

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

6) 亜急性経口毒性試験

(1) ラットを用いた亜急性経口毒性試験

(資料番号18)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1994年

被験物質: アセキノシル原体

試験動物: F344/DuCrj (Fischer) 系ラット、投与開始時5週令、1群雌雄各10例
投与開始時体重; 雄 79~89g、雌 69~80g

試験期間: 13週間 (1993年4月12日~1993年7月12日)

投与方法: 被験物質を0、100、400、1600及び3200ppmの濃度で粉末飼料に直接混入し、13週間自由摂食させた。被験物質混入飼料は1週間に1回調製し、2回に分けて給餌した。調製後、給餌までは調製飼料を冷蔵庫内に保管した。

[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2回観察した。

3200ppm 投与群雌雄で赤色尿の排泄、瘦削、眼球周囲や四肢の腫張、体温低下、鼻出血等が認められ、全例が投与開始後2週間以内に死亡または切迫屠殺された。1600ppm 投与群では死亡例の発現はなかったが、雌2例で眼球腫大が認められた。400ppm 以下の投与群では異常は認められなかった。

体重変化; 投与期間中、週1回体重を測定した。

3200ppm 投与群雌雄では、投与開始から死亡または切迫屠殺時までほとんど体重増加がみられなかった。その他の投与群の体重推移には、対照群と差が認められなかった。

摂餌量及び食餌効率; 全動物の週間摂餌量を毎週測定し、食餌効率も算出した。

試験期間中の各群の食餌効率を下表に示す。

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

性 別		雄					雌				
投与量 (ppm)		0	100	400	1600	3200	0	100	400	1600	3200
食 餌 効 率 (%)	第 1 週	27.7	26.3	26.9	25.9	-16.4 ◊	18.9	21.3	20.4	19.6	-9.0 ◊
	第 4 週	23.2	21.1	23.0	23.2		9.8	12.3	11.4	12.4	
	第 8 週	12.3	11.6	14.5	13.8		4.4	4.5	6.0	4.6	
	第 13 週	3.1	1.4	3.1	5.4		9.4	9.5	9.7	9.4	

◊ : p < 0.01 (Dunnett の多重検定)

3200ppm 投与群雌雄で生存期間中に摂餌量の低下が認められ、食餌効率の低下もみられた。その他の投与群では対照群と差が認められなかった。

被験物質摂取量； 投与期間中の各群の平均被験物質摂取量は以下の通りであった。

投 与 量 (ppm)		100	400	1600	3200
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	雄	7.57	30.4	120	253*
	雌	8.27	32.2	129	286*

* : 死亡時までの平均摂取量

血液学的検査； 投与終了時の全生存動物を対象として、約 16 時間絶食後にエーテル麻酔下で腹部大動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、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、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)、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン量

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。

性 別		雄			雌		
投与量 (ppm)		100	400	1600	100	400	1600
赤血球数						↑ 104	
ヘマトクリット値						↑ 105	
MCH							↓ 98
MCHC						↓ 98	↓ 98
血小板数				↑ 106			
白血球	総 数			↑ 124			
	好中球比率		↑ 108	↓ 88	↓ 87	↓ 74	
	リンパ球比率		↓ 97	↑ 104	↑ 104	↑ 108	
PT				↑ 131		↓ 97	↓ 94
APTT				↑ 158			↑ 120
フィブリノーゲン量				↓ 96			

↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01 (Dunnett の多重検定)

1600ppm 投与群雄で血小板数、白血球数及びリンパ球比率の増加、好中球比率の低下が認められた。また、同群雌雄で APTT の延長、同群雄で PT の延長及びフィブリノーゲン量の軽度な低下が認められた。

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

100 及び 400ppm 投与群雌でも好中球比率の低下及びリンパ球比率の増加がみられたが、1600ppm 投与群雌では同様な変化が認められず、白血球数の変動もみられないこと及び正常値範囲内の変動であることから、被験物質投与と関連する変化ではないと考えられる (100ppm 及び 400ppm 投与群雌の平均値；白血球数 3.4 及び $3.8 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 、好中球 20 及び 17 %、リンパ球 77 及び 80 %、同系雌ラットの当該試験機関における 8 試験の対照群の平均値 $\pm 1 \text{ SD}$ ；白血球数 $2.4 \sim 4.2 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 、好中球 17~28%、リンパ球 69~80%)。

その他の投与群にみられた変化はいずれも用量相関性を伴わない変化、あるいは生物学的有意性に乏しい軽度な変化であった。

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得られた血清を用いて以下の項目について検査した (但し、LDH の測定には血漿を用いた)。

総蛋白、アルブミン、A/G比、グルコース、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素 (LDH)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ (γ -GTP)、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

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。

性 別	雄			雌		
	100	400	1600	100	400	1600
総タンパク					↑ 103	
アルブミン					↑ 103	
中性脂肪		↓ 81				
リン脂質	↓ 90	↓ 89				
遊離脂肪酸		↓ 83	↑ 122			
総コレステロール	↓ 91					
総ビリルビン			↑ 104			
GOT			↓ 79			
GPT			↓ 79			
LDH	↑ 192					
γ -GTP		↓ 75	↓ 42	↓ 76		↓ 65
カルシウム					↑ 103	

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$ (Dunnnett の多重検定)

1600ppm 投与群雄で遊離脂肪酸の増加がみられた。また、毒性学的意義は乏しいと考えられるが、同群雌雄において γ -GTP の低下が、雄において GOT 及び GPT の低下がみられた。

その他の投与群にみられた変化は何れも用量相関性の乏しい軽度な変動であった。

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

尿検査；血液学的検査と同時期に採取した5時間尿及び24時間尿について、以下の項目の検査を行った。

尿量、色調、濁度、尿比重、沈渣、pH、潜血、ケトン体、糖、蛋白、ビリルビン、ウロビリノーゲン

400及び1600ppm投与群の雌雄全例で被験物質の代謝物に起因すると思われる尿の黄褐色化がみられ、400及び1600ppm投与群雄ではケトン体及びビリルビンの軽度な増加が認められた。これらの変化と血液生化学的検査及び病理組織学的検査結果との明らかな関連性はみられず、むしろ尿の着色による試験紙の判定誤差と考えられ、被験物質投与による影響の可能性は低いと考えられる。100ppm投与群では被験物質投与と関連する変化が認められなかった。

眼科的検査；投与開始直前は全例について、投与終了時には対照群及び1600ppm投与群について、検眼鏡を用いて角膜、粘膜、強膜及び虹彩の検査を行った。また、散瞳剤点眼後、眼底カメラを用いて眼底の観察を行った。

1600ppm投与群の雌2例において、被験物質投与に関連すると思われる軽度な眼球腫大が認められた。また、死亡した3200ppm投与群雌1例で一般症状観察時に眼内出血が認められた。その他の投与群には異常は認められなかった。

臓器重量；投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、剖検時体重から対体重比も算出した。

脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣

1600ppm以下の投与群では、いずれも対照群との間に差は認められなかった。

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

観察された主な所見を別表に示す。

3200ppm投与群雌雄では筋肉の出血及び瘦削が多数例でみられ、また心臓、リンパ節、胸腺、肺、胸腔、膀胱、精巣、脳、ハーダー腺などに出血または赤色化が観察された。1600ppm投与群では出血による眼球腫大及び赤色化が雌2例に観察されたが、その他の投与群には特記すべき変化はみられなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として以下の臓器を摘出し、10%緩衝ホルマリン液中に固定し、常法にしたがってパラフィン包埋後、ヘマトキシリン・エオジン染色標本作製し鏡検した。

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

皮膚、脳、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺（気管を含む）、心臓、胸骨、唾液腺、肝臓、腎臓、副腎、膵臓、生殖腺、子宮及び性器付属器、雌の乳腺、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、末梢神経、脊髄、眼球、ハーダー腺、大動脈、肉眼的異常部

観察された主要な病理組織学的所見及び発現数を別表に示す。

1600ppm 投与群雌において眼の出血及び網膜萎縮が単発的に観察され、被験物質投与の影響が示唆された。3200ppm 投与群では筋肉、胸腺及び心臓の出血が雌雄で多数みられ、膀胱、脊髄及び眼窩などにも観察された。出血の続発性変化と考えられる造血亢進が雌雄の骨髄及び脾臓に観察された。また、一部の動物では脾臓における濾胞萎縮及び胸腺の萎縮、核崩壊及び肝臓の単細胞壊死が観察された。

その他の投与群には被験物質投与と関連する病理組織学的変化が認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する 13 週間飼料混入投与による亜急性毒性試験における影響として、3200ppm 投与群では雌雄ともに投与開始直後から瘦削、立毛、体温低下、四肢の腫脹、蒼白化等が認められ、投与第 3 週までに全例が死亡（又は切迫屠殺）した。これらの動物では筋肉、胸腺、心臓等における出血が認められ、出血の続発性変化と考えられる造血亢進も認められた。1600ppm 投与群では雌雄ともに死亡例の発現はなく、明かな症状の変化も観察されなかったが、投与終了時の血液学的検査で PT（雄）及び APTT（雌雄）の延長が認められた。また、同群雌で眼球腫大、眼出血及び網膜萎縮が観察された。したがって、無毒性量は雌雄ともに 400ppm（雄 30.4 mg/kg/day、雌 32.2 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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

[主な肉眼的病理所見-1]

性 別		雄					雌					
投 与 量 (ppm)		0	100	400	1600	3200	0	100	400	1600	3200	
計 画 屠 殺 動 物	検 査 動 物 数	10	10	10	10	0	10	10	10	10	0	
	肺	有色斑/区域					1			1		
	肝 臓	奇形結節	1		1	1	1	1	2	1		
	眼	腫 大								2		
		赤色化							1			
死 亡 切 迫 屠 殺 動 物	検 査 動 物 数	0	0	0	0	10	0	0	0	0	10	
	心 臓	黒色斑/区域					1					
		赤色斑/区域					2					3
	脾 臓	腫 大					1					
		淡色化										2
	リンパ節	赤色化				3						
	胸 腺	黒色化					1					
		肥 大					2					2
		赤色斑/区域					2					1
		赤色化					3					3
	肺	赤色斑/区域					2					
		赤色化					1					1
	胸 腔	出 血					3					2
		胸 水										1
	胃	黒色化					1					
		赤色斑/区域					1					1
		白色斑/区域					1					
	肝 臓	淡色化					3					
		白色斑/区域					1					
	脾 臓	出 血										1
	腎 臓	淡色化					2					
	膀 胱	出 血					1					
		赤色斑/区域					2					1
		赤色化										1
	精 巢	赤色斑/区域					1					
		赤色化					2					
		小型化					3					
精巢上体	赤色化					3						
	小型化					1						
精 囊	出 血					1						
	小型化					5						
副 腎	赤色斑/区域										1	
脳	出 血					2					3	
	赤色斑/区域										1	
	黒色斑/区域					1						
脊 髓	赤色斑/区域					1						
頭蓋腔	出 血					1						
ハダ腺	出 血										2	
	赤色斑/区域					1						
皮下組織	浮 腫					1					1	
	出 血					1					1	
筋 肉	出 血					8					8	
	赤色化					1						
	結 節										1	
腰 椎	出 血										1	

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

[主な肉眼的病理所見-2]

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	100	400	1600	3200	0	100	400	1600	3200
全 動 物	検 査 動 物 数	10	10	10	10	0	10	10	10	10	10
	心 臓	黒色斑/区域					1				
		赤色斑/区域					2				3
	脾 臓	腫 大					1				
		淡色化									2
	リンパ節	赤色化					3				
	胸 腺	黒色化					1				
		肥 大					2				2
		赤色斑/区域					2				1
		赤色化					3				3
	肺	有色斑/区域						1		1	
		赤色斑/区域					2				
		赤色化					1				1
	胸 腔	出 血					3				2
		胸 水									1
	胃	黒色化					1				
		赤色斑/区域					1				1
		白色斑/区域					1				
	肝 臓	奇形結節	1		1	1		1	1	2	1
		淡色化					3				
		白色斑/区域					1				
	膵 臓	出 血									1
	腎 臓	淡色化					2				
	膀 胱	出 血					1				
		赤色斑/区域					2				1
		赤色化									1
	精 巢	赤色斑/区域					1				
		赤色化					2				
		小型化					3				
	精巢上体	赤色化					3				
		小型化					1				
	精 囊	出 血					1				
		小型化					5				
	副 腎	赤色斑/区域									1
	脳	出 血					2				3
		赤色斑/区域									1
		黒色斑/区域					1				
	脊 髄	赤色斑/区域					1				
	頭蓋腔	出 血					1				
	眼	腫 大								2	
赤色化									1		
ハゲ腺	出 血									2	
	赤色斑/区域					1					
皮下組織	浮 腫					1				1	
	出 血					1				1	
筋 肉	出 血					8				8	
	赤色化					1					
	結 節									1	
腰 椎	出 血									1	

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

[主な病理組織学的所見-1]

性 別		雄					雌				
		0	100	400	1600	3200	0	100	400	1600	3200
投 与 量 (ppm)		0	100	400	1600	3200	0	100	400	1600	3200
検 査 動 物 数		10	10	10	10	0	10	10	10	10	0
計 面 屠 殺 動 物	心 臓	肉芽巢			1						
	脾 臓	色素沈着	10	10	10	10	9	10	8	10	
	リンパ節	肉芽巢	6	8	3	9	5	3	3	8	
		血管拡張			1						
		色素沈着			1						
	肺	骨化生				2		1	1	1	
		細胞浸潤						1			1
	肝 臓	肉芽巢						9	8	7	10
		肝横隔膜結節	1		1	1		1	1	2	1
		フィブリト変性			1						
		リンパ球浸潤		1							
		結節性動脈周囲炎	1								
	膵 臓	限局性壊死						1			1
		導管増殖				2					1
		限局性過形成		1							
	腎 臓	色素沈着				1					
		好塩基化	9	10	7	10		2	1	1	
		嚢 胞		2					1		
		石炭沈着	1					10	10	10	10
		好酸性小体	10	10	10	10					
前立腺	尿細管拡張	3			1		1				
	細胞浸潤							1			
卵 巢	リンパ球浸潤	1	1	3	2						
	嚢 胞									1	
子 宮	色素沈着						1				
	拡張						2			1	
甲 状 腺	嚢 胞			1	2						
	鰓後体	1	2	2	1		2	3		3	
副 腎	細胞浸潤								1		
	線維化									1	
眼 球	出血									1	
	網膜萎縮									1	
検 査 動 物 数		0	0	0	0	10	0	0	0	0	10
死 亡 切 迫 屠 殺 動 物	心 臓	肉芽巢									2
		出血					8				7
		細胞浸潤					2				
		心外膜炎					1				
	骨 髄	線維化									1
		造血亢進					6				9
	脾 臓	色素沈着									1
		濾胞萎縮					6				4
		核崩壊					5				
		造血亢進					6				7
		血管拡張									1
	リンパ節	血管拡張					7				6
		色素沈着					4				
		核崩壊					2				
		洞組織球症					4				2
	胸 腺	出 血									1
		出 血					9				4
		萎 縮					9				8
		核崩壊					4				4
		線維化					1				1
色素沈着										1	
壊 死										1	
肉芽巢									1		

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

[主な病理組織学的所見-2]

性 別		投 与 量 (ppm)	雄					雌						
			0	100	400	1600	3200	0	100	400	1600	3200		
死 亡 切 迫 屠 殺 動 物	肺	細胞浸潤					1							
		浮腫					1							3
		出血					4							3
		泡沫細胞集簇					1							1
		結晶沈着					1							1
		炎症					1							
	肝 臓	肉芽巢					1							
		単細胞壊死					5							3
		髓外造血					3							6
		浮腫					1							
		変性					1							
	胃	うっ血					1							
		びらん					1							
		細胞浸潤					1							
		出血												1
	脾 臓	限局性壊死					1							
		出血												1
	食 道	出血												1
	腎 臓	好塩基化					2							1
		石炭沈着												1
		尿管拡張					2							
出血						1								
水腎症						1								
尿管壊死						3								
膀胱	出血					5							1	
尿 管	拡張					2								
	出血					4								
精 巢	変性					3								
	色素沈着					1								
	細胞浸潤					1								
	未熟化					6								
	出血					3								
精巢上体	未熟化					1								
	出血					4								
精 囊	未熟化					10								
	出血					4								
前立腺	石炭沈着					1								
	細胞浸潤					1								
	未熟化					2								
卵 巢	核崩壊												5	
	未熟化												9	
子 宮	未熟化												8	
陰 嚢	未熟化												9	
甲 状 腺	細胞浸潤												1	
	出血												1	
上 皮 小 体	血管拡張												1	
副 腎	出血												1	
脳	出血					5							6	
脊 髄	出血					3							1	
眼 球	出血					2							1	
眼 窩	出血					4							4	
皮 下 組 織	浮腫					1								
	出血					3							3	
筋 肉	浮腫					1							1	
	出血					9							9	
	細胞浸潤					1							2	
	炎症					1							4	
骨	出血					2							1	
	骨様増殖					3							7	
	炎症												1	

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

[主な病理組織学的所見 - 3]

性 別		雄					雌					
		0	100	400	1600	3200	0	100	400	1600	3200	
全 動 物	投 与 量 (ppm)											
	検 査 動 物 数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	
	心 臓	肉芽巢				1						2
		出 血					8					7
		細胞浸潤					2					
		心外膜炎					1					
		線維化										1
	骨 髄	造血亢進					6					9
	脾 臓	色素沈着	10	10	10	10		9	10	8	10	1
		濾胞萎縮					6					4
		核崩壊					5					
		造血亢進					6					7
		血管拡張										1
	リンパ節	肉芽巢	6	8	3	9		5	3	3	8	
		血管拡張			1		7					6
		色素沈着			1		4					
		核崩壊					2					
		洞組織球症					4					2
		出 血										1
		出 血					9					4
	胸 腺	萎縮					9					8
		核崩壊					4					4
		線維化					1					1
		色素沈着										1
		壊 死										1
		肉芽巢										1
		骨化生				2			1	1	1	
肺	細胞浸潤					1	1			1		
	浮 腫					1					3	
	出 血					4					3	
	泡沫細胞集簇					1					1	
	結晶沈着					1					1	
	炎 症					1						
	肉芽巢					1	9	8	7	10		
肝 臓	肝横隔膜結節	1		1	1		1	1	2	1		
	フィブリト変性			1								
	リンパ球浸潤		1									
	結節性動脈周囲炎	1										
	単細胞壊死					5					3	
	髓外造血					3					6	
	浮 腫					1						
	変 性					1						
	限局性壊死						1			1		
	うっ血					1						
胃	びらん					1						
	細胞浸潤					1						
	出 血										1	
	限局性壊死					1						
膵 臓	導管増殖				2				1			
	限局性過形成		1									
	色素沈着				1							
	出 血										1	
	出 血										1	
食 道	出 血										1	

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

[主な病理組織学的所見-4]

