与による2年間反復経口投与毒性/発がん性併合試験 (資料 T-10)

試験機関: EXXON BIOMEDICAL SCIENCE (米国)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1996年

被験物質:

供試動物: CrI:CD BR 系ラット、約6週齢、体重; 雄 138.2~211.8 g、雌 125.4~181.5 g

1群雌雄各 80 匹 (慢性毒性試験群 1群雌雄各 20 匹、発がん性試験群 1群雌雄各 60 匹)

投与期間: 100 ppm 投与群雄: 20.5 ヶ月 (1993年5月24日~1995年2月7日)

0、100、5000 ppm 投与群雄: 21.5 ヶ月 (1993年5月24日~1995年3月9日)

全投与群雌: 23 ヶ月 (1993年5月24日~1995年4月14日)

投与方法: 被験物質を 0、100、1000 及び 5000 ppm の濃度で粉末飼料に混合し、慢性毒性試験群に対しては 1年間、発がん性試験群については 2年間自由に摂取させた。対照群には基礎飼料のみを同様に与えた。試験飼料は毎週調製した。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態は毎日 1回、生死は毎日 2回 (週末は 1日 1回) 観察した。また、症状の詳細な観察及び触診を週 1回行った。

一般状態観察及び触診では、被験物質投与に起因する変化はみられなかった。

試験終了時の累積死亡動物数を下表に示す。

性別及び 投与量(ppm)	雄				雌			
	0	100	1000	5000	0	100	1000	5000
慢性毒性試験群	0/20	3/20	2/20	1/20	1/20	0/20	1/20	1/20
発がん性試験群	46/59	48/60	48/60	40/60	47/60	42/60	42/60	39/60↓

↓: $p < 0.05$ (Peto の検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

被験物質投与による死亡動物数の増加は認められなかったが、雌の高用量群では有意に死亡率が低下した。また、試験を成立させるために 1000 ppm 投与群雄は投与開始後 20.5 ヶ月、他の群の雄は 21.5 ヶ月に最終屠殺した。雌は各群とも投与開始後 23 ヶ月に屠殺した。

体重変化；全生存動物について、試験前、投与開始日及びそれ以降は週 1 回測定した。また、死亡動物発見時、途中及び計画屠殺時にも最終体重を測定した。

各群雌雄動物の平均体重推移を下図に示す。

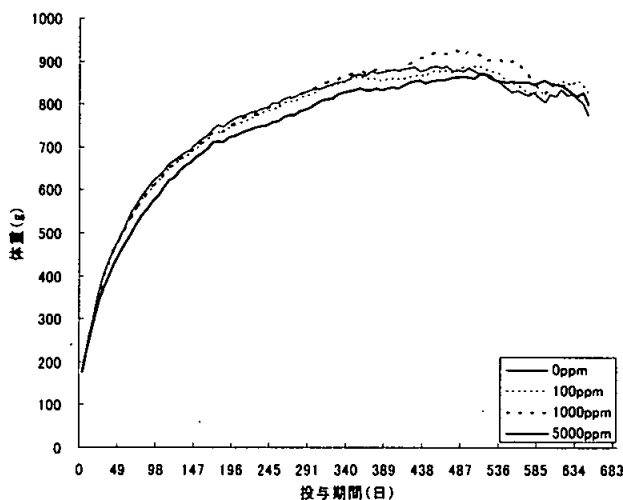


図 1：雄の平均体重推移

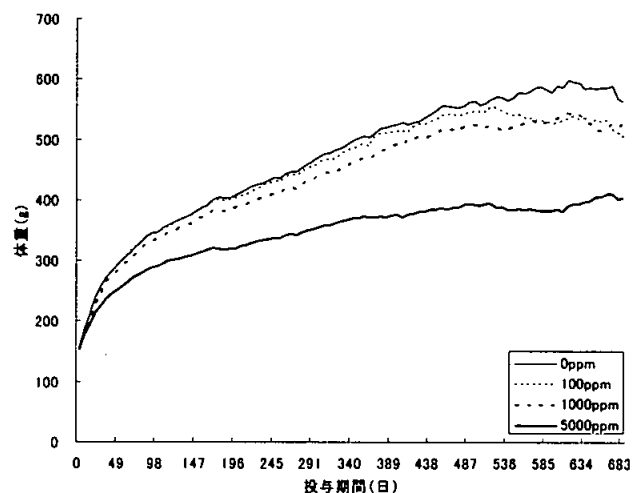


図 2：雌の平均体重推移

5000 ppm 投与群雄において、試験 14～119 日及び 238～259 日に、統計学的に有意な平均体重の低下（最大 9%）が認められ、試験 263～529 日の間は、有意差はみられなかったが、対照群より低かった。同群雌では、試験 7～683 日の間、有意な平均体重の低下（最大 35%）が認められた。

1000 ppm 投与群雌の試験 7、14、21、28、42、270、319、648 及び 655 日の平均体重は、統計学的に有意に低く、全体的に対照群より体重が低かった。しかし、その差は僅かであり、体重増加量に有意な増減が認められ、一貫性がなかったことから、被験物質投与の影響によるものではないと考えられた。

100 ppm 投与群雌では、統計学的に有意な体重低下が 2 回認められたが、偶発的な変化であると考えられた。

100 及び 1000 ppm 投与群雄では体重への影響は認められなかった。

各群雌雄の体重増加量推移を下図に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

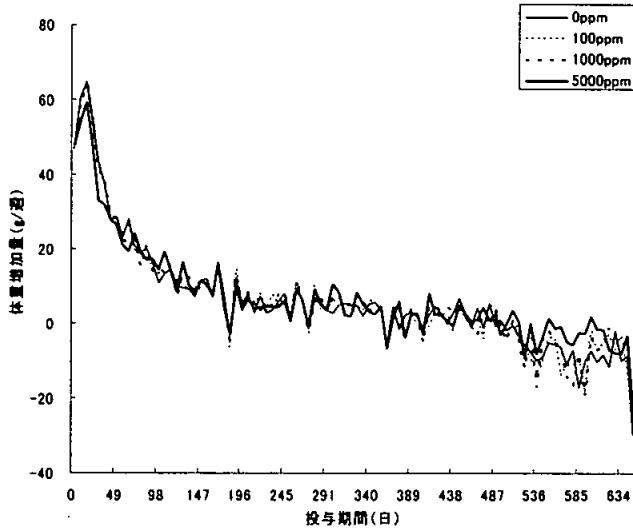


図 3：雄の群平均体重増加量

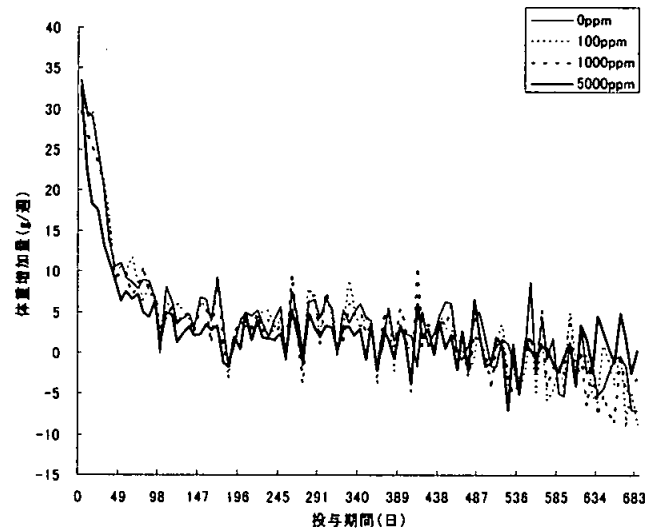


図 4：雌の群平均体重増加量

5000 ppm 投与群雄において、試験 7~35 日の間に体重増加量の有意な低下がみられ、それ以降は散発的に増加及び低下が認められた。同群雌では試験期間の大部分において有意な体重増加量の低下がみられた。

100 ppm 投与群及び 1000 ppm 投与群雌雄の体重増加量には、統計学的に有意な増加及び低下が散見されたが、これらの変化に一貫性はなく、また体重測定値にも被験物質投与の影響はみられなかったことから、いずれも被験物質の影響ではないと考えられた。