性 別		雄					雌					
		0	100	400	1600	3200	0	100	400	1600	3200	
全 動 物	腎 臓	好塩基化	9	10	7	10	2		2	1	1	1
		囊 胞		2					1			
		石炭沈着	1					10	10	10	10	1
		好酸性小体	10	10	10	10						
		尿細管拡張	3			1	2	1				
		出 血					1					
		水腎症					1					
		尿細管壊死					3					
		細胞浸潤							1			
	膀胱	出 血					5				1	
	尿管	拡 張					2					
	精 巢	出 血					4					
		変 性					3					
		色素沈着					1					
		細胞浸潤					1					
		未熟化					6					
	精巢上体	出 血					3					
		未熟化					1					
	精 囊	出 血					4					
		未熟化					10					
	前立腺	リンパ球浸潤	1	1	3	2						
		出 血					4					
		石炭沈着					1					
		細胞浸潤					1					
		未熟化					2					
卵 巢	囊 胞								1			
	色素沈着						1					
	核崩壊									5		
	未熟化									9		
子 宮	拡 張						2		1			
	未熟化									8		
膺	未熟化									9		
	囊 胞			1	2							
甲状腺	鰓後体	1	2	2	1		2	3	3			
	細胞浸潤							1		1		
	出 血									1		
上皮小体	血管拡張									1		
	出 血									1		
副 腎	線維化								1			
	出 血									1		
腦	出 血					5				6		
脊 髓	出 血					3				1		
眼 球	出 血					2			1	1		
	網膜萎縮								1			
眼 窩	出 血					4				4		
皮下組織	浮腫					1						
	出 血					3				3		
筋 肉	浮腫					1				1		
	出 血					9				9		
	細胞浸潤					1				2		
	炎 症					1				4		
骨	出 血					2				1		
	骨様増殖					3				7		
	炎 症									1		

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

(2) イヌを用いた亜急性経口毒性試験

(資料番号19)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1995年

被験物質： アセキノシル原体

試験動物： ビーグル犬、投与開始時22～26週令、1群雌雄各4例
投与開始時体重；雄 8.6～11.2kg、雌 7.8～11.2kg

試験期間： 13週間（1993年7月14日～1993年10月15日）

投与方法： 被験物質をゼラチンカプセルに充填し、0、40、160、640及び1000mg/kgを13週間毎日1回投与した。

[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観察した。

1000mg/kg 投与群の雄1例を第2週、残りの雄3例及び雌4例を第3週に切迫屠殺した。同群では第1週から下痢、着色糞、床敷及び被毛の着色、嘔吐がみられ、体重及び摂餌量の顕著な低下がみられた。

640mg/kg 投与群雌2例にも同様な所見がみられたため、それぞれ第3週及び第4週に屠殺剖検した。同群の生存動物及び160mg/kg 投与群では投与期間を通じて着色糞、床敷及び被毛の着色が認められ、40mg/kg 投与群でも発生頻度は低いと同様の所見が認められた。

体重変化； 毎週1回測定した。

被験物質投与期間中の各群の平均体重(kg)及び平均累積体重増加量(kg)を下表に示す。1000mg/kg 投与群では雌雄ともに投与開始から切迫屠殺までの間に顕著な体重低下が認められた。

640mg/kg 投与群で第1週に平均体重が低下し、その後回復を認めたものの、累積体重増加量は対照群より低く、雄では統計学的有意差が認められた。また40及び160mg/kg 投与群でも対照群と比較した場合、累積体重増加量の低下がみられ、160mg/kg 投与群雄で有意差がみられた。

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

性 別	雄					雌				
	0	40	160	640	1000	0	40	160	640	1000
投与量(mg/kg)	0	40	160	640	1000	0	40	160	640	1000
0週	10.4	10.1	10.5	9.5	10.1	9.7	9.0	9.9	9.5	9.3
1週	10.6	10.3	10.6	9.4	9.6	9.8	9.2	10.2	9.1	9.2
2週	10.7	10.6	10.8	9.6	9.3	10.2	9.4	10.4	9.2	8.8
4週	11.4	11.1	11.0	9.7		10.5	10.0	10.7	10.6	
8週	12.4	12.0	11.6	10.3		11.3	10.5	11.3	10.4	
13週	13.2	12.4	11.9	10.6		11.8	11.0	11.7	11.4	
増加量(0-13週)	2.9	2.3	1.5 ↓	1.1 ↓		2.2	2.0	1.8	1.1	

↓ : p < 0.01 (Williams の検定)

摂 餌 量 ; 毎日1回400gの固形飼料を一定時刻に与え、残量を測定して摂餌量を算出した。
投与期間中の各群の平均摂餌量 (g/week) を下表に示す。

性 別	雄					雌				
	0	40	160	640	1000	0	40	160	640	1000
投与量(mg/kg)	0	40	160	640	1000	0	40	160	640	1000
1週	2800	2800	2800	2330 ↓	2143 ↓	2723	2730	2763	1883 ↓	2038 ↓
2週	2800	2800	2750	2478	1858 ↓	2700	2748	2778	2073	1995
3週	2800	2800	2750	2710		2800	2780	2800	2140	783
4週	2800	2800	2565	2558		2743	2770	2735	2565	
8週	2778	2800	2645	2530		2705	2785	2745	2525	
13週	2800	2800	2800	2800		2800	2800	2800	2800	
平均(0-13週)	2798	2800	2705	2655 ↓		2759	2778	2780	2610 ↓	

↓ : p < 0.05, ↓ : p < 0.01 (Williams の検定)

1000mg/kg 投与群では、投与開始から切迫屠殺に至るまでの間、顕著な摂餌量減少が認められた。

640mg/kg 投与群でも投与開始直後の摂餌量は低かった。その後徐々に増加したが、投与期間中の総摂餌量は対照群より有意に低かった。

160mg/kg 投与群雄でも平均摂餌量の低下がみられたが、これは1例の摂餌量が低かったためであった。同群雌及び40mg/kg 投与群の摂餌量は対照群と同等であった。

血液学的検査 ; 投与開始前、投与開始後4週、8週及び12週に全生存動物を対象として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、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球血色素量、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率、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

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及び内容の責任はアグロ カネシヨウ株式会社にある。

性 別		雄			雌		
投与量 (mg/kg)		40	160	640	40	160	640*
第 4 週	ヘマトクリット値			↑ 114			
	M C V				↑ 108	↑ 107	↑ 111
	M C H C		↓ 97	↓ 96		↓ 95	↓ 94
	白血球数	↓ 76	↓ 84	↓ 87			↑ 143
	好酸球数			↑ 1300			
	血小板数						↑ 163
第 8 週	白血球数						↑ 131
	リンパ球数						↑ 147
	血小板数					↑ 154	↑ 183
第 12 週	単球数						↑ 457

* : 2 例の平均値、↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↑ ↓ : $p < 0.01$ (Williams の検定)

また、各投与群の平均血小板数の対照群に対する変動率 (%) を下表に示す。

性 別	雄				雌			
投与量 (mg/kg)	40	160	640	1000	40	160	640*	1000
投与開始前	99	90	92	92	94	103	110	101
第 4 週	99	95	117	/	98	118	↑ 163	/
第 8 週	106	118	116		119	↑ 154	↑ 183	
第 12 週	111	122	119		180	197	200	

* : 投与開始後は 2 例の平均値、↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↑ ↓ : $p < 0.01$ (Williams の検定)

被験物質投与に関連のある変化として 640mg/kg 投与群雌で血小板数の増加がみられ、第 4 及び 8 週の群平均値に有意差が認められた。640mg/kg 投与群の死亡動物でも同様の変化がみられた。160mg/kg 投与群でも第 8 週に有意な増加がみられた。

640mg/kg 投与群雌では全ての測定時期に平均白血球数の増加がみられ、第 4 及び 8 週に有意差が認められた。これは主にリンパ球数の増加に起因する変化であった。同群雄では第 4 週のみに好酸球数の増加がみられた。

第 12 週にはすべての投与群の雌で有意差は認められなかったが、血小板数の増加がみられた。対照群の測定値が低いためであり、被験物質投与の影響ではないと考えられる。640mg/kg 投与群雄で第 4 週に統計学的に有意なヘマトクリット値の増加とともに、統計学的有意差のない赤血球数及びヘモグロビン量の増加がみられた。これらの検査値における対照群との差は投与開始前の測定値とほぼ同程度であり、毒性学的意義はないと考えられる。第 4 週に全投与群雄にみられた白血球数の減少は、各群とも 1 例の低値に起因する変化であり、毒性学的意義はないと考えられる。

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得られた血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

グルコース、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、クレアチニン、尿素、アルカリフォスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、ナトリウム、総ビリルビン、カリウム、カルシウム、無機リン、遊離脂肪酸、中性脂

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

肪、総コレステロール、リン脂質、塩素

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。

被験物質投与に関連する変化として、640mg/kg 投与群雌雄でほとんどの検査時にコレステロール及びリン脂質の低下または低下傾向がみられた。さらに同群雌ではグルコース、総タンパク、アルブミン、グロブリン及び GPT 等の低下がみられ、160mg/kg 投与群雌でも GPT の低下がみられた。また 640mg/kg 投与群雌雄で中性脂肪の増加がみられた。但し、雄では第 8 週に増加が認められたのは 1 例のみで、雌の第 12 週の値は対照群と同等であった。40 及び 160mg/kg 投与群雌で第 8 週に中性脂肪の有意な増加がみられたが、他の関連する測定項目に変化はなく、その意義は不明である。

160mg/kg 投与群雄で第 4 週及び 8 週にコレステロールまたはリン脂質の有意な低下が認められたが、その個体別測定値は投与開始前と同様であり、被験物質の影響とは考えられなかった。640mg/kg 投与群雌雄にみられたその他の有意な変動は、一過性の変化であり、被験物質投与とは無関係と考えられた。

投 与 量 (mg/kg)	性 別	雄			雌		
		40	160	640	40	160	640*
第 4 週	グルコース						↓ 88
	総タンパク						↓ 88
	尿素						↑ 129
	クレアチニン			↑ 114			
	ALP						↓ 60
	GPT					↓ 55	↓ 38
	カリウム			↑ 112			
	総コレステロール		↓ 82	↓ 72			↓ 63
	中性脂肪			↑ 159			↑ 152
	リン脂質			↓ 75			↓ 61
第 8 週	グルコース						↓ 87
	総タンパク						↓ 87
	アルブミン						↓ 89
	グロブリン						↓ 84
	GPT						↓ 30
	カルシウム						↓ 93
	塩素						↑ 104
	総コレステロール		↓ 79	↓ 57			↓ 60
	中性脂肪				↑ 136	↑ 153	↑ 146
	リン脂質		↓ 80	↓ 58			↓ 54
第 12 週	グルコース						↓ 87
	総タンパク						↓ 88
	総コレステロール			↓ 66			
	中性脂肪			↑ 158			
	リン脂質			↓ 67			

*: 2 例の平均値、↑ ↓ : p < 0.05、↑ ↓ : p < 0.01 (Williams の検定)

尿 検 査 ; 血液検査と同時に採取した尿について以下の項目を検査した。

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

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

全測定時期に被験物質投与群全群で着色尿がみられた。また、640mg/kg 投与群雌雄で尿量の低下及びタンパク排泄量の増加がみられた。その他に被験物質投与に関連する変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前及び第 12 週に間接検眼鏡を用いて生存動物全例の眼科学的検査を行った。被験物質投与に関連のある異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、調整重量及び対体重比を算出した。

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

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。

性 別		雄			雌		
投 与 量 (mg/kg)		40	160	640	40	160	640*
心 臓	絶対重量			↓ 85			
	調整重量			↓ 89			
	対体重比						↓ 89
肝 臓	絶対重量			↓ 89			
脾 臓	対体重比			↑ 142			
胸 腺	絶対重量			↓ 60			
甲状腺	調整重量						↑ 149
脳	対体重比		↑ 128				
下垂体	対体重比		↑ 146	↑ 140			

* : 2 例の平均値、↑ ↓ : $p < 0.05$ 、↑ ↓ : $p < 0.01$ (Williams の検定)

640mg/kg 投与群雌雄で心臓の絶対重量及び調整重量の低下がみられた。

640mg/kg 投与群の雄で肝臓及び胸腺の絶対重量の有意な低下がみられたが、雌は同様の変化が認められず、対応する病理組織学的所見もなかったことから、被験物質投与の影響とは考えられなかった。同群雌では甲状腺調整重量の増加がみられた。

40mg/kg 投与群では被験物質投与にともなう臓器重量の変化が認められなかった。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全生存例について剖検を行った。

被験物質投与に関連する所見はみられなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理組織標本を作製し、鏡検した。

副腎、食道、胃（胃体部及び幽門部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈（大動脈及び腹部大動脈）、脳（大脳皮質、視床、中脳、延髄及び小脳）、眼球及び視神経、大腿骨及び関節、胆嚢、心臓、腎臓、涙腺、咽頭、喉頭、肝臓、肺、気管支、リンパ

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

節（頸部及び腸間膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、顎下腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、（頸部、胸部及び腰部）、脾臓、胸骨及び骨髄、精巣及び精巣上体、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的異常部位

観察された所見を別表に示す。

1000mg/kg 投与群雌雄及び 640mg/kg 投与群の死亡した雌において、骨髄の細胞密度減少及び消化管のうっ血がみられた。

その他の所見は毒性学的に重要でないと思われた。

以上の結果から、本剤のイヌに対する 13 週間経口投与による亜急性毒性試験における影響として 1000mg/kg 投与群では雌雄とも投与開始直後から著しい体重及び摂餌量の低下がみられ、第 3 週までに全例が死亡（又は切迫屠殺）した。640mg/kg 投与群でも雌 2 例において同様な体重及び摂餌量の低下がみられ、第 3～4 週に切迫屠殺された。同群生存例の血液学的検査では雌において血小板数の増加が認められ、血液生化学的検査では雌雄ともにコレステロール及びリン脂質の低下が、雌ではグルコース、総蛋白、アルブミン、GOT 等の低下も認められた。160mg/kg 投与群では雌雄ともに体重増加量の軽度な低下がみられ、雌では GPT の低下も認められた。40mg/kg 投与群では雌雄において体重増加量の極めて軽度な低下が認められたが、その他に本剤投与の影響は認められなかった。したがって、本剤の無毒性量は雌雄ともに 40mg/kg/day 付近と考えられる。

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

[主な病理組織学的所見 - 1]

	性 別	雄					雌					
		0	40	160	640	1000	0	40	160	640	1000	
	投 与 量 (mg/kg)											
	検 査 動 物 数	4	4	4	4	0	4	4	4	2	0	
計 画 屠 殺 動 物	心 臓	血液嚢胞						1				
	頸 リンパ節	マクロファージ色素沈着							1			
	胸 腺	皮質萎縮				1						
	肺	うっ血		4	4	3	4		3	4	3	2
		肺 炎					1					
		炎症細胞/線維化								1		
		肺胞マクロファージ/線維化		1								
	喉 頭	リンパ濾胞明瞭化		4	4	3	2	4	4	4	2	
		粘膜下織線維化							1			
	胃	胃底部鉍物沈着		1		1				1		
	直 腸	リンパ濾胞明瞭化		2	3	3	3	4	4	4	1	
		リンパ球集簇		2								
	肝 臓	うっ血			1							
		単核細胞					2	1				
		胆管上皮脂肪沈着		4	4	4	4	4	4	4	2	
		門脈周囲脂肪化					1					
	胆 嚢	リンパ球集簇		3	1	2		2	3	3	1	
		リンパ濾胞明瞭化		1								
	腎 臓	髓質鉍物沈着		4	4	3	3	4	3	4	2	
	精 巢	未 熟				1						
精巢上体	未 熟				1							
下垂体	前葉嚢胞		1	2	1	1	3	2	1	1		
甲 状 腺	異所性胸腺組織				1							
	リンパ球集簇						1					
上皮小体	嚢 胞					1	1					
	検 査 動 物 数	0	0	0	0	4	0	0	0	2	4	
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	心 臓	血液嚢胞				1				2		
	胸 骨	細胞密度減少				2				2	1	
	骨 髄	うっ血				1					2	
	脾 臓	リンパ組織萎縮				1					1	
	頸 リンパ節	マクロファージ色素沈着								1		
	胸 腺	皮質萎縮					2			1	3	
	肺	うっ血					4			2	4	
	喉 頭	リンパ濾胞明瞭化					4			1	4	
	顎下腺	出 血					1					
	胃	胃底部鉍物沈着					2			1	1	
		粘膜下織うっ血					1					
		うっ血								1		
	十二指腸	うっ血								1		
	空 腸	うっ血								1	1	
	回 腸	うっ血					1			1	1	
	結 腸	粘膜下織うっ血									1	
	直 腸	リンパ濾胞明瞭化					3			2	4	
	肝 臓	うっ血					1			1	1	
		単核細胞									1	
		胆管上皮脂肪沈着					4			2	3	
門脈周囲脂肪化					1							
胆 嚢	弛 張					1						
	リンパ球集簇					2			1	3		
腹 腔	異所性脾組織									1		
腎 臓	髓質鉍物沈着					4			2	2		

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

[主な病理組織学的所見 - 2]

性 別		雄					雌					
投 与 量 (mg/kg)		0	40	160	640	1000	0	40	160	640	1000	
死亡・切迫屠殺動物	精 巢	未 熟				4						
	精巢上体	未 熟				3						
		精子減少					2					
	前立腺	腺未発育				3						
	卵 巢	未 熟								2	4	
	子 宮	未 熟								2	4	
	膣	未 熟								1	4	
	下垂体	前葉囊胞					1			1	1	
	上皮小体	囊 胞					1					
検 査 動 物 数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
全 動 物	心 臓	血液囊胞				1		1		2		
	胸 骨	細胞密度減少				2				2	1	
	骨 髄	うっ血				1					2	
	脾 臓	リンパ組織萎縮				1					1	
	頸 部 リンパ節	マクロファージ色素沈着							1	1		
	胸 腺	皮質萎縮				1	2				1	3
		うっ血	4	4	3	4	4	3	4	3	4	4
		肺 炎				1						
		炎症細胞/線維化								1		
	肺	肺泡マクロファージ/線維化	1									
		喉 頭	リンパ濾胞明瞭化	4	4	3	2	4	4	4	4	3
	顎下腺	粘膜下織線維化							1			
		出血					1					
	胃	胃底部鉍物沈着	1		1		2			1	1	1
		粘膜下織うっ血					1					
		うっ血									1	
	十二指腸	うっ血									1	
	空 腸	うっ血									1	1
	回 腸	うっ血					1				1	1
	結 腸	粘膜下織うっ血										1
	直 腸	リンパ濾胞明瞭化	2	3	3	3	3	4	4	4	3	4
		リンパ球集簇	2									
		うっ血		1			1				1	1
	肝 臓	単核細胞				2		1				1
		胆管上皮脂肪沈着	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3
		門脈周囲脂肪化				1	1					
		胆 嚢	弛 張					1				
	胆 嚢	リンパ球集簇	3	1	2		2	2	3	3	2	3
		リンパ濾胞明瞭化	1									
	腹 腔	異所性脾組織										1
腎 臓	髓質鉍物沈着	4	4	3	3	4	4	3	4	4	2	
精 巢	未 熟			1		4						
精巢上体	未 熟			1		3						
	精子減少					2						
前立腺	腺未発育					3						
卵 巢	未 熟									2	4	
子 宮	未 熟									2	4	
膣	未 熟									1	4	
下垂体	前葉囊胞	1	2	1	1	1	3	2	1	2	1	
甲状腺	異所性胸腺組織			1								
	リンパ球集簇						1					
上皮小体	囊 胞				1	1	1					

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

7) 反復経口投与神経毒性

(資料番号46)

試験未実施

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

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

8) 慢性毒性及び発がん性

(1) ラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験

(資料番号 20)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

被験物質: アセキノシル原体

試験動物: F344/DuCrj (Fisher) 系ラット、投与開始時5週令、1群雌雄各80例
投与開始時体重範囲 雄78~96g、雌66~83g、
第26週、52週及び78週に1群雌雄各10例を中間屠殺した。

試験期間: 24カ月間(1993年12月13日~1995年12月15日)

投与方法: 被験物質を粉末飼料に0、50、200、800及び1600ppmの濃度で混入し、24カ月間にわたって随時摂食させた。被験物質混入飼料を毎週1回調製し、毎週2回に分けて給餌した。調製後給餌までは調製飼料を冷蔵庫(2~6℃)に保管した。

[投与量設定根拠]

試験項目及び結果:

一般状態及び死亡率; 投与期間中、一般症状及び死亡の有無を毎日2回観察した。

800及び1600ppm投与群雄において角膜異常及び眼球腫大発現率の軽度な増加が認められた。これらの動物では病理組織学的に白内障、網膜萎縮、眼球瘍症が認められ、眼球腫大の原因として眼房水の貯留が考えられる。その他に被験物質投与によると思われる一般症状の変化は認められなかった。

各投与群の26週間毎の累積死亡率を下表に示す。

性別	雄					雌				
	0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600
試験動物数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
死亡率 (%)	第26週	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	第52週	0.0	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	1.4	0.0
	第78週	1.7	4.7	1.7	5.0	1.7	3.3	1.7	3.3	4.8
	第104週	15.7	16.6	13.7	23.2	17.7	23.5	19.7	21.1	16.9

本資料に記載された情報に係る権利及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； 投与開始から終了まで毎週 1 回全生存動物の体重を測定した。

各群の投与開始から 26 週間毎の平均体重増加量を下表に示す。

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600
体 重 増 加 量 (g)	～第 26 週	266	267	263	264	260	118	117	117	118	115
	～第 52 週	311	311	308	309	298 ◻	144	142	143	143	138 ◻
	～第 78 週	339	336	337	332	321 ◻	182	183	182	181	179
	～第 104 週	318	315	309	316	299	204	209	203	206	201

◻ : p<0.01 (Dunnett/Duncan の多重検定)

1600ppm 投与群雌雄で投与中期に軽度であるが統計学的に有意な体重増加量の低下がみとめられた。その他の投与群では被験物質投与に伴う変化は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率； 全生存動物の摂餌量を週 2 回測定し、週間摂餌量を算出した。投与開始後 52 週間の摂餌量及び体重増加量から、食餌効率を算出した。

各群の投与開始から 26 週間毎の平均累積摂餌量を下表に示す。

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600
累 積 摂 餌 量 (g/rat)	～第 26 週	2648	2644	2632	2645	2668	1943	1821	1916	1919	1908
	～第 52 週	5447	5438	5433	5457	5470	4018	3971	3971	3955	3946
	～第 78 週	8401	8333	8358	8386	8418	6342	6265	6253	6202	6247
	～第 104 週	11181	11057	11157	11152	11145	8781	8719	8684	8627	8586

いずれの投与群にも摂餌量に対する被験物質投与の影響はみられなかった。

各群の投与開始時から 26 週間及び 52 週間の平均食餌効率を下表に示す。

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600
食 餌 効 率 (%)	～第 26 週	10.0	10.1	10.0	10.0	9.8 ◻	6.1	6.1	6.1	6.2	6.0
	～第 52 週	5.7	5.7	5.7	5.7	5.4 ◻	3.6	3.6	3.6	3.6	3.5

◻ : p<0.01 (Dunnett/Duncan の多重検定)

1600ppm 投与群雄では食餌効率の軽度な低下がみられた。また、同群雌でも統計学的に有意差のない極めて軽微な食餌効率の低下が認められた。

雌雄とも 50～800ppm 投与群で一過性の食餌効率の増減が認められたが、一貫性のある変化ではなく、総摂餌量にも差は認められなかったため、被験物質投与の影響ではないと考えられる。

被験物質摂取量； 投与期間中の摂餌量及び飼料中被験物質濃度から算出した被験物質摂取量 (mg/kg/day)は以下の通りであった。

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

性 別	雄				雌			
	50	200	800	1600	50	200	800	1600
投与量 (ppm)								
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	2.25	9.02	36.41	74.00	2.92	11.61	46.20	93.56

血液学的検査； 第 26 週、52 週及び 78 週に中間屠殺動物（雌雄各 10 例）を対象として、最終剖検時には生存動物全例について、エーテル麻酔下で腹大動脈から採血し、以下の項目について検査を行った。なお、動物には採血前に約 16 時間絶食させた。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球型別百分率、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノーゲン

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。

検査時期	検査項目	雄				雌			
		50	200	800	1600	50	200	800	1600
第 26 週	血小板数								↑ 113
	PT			↑ 108	↑ 121				↓ 94
	APTT				↑ 125				↑ 106
第 52 週	ヘマトクリット値	↑ 103	↑ 103	↑ 103					
	血小板数				↑ 116			↑ 109	
	単球比率				↓ 75				
	嫌染性細胞比率		↑ 100						
	PT				↑ 126			↓ 94	
	APTT				↑ 130			↑ 105	
第 78 週	血小板数								↑ 113
	白血球数								↑ 133
	PT								↓ 96
	APTT				↑ 108				
第 104 週	MCV				↓ 98				
	血小板数						↑ 111	↑ 113	↑ 114
	好中球比率								↑ 115
	好塩基球比率	↓ 100		↓ 100	↓ 100				
	APTT								↑ 106

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$ (Dunnett/Duncan の多重検定)

1600ppm 投与群雄では血小板数の増加が第 52 週に、単球比率の低下が第 52 週に、PT 及び APTT の延長が第 26 週及び第 52 週に認められ、APTT の延長は第 78 週にも認められた。同群雌では血小板数の増加が第 26 週、第 78 週及び第 104 週に、PT の短縮が第 26 週及び第 78 週に、APTT の延長が第 26 週及び第 104 週に、白血球数の増加が第 78 週に、好中球比率の増加が第 104 週に認められた。800ppm 投与群雄では第 26 週に PT の延長が認められ、同群雌では PT の短縮が第 52 週に、APTT の延長が第 52 週に、血小板数の増加が第 52 週及び第 104 週に認められた。

200ppm 投与群雌でも第 104 週に血小板数の軽度な増加が認められたが、本剤の高用量投

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

与でみられる出血性変化との関連性はみられず、正常値範囲内の軽微な変化であり、第 78 週までは変動がみられないことから、毒性学的意義は低いと考えられる (200ppm 投与群雌 104 週平均血小板数±標準偏差; $578 \pm 101 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 、当該試験機関における同系雌ラットを用いた発癌性試験 7 試験の対照群雌の平均値±標準偏差; $589 \pm 122 \times 10^3 / \text{mm}^3$)。

1600ppm 投与群雄で第 104 週に MCV の低下が認められたが、同群のヘマトクリット値及び赤血球数に変化が認められなかったので被験物質投与の影響ではないと考えられた。第 52 週には 50、200 及び 800ppm 投与群雄でヘマトクリット値の有意な増加が認められたが、用量相関性に乏しい軽微な変化であった。

血液生化学検査; 血液学的検査用試料採取時に採取した血液から得た血清を用いて以下の項目について検査した (但し、LDH の測定には血漿を用いた)。

総タンパク、アルブミン、A/G 比、グルコース、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

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。

検査時期	検査項目	雄				雌			
		50	200	800	1600	50	200	800	1600
第 26 週	遊離脂肪酸					↓ 85	↓ 80		
	総タンパク						↓ 96		
	アルブミン						↓ 95		
	尿素窒素		↑ 108						
第 52 週	尿素窒素			↓ 90					
	GPT							↓ 67	
	カリウム					↑ 114		↑ 111	
	無機リン					↑ 121			
第 78 週	クレアチニン				↑ 111				
	中性脂肪				↓ 71				
	ナトリウム								↓ 99

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$ (Dunnett/Duncan の多重検定)

1600ppm 投与群雄で第 78 週にクレアチニンの増加及び中性脂肪の低下が、同群雌で第 78 週にナトリウムの低下が認められた。

上記のその他の変化はいずれも一貫性に欠け、関連検査項目に変化は認められないことなどから、毒性学的意義は乏しいと考えられる。

尿検査; 血液学的検査用試料採取と同時に採取した尿を用いて以下の検査を行った。

尿量、色調、濁度、尿比重、沈渣、pH、潜血、ケトン体、糖、タンパク、ビリルビン、ウロビリノーゲン
800ppm 以上の投与群で着色尿 (黄褐色～赤褐色) がみられ、1600ppm 投与群ではビリル

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

ビン排泄量に軽度の増加がみられた。しかし、同群の血清中ビリルビンや肝障害を示唆する検査項目に変化がないことから、この尿中ビリルビンの変化は尿着色による影響が考えられる。その他の変化は用量に対応しないものであった。

眼科学的検査； 被験物質投与開始直前に全例について、投与終了時には対照群及び最高用量群の生存例について、検眼鏡及び眼底カメラを用いて、角膜、結膜、強膜、虹彩及び眼底の検査を行った。

1600ppm 投与群では投与終了時検査で眼底不鮮明あるいは観察不能な動物が対照群よりわずかに多く認められた。これらの所見は一般状態における眼球腫大あるいは白内障、鉍物沈着が原因と考えられる。一般状態の観察所見や眼科学的検査で 1600ppm 投与群に異常所見がやや多く認められるが、組織学的には対照群と質的、量的に差がなく、程度の増強も観察されなかった。

臓器重量；第 26 週、52 週及び 78 週の中間屠殺動物及び投与終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比を算出した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣及び卵巣

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。

検査時期	臓器		雄				雌			
			50	200	800	1600	50	200	800	1600
第 26 週	心臓	絶対重量								↓ 95
		対体重比		↑ 104	↑ 105	↑ 103				
	脾臓	絶対重量							↑ 110	
		対体重比		↑ 104					↑ 108	↑ 106
第 52 週	肝臓	対体重比						↑ 106	↑ 106	
第 104 週	精巣	絶対重量				↑ 116				
		対体重比				↑ 120				
	腎臓	対体重比				↑ 105				

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$ (Dunnett/Duncan の多重検定)

雌雄ともに各測定時期を通じて一貫性のある変化は認められず、また、有意差のみられた臓器では、いずれも軽度な重量の変化であった。

肉眼的病理検査；途中死亡例、切迫屠殺例、中間屠殺例及び投与終了時の全生存動物について剖検を行った。観察された主な肉眼的病理所見を別表 1 に示す。

亜急性毒性試験において認められた出血性変化は本試験でも認められたが、発現数が少なく、しかも腫瘍性病変等の要因によるものがほとんどで、被験物質投与の影響と判断される出血は認められなかった。

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

その他の所見はほとんどが自然発生性あるいは加齢に伴う変化であり、被験物質投与による変化は認められなかった。

病理組織学的検査； 第 52 週中間屠殺動物、投与終了時屠殺動物及び死亡・切迫屠殺動物を対象として、以下の組織について、ホルマリン固定後、パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色後、鏡検した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、皮膚、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、肺（気管を含む）、胸骨（骨髄を含む）、唾液腺、膵臓、前立腺、精嚢、子宮及び性器付属器、雌の乳腺、筋肉、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、末梢神経、脊髄、眼球、ハーダー腺、大動脈及び肉眼的異常部位

〔非腫瘍性病変〕

観察された主な所見を別表 2 に示す。

800 及び 1600ppm 投与群雌で、脾臓のうっ血がそれぞれ 6 例及び 8 例観察された。また、これらの投与群の雌では対照群と比べて色素沈着発現率に有意な変化がなかったが、程度の増強が認められた。

その他には、明らかに被験物質投与の影響と考えられる非腫瘍性病変は認められず、自然発生病変の程度の増強も認められなかった。

〔腫瘍性病変〕

観察された腫瘍性病変の種類及び発現数を別表 3 に示すとともに、中間屠殺動物を除く各群の総腫瘍発現数を下表に示した。

性別	投与量 (ppm)		0		50		200		800		1600	
	動物区分		生	死	生	死	生	死	生	死	生	死
雄	検査動物数		42	8	42	9	43	7	38	12	41	9
	腫瘍発現数	良性	86	13	97	15	99	13	87	19	89	17
		悪性	17	4	11	5	11	8	8	7	9	4
		合計	103	17	108	20	110	21	95	26	98	21
	担腫瘍動物数	良性	42	7	42	8	43	7	38	11	41	9
		悪性	15	4	10	5	10	7	8	6	8	4
合計		42	8	42	9	43	7	38	12	41	9	
雌	検査動物数		38	12	40	10	40	11	41	9	41	9
	腫瘍発現数	良性	58	13	53	15	50	12	58	6	59	7
		悪性	12	11	9	4	11	7	7	7	6	5
		合計	70	24	62	19	61	19	65	13	65	12
	担腫瘍動物数	良性	32	9	32	9	31	9	33	4	34	4
		悪性	11	9	8	3	10	5	6	7	6	5
合計		34	12	33	10	34	10	34	8	38	8	

生：投与終了時生存動物、死：死亡及び切迫屠殺動物

明らかに被験物質投与の影響と考えられる腫瘍性病変は認められず、自然発生腫瘍発現の

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

早期化も認められなかった。

1600ppm 投与群雌において、下垂体腺腫発現率の有意な低下が認められたが、同群では前腫瘍性病変と考えられる下垂体前葉の増生が死亡及び切迫屠殺例で増加しており、この両方を加味すると、対照群との差が認められなかった。

本剤のラットに対する 24 カ月間飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験における影響として、1600ppm 投与群雄で体重増加量の軽度な低下、食餌効率の低下、PT 及び APTT の延長、血清中クレアチニンの増加及び中性脂肪の低下等が、同群雌では体重増加量の軽度な低下、食餌効率の極く軽度な低下、PT 及び APTT の変動、血清中ナトリウムの低下、脾臓のうっ血等が観察された。800ppm 投与群雄では PT の延長が、同群雌では血小板数の増加並びに PT 及び APTT の変動が認められた。したがって、本剤の無毒性量は雌雄とも 200ppm (雄 9.02mg/kg/day、雌 11.61mg/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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

[別表1-主な肉眼的病理所見-1]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600
第26週	検査動物数		10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓	奇形結節	1	1	2			1	1	1		1
	腹腔	塊		1								
	精巣	萎縮	1	1								
	精巣上体	萎縮		1								
	卵巣	嚢胞								1		
	子宮	内腔拡張						1				
第52週	検査動物数		10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓	白色斑/区域				1						
	胸腺	萎縮	1	3	1	1		2	2		2	
	脾臓	結節	1									
	肝臓	奇形結節		1			1	1	1	2	2	
		白色斑/区域									2	
	腹腔	塊		1						1	2	
	精巣	萎縮	2				1					
	精巣上体	萎縮	1									
	卵巣	嚢胞						1			1	
	子宮	内腔拡張						1	1	2	1	2
	下垂体	黒色斑/区域			1			3	1			
		結節		1								
	眼球	白色化					1					
視神経	萎縮					1				1		
皮下	塊						1					
第78週	検査動物数		10	10	10	10	10	10	10	9	10	10
	心臓	白色斑/区域		1				1		1		
	胸腺	萎縮	8	8	9	8	8	9	8	8	8	
	脾臓	結節					1					
	肝臓	奇形結節		1				2	3		1	
		黒色斑/区域						1				2
		白色斑/区域	1			1		2		1		1
	腹腔	塊		2		1			1		1	
	腎臓	表面粗造		1							1	
	精巣	萎縮	2	1	3	2						
		白色斑/区域	7	9	8	9	10					
	精囊	肥大	1	1		1	2					
	精囊	萎縮	1	1		1	1					
	卵巣	嚢胞						1			1	
	子宮	内腔拡張						4	2		1	
	下垂体	黒色斑/区域		2				1	3	1	2	2
		結節						1		2	1	1
肥大									1			
眼球	白色化	1			1	2					1	
視神経	萎縮	1		1	2	2					1	
皮下	塊				1							
皮膚	結節					1						
第104週	検査動物数		42	42	43	38	41	38	40	40	41	41
	心臓	白色斑/区域	10	12	7	11	11	9	10	6	8	5
	脾臓	肥大	5	2	4	3		4	2	3	2	1
	リンパ節	肥大	3	1	1	1		1				
	胸腺	萎縮	41	40	42	36	39	35	35	40	40	41
	胸腔	出血							1			
	脾臓	結節	10	10	14	10	11		2	2	4	1
	肝臓	奇形結節	2	5	2	1	2	6	4	2	4	3
		黒色斑/区域	1	1	1						1	3
		白色斑/区域	3	8	6	5	4	3	3	3	4	5
		肥大	1		1	1						
淡色化		1			1						2	
	黄色化								1			

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

[別表 1 - 主な肉眼的病理所見 - 2]

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600	
第 104 週 (続 き)	検査動物数		42	42	43	36	41	38	40	40	41	41	
	腹腔	塊	8	2		3		3		2		2	
	腎臓	表面粗造			1		1						
	膀胱	内腔拡張		1		1							
	精巣	萎縮		10	9	9	7	3					
		肥大		10	8	11	9	10					
		白色斑/区域		40	41	43	37	41					
	精巣上体	萎縮		3	6	6	4	6					
	精囊	萎縮		25	23	29	26	27					
	卵巣	嚢胞						4	1	4	5	5	
	子宮	内腔拡張						11	4	9	9	8	
	下垂体	黒色斑/区域				1	2		3	6	5	2	5
		結節		2	7	5	6	3	16	11	12	10	9
		肥大		5	3	2	4	1	6	4	4	8	5
		赤色斑/区域		1		1				3		5	1
	眼球	白色化		4	2	5	3	5	2	5	4	3	3
	皮下	塊		7	5	7	7	5	8	4	5	6	6
	皮膚	結節		1	4	4	2	3	1	1		2	
	毛	非薄化			1	1			4	3	6	4	2
全身	削瘦		1		2	1	2	3	1		1		
死 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	検査動物数		8	9	7	12	9	12	10	11	9	9	
	心臓	白色斑/区域		1	1	1	3	3	2	1		3	
	脾臓	出血					1						
		肥大		1	2	2	6	1	7	2	4	4	2
	リンパ節	肥大			2	2		3		2	2	1	
	胸腺	萎縮		6	5	5	9	6	5	7	9	7	6
	肺	赤色化		1	1	1	2		1	2			
	胸腔	出血						1					
	脾臓	結節			1	1		2	1	1		2	
	肝臓	奇形結節			1					1	2	2	
		黒色斑/区域									1		
		白色斑/区域					1	3	1	2		1	1
		肥大		1	1	1	4		2			1	
		淡色化			3		1	2		1		1	1
		黄色化		1	1	3	1				1	1	1
	表面粗造											1	
	腹腔	塊				1			1	1			1
	膀胱	内腔拡張		1	2	1		1	1			1	
	精巣	萎縮		3	5	5	7	4					
		白色斑/区域		5	6	4	8	6					
		肥大			2			1					
	精巣上体	萎縮				1	3						
	精囊	萎縮		2	4	1	6	6					
	卵巣	嚢胞							1	2	1	1	
	子宮	内腔拡張							2		4	2	
	下垂体	黒色斑/区域									1		
		結節				1	1	3		1	3		1
肥大			3	3	2	3	1	6	7	3	1	2	
赤色斑/区域			1	2	1		1	1			2		
副腎	出血										1		
眼球	白色化			1	1					1	1		
視神経	萎縮				1					1			
皮下	塊		2	1	2	1	3	1	2	2	3	1	
皮膚	結節			2		1	2						
全身	削瘦					2	2	1	5	3	3	2	