摂餌量及び食餌効率；全生存動物の摂餌量を週 1 回測定し、全期間について食餌効率も算出した。

各群雌雄の平均摂餌量推移を下図に示す。

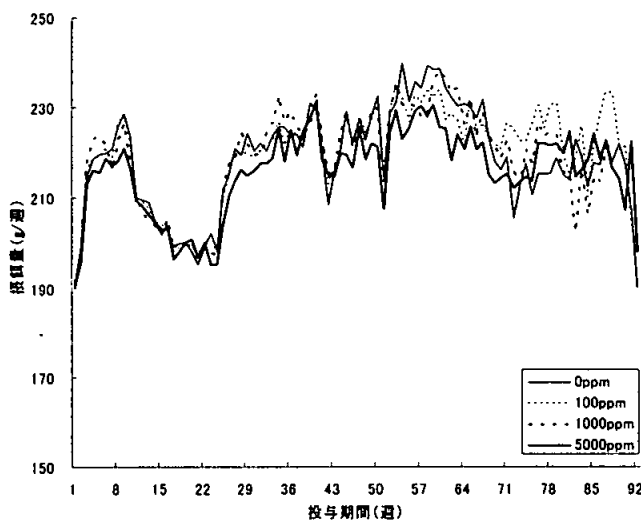


図 5：各群雄の平均摂餌量推移

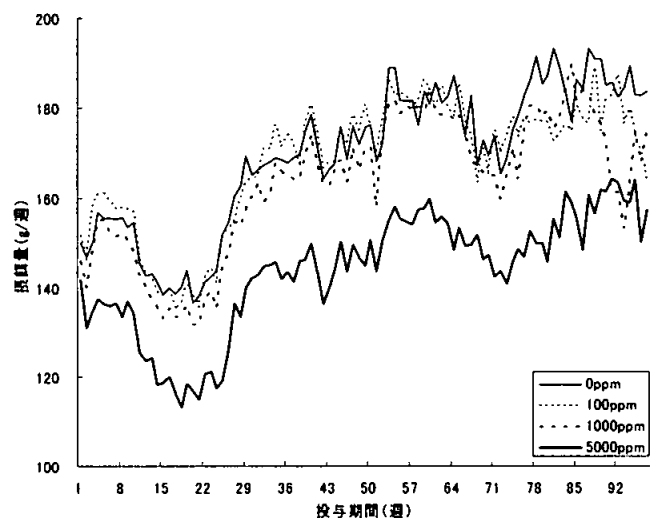


図 6：各群雌の平均摂餌量推移

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

5000 ppm 投与群雌では、試験期間全般にわたる平均摂餌量の低下（最大 22%）が認められた。

1000 ppm 投与群雌では、試験 2、19、24、28、29、32、51 及び 93 週に有意な低下がみられ、その他の期間中の摂餌量も対照群より低い傾向がみられた。しかし、対照群との差は小さかったため、生物学的有意性はないものと考えられた。

全投与群雄及び 100 ppm 投与群雌において、摂餌量の有意な低下あるいは増加が数回認められたが、いずれも一貫性がなかったため、偶発的な変化であり、被験物質投与による影響ではないと考えられた。

試験 13 週までの食餌効率で、対照群と比較して統計学的有意差の認められた週及び対照群に対する変動率（%）を下表に示す。

測定週	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	1000	5000	100	1000	5000
1		↓ 96	↓ 89			↓ 80
2			↓ 93			↓ 70
3			↓ 89			↓ 79
4			↓ 77			↓ 75
5			↓ 87		↑ 119	
7						↓ 63
9		↓ 76	↓ 71	↑ 255		
10		↑ 112	↑ 120			
11		↓ 80		↓ 67		↓ 66
12	↓ 90					↓ 58
13		↓ 87				

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnett 及び Kruskal-wallis の検定)

5000 ppm 投与群雄において、試験 1~5 週の間有意な食餌効率の低下が認められた。試験 5 週以降にみられた変動は一貫性がなかったことから偶発的なものであり、被験物質投与の影響ではないと考えられた。同群雌では試験期間中を通して概ね食餌効率が対照群より低く、約 1/3 の期間で有意差が認められた。

100 及び 1000 ppm 投与群雄雌の食餌効率にも、統計学的に有意な増減が散見されたが、一貫性が認められなかったことから、被験物質投与による影響で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および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

被験物質摂取量；試験期間中の平均被験物質摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		100	1000	5000
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	4.4	43.8	224.5
	雌	5.6	55.8	303.6

血液学的検査；試験開始後 6 及び 12 ヶ月後に慢性毒性試験群の各群最初の雌雄各 10 匹、18 及び 24 ヶ月後には発がん性試験群の各群最初の雌雄各 10 匹について、眼窩静脈叢から採血し、以下の項目について検査した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、白血球百分比、血小板数、プロトロンビン時間、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)、網状赤血球 (標本作製のみ)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

検査項目	検査時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1000	5000	100	1000	5000
ヘマトクリット	6			↓ 95			↓ 91
	12						↓ 95
	18						↓ 95
	24						↓ 88
ヘモグロビン	24						↓ 89
MCV	6						↓ 95
	12						↓ 93
	18						↓ 96
プロトロンビン時間	6	↑106					
	18					↑ 104	↑106
単球比率	18		↑ 132				

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnett 及び Kruskal-wallis の検定)

5000 ppm 投与群雌雄において、試験開始後 6 ヶ月の検査でヘマトクリットの有意な低下がみられ、それ以降の検査では雌のみでヘマトクリットの有意な低下がみられた。また、同群雌ではヘモグロビン (24 ヶ月) 及び MCV (6、12、18 ヶ月) の有意な低下も認められたが、いずれの変化も小さく、また、赤血球数に異常がみられなかったことから、毒性的に有意性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

プロトロンビン時間の有意な延長が、100 ppm 投与群雄の6ヶ月、1000及び5000 ppm 投与群雌では18ヶ月にみられたが、雄では見られず、一貫性がなく、またその変化は小さかったため、毒性学的有意性のない変化もしくは被験物質投与と関連しない変化であると考えられた。1000 ppm 投与群雄で単球比率の増加が見られたが、用量相関性のない変化であった。その他被験物質投与によると考えられた変化はみられなかった。

血液生化学的検査;血液学的検査時に採取した血液から分離した血清を用いて以下の項目の測定を行った。

アルブミン、尿素窒素、カルシウム、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン、電解質 (Na⁺, Cl⁻, K⁺, CO₂)、グロブリン、グルコース、無機リン、A/G比、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、総蛋白質、総ビリルビン、コレステロール、中性脂肪、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP)

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

検査項目	検査時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1000	5000	100	1000	5000
Na ⁺	24		↑103				
K ⁺	18	↓ 86					
CO ₂	6					↑ 107	↑108
	18	↑111		↑ 108	↑114	↑113	↑122
	24					↑ 111	
カルシウム	6						↓ 95
	12						↓ 95
AST	6				↓ 68		↓ 67
ALT	6						↓ 52
ALP	6						↑201
	12			↑162			
	24			↑146			
Cl ⁻	24		↑103	↓ 97			
アルブミン	6						↓ 93
A/G比	12					↑ 108	
総コレステロール	18					↓ 48	
中性脂肪	6			↓ 50			
	12			↓ 54			↓ 34
	18						↓ 22

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnett 及び Kruskal-wallis の検定)

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

5000 ppm 投与群において、ALP が 6 ヶ月（雌）、12 ヶ月（雄）及び 24 ヶ月（雄）に統計学的に有意な増加がみられた。18 ヶ月の測定時の ALP は対照群と同程度であった。同群では中性脂肪が 6 ヶ月（雄）、12 ヶ月（雄雌）、18 ヶ月（雌）に有意に低下した。また、6 ヶ月（雌）、18 ヶ月（雄）及び 24 ヶ月（雌）でも低下傾向が認められた。しかし、24 ヶ月（雄）の中性脂肪は対照群より増加傾向にあった。

その他の統計学的に有意な変化は、いずれも軽微な変化であり、一貫性がみられなかったことから、毒性学的に有意性はないものと考えられた。

尿検査；血液学的検査と同時期に同じ動物から採取した尿について以下の項目を検査した。

外観、尿量、比重、蛋白、グルコース、ケトン体、潜血、尿沈査、pH、色調、ビリルビン、ウロビリノーゲン、

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

検査項目	検査時期 (月)	投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	1000	5000	100	1000	5000
蛋白	12						↓ 5
	18						↓ 6
	24						↓ 4

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnett 及び Kruskal-wallis の検定)

5000 ppm 投与群雌において、尿蛋白の有意な低下が 12 ヶ月以降の測定時に認められたが、この変化は、同群雌において認められた摂餌量の低下に起因する変化であると考えられた。

その他の検査項目には、被験物質投与の影響はみられなかった。

眼科学的検査；全生存動物の両眼について、試験開始前、試験 52 週及び試験終了の直前に検眼鏡を用いて検査した。

被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

臓器重量；全動物について以下の臓器重量を測定し、対体重比重量及び対脳比重量を算出した。

脳、肝臓、腎臓、精巣上体を伴った精巣、副腎、卵巣

対照群と比較して統計学的有意差の認められた臓器及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

検査項目		検査時期 (月)	投与量 (ppm)					
			雄			雌		
			100	1000	5000	100	1000	5000
最終体重		12						↓ 78
		24						↓ 72
副腎	絶対重量	24						↓ 77
	対脳重量比	24						↓ 76
肝臓	対体重比	12						↑ 136
		24						↑ 129
腎臓	対体重比	12						↑ 122
		24				↑ 140	↑ 126	↑ 124
脳	対体重比	12						↑ 129
		24						↑ 141

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnett 及び Kruskal-wallis の検定)

5000 ppm 投与群雌において慢性毒性及び発がん性試験群の最終屠殺動物で肝臓及び腎臓の対体重比が有意に増加した。また両検査時に最終体重の有意な低下も認められた。これらの変化は絶対重量の増加がみられなかったことから、低体重に起因する変化であると考えられた。さらに両検査時に脳対体重比の有意な増加も認められたが、ラットの脳重量は比較的一定であり、脳の絶対重量に有意差がみられず、また脳の病理組織学的検査においてこの変化と関連する影響はみられなかった。したがって、これは被験物質投与に関連した変化よりむしろ体重低下による変化であると考えられた。副腎の絶対重量及び対脳重量比が最終屠殺動物において有意に低下したが、明確な用量相関性は認められず、また、相当する病理組織学的所見もみられなかったことから、生物学的有意性のない変化と考えられた。