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

[別表 1 - 主な肉眼的病理所見 - 3]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600
全動物 ~ 死亡 ・ 切迫 屠殺 動物 + 第104週 ~	検査動物数		50	51	50	50	50	50	50	51	50	50
	心臓	白色斑/区域	11	13	8	14	14	11	11	6	8	8
	脾臓	出血				1						
		肥大	6	4	6	9	1	11	4	7	6	3
	リンパ節	肥大	3	1	3	3		3	1	2	2	1
	胸腺	萎縮	47	45	47	45	45	40	42	49	47	47
	肺	赤色化	1	1	1	2		1	2			
	胸腔	出血						1	1			
	脾臓	結節	10	11	15	10	13	1	3	2	4	3
		奇形結節	2	6	2	1	2	6	5	4	6	3
	肝臓	黒色斑/区域	1	1	1					1	1	3
		白色斑/区域	3	8	6	6	7	4	5	3	5	6
		肥大	2	1	2	5		2			1	
		淡色化	1	3		2	2		1		1	3
		黄色化	1	1	3	1				2	1	1
		表面粗造										1
	腹腔	塊	8	2	1	3		4	1	2		3
	腎臓	表面粗造			1		1					
	膀胱	内腔拡張	1	3	1	1	1	1			1	
	精巣	萎縮	13	14	14	14	7					
		肥大	10	10	11	9	11					
		白色斑/区域	45	47	47	45	47					
	精巣上体	萎縮	3	6	6	5	9					
	精囊	萎縮	27	27	30	32	33					
	卵巣	囊胞						4	2	6	6	6
	子宮	内腔拡張						13	4	13	11	8
下垂体	肥大	8	6	4	7	2	12	11	7	9	7	
	結節	2	7	6	7	6	16	12	15	10	10	
	黒色斑/区域			1	2		3	6	6	2	5	
	赤色斑/区域	2	2	2		1	1	3		7	1	
副腎	出血										1	
眼球	白色化	4	2	6	4	5	2	5	5	4	3	
視神経	萎縮				1				1			
皮下	塊	9	6	9	8	8	9	6	7	9	7	
皮膚	結節	1	6	4	3	5	1	1		2		
毛	非薄化		1	1			4	3	6	4	2	
全身	削瘦	1		2	3	4	4	6	3	4	2	

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

[別表2-主な非腫瘍性病変-1]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600
第52週	検査動物数		10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
	心臓	細胞浸潤	4	3	3	5	4	2	2	2	2	1
		線維化	5	2	3	1	1					
	骨髄	色素沈着							3	3	3	1
		造血亢進										2
	脾臓	色素沈着	10	8	10	10	10	10	10	10	10	10
		造血亢進										2
	胸腺	萎縮	4	6	6	4	4	3	4	2	2	2
		腺管細胞増生	2	2	1	1	1	2	4	2	2	4
	リンパ節	洞拡張	1								1	
	気管	腺腔拡張	3	1	3	4	5	2	3	5	2	
		線維化	7	8	7	7	10	9	10	8	10	10
	小腸	リンパ組織増生								1		
		リンパ組織増生	8	7	8	9	7	5	8	8	8	9
	盲腸	リンパ組織増生	4	6	5	9↑	3	5	7	4	5	4
	結腸	リンパ組織増生	7	5	5	5	7	1	5	3	6↑	4
	肝臓	胆管増殖	9	8	10	9	9	2	3	6	1	6
		小肉芽腫	2	5	3	3	4	9	10	6	8	9
		脂肪化	1	2	2	5					2	1
		変異細胞巢	3		1							
壊死		1					1	1	4			
泡沫細胞集簇							3	1	6	2	2	
脾臓	萎縮									1		
	腺管増殖	2	2	3	2	2	1	1	1	1	1	
腹腔	脂肪壊死									1	1	
腎臓	尿細管好塩基化	7	8	7	9	8		2		1		
	硝子円柱	5	4	3	5	6		1				
	色素沈着	5	4	3	6	2	1	2	1	2	3	
	硝子滴変性		1									
	リンパ球浸潤		1	2	1	3	1		1	1		
	線維化	2				1						
	鉍物沈着						1	1	3	3	1	
精巣	間質細胞増生	10	8	9	10	10						
前立腺	線維化				1	2						
	細胞浸潤	1	5↑	5	1	3						
子宮	腺腔拡張							2		1		
甲状腺	C細胞過形成								1			
副腎	皮質空胞変性	9	8	10	10	9						
脳	硝子体	3	2	2	2	3	2		2		3	
眼球	白内障					1					1	
	網膜萎縮				1							
第104週	検査動物数		42	42	43	38	41	38	40	40	41	41
	心臓	細胞浸潤	9	6	4	6	4	2	10↑	6	7	8
		線維化	38	39	38	36	37	23	27	29	27	24
	骨髄	色素沈着	2	3	2	2	4	19	15	22	11↓	19
		造血低下	1		2	1			1			1
	脾臓	うっ血	7	5	4	7	3	3	2	2	6	8
		色素沈着	36	39	37	34	41↑	36	37	37	39	40
		造血亢進	4	4	3	5	3	6	8	6	7	7
	胸腺	萎縮	41	42	43	38	41	38	40	40	41	41
		腺管細胞増生	20	19	27	21	23	33	33	38	34	37
	リンパ節	洞拡張	5	3	4	6	12↑	2	3	2		1
		洞組織球症		1			1	4	7	2	2	0↓
	気管	腺腔拡張	13	15	15	10	14	6	8	12	10	12
		線維化	39	41	42	37	39	36	40	40	40	39
	小腸	リンパ組織増生		1			1	1	1	1	1	2
	回腸	リンパ組織増生	24	24	21	17	24	23	22	24	18	20
	盲腸	リンパ組織増生	20	16	4↓	10↓	10↓	7	6	12	8	7
	結腸	リンパ組織増生	10	18	18	18↑	18↑	12	23↑	19	11	20

↑↓ : p ≤ 0.05, ↑↓ : p ≤ 0.01 (Fisherの直接確立法)

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

[別表 2 - 主な非腫瘍性病変 - 2]

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600	
第 104 週	検査動物数		42	42	43	38	41	38	40	40	41	41	
	肝 臓	胆管増殖	42	42	43	38	40	1	3	1	1		
		小肉芽腫	10	5	7	8	11	16	16	15	17	17	
		脂肪化	16	22	20	14	13	18	19	17	24	24	
		変異細胞巣	17	21	11	12	13	20	13	23	19	14	
		壊死				2		5	0↓	6	2	5	
		泡沫細胞集簇	3	2			1	5	1	4	1	0↓	
	膵 臓	萎縮	7	4	3	2	3		2	1	5↑	4	
		腺管増殖	22	13↓	15	12↓	15	1	7↑	5	9↑	7↑	
	腹 腔	脂肪壊死		6	0↓	-↓	1	-↓	3		2	2	
腎 臓	尿細管好塩基化		42	42	42	37	41	25	26	29	29	32	
	硝子円柱		42	42	43	38	41	31	33	34	30	35	
	色素沈着		41	39	40	35	41	36	37	39	36	40	
	糸球体硬化症		30	26	32	26	29	5	7	10	5	6	
	慢性腎症		32	28	34	24	30	6	8	11	5	6	
	管腔拡張		18	15	25	19	11	5	7	5	6	6	
	硝子滴変性		27	25	27	29	30	11	18	15	15	15	
	リンパ球浸潤		29	21	28	25	31	9	12	15	16	8	
	線維化		39	38	41	32	37	10	17	18	14	11	
	鉍物沈着		4	3	2	2	1	9	13	9	18↑	8	
乳 腺	移行上皮増生			2	3	5↑		1					
	嚢腫状増生		1	2	3	4							
	間質細胞増生		2	1									
	前立腺	線維化	11	10	8	6	12						
		細胞浸潤	3	5	6	2	2						
	精 囊	萎縮		32	31	38	32	38↑					
	子 宮	腺腔拡張							16	6↓	14	12	11
	下垂体	前葉増生		10	11	14	11	13	10	11	13	14	11
	甲状腺	C細胞過形成		29	31	35	28	30	33	36	33	37	40
	副 腎	皮質空胞変性		6	10	5	5	4	9	8	7	8	16
脳	硝子体		26	33	32	29	29	33	33	36	36	35	
眼 球	白内障		7	9	8	5	11	13	19	10	17	17	
	網膜萎縮		5	3	6	4	4	12	11	8	10	12	
	眼球瘍症		1	1	1	1	2		2	1	1	1	
骨	軟骨基質変性		14	14	13	10	16	28	27	26	21↓	24	
	骨硬化症							22	25	22	24	19	
死 亡 切 迫 屠 殺 動 物	検査動物数		8	9	7	12	9	12	10	11	9	9	
	心 臓	細胞浸潤	1					1		1		1	
		線維化	6	8	3	8	9	3	1	3	1	1	
	骨 髄	色素沈着		1				2	4		1	3	
		造血低下	4	2		3	0↓	1	2			1	
	脾 臓	色素沈着	7	4	4	6	5	6	8	6	4	6	
		うっ血				1	1		1		1	2	
		造血亢進	3	5	3	2	3	1	5↑	4	5↑	2	
	胸 腺	萎縮	8	9	7	10	8	9	10	10	8	8	
		腺管細胞増生	4	1	2	4	1	3	5	6	5	3	
	リンパ節	洞拡張	1		1								
		洞組織球症	2			2		1	1	2	1		
	気 管	腺腔拡張		4	4	3	6	0↓	1	1	3	1	1
	胃	線維化		8	9	6	10	9	12	10	10	9	8
	小 腸	リンパ組織増生								1			
	回 腸	リンパ組織増生		3	4		2	1	9	5	2↓	4	2↓
	盲 腸	リンパ組織増生		1	1	1		2	3	1	3	3	2
	結 腸	リンパ組織増生		2	4	3	1	2	6	2	1↓	3	0↓

↑ ↓ : p ≤ 0.05, 0↓ : p ≤ 0.01 (Fisher の直接確立法)

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

[別表2 - 主な非腫瘍性病変 - 3]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600
死亡 ・ 切迫 屠殺 動物 (続 き)	検査動物数		8	9	7	12	9	12	10	11	9	9
	肝臓	胆管増殖	7	7	7	9	8	1				
		小肉芽腫				1	1	1	4		1	2
		脂肪化	2	2	3	4	3	5	4	3	1	3
		変異細胞巢	2	1		4	2	2	4	3	1	1
		壊死		1	1	2	1	2	2	2	1	
		泡沫細胞集簇				1		1			1	1
	脾臓	転移	2	1	2	4	1	6	1	3	3	3
		萎縮			2	1	1		1	1		
	腹腔	腺管増殖			3	1	1	1	2	2		1
		脂肪壊死	1	-	-	-	-		1	-	-	1
	腎臓	尿管好塩基化	5	6	3	5	4	5	4	4	3	4
		硝子円柱	7	7	6	8	5	7	6	3	2	5
		色素沈着	6	5	5	6	3	7	7	6	5	7
		糸球体硬化症	5	3	2	4	1↓	2	2	2	2	2
		慢性腎症	4	2	1	5	1	2	2	2	1	1
		管腔拡張	5	3	3	7	1↓	4	3	2	1	2
		硝子滴変性	2	3	1	4	2	1	2	2		1
		リンパ球浸潤	3	2	1	5	1	2	2	1		2
		線維化	4	4	2	7	3	2	2	2	2	3
		鉍物沈着	2		1	2	1	4		1	3	
	移行上皮増生	1	1	1	2		1		1			
	乳腺	囊腫状増生	2	1	1							
	精巣	間質細胞増生	2	2	3	2	2					
	前立腺	線維化	2	4	3	4	3					
	精囊	萎縮	4	5	5	9	6					
	子宮	腺腔拡張							2	2	2	
下垂体	前葉増生		1	1	1	1		1	1	1	4↑	
甲状腺	C細胞過形成	3	3		5	1	6	4	4	5	6	
副腎	皮質空胞変性	3	7	4	4	3	5	0↓	3	6	1	
脳	硝子体	7	5	2↓	5	5	5	4	6	5	4	
眼球	白内障	1	1	1	1		2	4	4	2	2	
	網膜萎縮			1			1	1	1	2	1	
	眼球癆症				1		1				1	
骨	軟骨基質変性	2	2	1	5	3	4	7	5	6	7	
	骨硬化症						5	6	4	4	4	
全動物・死亡 (切迫屠殺動物+第104週)	検査動物数		50	51	50	50	50	50	50	51	50	50
	心臓	細胞浸潤	10	6	4	6	4	3	10	7	7	9
		線維化	44	47	41	44	46	26	28	32	28	25
	骨髄	色素沈着	2	4	2	2	4	21	19	22	12	22
		造血低下	5	2	2	4		1	3			2
	脾臓	うっ血	7	5	4	8	4	3	3	2	7	10
		色素沈着	43	43	41	40	46	42	45	43	43	46
		造血亢進	7	9	6	7	6	7	13	10	12	9
	胸腺	萎縮	49	51	50	48	49	47	50	50	49	49
		腺管細胞増生	24	20	29	25	24	36	38	44	39	40
	リンパ節	洞拡張	6	3	5	6	12	2	3	2		1
		洞組織球症	2	1		2	1	5	8	4	3	
	気管	腺腔拡張	17	19	18	16	14	7	9	15	11	13
	胃	線維化	47	50	48	47	48	48	50	50	49	47
	小腸	リンパ組織増生		1			1	1	2		1	2
	回腸	リンパ組織増生	27	28	21	19	25	32	27	26	22	22
	盲腸	リンパ組織増生	21	17	5	10	12	10	7	15	11	9
	結腸	リンパ組織増生	12	22	21	19	20	18	25	20	14	20
	肝臓	胆管増殖	49	49	50	47	48	2	3	1	1	
		小肉芽腫	10	5	7	9	12	17	20	15	18	19
		脂肪化	18	24	23	18	16	23	23	20	25	27
		変異細胞巢	19	22	11	16	15	22	17	26	20	15
		壊死		1	1	4	1	7	2	8	3	5
		泡沫細胞集簇	3	2		1	1	6	1	4	2	1
	転移	9	4	7	7	2	14	7	10	6	5	

↑↓: p≤0.05, ◯◇: p≤0.01 (Fisherの直接確立法)、-: 検査を実施していない

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

[別表2 - 主な非腫瘍性病変 - 4]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600
全 動 物 (続 き)	検査動物数		50	51	50	50	50	50	50	51	50	50
	膵臓	萎縮	7	4	5	3	4		3	2	5	4
		腺管増殖	22	13	18	13	16	2	9	7	9	8
	腹腔	脂肪壊死	7			1		3	1	2		3
	腎臓	尿管好塩基化	47	48	45	42	45	30	30	33	32	36
		硝子円柱	49	49	49	46	46	38	39	37	32	40
		色素沈着	47	44	45	41	44	43	44	45	41	47
		糸球体硬化症	35	29	34	30	30	7	9	12	7	8
		慢性腎症	36	30	35	29	31	8	10	13	6	7
		管腔拡張	23	18	28	26	12	9	10	7	7	8
		硝子滴変性	29	28	28	33	32	12	20	17	15	16
		リッパ球浸潤	32	23	29	30	32	11	14	16	16	10
		線維化	43	42	43	39	40	12	19	20	16	14
		鉍物沈着	6	3	3	4	2	13	13	10	21	8
	移行上皮増生	1	3	4	7		2		1			
	乳腺	囊腫状増生	3	3	4	4						
	精巣	間質細胞増生	4	3	3	2	2					
	前立腺	線維化	13	14	11	10	15					
		細胞浸潤	3	5	6	2	2					
	精囊	萎縮	36	36	43	41	44					
	子宮	腺腔拡張						16	8	16	14	11
	下垂体	前葉増生	10	12	15	12	14	10	12	14	15	15
	甲状腺	C細胞過形成	32	34	35	33	31	39	40	37	41	46
	副腎	皮質空胞変性	9	17	9	9	7	14	8	10	14	17
	脳	硝子体	33	38	34	34	34	38	37	42	41	39
	眼球	白内障	8	10	9	6	11	15	23	14	19	19
		網膜萎縮	5	3	7	4	4	13	12	9	12	13
		眼球癆症	1	1	1	2	2	1	2	1	1	2
	骨	軟骨基質変性	16	16	14	15	19	32	34	31	27	31
		骨硬化症						27	31	26	28	23

↑↓ : $p \leq 0.05$, ◐◑ : $p \leq 0.01$ (Fisherの直接確立法)

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

[別表3-腫瘍性病変-1]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600
第52週	検査動物数		10	9	10	10	10	10	10	10	10	10
	下垂体	腺腫						2	1			
	脳	神経膠腫 M								1		
第104週	検査動物数		42	42	43	38	41	38	40	40	41	41
	心臓	神経鞘腫										1
	骨髄	組織球肉腫 M		1								
	脾臓	LGL性白血病 M	6	2	5	4	1	9	7	6	3↓	3↓
		血管肉腫 M			1							
	胸腺	悪性胸腺腫 M	1									
	肺	肺胞/細気管支上皮腺腫	2	1	1	5	2	1		1	2	1
		肺胞/細気管支上皮癌 M	1	1								
	舌	乳頭腫										1
		表皮嚢腫		1								
	胃	表皮嚢腫		1								
		扁平上皮乳頭腫								1		
	膵臓	腺腫		2	1	1	1		1			1
	空腸	腺癌 M				1						
	回腸	腺腫			1							
	肝臓	肝細胞腺腫		4	3	1	4	2	2	3	5	4
		表皮嚢腫										1
		血管腫							1			
		肝細胞癌 M	3				2			1		
	唾液腺	悪性神経鞘腫 M	1			1						
	腎臓	移行上皮乳頭腫			1							
		腺腫	1	1								
		脂肪腫										1
		腎細胞癌 M			1							
	膀胱	移行上皮乳頭腫					1					
		移行上皮癌 M						1		1		
	乳腺	線維腺腫			1	1	2	5	5	3	1	5
		線維腫	1									
		腺腫						1				
		腺癌 M									2	
	精巣	間細胞腫	41	42	43	37	41					
	前立腺	腺腫			1							
	卵巣	セルトリ細胞腫										1
		悪性顆粒膜-莢膜細胞腫						1				
	子宮	腺腫							1			
		子宮内膜間質ポリープ						9	7	7	6	13
		組織球肉腫 M									1	
	膣	未分化肉腫 M										1
	包皮腺	腺腫	2		3	2						
	陰核腺	腺腫								1	2	1
	陰嚢	上皮腫 M	2		1	1						
	下垂体	腺腫	12	16	13	14	9	29	30	24	27	23↓
	甲状腺	C細胞腺腫	5	4	6	5	8	7	3	8	3	5
		濾胞細胞腺腫			1	1	1					
		C細胞癌 M		2			2			1	1	1
		濾胞細胞癌 M					1		1			1
	副腎	腺腫							1		1	
		褐色細胞腫	5	4	7	1	4				2	1
		神経節神経腫						1				
	ラ氏島	悪性褐色細胞腫 M		1	2		1					
		腺腫						1				
	脳	悪性細網腫 M		1			1		1	1		
		神経膠腫 M		1								
	脊髄	表皮嚢腫						1				
	鼻	乳頭腫								1	1	

M: 悪性腫瘍、↑↓: p<0.05 (Fisherの直接計算法)

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

[別表3-腫瘍性病変-2]

検査時期	臓器	所見	雄					雌						
			0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600		
第104週	耳	無色素性黒色腫												
		悪性神経鞘腫 M	1									1		
	ハダ腺	腺腫			1									
		腺癌 M				1	1							
	皮膚	角化棘細胞腫	2	2			2							
		基底細胞腫	1		1		1		1					
		乳頭腫	1	2										
		表皮嚢腫			1	2	1							
		網膜上皮腫				1								
		扁平上皮癌 M			1									
		線維腫	2	5	2	2						1	1	
	皮下	神経鞘腫					1							
		横紋筋肉腫 M							1					
		線維肉腫 M		1										
検査動物数			8	9	7	12	9	12	10	11	9	9		
死亡	脾臓	血管腫	1						1					
		LGL 性白血病 M	1	1	2	4			6	1	3	2	2	
		組織球肉腫 M				1								
	肺	扁平上皮癌 M			1									
	舌	扁平上皮癌 M								1				
	膵臓	腺腫				2								
		腺癌 M												
	盲腸	腺腫		1										
		肝細胞腺腫		1						2				
	肝臓	肝細胞癌 M	1											
	口唇	乳頭腫						1						
	口腔	扁平上皮癌 M	1											
	膀胱	移行上皮癌 M											1	
	乳腺	線維腺腫					1			2				
腺癌 M								1		1				
精巣	間細胞腫	6	6	7	10	7								
卵巣	悪性顆粒細胞腫 M								1					
子宮	子宮内膜間質ポリープ							2		2	1	1		
	平滑筋肉腫 M							1			1			
包皮腺	腺腫					1								
	陰核腺	腺腫							1					
下垂体	腺腫	4	3	4	4	4	8	7	7	4	3			
	腺癌 M								1	1				
甲状腺	C細胞腺腫		1			1		2	1					
	C細胞癌 M						1		1					
	濾胞細胞癌 M			1		1								
副腎	腺腫									1				
	褐色細胞腫		1		1									
	神経節神経腫											1		
ラ氏島	腺腫	1	1	2		1	1	1				1		
	腺癌 M											1		
脳	悪性細網腫 M		1	1		1								
	神経膠腫 M					1		1	1					
耳	表皮嚢腫					1								
ハダ腺	腺腫					1								
	腺癌 M			1							1	1		
皮膚	角化棘細胞腫		1		1						1			
皮下	線維腫	1				1				1				
	線維肉腫 M		1		1						1			
	組織球肉腫 M					1								
	未分化肉腫 M		1											
骨	骨肉腫 M		1								1			
胸椎	未分化肉腫 M										1			
椎骨	悪性椎索腫 M	1		1										

M: 悪性腫瘍、↑↓: p<0.05 (Fisherの直接計算法)

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

[別表3-腫瘍性病変-3]

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600	
		検査動物数	50	51	50	50	50	50	50	51	50	50	
全動物 死亡 切迫 屠殺 動物 + 第104週	心臓	神経鞘腫										1	
	骨髄	組織球肉腫 M		1									
	脾臓	血管腫		1				1					
		LGL性白血病 M		7	3	7	8	1	15	8	9	5	5
		血管肉腫 M				1							
		組織球肉腫 M				1							
	胸腺	悪性胸腺腫 M		1									
	肺	肺泡/細気管支上皮腺腫		2	1	1	5	2	1		1	2	1
		肺泡/細気管支上皮癌 M		1	1								
		扁平上皮癌 M				1							
	舌	乳頭腫										1	
		表皮嚢腫			1								
		扁平上皮癌 M									1		
	胃	表皮嚢腫			1								
		扁平上皮乳頭腫									1		
	膵臓	腺腫		2	1	3	1		1			1	
	空腸	腺癌 M				1							
	回腸	腺腫			1								
	盲腸	腺腫			1								
	肝臓	肝細胞腺腫			5	3	1	4	2	4	3	5	4
		表皮嚢腫											1
		血管腫								1			
		肝細胞癌 M		4				2			1		
	口唇	乳頭腫						1					
	口腔	扁平上皮癌 M		1									
	唾液腺	悪性神経鞘腫 M		1		1							
	腎臓	移行上皮乳頭腫			1								
		腺腫		1	1								
		脂肪腫										1	
		腎細胞癌 M				1							
	膀胱	移行上皮乳頭腫					1						
		移行上皮癌 M						1		1		1	
	乳腺	線維腺腫				1	1	3	5	7	3	1	5
線維腫			1										
腺腫								1					
腺癌 M								1		1	2		
精巣	間細胞腫	47	48	50	47	48							
前立腺	腺腫			1									
卵巣	セルトリ細胞腫											1	
	悪性顆粒膜-莢膜細胞腫 M							1					
	悪性顆粒細胞腫 M								1				
子宮	腺腫								1				
	子宮内膜間質ポリープ							11	7	9	7	14	
	組織球肉腫 M										1		
	平滑筋肉腫 M							1			1		
腔	未分化肉腫 M										1		
包皮腺	腺腫	2		3	2	1							
陰核腺	腺腫							1	1	2	1		
陰囊	中皮腫 M	2		1	1								
下垂体	腺腫	16	19	17	18	13	37	37	31	31	26		
	腺癌 M							1	1				

M: 悪性腫瘍、↑↓: p<0.05 (Fisherの直接計算法)

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

[別表 3 - 腫瘍性病変 - 4]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	50	200	800	1600	0	50	200	800	1600
全動物 (続き)	検査動物数		50	51	50	50	50	50	50	51	50	50
	甲状腺	C細胞腺腫	5	5	6	5	9	7	5	9	3	5
		濾胞細胞腺腫			1	1	1					
		C細胞癌 M		2			2	1		2	1	1
		濾胞細胞癌 M			1		2		1			1
	副腎	腺腫							1	1	1	
		褐色細胞腫	5	5	7	2	4				2	1
		神経節神経腫						1				1
		悪性褐色細胞腫 M		1	2		1	1				
	ラ氏島	腺腫	1	1	2		1	2	1			1
		腺癌 M		1	2		1					1
	脳	悪性細網腫 M		2	1		2		1	1		
		神経膠腫 M		1		1		1	1			
	脊髄	表皮嚢腫						1				
	鼻	乳頭腫								1	1	
	耳	表皮嚢腫					1					
		無色素性黒色腫									1	
		悪性神経鞘腫 M	1									
	ハグー腺	腺腫			1	1						
	外耳道腺	腺腫				1	1					
		腺癌 M			1					1	1	1
		角化棘細胞腫	2	3		1	2				1	
	皮膚	基底細胞種	1		1		1		1			
		乳頭腫	1	2								
		表皮嚢腫			1	2	1					
		網膜上皮腫				1						
		扁平上皮癌 M			1							
		線維腫	3	5	2	2	1			1	1	1
	皮下	神経鞘腫					1					
		横紋筋肉腫 M						1				
		線維肉腫 M		2		1					1	
		組織球肉腫 M					1					
		未分化肉腫 M		1								
骨肉腫 M			1							1		
胸椎	未分化肉腫 M									1		
椎骨	悪性椎索腫 M	1		1								

M: 悪性腫瘍、↑ ↓: p<0.05 (Fisherの直接計算法)

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

(2) マウスを用いた飼料混入投与による発がん試験

(資料番号 21)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1997年

被験物質： アセキノシル原体

試験動物： Crl:CD-1 (ICR) BR系マウス、投与開始時約6週令、1群雌雄各70例
投与開始時体重範囲 雄21~37g、雌15~28g、
第55週に1群雌雄各20例を中間屠殺した。

試験期間： 80週間(1994年7月25日~1996年2月14日)

投与方法： 被験物質を粉末飼料に0、20、50、150及び500ppmの濃度で混入し、80週間にわたって
随時摂食させた。被験物質混入飼料を毎週1回調製し、毎週2回に分けて給餌した。調製
後給餌までは調製飼料を-20℃で保管した。

[投与量設定根拠]

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡率；投与期間中、一般症状及び死亡の有無を毎日2回観察した。

被験物質投与によると思われる一般症状の変化は認められなかった。

80週間投与後の累積死亡率を下表に示す。

性別	雄					雌				
	0	20	50	150	500	0	20	50	150	500
投与量 (ppm)	0	20	50	150	500	0	20	50	150	500
試験動物数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
死亡動物数	17	15	16	11	14	12	13	13	14	14
死亡率 (%)	30 ^{a)}	30	32	22	28	24	26	26	27 ^{b)}	27 ^{a)}

^{a)}：対照群雄3例及び500ppm投与群雌1例が採血後に死亡したため、死亡率の計算から除外

^{b)}：1例が事故死、死亡率の統計学的解析から除外

いずれの投与群にも、統計学的に有意な死亡率の変化は認められなかった。

体重変化；投与開始から終了まで毎週1回全生存動物の体重を測定した。

投与期間中の平均体重を下表に示す。

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

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	20	50	150	500	0	20	50	150	500
平均体重 (g)	第 0 週	29	30	29	28	29	22	23	23	23	23
	第 27 週	46	48	45	45	46	34	34	35	35	35
	第 53 週	50	53	50	50	51	39	39	39	39	40
	第 80 週	49	51	49	49	51	39	40	40	39	40

いずれの投与群にも被験物質投与と関連する体重変動は認められなかった。

摂餌量及び食餌効率； 全生存動物の摂餌量を週 2 回測定し、週間摂餌量を算出した。投与開始後 13 週間の摂餌量及び体重増加量から、食餌効率を算出した。

投与期間中の平均摂餌量推移を下表に示す。

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	20	50	150	500	0	20	50	150	500
平均摂餌量 (g/week)	第 1 週	44	45	48	47	44	39	42	42	42	42
	第 27 週	44	46	47	44	45	43	43	44	46	45
	第 53 週	45	44	42	43	43	42	44	40	43	43
	第 80 週	49	49	47	45	45	47	49	44	43	42

いずれの投与群にも摂餌量に対する被験物質投与の影響は認められなかった。

投与開始から 13 週間の平均食餌効率を下表に示す。

性 別		雄					雌				
投 与 量 (ppm)		0	20	50	150	500	0	20	50	150	500
平均 食餌効率 (%)	第 1～4 週	24.2	24.6	22.3	21.1	23.7	36.6	39.2	30.8	35.0	35.6
	第 5～8 週	52.2	59.5	122.3	148.4	81.7	78.0	96.1	127.7	130.7	119.2
	第 9～13 週	109.3	62.1	61.0	51.9	49.0	120.1	123.6	118.8	139.6	91.7
	第 1～13 週	45.0	41.4	43.6	40.5	40.3	65.0	70.2	64.3	71.8	65.0

いずれの投与群にも食餌効率に対する被験物質投与の影響は認められなかった。

被験物質摂取量； 投与期間中の摂餌量及び飼料中被験物質濃度から算出した被験物質摂取量は以下の通りであった。

性 別	雄				雌			
投 与 量 (ppm)	20	50	150	500	20	50	150	500
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	2.7	7.0	20.3	66.0	3.5	8.7	26.3	86.0

摂 水 量； 第 79 週に連続 7 日間各ケージの摂水量を測定した。

平均累積摂水量を下表に示す。

性 別	雄					雌				
投 与 量 (ppm)	0	20	50	150	500	0	20	50	150	500
累 積 摂 水 量 (g/week)	56	61	69	58	56	62	64	72	71	65

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

いずれの投与群にも摂水量に対する被験物質投与の影響は認められなかった。

血液学的検査；第 51 週に主群の生存動物全例を対象として白血球数及び白血球型別百分率の測定を行った。第 55 週に衛星群雌雄各 10 例を対象とし、最終剖検時には主群の生存動物半数について、軽度麻酔下で眼窩血管叢から採血し、以下の項目について検査を行った。

白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積、平均赤血球血色素量、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球型別百分率、網状赤血球数

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。

検査時期	検査項目	雄				雌			
		20	50	150	500	20	50	150	500
第 51 週 (主群)	好中球数	↓ 73	↓ 84	↓ 65	↓ 70				
	好酸球数				↓ 50				
第 55 週 (衛星群)	網状赤血球数			↓ 74	↓ 63				
	血小板数								↑ 120
第 80 週 (主群)	ヘマトクリット			↑ 107	↑ 101				

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$ (Student の t / Williams の検定)

主群の中間検査では投与各群の雄における好中球数の低下及び 500ppm 投与群雄における好酸球数の低下が認められたが、大部分の個体における測定値は概ね対照群と同等であり、用量相関性にも乏しく、総白血球数にも影響がみられなかった。また、投与終了時の検査ではこの変化は認められなかった。したがって、主群中間検査における好中球数の変化は、毒性学的に重要ではないと考えられる。

衛星群の第 55 週時検査では、150 及び 500ppm 投与群において網状赤血球及び血小板数に変化がみられたが、主群の投与終了時検査では同様な変化はみられなかった。

主群の投与終了時検査では 150 及び 500ppm 投与群の雄でヘマトクリットの軽度な増加が認められた。

血液生化学検査；試験第 55 週に衛星群の血液検査に供した残りの動物並びに第 81 週に血液検査に供しなかった主群の半数の動物から採血した血漿を用いて以下の項目について検査した。

総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G 比、グルコース、中性脂肪、リン脂質、遊離脂肪酸、総コレステロール、尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、カルシウム、無機リン、ナトリウム、カリウム、塩素

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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

検査時期	検査項目	雄				雌			
		20	50	150	500	20	50	150	500
第 55 週 (衛星群)	グルコース	↑ 126	↑ 122	↑ 125	↑ 132				
	総タンパク			↓ 90	↓ 90				
	アルブミン				↓ 89				
	グロブリン	↓ 85	↓ 88	↓ 88	↓ 91				↓ 89
	カルシウム				↓ 96				
	無機リン	↓ 86	↓ 84	↓ 86	↓ 89				
	GPT					↑ 235	↑ 158	↑ 197	↑ 184
	GOT							↑ 198	↑ 179
第 81 週 (主群)	グルコース				↓ 86				
	総タンパク				↓ 90				
	グロブリン				↓ 89				
	尿素窒素				↓ 80				
	ALP		↑ 157	↑ 178	↑ 176				
	GPT	↑ 190	↑ 188	↑ 164	↑ 243			↑ 169	↑ 175
	GOT	↑ 157	↑ 176	↑ 160	↑ 190				↑ 125
	ナトリウム								↑ 101
	カリウム		↓ 93	↓ 89	↓ 91				
	コレステロール								↑ 142
	リン脂質								↑ 134

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01 (Student の t / Williams の検定)

主群の投与終了時検査では、50ppm 以上の投与群雄における ALP、GOT 及び GPT の増加、500ppm 投与群雄における総タンパク及びグロブリンの低下が認められた。

150ppm 及び 500ppm 投与群雌における GPT の増加、並びに 500ppm 投与群雌における GOT の増加が認められた。

20ppm 投与群雄でも ALP、GPT 及び GOT の増加が認められ、GOT 及び GPT の平均値は対照群より有意に高かった。同群雄の大部分の動物におけるこれらの項目の測定値は対照群と同等であり、肝臓及び肺腫瘍のみられた 2 例で ALP、GOT 及び GPT 活性が著しく高かった。この 2 例を除いた ALP 及び GOT の群平均値は対照群と同等であった。

同群の GPT はこの 2 例を除いても対照群より高かったが、これは肝重量増加及び気管支癌の認められた 1 例が原因と考えられた。以上のことから 20ppm 投与群雄の GOT、GPT 及び ALP は対照群と同等と考えられる。雄における肺及び肝臓腫瘍動物を除いたこれら 3 項目の群平均値の対照群に対する変動率を下表に示す。

検査時期	検査項目	雄			
		20	50	150	500
第 81 週	ALP	89	↑ 154	↑ 184	↑ 184
	GPT	165	↑ 200	↑ 165	↑ 245
	GOT	126	↑ 176	↑ 163	↑ 193

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01 (Student の t / Williams の検定)

統計学的有意差の認められたその他の項目の変動については、その変化量、用量相関性並びに雌雄で一貫性に欠けることなどから、被験物質投与の影響ではないと考えられた。

第 55 週に実施した衛星群の検査では 150ppm 投与群及び 500ppm 投与群雄における総タ

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

ンパクの低下並びに 500ppm 投与群雄におけるアルブミンの低下が認められた。

GPT、グロブリン、無機リン及びグルコースにも統計学的に有意な変化が認められたが、用量相関性に乏しく、病理組織学的に関連する変化もなく、雌雄で一貫性に欠け、投与終了時検査では同様の変化が認められなかったので、毒性学的に重要でないと考えられた。

尿検査；血液学的検査用試料採取と同時期に採取した尿を用いて以下の検査を行った。なお、採尿時には同群同性マウスを2例ずつ代謝ケージに収容して絶食絶水で1夜に排泄された尿を収集した。

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

500ppm 投与群雌雄において代謝物に起因すると思われる尿の黄褐色～オレンジ色化が認められた。尿量、比重、pH 及び尿タンパク排泄量には被験物質投与による明らかな影響はみられなかった。

定性試験結果を陰性及び陽性（痕跡を含む）に分類して下表に示す。

検査時期	性別	投与量 (ppm)	試料数	グルコース		ケトン体		ビリルビン		ウロビリノーゲン		潜血	
				-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
第 52 週	雄	0	5	5		5		5		5		4	1
		20	5	5		5		5		5		5	
		50	5	5		5		5		5		3	2
		150	5	5		5		5		5		4	1
		500	5	5		5		5		5		5	
	雌	0	4	4		3	1	4		4		4	
		20	4	4		1	3	4		4		4	
		50	5	5			3	5		5		5	
		150	4	4			3	4		4		4	
		500	5	5			4	5		5		5	
第 80 週	雄	0	6	6			6	6		6		4	2
		20	5	5		3	2	5		5		4	1
		50	8	8		4	4	8		8		8	
		150	7	7		3	4	7		7		7	
		500	5	5		5		5		5		4	1
	雌	0	6	6			6	6		6		5	1
		20	6	6		1	5	6		6		4	2
		50	7	7			7	7		7		6	1
		150	7	7			7	7		7		5	2
		500	7	7		1	6	7		7		5	2

被験物質投与と関連する変化はみられなかった。

第 52 週の検査時に雌においてケトン体発現率の用量相関的増加が認められたが、雄では同様の変化がみられず、第 80 週の検査では対照群雌雄にも認められたので、被験物質投与とは関連しない変化であると考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及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；第 55 週の間屠殺動物及び投与終了時の全動物を対照として以下の臓器重量を測定するとともに、剖検時体重から対体重比を算出した。また、必要に応じて調整臓器重量も算出した。

脳、下垂体、甲状腺、心臓、肺、胸腺、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、前立腺、子宮

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。

検査時期	臓器		雄				雌			
			20	50	150	500	20	50	150	500
第 55 週	心臓	調整重量		↑ 116	↑ 113	↑ 115				
		対体重比		↑ 115	↑ 115	↑ 112				
	肝臓	調整重量				↑ 121			↑ 111	↑ 127
		対体重比			↑ 108	↑ 119				↑ 130
	腎臓	調整重量			↑ 116	↑ 119				
		対体重比			↑ 121	↑ 117				
第 80 週	肝臓	絶対重量								↑ 125
		調整重量				↑ 130				
		対体重比				↑ 128			↑ 105	↑ 125
	腎臓	調整重量				↑ 109				