100 及び 1000 ppm 投与群雌において、24 ヶ月の最終屠殺時に腎対体重比が有意に増加したが、病理組織学的検査あるいは臨床検査において影響がみられなかったことから、被験物質投与の影響ではないと考えられた。

各投与群の雄では被験物質投与による変化はみられなかった。

肉眼的病理検査；死亡動物、切迫屠殺動物、慢性毒性及び発がん性試験群の試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

いずれの投与群においても被験物質に起因すると思われる変化はみられなかった。

病理組織学的検査；全動物に対して以下の臓器を採取し、病理組織標本を作製した。慢性毒性試験群については対照群及び高用量群の全動物の組織を鏡検した。なお、低用量群及び中用量群の全動物の副腎、肺、肝臓、腎臓、膀胱及び肉眼的異常部位についても検査した。死

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

亡あるいは切迫屠殺動物及び最終屠殺動物については、全群の全動物の組織を鏡検した。

副腎、大動脈（胸部）、脳（大脳、小脳、脳幹）、食道、眼、坐骨神経、大腿筋、大腿骨、ハーダー腺、心臓、腎臓、眼窩外涙腺、精巣上体、大腸（盲腸及び結腸）、肝臓、肺（主気管支を含む）、乳腺（雌）、腸間膜リンパ節、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺／下顎リンパ節、精囊、皮膚（鼠径部）、小腸（十二指腸、空腸、回腸）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、骨髄を含む胸骨、胃、精巣、胸腺、上皮小体、甲状腺、舌、気管、膀胱、子宮（頸部、体部）、膈、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

慢性毒性試験群及び発がん性試験群に認められた主な非腫瘍性病変及び発現頻度を下表に示す。

試験区分	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	1000	5000	0	100	1000	5000
慢性毒性	肝臓	検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
		門脈周囲肝細胞空胞化	1	1	0	2	7	3	2	15
発がん性試験	胃	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
		粘液腺拡張	27	31	29	39	32	32	39	48
	四肢	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
		潰瘍性皮膚炎	11	8	11	21	9	5	7	7
		表皮過形成／角化亢進	2	4	9	18	6	5	7	5
	肺	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
限局性肺胞マクロファージ		9	6	11	13	10	13	19↑	38⇕	
慢性炎症		6	15	9	5	12	11	6	18	

↑ ↓ : p<0.05, ⇕ : p<0.01 (Peto の検定)

慢性毒性試験群 ; 唯一の被験物質投与と関連すると考えられる所見は 5000 ppm 投与群雌にみられた軽度な門脈周囲肝細胞空胞化の発現率増加であった。

発がん性試験群 ; 被験物質投与と関連すると考えられた非腫瘍性病変は、雌雄における腺胃の粘液腺拡張の発生頻度及び程度の増加であった。腺胃における他の形態学的異常及び刺激性あるいは毒性を示唆するような所見はみられなかった。5000 ppm 投与群雄の四肢において、主に表皮の過形成／角化亢進を伴った潰瘍性皮膚炎の発現頻度が増加した。この皮膚炎は特に金網箱型ケージで飼育した老齢ラットにおいて一般的にみられる変化であり、最近実施した別の 2 年間慢性／発がん性併合試験の対照群において、41.6%と高い頻度で認められた。したがってこの所見の増加は加齢による自然発生性の変化であり、

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

被験物質投与による変化ではないと考えられた。

1000 及び 5000 ppm 投与群雌の肺において、限局性肺泡マクロファージ集簇の有意な増加が認められた。しかし、いずれも軽微から軽度の変化であり、雄では増加傾向が認められていない。5000 ppm 投与群雌では慢性炎症の発生頻度のごく僅かな増加も伴った。したがって、これらの所見は毒性学的に有意性のない変化であると考えられた。

【腫瘍性病変】

慢性毒性試験群に認められた全ての腫瘍性病変を表 1 に示し、発がん性試験群の腫瘍性病変を表 2 に示す。

雄では被験物質投与により誘発された腫瘍性病変は認められなかった。

5000 ppm 投与群雌では、子宮内膜間質ポリープの発現率が統計学的に有意に増加した。同群雌では対照群より寿命が長かったため、Peto の検定を用いてこの所見の発生頻度の増加と寿命の延長との関係を検討した。その結果、子宮内膜間質ポリープに対し、加齢性要因はほとんど関係しなかった。また、この良性の間質の増殖性変化の発生頻度のわずかな増加と相関する生殖系器官における腫瘍性あるいは非腫瘍性病理解剖学的病変はみられなかった。

100 及び 1000 ppm 投与群雌では腫瘍性病変の増加はみられなかった。

以上のように、本剤のラットを用いた 1 年間反復経口投与毒性／発がん性併合試験において、5000 ppm 投与群雌雄で体重増加抑制、摂餌量低下及び臨床検査項目の変化がみられ、病理検査では、雌雄に腺胃の粘膜腺拡張、雌の子宮内膜間質ポリープのわずかな増加が認められたが、100 及び 1000 ppm 投与群雌雄では明白な一貫した影響は認められなかった。したがって、本試験条件下における無毒性量は雌雄とも 1000 ppm (雄：43.8 mg/kg/day、雌：55.8 mg/kg/day) と判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 1-1 : 慢性毒性試験群における腫瘍性病変

臓器	所見	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	100	1000	5000	0	100	1000	5000
副腎	検査動物数	20	20	20	20	19	20	20	19
	皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	2	0	0
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
大腿骨	検査動物数	20	3	2	19	19	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
胸骨	検査動物数	20	3	2	20	19	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
骨髄 (胸骨)	検査動物数	20	3	2	20	19	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
脳	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
盲腸	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
結腸	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
十二指腸	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
眼球	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
ハーダー腺	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
心臓	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
回腸	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
空腸	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腎臓	検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Peto の検定)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 1-2 : 慢性毒性試験群の腫瘍性病変

臓器	所見	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	100	1000	5000	0	100	1000	5000
涙腺	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
肝臓	検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	単球性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腋窩リンパ節	検査動物数	0	0	1	0	0	0	0	1
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
頸部リンパ節	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
下顎リンパ節	検査動物数	20	3	2	20	19	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
縦隔リンパ節	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0	1
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
腸間膜リンパ節	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腭リンパ節	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	0
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腎リンパ節	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	1
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
腰部リンパ節	検査動物数	0	1	0	0	0	0	0	1
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
乳腺	検査動物数	—	—	—	—	20	0	1	19
	線維腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	0	2
骨格筋	検査動物数	0	0	1	1	0	0	0	0
	横紋筋肉腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
卵巣	検査動物数	—	—	—	—	20	0	1	20
	単球性白血病 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Peto の検定)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 1-3 : 慢性毒性試験群の腫瘍性病変

臓器	所見	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	100	1000	5000	0	100	1000	5000
脾臓	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
下垂体	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	19
	腺腫、前葉 (B)	0	0	0	0	1	0	1	1
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
前立腺	検査動物数	20	3	2	20	—	—	—	—
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	—	—	—	—
直腸	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
唾液腺	検査動物数	20	3	2	20	19	0	1	20
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
脊髄 (腰部)	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
脊髄 (胸部)	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
脾臓	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	1	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
胃	検査動物数	20	3	2	20	20	0	1	20
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
胸腺	検査動物数	20	3	2	19	20	0	1	20
	単球性白血病 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
膀胱	検査動物数	20	20	20	20	17	18	20	20
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
子宮	検査動物数	—	—	—	—	18	0	1	20
	単球性白血病 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Peto の検定)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 2-1 : 発がん性試験群の腫瘍性病変

臓器	所見	投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		0	100	1000	5000	0	100	1000	5000	
死亡・切迫屠殺動物	腹腔	検査動物数	0	1	0	0	1	0	0	0
		褐色脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	検査動物数	46	48	47	40	47	42	41	39
		皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	4	2	3	0
		良性褐色細胞腫 (B)	2	5	4	1	2	2	0	0
		皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	胸骨	検査動物数	46	48	48	40	47	42	42	39
		骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
	脳	検査動物数	46	48	48	40	47	42	42	39
		顆粒細胞腫瘍 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経膠細胞腫 (M)	0	1	1	1	1	0	0	0
	子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	47	42	42	39
		間質ポリープ (B)	—	—	—	—	2	1	0	2
		顆粒細胞腫瘍 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	四肢	検査動物数	9	9	13	13	6	2	5	5
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	腎臓	検査動物数	46	48	48	40	47	42	42	39
		腺管状腺腫 (B)	0	1	0	1	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	涙腺	検査動物数	46	48	48	40	47	42	42	39
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	検査動物数	46	48	48	40	47	42	42	39
		肝細胞腺腫 (B)	1	3	0	0	3	0	0	1
		肝細胞癌 (M)	0	1	0	0	1	0	0	0
腸間膜リンパ節	検査動物数	13	12	12	20	13	18	18	21	
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	
リンパ細網系	胸腺型リンパ腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	
	単球性白血病 (M)	0	1	2	1	0	0	0	0	
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	1	0	0	1	0	
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2	
	組織球性肉腫 (M)	2	0	0	1	1	0	1	0	