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

投与終了時計画屠殺動物では、500ppm 投与群雌雄における肝臓重量及び同群雄における腎臓重量の増加が認められた。

第 55 週中間屠殺動物では、150 及び 500ppm 投与群雌雄における肝臓重量の増加が、150 及び 500ppm 投与群雄における腎臓重量の増加がみられた。

50ppm 以上の投与群雄で心臓重量の増加がみられたが、関連する病理組織学的所見はなく、用量依存性もなく、最終剖検動物では同様な変化がみられなかったことから、毒性的に重要とは考えられなかった。

肉眼的病理検査； 途中死亡例、切迫屠殺例、中間屠殺例及び投与終了時の全生存動物について剖検を行った。観察された主な肉眼的病理所見を別表 1 に示す。

150 及び 500ppm 投与群雌の中間屠殺動物で、肝臓の褪色及び腎臓の腫大、両群雌の最終屠殺動物で肝臓の褪色が認められた。

その他の所見は自然発生性あるいは加齢の伴う変化であり、被験物質投与による変化ではないと考えられる。

病理組織学的検査； 肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について、ホルマリン固定後、パラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン染色後、鏡検した。

脳、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、精巣、卵巣、皮膚、下垂体、甲状腺（上皮小体を含む）、胸腺、気管、肺（気管支を含む）、大腿骨（骨髄を含む）、胸骨（骨髄を含む）、唾液腺、脾臓、前立腺、精嚢、子宮及び性器付属器、乳腺、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、

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

回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、リンパ節、末梢神経、脊髄、眼球、大動脈及び肉眼的異常部位

〔非腫瘍性病変〕

観察された主な所見を別表 2 に示す。

また、特に発現率に有意差のみられた所見及び発現率を下表に示す。

区分	臓器	所見	雄					雌					
			0	20	50	150	500	0	20	50	150	500	
主群	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	肝臓	マクロファージ 褐色色素 沈着	軽微	0	2	1	4	2	0	5↑	4	4	5↑
			軽度	0	1	4	6↑	15⇕	1	3	4	15⇕	22⇕
			中等度	0	0	0	0	2	1	0	1	4	10⇕
			重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
			合計	0	3	5↑	10⇕	19⇕	2	8↑	9↑	23⇕	39⇕
	肝臓	炎症細胞 巣	軽微	0	1	1	1	2	2	1	0	3	2
			軽度	0	0	1	2	8↑	0	1	5↑	8⇕	16⇕
			中等度	0	0	2	1	1	0	1	0	3	8⇕
			重度	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
			合計	0	1	4	4	11⇕	2	3	5	14⇕	27⇕
		門脈周囲脂肪化	3	5	7	14⇕	10↑	8	13	10	21⇕	18↑	
		び慢性脂肪化	3	1	10↑	7	12↑	7	6	14	7	12	
	腎臓	糸球体アミロイド変性	0	4	2	5↑	10⇕	4	2	6	10	8	
衛星群	検査動物数		19	17	19	18	18	20	20	20	19	19	
	肝臓	マクロファージ 褐色色素沈着	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3	

↑↓: $p < 0.05$, ⇕: $p < 0.01$ (Fisher の直接計算法)

投与終了時剖検例において、用量相関的な肝臓マクロファージにおける色素沈着細胞発現率の増加が全ての投与群雌雄に認められ、150ppm 以上の投与群の多くは炎症細胞発現を伴っていた。同様の所見は中間屠殺動物（衛星群）でも、500ppm 投与群雄 2 例に認められた。20ppm 投与群群における同所見の発現頻度は特に雌で対照群より高かったが、所見の程度はむしろ対照群より軽度であり、炎症細胞の発現を伴っていないこと、肝細胞の退行性変性が認められないことなどの点から、被験物質投与による変化ではないと考えられた。なお、同所見は同施設において通常加齢マウスに認められている。

その他に、150 及び 500ppm 投与群雌雄で肝臓の門脈周囲の脂肪化及びび慢性脂肪化並びに腎における糸球体アミロイド変性発現率の増加もみられた。

その他に、被験物質投与と関連する所見は認められなかった。

その後、対照群及び最高用量群雌雄各 5 例について、肝臓マクロファージにみられた色素の特性について、H&E 染色の他、Perl 染色、Schmorl 染色、Nile blue 染色及び PAS 染色法で検討した。その結果を下表に示す。

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

投与群 (ppm)	性別	所見	H&E	Perl	Schmorl	Nile Blue	PAS
対 照	雄	軽 微	0	0	1	0	0
		軽 度	0	0	0	0	0
		中 等 度	0	0	0	0	0
		重 度	0	0	0	0	0
	雌	軽 微	1	0	2	1	0
		軽 度	0	0	2	0	0
		中 等 度	1	2	0	0	1
		重 度	0	0	0	0	0
500	雄	軽 微	1	0	0	3	1
		軽 度	4	2	0	1	1
		中 等 度	0	1	5	0	2
		重 度	0	0	5	0	1
	雌	軽 微	0	1	0	1	2
		軽 度	3	1	0	2	2
		中 等 度	1	3	4	2	0
		重 度	1	0	1	0	1

所見は沈着色素の染色性の程度を示す。

これらの染色特性から、マクロファージにおける沈着物質はリポフスチン複合体である可能性が示唆された。しかし、対照群及び最高用量群において観察された沈着色素に明らかな染色特性の差が認められず、両群とも同様な物質が沈着していると考えられた。このことから、高用量群ではアセキノシル原体を長期間投与することにより、細胞の turn over が亢進している可能性が示唆された。

次に、肝細胞の turn over について、投与終了時に剖検した各群雌雄各 5 例の肝臓を用いて PCNA 染色法で検討を行った。各群における平均 PCNA 陽性細胞発現率 (%) を下表に示す。

投与群 (ppm)	雄	雌	雄 + 雌
対 照	0.16	0.30	0.23
20	0.26	0.40	0.33
50	0.62	1.18*	0.90**
150	0.62	0.78	0.70
500	1.24*	1.36*	1.30**

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Wilcoxon の順位和検定)

以上の結果から、雌雄ともに用量相関的な PCNA 陽性細胞発現率の増加が認められ、肝細胞の増殖活性亢進が示唆されたが、20ppm 投与群における PCNA 陽性細胞発現率は雌雄ともに対照群と同等であり、有意差が認められなかった。

[腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変の種類及び発現数を別表 3 に示すとともに、各群の総腫瘍発現数を下表に示す。

被験物質投与による腫瘍性病変発現率の変化は認められず、被験物質投与による特異的な腫瘍の発現も認められなかった。

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

性別	投与量 (ppm)		0		20		50		150		500	
	動物区分		生	死	生	死	生	死	生	死	生	死
雄	検査動物数		33	17	34	16	34	16	37	13	36	14
	腫瘍発現数	良性	17	5	31	6	21	4	19	4	27	3
		悪性	6	6	10	6	5	8	12	4	6	6
		合計	23	11	41	12	26	12	31	8	33	9
	担腫瘍動物数	良性	13	3	22	4	14	4	17	4	21	3
		悪性	5	6	9	5	6	8	11	4	7	6
合計		15	7	28	8	18	11	23	7	24	7	
雌	検査動物数		36	14	37	13	37	13	36	14	36	14
	腫瘍発現数	良性	10	1	7	3	7	4	4	7	9	5
		悪性	7	3	8	6	7	7	5	4	6	5
		合計	17	4	15	9	14	11	9	11	15	10
	担腫瘍動物数	良性	10	1	6	2	6	4	4	4	6	4
		悪性	7	2	7	6	7	7	5	4	8	3
合計		14	3	12	7	10	8	9	7	11	7	

生：投与終了時生存動物、死：死亡及び切迫屠殺動物

以上の結果から、本剤のマウスに対する 80 週間飼料混入投与による発がん性試験における影響として、500ppm 投与群雄で ALP、GOT および GPT 活性の増加、総蛋白の低下、肝重量および腎重量の増加、同群雌で GOT および GPT 活性の増加、肝重量の増加及び肝の褪色、150ppm 雄で ALP および GOT 活性の増加、同群雌で ALP および GPT 活性の増加および肝の褪色が認められた。また、20ppm 以上の投与群の雌及び 50ppm 以上の投与群雌雄において肝臓マクロファージ色素沈着が認められた。しかし同様の所見は対照群にも認められ、所見の程度は対照群より軽度であること、退行性変性が認められないことなどから 20ppm 投与群における同所見は被験物質投与の影響ではないと考えられる。したがって、本試験における無毒性量は雌雄とも 20ppm (雄 2.7mg/kg/day、雌 3.5mg/kg/day) であると判断される。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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

[別表1 - 主な肉眼的病理所見]

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			0	20	50	150	500	0	20	50	150	500	
第55週	検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	
	心臓	腫大					1						
	肺	腫瘍	1	2	4	2	2	1		2	2		
	胸腺	腫大						1				3	
	脾臓	腫大			3	1	1	2	1	1	1	1	
	肝臓	腫瘍	4	1	1	1	2		1				
		褪色 暗色斑		4		1	2	1	1			4	7
	腎臓	腫大				1	3						1
		皮質癒痕	8	13	7	8	11	2	2	2	2	2	2
	精巣上体	腫脹					1						
卵巣	嚢胞						12	11	14	13	14		
子宮	腫瘍						1	1				1	
	肥厚						13	12	17	10	10		
	嚢胞						11	6	9	9	7		
子宮頸	肥厚							1			2		
第80週	検査動物数		33	34	34	37	36	36	37	37	36	36	
	胸腺	腫大		1		1	1	7	4	7	2	7	
	肺	腫瘍	10	20	6	15	14	10	10	9	5	5	
		うっ血	2	5	2	5	8	1	5	5	6	4	
	肝臓	腫瘍	11	17	14	14	20	1	2		1	4	
		褪色	1	4	2	1	3		4	3	8	6	
		白色斑	3	3		5	10	1			1	2	
		暗色斑				1	1		1	1	5	6	
	脾臓	腫大	5	2	4	3	3	11	8	9	7	13	
		褪色										1	
腎臓	皮質癒痕	12	11	4	10	11	2		3	5	3		
	褪色	1	3		1	2				2	3		
卵巣	嚢胞						10	12	12	9	8		
子宮	腫瘍						2	6	2	1	4		
	嚢胞						12	13	11	13	12		
死亡・切迫屠殺	検査動物数		17	16	16	13	14	14	13	13	14	14	
	脾臓	腫大	5	6	6	4	4	6	6	8	7	5	
	肺	腫瘍	5	2	2		2						
		うっ血	1	2	4	3	4	4	4	4	2	2	
	胸腺	腫瘍				1	3		2	1	1	1	
		液体貯留			1		3	4		2	3	5	
	肝臓	腫瘍	6	3	3	6	2			2		2	
		褪色	2	2	6	2	4	7	1	1	4	4	
	腹腔	液体貯留			1	1	4	3	2	2	4	4	
	腎臓	皮質癒痕	4	4	3	3	5	3	4	4	4	4	
褪色		7	7	8	7	7	8	7	6	8	7		
膀胱	拡張	8	4	6	2	2							
	うっ血	7	4	3	1	1							
卵巣	嚢胞						7	7	9	10	9		
子宮	腫瘍						1	1	1	1	4		
	嚢胞						6	4	5	6	6		
	浮腫		1		1	1	3	6	2	2	5		
皮下組織	腫瘍						1	2	3	2	1		
全動物(死亡・切迫屠殺+第80週)	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	
	脾臓	腫大	5	6	6	4	4	6	6	8	7	5	
	胸腺	腫大		1		1	1	7	4	7	2	7	
	肺	腫瘍	15	22	8	15	16	10	10	9	5	5	
		うっ血	3	7	6	8	12	5	9	9	8	6	
	胸腺	腫瘍				1	3		2	1	1	1	
		液体貯留					3	4		2	3	5	
	肝臓	腫瘍	17	20	17	20	22	1	2	2	1	6	
		褪色	3	6	8	3	7	7	5	4	12	10	
		白色斑	3	3		5	10	1			1	2	
		暗色斑				1	1		1	1	5	6	
	脾臓	腫大	5	2	4	3	3	11	8	9	7	13	
		褪色										1	
	腹腔	液体貯留			1		1	4	3	2	2	4	
	腎臓	皮質癒痕	16	15	7	13	16	5	4	7	9	7	
		褪色	8	10	8	8	9	8	7	6	10	10	
膀胱	拡張	8	4	6	2	2							
	うっ血	7	4	3	1	1							
卵巣	嚢胞						17	19	21	19	17		
子宮	腫瘍						3	7	3	2	8		
	嚢胞						18	17	16	19	18		
皮下組織	腫瘍						1	2	3	2	1		

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

[別表2 - 主な非腫瘍性病変 - 1]

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			0	20	50	150	500	0	20	50	150	500	
第55週		検査動物数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	脾臓	髓外造血亢進	14	5	12	14	11	16	16	10	14	15	
		細胞密度増加		3	1	1	3	7	3	1	4	6	
	胸腺	退縮	9	7	9	10	12	9	10	15	13	11	
		リンパ組織過形成	2	2	3		2	8	3	4	5	4	
	肺	細気管支周囲炎症細胞集簇		1			1		2			1	
	胃	腺腫様過形成					1						
		粘膜肥厚	3				2			1			
		マクロファージ褐色色素沈着細胞					2					3	
		肉芽腫性炎症		1	1		1	1			1		
		小葉中心帯肝細胞空胞化	6	7	7	5	7	8	8	5	3	7	
		び慢性肝細胞微細空胞化					1	1	1		3	7↑	
		門脈周囲肝細胞空胞化					2	2	4	3	6	2	
		肝細胞腫大	1				1						
		小葉中心帯炎症細胞/リンパ系細胞				1	2					4↑	
		好酸性/好塩基性肝細胞	1	3	1	2	3				1		
		門脈周囲肝細胞脂肪沈着	1	1	1	1	2	7	9	7	11	6	
		び慢性肝細胞脂肪沈着	3	2	5	5	10↑	8	8	9	5	11	
		び慢性肝細胞消耗								2	1	1	
		肝細胞壊死										1	
		好塩基性尿管	1	3	4	4	7↑	3	2	4	2	2	
		腎炎		1		1	1		2			1	
		リンパ球集簇						5	2	1	2	3	
		尿管拡張					2	1			1		
	精囊	拡張	2	1		1	1						
卵巣	無黄体						1			2	1		
	嚢胞						10	8	13	9	11		
子宮	子宮腺過形成						14	11	16	9	11		
	被膜下細胞増生				2	2	4	8	7	7	8		
副腎	細胞泡沫状腫大	1		1		1	5	7	7	7	9		
	セロイド細胞					1	3		4	1	2		
皮膚	表皮過形成			1	1	1							
第80週		検査動物数	33	34	34	37	36	36	37	37	36	36	
	心臓	心筋アミロイド変性		2		2	1				1	1	
	脾臓	髓外造血亢進	28	29	27	30	33	32	33	32	35	35	
		細胞密度増加	15	11	13	16	17	17	13	16	19	17	
	リンパ節	リンパ節炎										5	
		アミロイド変性		1		2	2	1				1	
		洞うっ血/出血								1		1	
	胸腺	退縮	25	26	27	32	28	26	21	23	23	25	
		リンパ様細胞増生	2	6	4	4	7	9	15	16	16	14	
	肺	炎症細胞/リンパ球集簇	1	2	2		1		2	1		1	
		うっ血		1	1			1	3	2		1	
	胃	腺腫様過形成	3	4	2	2	5			1	1	3	
		アミロイド変性									2	1	
	十二指腸	アミロイド変性		4		2	2			1	3	2	
	空腸	アミロイド変性		4		2	1		1		2		
	回腸	アミロイド変性	1	7	1	4	6	2	2	6	4	3	
	盲腸	アミロイド変性				1	1					1	
		マクロファージ褐色色素沈着細胞		3	5	9	14		8	9	20	30	
		血管周囲炎症細胞集簇	1	1	4	4	8	1	3	5	12	23	
		肝細胞空胞化	20	18	17	17	28	9	15	15	18	18	
		肝細胞腫大	4		1	6	1						
		肝細胞壊死	2	1	2	1	4	2	1		2	1	
		好酸性/好塩基性肝細胞	4	5	6	5	9		1	1	3	3	
		実質炎症細胞	2	1	3	2	2	3	2	3	1	1	
		門脈周囲肝細胞脂肪沈着	2	5	4	11	10	7	13	10	19	16	
	び慢性肝細胞脂肪沈着	3	1	7	7	10	7	4	14	7	11		
	び慢性肝細胞消耗			1		2		2	1	3	5		
	アミロイド変性		3	1	6	3				3	2		
	糸球体アミロイド変性		4	1	5	5		1	3	6	6		
	腎炎		3	1		2			2	1	1		
	好酸性/好塩基性尿管	3	7	4	4	7	3	3		3	4		
	皮膚境界部鉱物沈着		3	1	6	3					1		
精巣	精細管萎縮	4	6	7	6	1							
精囊	拡張	12	11	10	13	11							
凝固腺	拡張	10	6	6	6	5							

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01 (Fisherの直接計算法)

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

[別表2 - 主な非腫瘍性病変 - 2]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	20	50	150	500	0	20	50	150	500
第80週 (続き)	検査動物数		33	34	34	37	36	36	37	37	36	36
	卵巣	無黄体						10	7	5	10	6
		アミロイド変性								1	3	1
		嚢胞						16	20	21	20	15
		嚢胞状卵巣嚢						7	6	13	9	11
	子宮	子宮腺過形成						17	23	10	14	17
		子宮内膜嚢胞状過形成						13	9	14	13	12
	副腎	被膜下細胞増生	1	3		5	3	10	13	12	12	13
		セロイド細胞						10	9	3	3	4
		アミロイド変性		4		2	1	1		1	3	1
		束状帯細胞泡沫状腫大		1	1	6	2	13	18	18	19	18
	甲状腺	アミロイド変性		4	1	2	3				3	
	皮下組織	浮腫	1				1					
包皮腺	萎縮	4	6	6	8	7						
死亡	検査動物数		17	16	16	13	14	14	13	13	14	14
	心臓	心筋アミロイド変性				1	2	2		1		
	脾臓	髓外造血亢進	8	5	8	8	9	10	8	10	12	10
		細胞密度増加	1	3	1	1	1	2	1	1	3	3
	リンパ節	アミロイド変性			1		3					
		洞うっ血/出血							1	2	1	1
	胸腺	リンパ様細胞増生						4			4	3
		退縮	11	9	7	11	11	9	8	8	6	10
	肺	うっ血	1	2	6	5	1	5	1	3	2	1
	胃	腺腫様過形成					1	1				
		アミロイド変性				1	3		1	1		
	十二指腸	アミロイド変性				1	3	1		1		1
	空腸	アミロイド変性			1	1	4	1		1		1
回腸	アミロイド変性			1	1	4	2	1	2		1	
盲腸	アミロイド変性					1						
切迫	肝臓	マクロファージ褐色色素沈着細胞				1	5	2			3	9
		血管周囲炎症細胞集簇					3	1			2	4
		肝細胞空胞化	4	1	1	3	7	3	2		3	3
		肝細胞腫大					1				1	2
		肝細胞壊死								2	2	2
		実質炎症細胞	1					2				1
		門脈周囲肝細胞脂肪沈着	1		3	3		1			2	2
		び慢性肝細胞脂肪沈着			3		2		2			1
		び慢性肝細胞消耗										
		アミロイド変性			1	1	3	2	1	2	1	1
屠殺	腎臓	糸球体アミロイド変性			1	5	4	1	3	4	2	
		腎炎	2	3		1	2	4	5	4	4	5
		好酸性/好塩基性尿細管 皮髄境界部鉍物沈着		1			1					
動物	精巣	精細管萎縮			2	1	1					
		拡張	6	4	4	3	2					
	凝固腺	拡張		2	2	1	2					
動物	卵巣	無黄体						6	4	4	6	4
		アミロイド変性						1	1	4	1	1
		嚢胞						11	7	9	11	8
		嚢胞状卵巣嚢						2				1
	子宮	子宮腺過形成						6	4	2	10	2
		子宮内膜嚢胞状過形成						4	1	2	3	3
	副腎	被膜下細胞増生			1		1	2	1	3	4	
		セロイド細胞						1	2	3	1	
		束状帯細胞泡沫状腫大						1				1
		アミロイド変性			1	1	3	2		3	1	1
	甲状腺	アミロイド変性			1	1	3	2		1	1	
	皮下組織	出血										1
		浮腫		1				1	3	7	2	5
包皮腺	萎縮	1	1	2	1	3						
	炎症/膿瘍		1			1						

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

[別表2-主な非腫瘍性病変-3]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	20	50	150	500	0	20	50	150	500
全動物死亡切迫+第80週)	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	心臓	心筋アミロイド変性		2		3	3	2		1	1	1
	脾臓	髓外造血亢進	36	34	35	38	42	42	41	42	47	45
		細胞密度増加	16	14	14	17	18	19	14	17	22	20
	リンパ節(合計)	アミロイド変性		1	1	2	5	1				
		洞うっ血/出血							1	3	1	2
		リンパ節炎										5
	胸腺	リンパ様細胞増生	2	6	4	4	7	13	15	16	20	17
		退縮	34	34	31	37	35	35	29	31	29	35
	肺	うっ血	1	3	7↑	5	1	6	4	5	2	2
	胃	腺腫様過形成	3	4	2	2	6	1		1	1	3
		アミロイド変性				1	3		1	1	2	1
	十二指腸	アミロイド変性		4		3	5↑	1		2	3	3
	空腸	アミロイド変性		4	1	3	5↑	1	1	1	2	1
	回腸	アミロイド変性	1	7↑	2	5	10↑	4	3	8	4	4
	盲腸	アミロイド変性				1	2					1
	肝臓	マクロファージ褐色色素沈着細胞		3	5↑	10↑	19↑	2	8↑	9↑	23↑	39↑
		血管周囲炎症細胞集簇	1	1	4	4	11↑	2	3	5	14↑	27↑
		肝細胞空胞化	24	19	18	20	35	12	17	15	21	21
		肝細胞腫大	4			1	7	1			1	2
		肝細胞壊死	2	1	2	1	4	2	1	2	4	3
		実質炎症細胞	3	1	3	2	2	5	2	3	1	2
		門脈周囲肝細胞脂肪沈着	3	5	7	14↑	10↑	8	13	10	21↑	18↑
		び慢性肝細胞脂肪沈着	3	1	10↑	7	12↑	7	6	14	7	12
		び慢性肝細胞消耗			1		2		2	1	3	5↑
		好酸性/好塩基性肝細胞	4	5	6	5	9			1	3	3
		小葉中心部肝細胞空胞化	18	15	11	13	22	5	13↑	10	11	12
	アミロイド変性		3	1	2	4	2	1	2	4	3	
	腎臓	糸球体アミロイド変性		4	2	5↑	10↑	4	2	6	10	8
		腎炎	2	6	1	1	4	4	5	6	5	6
		好酸性/好塩基性尿細管	3	8	4	4	8	3	3		3	4
		皮髄境界部鉱物沈着		3	2	6↑	3					
精巣	精細管萎縮	4	6	9	7	2						
精嚢	拡張	18	15	14	16	13						
凝固腺	拡張	10	8	8	7	7						
卵巣	無黄体						16	11	9	16	10	
	アミロイド変性						1	1	5	4	2	
	嚢胞						27	27	30	31	23	
	嚢胞状卵巣嚢						9	6	13	9	12	
子宮	子宮腺過形成						23	27	12	24	19	
	子宮内膜嚢胞状過形成						17	10	16	16	15	
副腎	被膜下細胞増生	1	3	1	5	4	12	14	15	16	13	
	セロイド細胞						11	11	6	4	4	
	束状帯細胞泡沫状腫大		1	1	6↑	2	14	18	18	19	19	
	アミロイド変性		4	1	3	4	3		4	4	2	
甲状腺	アミロイド変性		4	2	3	6↑	2		1	3	1	
皮下組織	出血										1	
	浮腫	1	1			2	3	7	2	2	5	
包皮腺	萎縮	5	7	8	9	10						

↑↓: p<0.05、↑↑: p<0.01 (Fisherの直接計算法)

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

[別表3-腫瘍性病変-1]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	20	50	150	500	0	20	50	150	500
第55週	検査動物数		20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	全身	多発性リンパ腫			1					1		
	肺	細気管支腺腫	1	1	3		2	1				
		細気管支癌 M								1		
	脾臓	血管腫									1	
	肝臓	肝細胞腺腫	3	4	1		2				1	
		肝細胞癌 M	1			1						
	子宮	線維腫										1
		子宮内膜ポリープ						1				
		子宮腺顆粒細胞腫瘍							1			
平滑筋腫									1			
副腎	皮質腺腫											
腹腔	血管肉腫 M											
第80週	検査動物数		33	34	34	37	36	36	37	37	36	36
	全身	多発性リンパ腫 M	1	1	1	1		2	5	5	3	4
		形質細胞性リンパ腫 M	1					1				
		リンパ芽球/リンパ球性リンパ腫 M			1		1					2
		組織球肉腫 M						1				
		リンパ性白血病 M						1				
	肺	細気管支腺腫	7	12	6	7	10	5	1	3	1	2
		細気管支癌 M	1	6	1	5			1			
	脾臓	血管腫								1		
		血管肉腫 M		1								
	リンパ節	血管腫								1		
	肝臓	肝細胞腺腫	9	12	10	10	10		1			1
		血管腫		2								
		肝細胞癌 M	3	2	1	5	6					1
		血管肉腫 M			1							
	唾液腺	線維肉腫 M				1						
	腎臓	腎腺腫		1	1							
	乳腺	腺癌 M								1	1	
	精巣	間質細胞腫		3		1						
	精巣上体	間質細胞腫		1	1							
	陰茎	線維腫	1									
	卵巣	卵管腺腫										1
		黄体腫							1			
		平滑筋腫						1				
	子宮	平滑筋腫						3	1			1
		線維腫							1		1	
		子宮内膜ポリープ						1	1	1	1	2
		子宮内膜基底肉腫 M							1			
		平滑筋肉腫 M									1	
		線維肉腫 M							1			
	子宮頸	平滑筋腫							1			
		内膜ポリープ										1
		線維肉腫 M							1			
	副腎	皮質腺腫			1	1						
		悪性褐色細胞腫 M										1
	皮膚	基底細胞腫								1		
		悪性基底細胞腫 M						1				
		腺棘細胞腫 M								1		
	皮下組織	腺棘細胞腫 M			1			1				
	ハダカ腺	腺腫			1							

M: 悪性腫瘍、↑ ↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 (Fisherの直接計算法)

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

[別表3-腫瘍性病変-2]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	20	50	150	500	0	20	50	150	500
死亡 ・ 切迫 屠殺 動物	検査動物数		17	16	16	13	14	14	13	13	14	14
	全身	多態性リンパ腫 M	1	1	3	1	1	1	3	1		1
		リンパ芽球/リンパ球性リンパ腫 M		2	1		1			2	1	1
		悪性リンパ腫 M		1					1			
		骨髄性白血病 M		1		1						
		組織球肉腫 M	1		1				1	3		
	肺	細気管支腺腫	2	1	1		1	1	1	1	1	
		細気管支癌 M	1	1			2	1				
	骨髄	血管肉腫 M										1
	胸腺	悪性胸腺腫 M					1					
	脾臓	血管腫									1	
		血管肉腫 M										1
	肝臓	肝細胞腺腫		3	3	3	4	2				1
		血管腫										1
		肝細胞癌 M		3		2	1	1				
		血管肉腫 M										1
	舌	扁平上皮乳頭腫		1								
	腹腔	骨肉腫 M			1							
	乳腺	腺腫							1	2		
		腺癌 M						1	1	1	2	
	子宮	子宮内膜腺腫									1	
		血管腫							1	1		
		平滑筋腫									1	3
	子宮頸	平滑筋腫										1
		線維腫									2	
	甲状腺	濾胞腺腫		1								
	副腎	悪性褐色細胞腫 M									1	
下垂体	腺腫									1		
頭部	骨肉腫 M				1							

M: 悪性腫瘍、↑↓: p<0.05、↑◇: p<0.01 (Fisherの直接計算法)

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

[別表3-腫瘍性病変-3]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	20	50	150	500	0	20	50	150	500
全動物(死亡・切迫)	検査動物数		50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
	全身	多態性リンパ腫 M	2	2	4	2	1	3	8	6	3	5
		形質細胞性リンパ腫 M	1					1				
		リンパ芽球/リンパ球性リンパ腫 M		2	2		2			2	1	3
		悪性リンパ腫 M		1					1			
		骨髄性白血病 M		1		1						
		組織球肉腫 M	1		1			1	1	3		
		リンパ性白血病 M						1				
	肺	細気管支腺腫	9	13	7	7	11	6	2	4	2	2
		細気管支版 M	2	7	1	5	2	1	1			
	骨髄	血管肉腫 M										1
	胸腺	悪性胸腺腫 M					1					
	脾臓	血管腫								2	1	
		血管肉腫 M		1								1
	リンパ節	血管腫								1		
	肝臓	肝細胞腺腫	12	15	13	14	18		1			2
		血管腫		2								1
		肝細胞癌 M	6	2	3	6	7					1
		血管肉腫 M			1							1
	唾液腺	線維肉腫 M				1						
	舌	扁平上皮乳頭腫		1								
	腹腔	骨肉腫 M			1							
	腎臓	腎腺腫		1	1							
	乳腺	腺腫							1	2		
		腺癌 M						1	1	2	3	
	精巣	間質細胞腫		3		1						
	精巣上体	間質細胞腫		1	1							
	陰茎	線維腫	1									
	卵巢	卵管腺腫									1	
		黄体腫							1			
		平滑筋腫						1				
	子宮	平滑筋腫						3	1		1	4
		線維腫							1		1	
		子宮内膜ポリープ						1	1	1	1	2
		子宮内膜腺腫									1	
		血管腫							1	1		
		子宮内膜基底肉腫 M							1			
		平滑筋腫 M									1	
		線維肉腫 M							1			
		子宮頸	内膜ポリープ									1
		平滑筋腫							1		1	
		線維腫									2	
		線維肉腫 M							1			
	甲状腺	濾胞腺腫		1								
	副腎	皮質腺腫			1	1						
悪性褐色細胞腫 M										1	1	
下垂体	腺腫									1		
皮膚	基底細胞腫								1			
	悪性基底細胞腫 M						1					
	線維細胞腫 M								1			
皮下組織	線維肉腫 M			1			1					
ハダ腺	腺腫			1								
頭部	骨肉腫 M				1							

M: 悪性腫瘍、↑ ↓: p<0.05、↑↓: p<0.01 (Fisherの直接計算法)

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

(3) イヌを用いた慢性毒性試験

(資料番号 2 2)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1996年

被験物質： アセキノシル原体

試験動物： ビーグル犬、1群雌雄各4例、投与開始時24～26週令
投与開始時体重；雄雌 7.8～12.4kg

試験期間： 52週間（1994年8月10日～1995年8月11日）

投与方法： 被験物質をゼラチンカプセルに充填し、0、5、20、80 および 320mg/kg/day を 52週間毎日1回投与した。

[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観察した。

320mg/kg/day 投与群の雄1例を第6週、雌1例を第22週に極度の食欲不振及び体重低下により切迫屠殺した。同投与群の全例で第1週から着色糞および床敷の着色がみられ、3例には被毛の赤色が認められた。

80mg/kg/day 投与群雌雄でも第1週から着色糞および床敷の着色がみられ、20mg/kg/day 投与群では第1～47週に床敷の着色がみられた。

5mg/kg/day 投与群の1例で第4週に下痢がみられたが、着色糞は観察されなかった。対照群でも、着色糞が雌雄各1例に、下痢が雌1例にみられた。

体重変化；毎週1回測定した。

320mg/kg/day 投与群の2例の切迫屠殺動物では、屠殺前に顕著な体重低下が認められた。同投与群の群平均体重増加量は対照群と比較して明らかに低かったが、これは投与開始時～15週に雄1例で認められた体重増加量の減少に起因するものであった。試験期間中、その他の投与群雄及び全投与群雌の体重増加量は概ね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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

摂餌量；全動物の餌の残量を個体別に測定し、その残量から摂餌量を算出した。

各群の平均摂餌量を下表に示す。

性 別		雄					雌				
投 与 量 (mg/kg)		0	5	20	80	320	0	5	20	80	320
平均 摂餌量 (g/week)	第1～15週	2783	2778	2782	2800	2784	2780	2791	2788	2794	2632 ◊
	第16～52週	2784	2798	2800	2799	2769	2721	2760	2779	2786	2766
	第1～52週	2784	2792	2795	2800	2774	2738	2769	2782	2788	2729

↑↓： p<0.05、◊◊： p<0.01 (Williams の検定)

320mg/kg/day 投与群雌において、第1～15週に対照群と比較して平均飼料摂取量の統計学的に有意な低下が認められたが、その他の全動物には被験物質投与による影響は認められなかった。

血液学的検査； 投与開始前、投与開始後 6、13、26、39 および 52 週に生存動物を対象として頸静脈及び橈側皮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、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、平均赤血球血色素量、網状赤血球数、血小板数、白血球数、白血球百分率、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)

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。

性 別		雄				雌			
投 与 量 (mg/kg)		5	20	80	320	5	20	80	320
第6週	白血球数						↑ 146	↑ 112	◊ 142
	好中球数						↑ 167	↑ 123	↑ 148
	MCV								↑ 105
	MCHC								↓ 98
第13週	網状赤血球数								◊ 271
	APTT								◊ 124
第26週	網状赤血球数								◊ 360
第39週	網状赤血球数							◊ 320	◊ 280
第52週	MCHC			↓ 98	↓ 98			↓ 98	↓ 98
	網状赤血球数								↑ 333

↑↓： p<0.05、◊◊： p<0.01 (Williams の検定)

統計学的有意差は認められなかったが、各群の血小板数の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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		5	20	80	320	5	20	80	320
血 小 板 数	投与開始前	111	117	119	113	96	99	105	99
	第 6 週	100	105	127	122	93	96	115	121
	第 13 週	104	121	132	134	86	104	123	118
	第 26 週	101	119	132	133	91	110	136	107
	第 39 週	110	125	123	132	90	100	130	121
	第 52 週	102	128	126	146	106	119	133	118

↑↓ : $p < 0.05$, ↑◇ : $p < 0.01$ (Williams の検定)

一貫した血小板数の増加が 80 及び 320mg/kg/day 投与群雌雄に認められ、20mg/kg/day 投与群雌雄でも散発的な増加傾向が認められた。

各検査時の血小板数測定値には統計学的に有意な変化がみられず、明らかな用量相関性もなかったが、雌雄ともにみられ、対照群との差が常に投与開始前より大きいこと、及び 13 週間投与と毒性試験でも認められていることから、被験物質投与の影響と考えられた。20ppm 投与群雌でも血小板数の増加が第 39 週及び第 52 週に認められたが、これは著しく高い値を示す 1 例が平均値に影響していることからこの毒性学的意義は疑わしい。

320mg/kg/day 投与群雌において第 6 週以降投与終了まで、統計学的に有意な網状赤血球の増加が認められた。また、80mg/kg 投与群雌でも第 39 週に網状赤血球の増加がみられた。同群雌において PT の延長傾向が全検査時期に認められたが、統計学的有意差は認められなかった。

また、第 6 週に 20mg/kg 以上の投与群雌で白血球数及び好中球数の増加が認められた。

5 mg/kg 投与群では被験物質投与にともなう変化がみられなかった。

その他の統計学的に有意な変化はいずれも用量相関性に乏しく、一貫性に乏しいため、毒性学的には重要な変化ではないと考えられた。

血液生化学的検査；血液学的検査で使用した血液から得られた血漿を用いて以下の項目の測定を行った。

グルコース、総タンパク、アルブミン、グロブリン、A/G比、クレアチニン、尿素、アルカリフォスファターゼ (ALP)、グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ -GTP)、ナトリウム、総ビリルビン、カリウム、カルシウム、無機リン、遊離脂肪酸、中性脂肪、総コレステロール、リン脂質、塩素、血漿蛋白分画 (第 52 週のみ)

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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

性 別		雄				雌			
投 与 量 (mg/kg)		5	20	80	320	5	20	80	320
第 6 週	総タンパク				↓ 86				
	アルブミン				↓ 88				
	カルシウム				↓ 93				
	中性脂肪				↑ 136				↑ 153
	ナトリウム							↓ 99	↓ 99
第 13 週	総タンパク				↓ 87				↓ 90
	アルブミン				↓ 89				
	グロブリン				↓ 85	↓ 92	↓ 92	↓ 92	↓ 88
	カルシウム								↓ 92
	中性脂肪				↑ 158				
	ナトリウム						↓ 98	↓ 99	↓ 98
第 26 週	総タンパク				↓ 84				↓ 91
	グロブリン				↓ 79			↓ 88	↓ 85
	無機リン		↑ 121	↑ 129	↑ 114				
	A/G比					↑ 119	↑ 105	↑ 116	↑ 116
	クレアチニン								↑ 122
第 39 週	アルブミン					↑ 107	↑ 107	↑ 104	
	グロブリン								↓ 86
	ナトリウム				↑ 101				
	A/G比					↑ 118	↑ 121	↑ 115	↑ 121
	クレアチニン								↑ 111
第 52 週	総タンパク				↓ 87				
	アルブミン				↓ 87				

↑ ↓ : $p < 0.05$, ↑ ↓ : $p < 0.01$ (Williams の検定)

320mg/kg 投与群雌雄で第 39 週を除く全ての検査時期に総タンパクの有意な低下がみられ、概ねアルブミン及びグロブリンの低下を伴っていた。

5、20 および 80mg/kg 投与群雌において全期間を通して A/G 比の高い傾向が認められ、第 26 及び 39 週には統計学的有意差も認められたが、用量相関性に乏しく、個体別のアルブミン及びグロブリン値は対照群と同等であったことから、毒性学的に重要ではない変化であると考えられる。

第 6 週及び第 13 週には 320mg/kg 投与群雌雄で中性脂肪の有意な増加が認められた。

同群雄では一貫して対照群より ALP 及びコレステロールが対照群より低かったが、統計学的有意差はなく、雌ではこれらの変化が認められないこと、関連する項目に変化が認められないこと等から、毒性学的に重要な変化ではないと考えられる。

その他の変化はいずれも軽度な変化であり、用量相関性がみられず、一過性の変動であるので、毒性学的に重要ではないと考えられる。

尿 検 査 ; 血液検査と同時に採取した尿について以下の項目を検査した。

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

全検査時期に 20mg/kg/day 以上の投与群雌雄で尿の着色が認められた。320mg/kg/day 投与群雌において尿排泄量の変動が認められたが、一貫性にかける変化であり、毒性学的意義