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Peto の検定)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 2-2 : 発がん性試験群の腫瘍性病変

	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	1000	5000	0	100	1000	5000
死亡・切迫屠殺動物	乳 腺	検査動物数	2	4	5	2	46	42	42	38
		腺腫 (B)	0	0	0	0	3	2	2	0
		線維腺腫 (B)	0	1	2	1	29	28	15	10
		腺癌 (M)	0	0	0	0	8	7	8	10
	大 網	検査動物数	2	0	0	0	0	0	0	0
		粘液性腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
	膵 臓	検査動物数	46	48	48	40	47	42	42	39
		腺房腺腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0
		膵島細胞腺腫 (B)	0	3	1	1	1	1	2	0
		腺房腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	上皮小体	検査動物数	44	48	46	38	45	39	40	36
		腺腫 (B)	1	0	1	1	0	0	0	0
	下垂体	検査動物数	46	47	47	40	47	42	42	39
		腺腫、前葉 (B)	19	20	24	14	28	26	34	31
		腺癌、前葉 (M)	2	0	0	0	1	2	3	0
	直 腸	検査動物数	46	47	47	40	47	41	42	38
		ポリープ (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮 膚	検査動物数	46	48	48	40	47	42	42	39
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮 膚 (肉眼的異常部位)	検査動物数	5	7	8	8	4	3	5	3
		皮腺腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	2	0	1	1	1	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	2	2	1	1	1	0	0	0
		粘液腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	0	0	1	1	0	0	1	1
		毛嚢上皮腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	1	1	0
		基底細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	1	0	1	1	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
粘液肉腫 (M)		1	1	0	0	0	0	0	0	
未分化肉腫 (M)		0	1	0	0	0	0	0	0	
精 巢	検査動物数	46	48	48	40	—	—	—	—	
	間細胞腫 (B)	1	2	0	0	—	—	—	—	
胸 腺	検査動物数	45	48	47	40	47	42	42	39	
	上皮性胸腺腫 (B)	1	2	1	0	0	0	0	0	
甲状腺	検査動物数	46	48	48	40	47	42	42	39	
	C細胞腺腫 (B)	2	0	2	0	1	1	2	0	
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0	

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Petoの検定)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 2-3 : 発がん性試験群の腫瘍性病変

	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	1000	5000	0	100	1000	5000
死亡・切迫屠殺動物	膀胱	検査動物数	46	47	47	40	46	41	46	39
		乳頭腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	47	42	42	39
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	1	2	6
		シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
	腫	検査動物数	—	—	—	—	47	42	42	39
		間質ポリープ (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		顆粒細胞腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
		シュワン細胞腫 (B)	—	—	—	—	1	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	1	0	0
最終屠殺動物	副腎	検査動物数	13	12	12	20	13	18	18	21
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	1
		良性褐色細胞腫 (B)	1	1	2	4	1	0	0	0
		皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
		悪性褐色細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	脳	検査動物数	13	12	12	20	13	18	18	21
		神経膠細胞腫 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0
	子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	13	18	18	21
		間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	0	1	2
	四肢	検査動物数	3	2	3	9	4	3	3	3
		骨原性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	空腸	検査動物数	13	12	12	20	13	18	18	21
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	13	12	12	20	13	18	18	21
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	1
		肝細胞癌 (M)	0	1	1	0	0	0	0	0
	リンパ細網系	胸腺型リンパ腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		皮膚型リンパ腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
		全身性リンパ肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	1	3
乳腺	検査動物数	0	0	1	0	13	18	17	21	
	腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	2	1	
	線維腺腫 (B)	0	0	1	0	4	14	15	8	
	腺癌 (M)	0	0	0	0	2	5	3	5	
腸間膜	検査動物数	3	2	1	1	0	1	0	0	
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Petoの検定)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 2-4 : 発がん性試験群の腫瘍性病変

臓器	所見	投与量 (ppm)								
		雄				雌				
		0	100	1000	5000	0	100	1000	5000	
最終屠殺動物	膵臓	検査動物数	13	12	12	20	13	18	18	21
		腺房腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		膵島細胞腺腫 (B)	2	1	1	1	0	0	0	0
		腺房腺癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		膵島細胞癌 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
	上皮小体	検査動物数	12	10	10	20	11	18	18	19
		腺腫 (B)	0	0	0	1	0	1	0	0
	下垂体	検査動物数	13	12	12	19	13	18	17	21
		腺腫、前葉 (B)	7	3	4	7	9	9	10	15
		腺癌、前葉 (M)	0	0	0	0	0	1	1	0
	皮膚	検査動物数	13	12	10	20	13	18	18	21
		角化棘細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
	皮膚 (肉眼的異常部位)	検査動物数	1	2	2	1	2	2	1	2
		線維腫 (B)	0	2	0	0	0	0	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	1	0	1	0	0	1	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0
		毛嚢上皮腫 (B)	0	1	1	0	0	0	0	0
	胸腺	検査動物数	13	12	12	20	13	18	18	21
		上皮性胸腺腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺	検査動物数	13	12	12	20	13	18	18	21
C細胞腺腫 (B)		0	0	1	1	1	0	1	0	
濾胞細胞腺癌 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	
膀胱	検査動物数	13	12	12	20	13	18	18	21	
	乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
	顆粒細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	
子宮	検査動物数	—	—	—	—	13	18	18	21	
	子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	1	0	1	7	

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Petoの検定)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 2-5 : 発がん性試験群の腫瘍性病変

	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	1000	5000	0	100	1000	5000
全動物	腹腔	検査動物数	0	1	0	0	1	0	0	0
		褐色脂肪腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		未分化肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	検査動物数	59	60	59	60	60	60	59	60
		皮質腺腫 (B)	0	1	0	0	4	2	4	1
		良性褐色細胞腫 (B)	3	6	6	5	3	2	0	0
		皮質癌 (M)	0	0	0	0	0	1	2	0
	胸骨	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
		骨腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0
		検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
	脳	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
		顆粒細胞腫瘍 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		神経膠細胞腫 (M)	0	1	2	1	1	0	0	0
	子宮頸部	検査動物数	—	—	—	—	60	60	60	60
		間質ポリープ (B)	—	—	—	—	3	1	1	4
		顆粒細胞腫瘍 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	0	0	0	1
	四肢	検査動物数	12	11	16	22	10	5	8	8
		乳頭腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
		骨原性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	空腸	検査動物数	59	60	59	60	60	60	60	60
		腺癌 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	腎臓	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
		腺管状腺腫 (B)	0	1	0	1	0	1	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	涙腺	検査動物数	59	58	60	59	59	60	60	60
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	肝臓	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
		肝細胞腺腫 (B)	1	3	0	0	3	1	0	2
肝細胞癌 (M)		0	2	1	0	1	0	0	0	
腸間膜リンパ節	検査動物数	58	60	59	59	60	60	60	60	
	血管腫 (B)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Peto の検定)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 2-6 : 発がん性試験群の腫瘍性病変

臓器	所見	投与量 (ppm)							
		雄				雌			
		0	100	1000	5000	0	100	1000	5000
リンパ 細網系	胸腺型リンパ腫 (B)	1	0	0	0	2	0	0	0
	皮膚型リンパ腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	単球性白血病 (M)	0	1	2	1	0	0	0	0
	全身性リンパ肉腫 (M)	0	1	0	1	1	0	2	0
	悪性線維性組織球腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	2
	組織球性肉腫 (M)	2	0	0	1	1	0	2	3
乳 腺	検査動物数	2	4	6	2	59	60	59	59
	腺腫 (B)	0	0	0	0	3	2	4	1
	線維腺腫 (B)	0	1	3	1	33	42	30	18↓
	腺癌 (M)	0	0	0	0	10	12	11	15
腸間膜	検査動物数	3	2	1	1	0	1	0	0
	腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
大 網	検査動物数	2	0	0	0	0	0	0	0
	粘液性腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0
全 動 物	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
	腺房腺腫 (B)	1	0	1	2	0	0	0	0
	膵島細胞腺腫 (B)	2	4	2	2	1	1	2	0
	腺房腺癌 (M)	0	0	0	1	1	0	0	0
	膵島細胞癌 (M)	0	0	1	0	1	0	0	0
上皮小体	検査動物数	55	58	56	58	56	57	58	55
	腺腫 (B)	1	0	1	2	0	1	0	0
下垂体	検査動物数	59	59	59	59	60	60	59	60
	腺腫、前葉 (B)	26	23	28	21	37	35	44	46
	腺癌、前葉 (M)	2	0	0	0	1	3	4	0
直 腸	検査動物数	59	59	59	60	60	59	60	59
	ポリープ (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
皮 膚	検査動物数	59	60	58	60	60	60	60	60
	角化棘細胞腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0
胸 腺	検査動物数	58	60	59	60	60	60	60	60
	上皮性胸腺腫 (B)	1	2	1	0	0	1	0	0
甲状腺	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60
	C細胞腺腫 (B)	2	0	3	1	2	1	3	0
	濾胞細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	1	0
	濾胞細胞腺癌 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Petoの検定)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 2-7 : 発がん性試験群の腫瘍性病変

	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	1000	5000	0	100	1000	5000
全動物	皮膚 (肉眼的異常部位)	検査動物数	6	9	10	9	6	5	6	5
		皮腺腺腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		線維腫 (B)	2	2	1	1	1	1	0	0
		角化棘細胞腫 (B)	3(2)	2	2	1	1	1	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0
		粘液腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		乳頭腫 (B)	1	0	1	1	0	0	1	1
		毛嚢上皮腫 (B)	0	2	1	0	0	0	0	0
		シュワン細胞腫 (M)	0	0	0	1	0	1	1	0
		基底細胞癌 (M)	0	1	0	1	0	0	0	0
		扁平上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	1	1	0	1	1	1	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		粘液肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	0	0
	未分化肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	
	精巣	検査動物数	59	60	60	60	—	—	—	—
		間細胞腫 (B)	1	2	0	0	—	—	—	—
	膀胱	検査動物数	59	59	59	60	59	59	60	60
		乳頭腫 (B)	0	0	1	0	0	1	0	0
		顆粒細胞腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0
		移行上皮癌 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		線維肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	60	60	60	60
		子宮内膜間質ポリープ (B)	—	—	—	—	2	1	3	13 [↑]
		シュワン細胞腫 (M)	—	—	—	—	1	0	0	0
	膣	検査動物数	—	—	—	—	60	60	60	60
間質ポリープ (B)		—	—	—	—	0	0	0	1	
顆粒細胞腫 (B)		—	—	—	—	0	0	1	0	
シュワン細胞腫 (B)		—	—	—	—	1	0	0	0	
シュワン細胞腫 (M)		—	—	—	—	0	1	0	0	
合計*	検査動物数	59	60	60	60	60	60	60	60	
	担腫瘍動物数	良 性	35	36	37	25	50	53	50	53
		悪 性	11	12	5	12	18	18	21	19
担腫瘍動物総数	39	42	40	33	55	55	55	56		

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Peto の検定)、(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍、* : 申請者の集計値

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

7-2) マウスを用いた 80 週間飼料混入投与による発がん性試験

(資料 T-11)

試験機関： Central Toxicology Laboratory (英国)
[GLP 対応]

報告書作成年：2004 年

被験物質：

供試動物：C57B1/10JrCD-1 Alpk 系マウス、開始時 5~6 週齢、1 群雌雄各 50 匹
体重；雄 18~24.9 g、雌 15.9~21.1 g、

投与期間：80 週 (2002 年 3 月 18 日~2003 年 10 月 10 日)

投与方法：0、100、500 及び 2500 ppm の濃度で飼料に混合した被験物質を 80 週間にわたって自由
摂取させた。対照群には基礎飼料のみを与えた。試験飼料は冷凍保存し、保存期間は 61
日までとした。また、解凍後の使用期間は 17 日以内とした。

用量設定根拠：

観察・検査項目及び結果：

一般状態及び死亡率；一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。また、詳細な観察を毎週 1 回行
った。

被験物質投与に起因する一般症状の変化はみられなかった。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (ppm)		0	100	500	2500
死亡率 (%)	雄	6	6	14	4
	雌	12	10	8	8

死亡率について被験物質投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

体重変化；全生存動物について、試験開始直前、試験 2～15 週間は毎週、それ以降は 2 週に 1 回測定し、さらに最終解剖直前にも測定した。各測定週の平均体重は、投与開始時の平均体重の群間差異で補正し、補正体重を用いて統計解析した。

各群雌雄の平均体重推移を下図に示す。

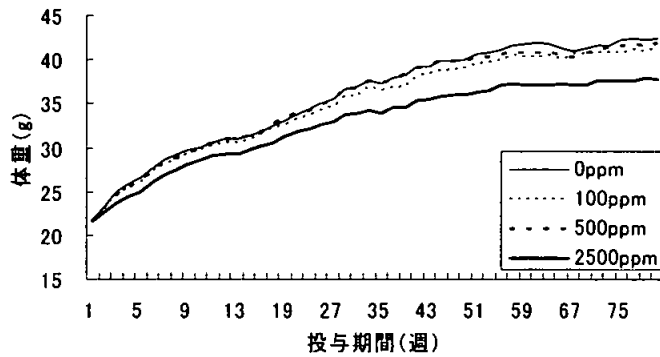


図 1：雄における各投与群の平均体重推移

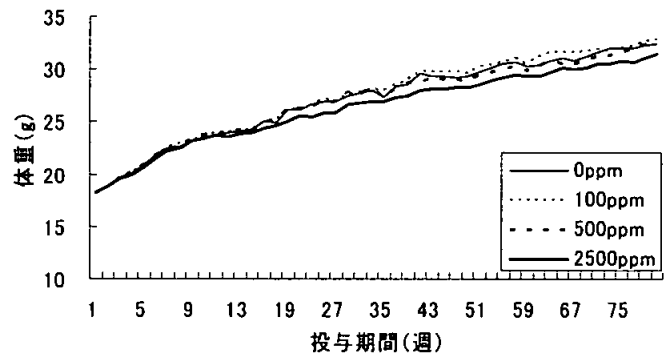


図 2：雌における各投与群の平均体重推移

2500 ppm 投与群雄の体重は、試験期間を通じて対照群より統計学的に有意に低く、最大で試験 77 週に対照群より 11%低かった。同群雌の体重も概ね統計学的に有意に低く推移し、最大で試験 41 週に対照群より 5%低下した。

500 あるいは 1000 ppm 投与群に対する被験物質投与の影響はみられなかった。

摂餌量及び食餌効率；試験開始から 13 週までは毎週、それ以降は 4 週に 1 回ケージ単位で摂餌量を測定し、1 匹当りの摂餌量 (g/day) を算出した。また、摂餌量及び体重増加量から食餌効率も算出した。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた週及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

測定週	投 与 量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
4 週			↓ 94			
5	↓ 94		↓ 92			↓ 95
6			↓ 94			↓ 94
7	↓ 97		↓ 95			
8			↓ 95	↑ 105	↑ 105	
9			↓ 92			
11			↓ 92			
13						↓ 93
16			↓ 95	↑ 108		
44			↓ 94			
48			↓ 91			
52			↓ 94			↓ 94
56			↓ 94			↓ 94
60			↓ 91			
68						↓ 94

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Student の t 検定)

2500 ppm 投与群雌雄の試験期間中の摂餌量は、概ね対照群より幾分低く推移し、特に雄で低い週が多かったが、試験終了時の摂餌量は対照群と同等であった。500 及び 1000 ppm 投与群の摂餌量は、試験期間を通して対照群と同等であった。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた食餌効率を下表に示す。

測定週	投 与 量 (ppm)							
	雄				雌			
	0	100	500	2500	0	100	500	2500
1~4 週	4.77	↓ 4.28	4.52	↓ 3.32	2.57	2.56	2.77	2.47
5~8 週	↑ 3.08	↑ 3.45	3.39	3.38	2.22	2.32	2.32	2.54
9~13 週	1.30	1.25	1.45	1.23	0.81	0.74	↓ 0.52	0.62
1~13 週	2.92	2.87	3.01	↓ 2.57	1.75	1.75	1.73	1.75

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Student の t 検定)

2500 ppm 投与群雄において、試験 1~4 週及び 1~13 週の食餌効率に有意な低下が認められた。

500 及び 1000 ppm 投与群雄及び全群雌の試験開始から 13 週間の食餌効率は対照群と同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

被験物質摂取量；体重及び摂餌量から算出した試験期間中の平均被験物質摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		100	500	2500
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	10.8	53.3	276.0
	雌	14.3	70.9	348.7

血液学的検査；試験終了時に全生存動物から心臓穿刺により血液を採取し、総白血球数及び白血球型別百分率について自動測定した。また、試験 53 週及び最終屠殺時に生存動物全例について、血液塗抹標本を作成し、試験 53 週については対照群及び高用量群について、最終屠殺時には自動測定装置で異常のみられた標本について、異型細胞の観察を行った。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

検査項目	投与量 (ppm)					
	雄			雌		
	100	500	2500	100	500	2500
総白血球数						↑ 127
単球数						↑ 144
嫌染性大型細胞数						↑ 282

↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↑ ↓ : $p < 0.01$ (Student の t 検定)

2500 ppm 投与群雌において総白血球数、単球数及び嫌染性大型細胞数の統計学的に有意な増加がみられた。これらの変化は、2 例の値が高かったためであり、白血病性の反応であるリンパ腫を反映していると考えられた。しかしこれらの変化は、この系統のマウスに時折無作為に現れる典型的な変化であることから、被験物質投与に関連するものではないと考えられた。

臓器重量；試験終了時に 1 群雌雄各 10 匹について以下の臓器重量を測定し、最終体重から対体重比及び補正重量を算出した。統計処理は絶対重量及び補正臓器重量について実施した。

副腎、脳、腎臓、精巣上体、卵巣、子宮、肝臓及び胆嚢、精巣、脾臓、心臓

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

対照群と比較して統計学的有意差の認められた臓器及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

検査項目		投与量 (ppm)					
		雄			雌		
		100	500	2500	100	500	2500
脳	絶対重量			↓ 91		↓ 96	
	補正重量			↓ 91		↓ 96	
精巣上体	絶対重量			↑ 122			
	補正重量			↑ 120			
腎臓	絶対重量						↑ 113
	補正重量	↓ 92		↑ 110			↑ 113
肝臓	絶対重量			↑ 122			↑ 117
	補正重量			↑ 136			↑ 120
脾臓	補正重量		↑ 142				

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Student の t 検定)

2500 ppm 投与群雌雄において肝臓及び腎臓の絶対重量ならびに補正重量の有意な増加がみられ、同群雄で精巣上体の絶対及び補正重量の増加もみられた。

また、2500ppm 投与群雄及び 500ppm 投与群雌の脳重量、500ppm 投与群雄の脾臓重量及び 100ppm 投与群雄の腎臓重量に低下がみられたが、病理学的変化を伴わない変化で、用量相関性にも乏しいことから、毒性学的に有意性はないものと考えられた。

肉眼的病理検査；死亡動物、切迫屠殺動物及び試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

死亡・切迫屠殺動物において、被験物質投与に起因すると思われる変化はなかった。

投与終了時剖検動物において認められた主要な所見を以下に示す。

	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	500	2500	0	100	500	2500
最終屠殺動物	検査動物数		47	46	43	48	44	44	44	46
	肝臓	腫瘍	0	0	0	3	1	1	0	0
	脾臓	腫瘍	0	0	0	0	0	0	1	2
	脾臓	褪色	0	0	0	3	1	0	1	0
		暗色化	1	1	3	4	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

最終屠殺時に、2500 ppm 投与群雄 3 例及び 100 ppm 投与群雌 1 例の肝臓に腫瘍が認められた。2500 ppm 投与群雌 2 例及び 500 ppm 投与群雌 1 例の脾臓に腫瘍がみられたが、相当する病理組織学的所見はみられなかった。脾臓の褪色あるいは暗色斑の発現数が 500 及び 2500 ppm 投与群雄でわずかに増加した。これらはいずれも被験物質投与とは関連しない所見であると考えられた。

病理組織学的検査；途中死亡例、切迫屠殺動物及び投与終了時に最終屠殺した全動物について、以下の臓器を採取し、対照群及び高用量群の全動物ならびに死亡あるいは切迫屠殺動物について病理組織標本作製し、鏡検した。なお、低用量群及び中用量群全例の肝臓、腎臓及び肺並びに肉眼的異常部位についても検査した。

副腎、大動脈、骨（大腿骨及び膝関節）、脳（大脳、小脳、脳幹）、盲腸、子宮頸、結腸、十二指腸、精巢上体、眼球、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、咽頭、肝臓、肺、頸部リンパ節、腸間膜リンパ節、乳腺（鼠径部、雌のみ）、坐骨神経、鼻部、食道、卵巣及び卵管、脾臓、上皮小体、咽頭、包皮腺、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、精囊、皮膚（右腹側部）、脊髄（頸部、胸腰部）、脾臓、胸骨及び骨髄、胃、精巢、胸腺、甲状腺、気管、膀胱、子宮、膈、骨格筋、肉眼的異常部位

[非腫瘍性病変]

認められた主な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

死亡・切迫屠殺動物において、被験物質投与によると思われる所見はなかった。

最終屠殺動物では、2500 ppm 投与群雄で肝細胞空胞化の著しい増加がみられた。肝臓における単核細胞浸潤の発現数が 100 ppm 投与群雄を除く全投与群雌雄において用量相関的に増加した。しかし、この所見と肝炎を示唆する炎症細胞浸潤を合わせて総合的に評価した結果、影響は 2500 ppm 投与群に限定されたものであった。腎臓では、2500 ppm 群雌に尿細管石灰化及び尿細管好塩基性変性発現数の増加がみられ、雄に間質単核細胞浸潤の増加がみられた。精巣では精細管変性（両側）が対照群及び 2500 ppm 投与群にみられ、その程度は 2500 ppm 投与群で重度であった。これはこの系統のマウスにおいて一般的にみられる加齢性変化で試験終了時には殆どの場合 100%の動物にみられるが、重度が増したことは生物学的変化の悪化を示していると考えられた。また、この変化に関連する精巣上体の精子数の減少及び精巣網の拡張もみられた。その他の変化として、2500 ppm 投与群雌雄で腸間膜リンパ節における洞血液充満の増加、雄の脾臓におけるヘモジデリン沈着の増加であった。これらの所見は背景データの範囲内であった。雌の子宮壁の硝子変性もみられたが、その有意性は不明確であった。また、炎症を伴っていなかったため、この所見の毒性学的に有意性は殆どないものと考えられた。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。

死亡・切迫殺動物において、被験物質投与によると思われる変化はなかった。

最終屠殺動物において、肝臓及び肺の腺腫が 2500 ppm 投与群雄 1 例及び 2 例に認められ、肝臓の腺癌が対照群の雄 1 例及び 2500 ppm 投与群雄 2 例にみられた。これらの変化は統計学的に有意ではなかったため、被験物質投与と関連する変化ではないと考えられた。2500 ppm 投与群雌において、リンパ網内系の組織球肉腫の発現数が統計学的に有意に増加したが、この頻度は背景データの範囲内（雄：0.0%～85.7%、雌：0.0%～77.5%）であったため、被験物質投与と関連するものではないと考えられた。

2500 ppm 投与群雌において、全動物における多発性腫瘍の発現数が統計学的に有意に増加したが、その発現数は低く、個々の腫瘍において統計学的有意差はみられず、また用量相関性もみられなかったことから、被験物質投与と関連しないものと考えられた。

以上のように、本剤のマウスを用いた 80 週間投与による発がん性試験において、2500 ppm 投与群雌雄に体重増加抑制、摂餌量低下がみられ、病理検査では、雌雄に肝臓の炎症所見と重量の増加、さらに雄では肝細胞空胞化の増加もみられ、腎臓では雌に尿細管石灰化及び尿細管好塩基性変性の発現数の増加、雄で間質単核細胞浸潤の増加及び雌雄の腎臓重量の増加等の変化がみられた。500 ppm 以下の投与群では被験物質投与の影響はみられなかった。また、いずれの投与群においても腫瘍性病変の増加はみられなかった。したがって、申請者は本試験における無毒性量は雌雄とも 500 ppm（雄：53.3 mg/kg/day、雌：70.9 mg/kg/day）と考え、また催腫瘍性はないものと判断される。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 1-1 : 非腫瘍性病変

	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	500	2500	0	100	500	2500
死亡・切迫屠殺動物	肝臓	検査動物数	3	4	7	2	5	6	6	4
		肝細胞空胞化	1	0	0	0	0	0	0	0
		単核細胞浸潤	1	0	2	0	1	1	1	0
		肝炎	1	0	0	0	1	0	1	1
	腎臓	検査動物数	3	4	7	2	6	6	6	4
		間質単核細胞浸潤	1	0	0	0	1	0	0	0
		尿管石灰化	2	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	3	4	7	2	—	—	—	—
		精細管変性 (両側)	3	4	6	1	—	—	—	—
		精巣網拡張	0	0	0	1	—	—	—	—
	精巣上体	検査動物数	3	4	7	2	—	—	—	—
		精子数減少	1	2	4	0	—	—	—	—
	腸間膜リンパ節	検査動物数	3	4	7	1	5	5	5	3
		洞血液充満	0	0	0	0	1	0	0	0
最終屠殺動物	肝臓	検査動物数	47	46	43	48	44	44	44	46
		肝細胞空胞化	9	13	12	41	2	0	1	0
		単核細胞浸潤	5	5	9	13	5	8	10	17
		肝炎	32	36	31	35	36	29	28	36
	腎臓	検査動物数	47	46	43	48	44	44	44	46
		間質単核細胞浸潤	2	2	4	9	6	7	5	8
		尿管石灰化	42	43	40	43	1	0	0	7
		尿管好塩基性変性	24	30	37	23	2	5	2	10
	精巣	検査動物数	46	0	0	48	—	—	—	—
		精細管変性 (両側)	45	0	0	46	—	—	—	—
		精巣網拡張	5	0	0	8	—	—	—	—
	精巣上体	検査動物数	47	0	0	48	—	—	—	—
		精子数減少	20	0	0	39	—	—	—	—
	腸間膜リンパ節	検査動物数	47	11	3	46	42	13	11	43
		洞血液充満	3	3	1	9	3	3	5	11
	脾臓	検査動物数	47	6	6	47	44	3	4	46
		ヘモジデリン増加	0	0	1	4	0	0	0	0
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	44	3	6	46
		硝子変性	—	—	—	—	4	1	0	13

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 1-2 : 非腫瘍性病変

	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	500	2500	0	100	500	2500
全動物	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
		肝細胞空胞化	10	13	12	41	2	0	1	0
		単核細胞浸潤	6	5	11	13	6	9	11	17
		肝炎	33	36	31	35	37	29	29	37
	腎臓	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		間質単核細胞浸潤	3	2	4	9	7	7	5	8
		尿細管石灰化	44	43	40	43	1	0	0	7
		尿細管好塩基性変性	24	30	37	23	2	5	2	10
	精巣	検査動物数	49	4	7	50	—	—	—	—
		精細管変性 (両側)	48	4	6	47	—	—	—	—
		精巣網拡張	5	0	0	9	—	—	—	—
	精巣上体	検査動物数	50	4	7	50	—	—	—	—
		精子数減少	21	2	4	39	—	—	—	—
	腸間膜リンパ節	検査動物数	50	15	10	47	47	18	16	46
		洞血液充満	3	3	1	9	4	3	5	11
		同背景対照発現率	38~56%				33~62%			
	脾臓	検査動物数	50	10	13	49	49	9	10	50
		ヘモジデリン増加	0	0	1	4	0	0	0	0
		同背景対照発現率	0.0~7.7%				0.0~18%			
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	50	9	12	50
		硝子変性	—	—	—	—	4	1	0	13

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 2-1 : 腫瘍性病変

	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	500	2500	0	100	500	2500
死亡・ 切迫屠殺動物	ハート腺	検査動物数	1	0	0	0	1	0	1	0
		腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	1	0
	肝臓	検査動物数	3	4	7	2	5	6	6	4
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	3	4	7	2	6	6	6	4
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1
	リンパ 網内系	検査動物数	2	2	4	1	1	4	4	1
		リンパ肉腫 (M)	2	2	4	1	0	4	3	0
		組織球肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	1	1
	皮下組織	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	子宮	検査動物数	-	-	-	-	6	6	6	4
		血管腫 (B)	-	-	-	-	0	0	1	0
		間質細胞肉腫 (M)	-	-	-	-	1	0	0	0
血管	検査動物数	0	0	0	0	1	0	1	1	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
最終屠殺動物	ハート腺	検査動物数	1	0	1	0	0	0	0	0
		腺腫 (B)	1	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	検査動物数	47	46	43	48	44	44	44	46
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞腺癌 (M)	1	0	0	2	0	0	0	0
	肺	検査動物数	47	46	43	48	44	44	44	46
		腺腫 (B)	0	0	0	2	1	0	3	0
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜 リンパ節	検査動物数	47	11	3	46	42	13	11	43
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ 網内系	検査動物数	8	5	3	3	11	10	11	13
		リンパ肉腫 (M)	5	1	1	2	9	9	8	6
		組織球肉腫 (M)	3	4	2	1	2	1	3	8↑
	鼻腔	検査動物数	47	0	0	48	44	0	0	46
骨肉腫 (M)		0	0	0	0	1	0	0	0	

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Fisher の直接確率検定、Cochran-Armitage の傾向検定)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

表 2-2 : 腫瘍性病変

	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	500	2500	0	100	500	2500
最終屠殺動物	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	44	0	2	45
		性索間質細胞腫瘍(B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
	下垂体	検査動物数	44	0	0	45	44	1	1	46
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	1	1
	唾液腺	検査動物数	47	0	0	48	44	0	0	46
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	脾臓	検査動物数	47	6	6	47	44	3	4	46
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	2	0	0	0	0	0
	尾	検査動物数	3	3	0	3	0	3	1	1
		骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性線維組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	46	0	0	48	—	—	—	—
ライディツヒ細胞腫(B)		1	0	0	0	—	—	—	—	
子宮	検査動物数	—	—	—	—	44	3	6	46	
	腺腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0	
全動物	ハーパー腺	検査動物数	2	0	1	0	1	0	1	0
		腺腫 (B)	2	0	1	0	1	0	1	0
	肝臓	検査動物数	50	50	50	50	49	50	50	50
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		肝細胞腺癌 (M)	1	0	0	2	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
		腺腫 (B)	0	0	0	2	1	0	3	1
		腺癌 (M)	0	0	0	0	0	0	1	0
	腸間膜リンパ節	検査動物数	50	15	10	47	47	18	16	46
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
	リンパ網内系	検査動物数	10	7	7	4	12	14	15	14
		リンパ肉腫 (M)	7	3	5	3	9	13	11	6
		組織球肉腫 (M)	3	4	2	1	3	1	4	9↑

↑ ↓ : p<0.05、↑ ↓ : p<0.01 (Fisher の直接確率検定、Cochran-Armitage の傾向検定)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

表 2-3 : 腫瘍性病変

	臓器	所見	投与量 (ppm)							
			雄				雌			
			0	100	500	2500	0	100	500	2500
全動物	鼻腔	検査動物数	50	4	7	50	50	6	6	50
		骨肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0
	卵巣	検査動物数	—	—	—	—	49	6	8	49
		性索間質細胞腫瘍 (B)	—	—	—	—	0	0	0	1
		血管腫 (B)	—	—	—	—	0	0	1	0
	下垂体	検査動物数	47	4	7	46	50	4	7	50
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	1	1	1
	唾液腺	検査動物数	50	4	7	50	50	6	6	50
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮下組織	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0	0
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	検査動物数	50	10	13	49	49	9	10	50
		血管腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	1	↑2	0	0	0	0	0
	尾	検査動物数	3	3	0	3	0	3	1	1
		骨肉腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
		悪性線維組織球腫 (M)	0	0	0	1	0	0	0	0
	精巣	検査動物数	49	4	7	50	—	—	—	—
		ライディッヒ細胞腫(B)	1	0	0	0	—	—	—	—
	子宮	検査動物数	—	—	—	—	50	9	12	50
血管腫 (B)		—	—	—	—	0	0	1	0	
腺腫 (B)		—	—	—	—	0	0	1	0	
間質細胞肉腫 (M)		—	—	—	—	1	0	0	0	
血管組織	検査動物数	0	0	0	0	1	0	1	1	
	血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	
合計	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	
	担腫瘍動物数	良性	3	0	1	5	3	2	8	3
		悪性	11	9	9	8	14	14	16	15
		多発性	1	0	0	1	1	0	4	4↑
		単発性	12	9	10	11	15	16	16	12
担腫瘍動物総数		13	9	10	12	16	16	20	16	

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Fisher の直接確率検定、Cochran-Armitage の傾向検定)

(B) : 良性腫瘍、(M) : 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

7-3) ビーグル犬を用いたカプセル投与による 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験 (資料 T-12)

試験機関: Bio-Research Laboratories Ltd. (カナダ)

[GLP 対応]

報告書作成年: 1995 年

被験物質:

供試動物: ビーグル犬、開始時 5~7 ヶ月齢、1 群雌雄各 4 匹
体重; 雄 8.5~11.9 kg、雌 6.4~8.8 kg、

投与期間: 12 ヶ月 (1993 年 7 月 27 日~1994 年 7 月 29 日)

投与方法: 0、15、75 及び 225 mg/kg 相当量の被験物質をゼラチンカプセルに充填し、1 日 1 回、12 ヶ月間毎日経口投与した。投与量は、各動物の最新の体重に基づいて算出した。対照群には空のゼラチンカプセルを投与した。被験物質投与は給餌の 1 時間後に行った。

用量設定根拠:

観察・検査項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 一般状態及び生死を毎日 2 回観察した。また、詳細な観察を毎週 1 回行った。

試験期間を通して、死亡はみられなかった。

一般状態観察において、投与したカプセルの吐戻しが対照群を含む全群で散発的にみられ、225 mg/kg 投与群でその頻度が高かった。特に同群雌雄各 1 例で多くみられ、雌 1 例では試験開始後 6 ヶ月まで持続した。また、225 mg/kg 投与群雌雄各 1 例に嘔吐の発生率の増加が認められた。しかし、これはイヌで一般的にみられる所見であり、本試験中にさまざまな頻度で対照群を含む全ての群で認められたため、被験物質投与の影響とは考えられなかった。

その他、被験物質投与の影響と判断される症状はなかった。

体重変化; 試験開始 2 週間前から試験終了時まで週 1 回、全ての動物の体重を測定した。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

各群の平均体重推移を下図に示す。

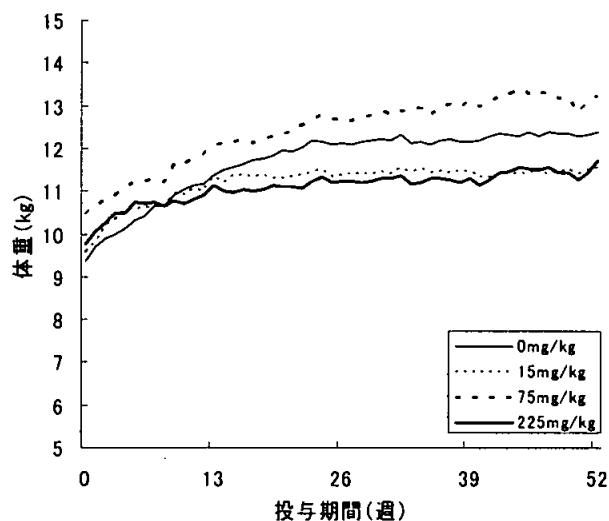


図 1：雄における群平均体重推移

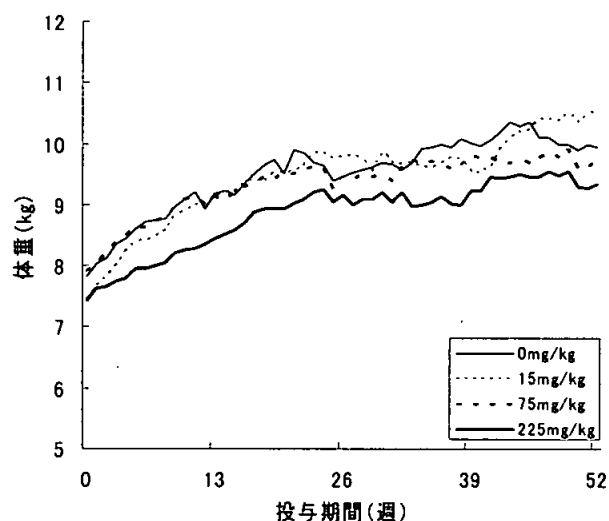


図 2：雌における群平均体重推移

雌雄とも、各測定時における群平均体重には、対照群との有意差は認められなかった。

摂餌量；試験開始 2 週間前から試験終了時まで毎日、全ての動物の摂餌量を測定した。

雌雄ともに、被験物質投与の摂餌量に対する影響はみられなかった。

血液学的検査；試験開始前、試験 6、12、25 及び 51 週に絶食した全生存動物の頸静脈から血液を採取し、下記の項目の測定を行った。また、解剖時に全動物について骨髓塗沫標本を作成したが、血液学的検査に異常がみられなかったため、観察は行わなかった。

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、赤血球分布幅、血液形態学、血小板数、平均血小板容積 (MPV)、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、白血球数、白血球百分比、プロトロンビン時間

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

検査項目	検査週	投 与 量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		15	75	225	15	75	225
血小板数	試験開始前						↑ 153
	6 週						↑ 142
	12 週						↑ 147
	25 週						↑ 135
	51 週						↑ 142
平均血小板 容積 (MPV)	試験開始前						↓ 81
	6 週						↓ 78
	12 週						↓ 79
	25 週						↓ 81
	51 週						↓ 77

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnett の検定)

血液学的検査において、被験物質投与の影響はみられなかった。散発的に統計学的に有意な変化がみられたが、いずれも毒性学的に有意性のない変化であると考えられた。

血小板数及び MPV に認められた統計学的変化は被験物質投与開始前からみられた変化であり、被験物質投与に起因する変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査；試験開始前に 2 回、試験 6、12、25 及び 51 週に絶食した全生存動物の頸静脈から血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

尿素窒素、総蛋白質、アルブミン、グロブリン、A/G 比 (計算値)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、総ビリルビン、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP)、クレアチンホスホキナーゼ、血糖、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、コレステロール、クレアチニン、無機リン、中性脂肪

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目及び対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

検査項目	検査週	投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		15	75	225	15	75	225
グロブリン	試験開始前(2回目)	↓ 82					
	6週	↓ 84	↓ 90				
	12週	↓ 90					
	51週	↓ 85					
A/G比	試験開始前(2回目)	↑ 134					
	6週	↑ 129	↑ 116	↑ 115			
	12週	↑ 122					
コレステロール	6週						↑ 140
	12週			↑ 131			↑ 123
	25週		↑ 135	↑ 135			
	51週		↑ 144		↓ 61		
尿素窒素	試験開始前(1回目)			↑ 119			
	試験開始前(2回目)						↑ 128
	6週					↓ 77	
血糖	12週					↑ 118	↑ 114
	51週			↑ 122			
総蛋白質	25週	↓ 94					
LDH	51週			↓ 39			
総ビリルビン	51週				↓ 71	↓ 71	
塩素	試験開始前(2回目)						↑ 103

↑ ↓ : p<0.05、↑↓ : p<0.01 (Dunnettの検定)

試験51週の検査において、225 mg/kg 投与群雄のLDHが統計学的に有意に低下したが、背景データの範囲を僅かに下回った程度であったため、被験物質投与と関連しない変化であると考えられた。その他の統計学的に有意な変化は、いずれも背景データの範囲内であったため、毒性学的に有意性のない変化であると考えられた。したがって、血液生化学的検査において、被験物質投与による影響はみられなかった。

《申請者註：統計学的に有意な変化が散見されたが、経時的変化がみられない単発的な変化、用量相関性がみられない、もしくは片性のみの変化といった一貫性のない変化であったため、いずれの変化も毒性学的に有意性はないものと考えられた。したがって、血液生化学的検査において、被験物質投与による影響はみられなかった。》

尿検査；血液学的検査と同時期に代謝ケージを用いて全動物から採取した尿について以下の項目を検査した。採尿中は餌及び水は与えなかった。

色調、外観、pH、糖、ケトン体、ウロビリノーゲン、潜血、亜硝酸塩、尿量、比重、蛋

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

白、ビリルビン、尿沈査

尿検査において、被験物質投与による影響はみられなかった。

眼科学的検査；全動物について試験開始前及び試験 12、26 及び 52 週に検眼鏡を用いて眼科的検査を実施した。

被験物質投与と関連する変化は認められなかった。

臓器重量；試験終了時に全生存動物について以下の臓器重量を測定し、最終体重から対体重比及び対脳重量比を算出した。

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

対照群と比較して統計学的有意差の認められた臓器及び対照群に対する変動率（%）を下表に示す。

検査項目		投与量 (mg/kg)					
		雄			雌		
		15	75	225	15	75	225
腎臓	対体重比			↑132			
心臓	対体重比						↑125
下垂体	絶対重量					↑124	
	対体重比					↑129	
	対脳重量比					↓98	

↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↑↓ : $p < 0.01$ (Dunnett の検定)

225 mg/kg 投与群雄で腎臓対体重比の有意な増加及び同群の雌で心臓対体重比の有意な増加が認められ、75 mg/kg 投与群雌で下垂体の絶対及び対体重比の有意な増加が認められたが、これらの変化と相関する病理学的変化がみられなかったため、偶発的变化と判断された。

したがって、臓器重量において、被験物質投与による影響はみられなかった。

肉眼的病理検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

被験物質投与に関連すると考えられる胃における赤色部位が、75 及び 225 mg/kg 投与群の雄でそれぞれ 3 例及び 1 例にみられ、225mg/kg 投与群雌 1 例でも認められた。

その他、肺の暗赤色及び膨隆部位、癒着及び小結節ならびに胸腺の小型化が対照群を含む

本資料に記載された情報に係る権利および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

全群において散見されたが、いずれも偶発的変化であり、用量相関性が認められず、被験物質投与と関連しないものと考えられた。

認められた主要な所見の発現数を下表に示す。

臓器	所見	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		0	15	75	225	0	15	75	225
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
胃	暗赤色部位	0	0	3	1	0	0	0	1
肺	小結節	0	1	0	1	0	0	0	0
	暗赤色部位	0	0	1	0	0	0	0	0
	膨隆性部位	1	0	2	0	0	0	0	2
	癒着	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腺	小型化	1	2	1	2	1	0	2	1

病理組織学的検査；全動物について以下の病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、大動脈（胸部）、骨及び骨髄（大腿骨及び胸骨）、脳（大脳、中脳、小脳、延髄）、盲腸、結腸、十二指腸、精巣上体、食道、眼球、胆嚢、心臓、回腸、空腸、腎臓、涙腺、肝臓、肺、リンパ節（下顎、腸間膜）、乳腺（鼠径部）、視神経、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、直腸、唾液腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄（腰部、胸部、頸部）、脾臓、胃、精巣、胸腺、甲状腺（上皮小体を含む）、舌、扁桃腺、気管、膀胱、子宮

病理組織学的検査では、被験物質投与の影響と考えられる変化として、75及び225 mg/kg 投与群雄の胃底部あるいは幽門部上皮の壊死及び腺再生に関連する粘膜萎縮ならびに出血／うっ血がみられた。また、全群の動物の肝臓に軽度な類洞組織球症が認められ、その発生率が225 mg/kg 投与群で増加した。この変化は対照群雌にも認められているため、発生率が増加した高用量群における変化についてのみ被験物質投与の影響の可能性が示唆された。

被験物質投与群雌において乳腺萎縮が増加したが、この変化には用量相関性がなかったため、被験物質の影響というよりむしろ発情周期に関連したものと考えられ、毒性学的に重要性はないものと考えられた。

対照群及び被験物質投与群の肺に慢性間質性肺炎、肉芽腫、混合細胞浸潤、胸膜炎及び出血がみられたが、これらの所見はビーグル犬に一般的に認められる変化であったため、被験物質の影響ではないと考えられた。

その他の所見は偶発的なものであり、被験物質投与によるもので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および内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

認められた主要な所見の発現数を下表に示す。

臓器	所見	投与量 (mg/kg)							
		雄				雌			
		0	15	75	225	0	15	75	225
検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4
胃	粘膜萎縮	0	0	0	3	0	0	0	0
	壊死	0	0	3	0	0	0	0	0
	出血	0	0	0	0	0	0	0	1
	うっ血	0	0	0	1	0	0	0	0
肝臓	類洞組織球症	0	1	2	4	2	1	1	3
肺	肉芽腫	1	0	1	0	0	0	0	2
	混合細胞浸潤	1	0	1	0	0	0	0	0
	間質性肺炎	1	1	2	1	0	0	0	2
	出血	0	0	0	1	0	0	0	0
	うっ血	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺	萎縮	—	—	—	—	0	4	2	1

以上のように、本剤のイヌを用いた 12 ヶ月間反復経口投与毒性試験において、雄では 75 mg/kg 以上の投与群に胃の病変が認められ、また、225 mg/kg 投与群雌雄の肝臓に類洞組織球症が認められた。したがって、本試験における無毒性量は雄で 15 mg/kg/day、雌で 75 mg/kg/day と判断される。