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

はないものと考えられる。

その他に特記すべき変化は認められなかった。

眼科学的検査；投与開始前、第 26 および 52 週に間接検眼鏡を用いて全例の眼科学的検査を行った。

被験物質投与に起因すると考えられる異常は認められなかった。

臓器重量；試験終了時の全生存動物を対象として以下の臓器重量を測定し、剖検時体重から対体重比も算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、脾臓、精巣および精巣上体、下顎腺、胸腺、甲状腺、子宮

統計学的有意差の認められた臓器および対照群に対する変動率 (%) を次表に示す。

性 別		雄				雌			
投与量 (mg/kg)		5	20	80	320	5	20	80	320
心 臓	絶対重量					↑ 113	↑ 117	↑ 113	↑ 109
	対体重比					↑ 122	↑ 120	↑ 113	↑ 111
腎 臓	絶対重量						↑ 116	↑ 114	↑ 111
	対体重比						↑ 118	↑ 113	↑ 111
甲状腺	絶対重量			↓ 77	↓ 75				
	対体重比			↓ 75	↓ 72				

↑ ↓ : p < 0.05, ↑↓ : p < 0.01 (Williams の検定)

80 および 320mg/kg/day 投与群雄では、甲状腺重量の統計学的に有意な低下が認められた。

全投与群雌で心臓重量の増加が、20、80、及び 320mg/kg/day 投与群雌では、腎臓重量の統計学的に有意な増加が認められたが、明らかな用量依存性は認められず、病理組織学的変化も認められていないので、毒性学的に重要とは考えられない。

肉眼的病理検査；途中死亡、切迫屠殺及び試験終了時の全生存例について剖検を行った。

被験物質投与に関連のある所見はみられなかった。

病理組織学的検査；肉眼的病理検査を実施した動物を対象として、以下の組織について病理組織標本作製し、鏡検した。

副腎、食道、胃（胃体部及び幽門部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、大動脈（弓及び腹部大動脈）、脳（大脳皮質、視床、中脳、延髄及び小脳）、眼球及び視神経、大腿骨及び関節、胆嚢、心臓、腎臓、涙腺、咽頭、喉頭、肝臓、肺、気管支、リンパ節（頸部及び腸間膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、顎下腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚、脊髄、（頸部、胸部及び腰部）、脾臓、胸骨及び骨髄、精巣および精巣上体、胸腺、甲状腺及び上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、陰、肉眼的異常部位

観察された主な所見を別表に示す。

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

80mg/kg 以上の投与群雄及び 320mg/kg 投与群を除く全ての投与群雌において、クッパー細胞におけるヘモジデリン沈着発現率の増加が認められたが、用量相関性はみられず、320mg/kg 投与群雌では同所見が認められなかったことから、この所見の重要性は疑わしいものと考えられる。

その他に被験物質投与と関連する特記すべき所見は認められなかった。

本剤のイヌに対する 52 週間反復経口投与による慢性毒性試験における影響として、320mg/kg/day 投与群雄では 1 例の死亡、体重増加量低下、血小板数増加、血漿蛋白低下、中性脂肪の増加、甲状腺重量の低下が、同群雌では 1 例の死亡、体重増加量の低下、摂餌量の低下、血小板数増加、網状赤血球の増加、血漿蛋白の低下、中性脂肪の増加等が認められた。80mg/kg/day 投与群雄では血小板数の増加および甲状腺重量の低下が、同群雌では血小板数の増加および網状赤血球の増加が認められた。20mg/kg/day 投与群雄では血小板数の増加、同群雌では血小板数増加および白血球数の増加が認められた。したがって本試験における無毒性量は雌雄とも 5 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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

[主な病理組織所見—1]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	5	20	80	320	0	5	20	80	320
生 存 動 物	検査動物数		4	4	4	4	3	4	4	4	4	3
	肺	うっ血	4	4	4	4	2	4	4	4	4	3
		肺炎	1									
		胸膜下線維化/炎症		1						1		1
		多発性動脈炎		1								
	心臓	房室弁出血嚢胞				2			1	1		
		鈣物沈着/線維化/単核細胞				1						
		房室弁マクロファージ色素沈着				1						
	咽頭	リンパ組織増生	3	1	1	2			2	1	2	2
		炎症細胞		1	1	1			1			
		上皮びらん/炎症細胞	1									
		リンパ球集簇						1				
	喉頭	管腔内炎症細胞/赤血球						1				
		リンパ球集簇							1	1		
	胸腺	リンパ組織増生	3	3	4	4	1	4	3	3	4	3
		退縮	2	2	1	2	1	1	1			
	頸部 リンパ節	マクロファージ色素沈着							1		1	
		リンパ組織過形成										
	脾臓	被膜線維化/うっ血/ マクロファージ色素沈着						1				
		リンパ組織萎縮										
		クッパー細胞ヘモジデリン沈着				1	1	1	2	2	3	
	肝臓	単核細胞浸潤						1	1			
		炎症細胞						2			1	
		門脈周囲脂肪沈着	1									
		胆嚢	リンパ球集簇	3	4	4	3	1	2	3	4	2
	腎臓	髓質鈣物沈着	4	4	4	4	2	4	4	4	4	3
		限局性糸球体脂肪化						1	1			
		多発性動脈炎		1								
	膀胱	粘膜下織うっ血	4	4	3	2	2	4	4	4	3	3
	子宮	嚢胞状拡張								1		
		管腔拡張							1	1		1
	卵巣	嚢胞									1	
精巣	間質嚢胞		1									
	嚢胞状精細管		1									
	精子うっ滞		1									
精巣上体	精子肉芽		1									
	リンパ球集簇		1									
甲状腺	リンパ球性甲状腺炎		1	1				1				
	リンパ球集簇										1	
	発育嚢胞			2		1	1	1	1	1		

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

[主な病理組織所見-2]

検査時期	臓器	所見	雄					雌				
			0	5	20	80	320	0	5	20	80	320
生存動物(続き)	検査動物数		4	4	4	4	3	4	4	4	4	3
	上皮小体	発育嚢胞	3	1			1	1	1			1
	副腎	被膜下皮質嚢胞								1		
	下垂体	前葉嚢胞	2		1	1		3		1	1	1
		中葉嚢胞						1		2		
	胃	胃底部鉍物沈着		1	1	1	1		1			1
		うっ血		1								
	盲腸	被膜下織うっ血										1
	結腸	〃										1
	直腸	リンパ組織増生	4	4	4	4	3	4	4	4	3	3
涙腺	多発性動脈炎		1									
	単核細胞								2			
途中死亡動物	検査動物数		0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	肺	うっ血					1					
	咽頭	リンパ組織増生					1					
	喉頭	リンパ球集簇					1					
	胸腺	退縮					1					1
	頸部リンパ節	リンパ組織過形成					1					
	脾臓	リンパ組織萎縮					1					
	肝臓	炎症細胞					1					
	胆嚢	リンパ球集簇					1					1
	腎臓	髓質鉍物沈着					1					1
	膀胱	粘膜下織うっ血					1					
	精巣	未熟					1					
	胃	胃底部鉍物沈着					1					
		うっ血										1
	十二指腸	リンパ組織増生					1					
直腸	リンパ組織増生					1					1	
全動物	検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	肺	うっ血	4	4	4	4	3	4	4	4	4	3
		肺炎	1									
		胸膜下線維化/炎症		1						1		1
		多発性動脈炎		1								
	心臓	房室弁出血嚢胞				2			1	1		
		鉍物沈着/線維化/単核細胞				1						
		房室弁マクロファージ色素沈着				1						
	咽頭	リンパ組織増生	3	1	1	2	1		2	1	2	2
		炎症細胞		1	1	1			1			
		上皮びらん/炎症細胞	1									
		リンパ球集簇						1				
	管腔内炎症細胞/赤血球						1					

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

[主な病理組織所見-3]

検査時期	臓器	所見	雄					雌					
			0	5	20	80	320	0	5	20	80	320	
全動物 (続き)	検査動物数		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
	喉頭	リンパ球集簇					1		1	1			
		リンパ組織増生	3	3	4	4	1	4	3	3	4	3	
	胸腺	退縮	2	2	1	2	2	1	1			1	
	頸部リンパ節	マクロファージ色素沈着							1			1	
		リンパ組織過形成					1						
	脾臓	被膜線維化/うっ血/ マクロファージ色素沈着						1					
		リンパ組織萎縮					1						
	肝臓	クッパー細胞ヘモジデリン沈着				1	1	1	2	2	3		
		単核細胞浸潤						1	1				
		炎症細胞					1	2			1		
		門脈周囲脂肪沈着	1										
	胆嚢	リンパ球集簇	3	4	4	3	2	2	3	4	2	4	
	腎臓	髓質鉍物沈着	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4	
		限局性糸球体脂肪化						1	1				
		多発性動脈炎		1									
	膀胱	粘膜下織うっ血	4	4	3	2	3	4	4	4	3	3	
	子宮	嚢胞状拡張								1			
		管腔拡張							1	1		1	
	卵巣	嚢胞									1		
	精巣	間質嚢胞		1									
		嚢胞状精細管		1									
		精子うっ滞		1									
		未熟					1						
	精巣上体	精子肉芽		1									
		リンパ球集簇		1									
	甲状腺	リンパ球性甲状腺炎		1	1				1				
		リンパ球集簇										1	
		発育嚢胞			2		1	1	1	1	1		
	上皮小体	発育嚢胞	3	1			1	1	1			1	
	副腎	被膜下皮質嚢胞								1			
	下垂体	前葉嚢胞	2		1	1		3		1	1	1	
中葉嚢胞							1	2					
胃	胃底部鉍物沈着		1	1	1	2		1			1		
	うっ血		1								1		
十二指腸	リンパ組織増生					1							
盲腸	被膜下織うっ血										1		
結腸	〃										1		
直腸	リンパ組織増生	4	4	4	4	4	4	4	4	3	4		
	多発性動脈炎		1										
涙腺	単核細胞								2				

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

9) 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

(1) 繁殖性に及ぼす影響

ラットを用いた飼料混入投与による2世代繁殖試験

(資料番号23)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1996年

被験物質: アセキノシル原体

試験動物: SD系ラット、約6週令、1群雌雄各25例

投与開始時体重範囲 雄 177~233g、雌 144~178g

投与期間: P世代; 投与開始からF₁児離乳時までの19週間

F₁世代; 離乳時からF₂児離乳時までの19週間

F₂世代; 離乳時から形態観察終了時までの5週間

(1995年10月25日~1996年8月14日)

投与方法: 被験物質を0、100、800、1500ppmの濃度で粉末飼料に直接混入し、P世代の交配前10週から、F₂世代の形態観察終了時まで自由摂取させた。

[投与量設定根拠]

試験方法及び試験項目: 概要を次表にまとめた。

一般状態及び死亡率: 全試験期間にわたって全動物の一般状態及び生死を毎日観察した。

体重及び摂餌量: 週1回測定した。

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

交配；同群の雌雄を1：1で最長14日間同居させ、翌朝膣スメア中の精子または膣栓の存在を観察して交尾を確認した。交尾確認日を妊娠0日とした。

繁殖性に関する指標；雄については剖検時に精子の運動性及び形態を観察、雌については性周期の検査を行った。交配、妊娠、分娩などの成績に基づき、次の指標を算出した。

$$\text{交尾率 (\%)} = \frac{\text{交尾成立動物数}}{\text{交配動物数}} \times 100$$

$$\text{妊娠率 (\%)} = \frac{\text{妊娠動物数}}{\text{交尾成立動物数}} \times 100$$

$$\text{分娩率 (\%)} = \frac{\text{分娩動物数}}{\text{妊娠動物数}} \times 100$$

産児の形態及び機能検査；哺育期間～離乳後生育期間に以下の形態発達及び機能発達について検査した。

耳介展開、切歯萌出、開眼、膣開口、精巣下降、包皮離開、瞳孔反射、聴覚反射、行動観察（オープンフィールド法）、学習テスト（水迷路法）

病理組織学的検査；対照群及び1500ppm投与群の下記の組織についてヘマトキシリン・エオジン染色標本を作成し、鏡検した。

子宮頸部、凝固腺、精巣上体、卵巣、下垂体、前立腺、精囊、精巣、子宮、膣及び肉眼的異常部位

試験結果；試験期間中の摂餌量、試料中被験物質濃度及び体重から算出した各群の被験物質摂取量を下表に示す。

投与量 (ppm)		100	800	1500	
被験物質摂取量 (mg/kg/day)	P世代	雄	7.3	58.9	111.2
		雌	8.7	69.2	133.5
	F ₁ 世代	雄	8.2	65.5	123.6
		雌	8.9	70.4	135.9

試験結果の概要を下表に示す。

P世代では交配前の投与開始から交配・分娩・離乳まで、被験物質投与と関連する症状は認められなかった。F₁世代及びF₂では1500ppm投与群において離乳直後に出血、腫脹、眼球突出等が観察され、死亡発現も認められた。この死亡はほとんどが23日令～30日令の間に観察された。800ppm投与群でも、少数例に同様な症状が認められ、死亡例も認められた。

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

P世代及びF₁の育成期間中の体重及び摂餌量には、被験物質投与の影響がみられなかったが、800ppm および 1500ppm 投与群 F₁ 世代雄で育成期間中に出血及び腫脹が認められた。P世代及びF₁の交尾率、妊娠率、妊娠期間、分娩率、産児数、産児の哺育期間中の死亡率などの交配能力及び繁殖能力には被験物質投与の影響が認められず、妊娠及び哺育期間中の母動物及び産児体重にも被験物質投与の影響が認められなかった。F₁ 世代の形態発達、機能検査等にも対照群と被験物質投与群との差がみられなかったが、800ppm 及び 1500ppm 投与群においてF₂ 世代の開眼日令、包皮離開日令、精巢下降日令、陰開口日令に軽度な遅れがみられ、発育遅延が示唆された。また、これらの投与群では軽度な聴覚反射に対する影響もみられた。

P世代及びF₁ 世代親動物の肉眼的病理検査では、被験物質投与の影響が認められなかったが、F₁ 世代及びF₂ 世代の離乳後に死亡した動物において、体各部及び頭部の皮下出血がみられた。

P世代及びF₁ 世代親動物の病理組織学的検査では、いずれの投与群にも被験物質投与と関連する変化が認められなかった。

以上の結果から、AKD-2023 原体を2世代にわたり飼料混入投与した場合、800ppm 以上の投与群において離乳直後に産児に出血等の変化及び死亡がみられ、形態発達の遅延もみられたが、最高投与量である1500ppm でも親動物雌雄の生育及び繁殖能力（交配、妊娠、分娩及び哺育）には影響がみられなかった。したがって、試験報告書中では、本剤の親動物および児動物に対する無毒性量はともに100ppm（P：雄 7.3mg/kg/day、雌 8.7mg/kg/day、F₁：雄 8.2mg/kg/day、雌 8.9mg/kg/day）と判断され、繁殖については、最高投与量の1500ppm でも影響はみられなかった。

〔申請者註〕

本試験では、1500ppm 投与群のP世代雌において、哺育児離乳後の剖検で、脾臓重量の軽度な増加が、F₁ 世代雌では肝臓及び肺重量の軽度な増加がみられた。しかし、同群を含むすべての投与群において、P世代及びF₁ 世代親動物の育成期間、交配及び妊娠期間並びに哺育期間中の一般症状、体重、摂餌量、交配及び妊娠成績等に被験物質投与の影響が認められなかったため、本剤の親動物に対する無毒性量は800ppm（P：雄 58.9mg/kg/day、雌 69.2mg/kg/day、F₁：雄 65.5mg/kg/day、雌 70.4mg/kg/day）と判断することが妥当と考えられる。なお、児動物に対する無毒性量は試験報告書に記載された通り100ppm（P：雄 7.3mg/kg/day、雌 8.7mg/kg/day、F₁：雄 8.2mg/kg/day、雌 8.9mg/kg/day）と判断される。

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

世代	期間 (週間)	作業手順	試験項目
P	生育 (10 週間)		一般状態を毎日観察 体重及び摂餌量を毎週測定
	交配 (3 週間)	雌雄 1 : 1 で交配 交尾は膣スメア中の精子または膣栓で確認 (妊娠 0 日)	雌の発情周期を毎日観察
	妊娠 (3 週間)		
	F ₁ 出産		出産状況の観察 生存産児数、死亡産児数、性比、生存産児体重及び外表異常を生後 24 時間以内に観察・測定 母動物及び哺育児の一般状態及び生死を毎日観察
F ₁	哺育 (3 週間)	出産後 4 日に哺育児数を雌雄各 4 例に調整 (不可能な場合は雌雄合計 8 例)	母動物の体重及び摂餌量並びに哺育児の個体別体重を分娩後 4、7、14 日、21 日に測定 形態発育 (耳介開展、切歯萌出、開眼、膣開口、精巣下降、包皮離開) を毎日観察
	F ₁ 離乳	児動物を雌雄別々に飼育	親動物について病理検査を実施、雄については精子の運動性及び形態を観察
	生育 (10 週間)		感覚機能試験 (瞳孔反射、聴覚反射) を離乳時に実施 形態発育 (膣開口、精巣下降、包皮離開) を毎日観察 行動試験 (水迷路、オープンフィールド) を生後 35~48 日に実施 一般状態を毎日観察 体重及び摂餌量を毎週測定
	交配 (3 週間)	(P に準ずる)	(P に準ずる)
F ₂	妊娠 (3 週間)		
	F ₂ 出産		(P に準ずる)
	哺育 (3 週間)	(P に準ずる)	(P に準ずる)
	F ₂ 離乳	(F ₁ に準ずる)	(F ₁ に準ずる)
F ₂	生育 (7 週間)		形態発育の観察終了後屠殺

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

世 代		親 : P								親 : F1								親 : F1								親 : F2							
投 与 群 (ppm)		0		100		800		1500		0		100		800		1500		0		100		800		1500									
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌								
親	動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25								
	死亡率 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0								
	主な 一般症状	出血																				1			3								
		腫 脹																						1									
		外 傷									1		3											9	2								
	生 育 期間中 の体重 (g)	生育第 1 週	209	163	210	162	209	162	211	162	137	123	129	121	133	125	134	123															
		生育第 4 週	328	219	347↑	223	339	222	346↑	223	295	202	293	211	299	209	302	211															
		生育第 7 週	399	248	418	252	409	254	420	255	387	239	392	253↑	406	254↑	403	249↑															
		生育第 10 週	440	266	463	273	452	272	463	275	441	262	448	278↑	464	279↑	457	275															
	生育期 間中の 摂餌量 (d/day)	生育第 1 週	26.0	19.6	27.0	19.0	26.3	19.2	27.3	19.4	21.2	18.4	20.5	17.2	20.7	17.4	21.0	18.0															
		生育第 4 週	26.0	20.8	26.4	19.8	26.4	19.9	27.0	21.0	28.0	19.7	27.9	20.2	28.4	19.9	28.9	20.3															
		生育第 9 週	27.9	21.0	28.7	20.8	27.9	20.2	28.8	21.7	30.0	23.4	31.0	23.1	31.7	22.5	30.6	22.8															
	交 配 動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25								
	交 尾 動物数	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25								
	妊 娠 動物数 (%)	25 (100)		22 (88)		23 (92)		24 (96)		24 (96)		24 (96)		24 (96)		25 (100)																	
	妊 娠 期 間中の 体 重 (g)	妊娠 0 日	—	264	—	270	—	269	—	276	—	264	—	275	—	279	—	275															
		妊娠 7 日	—	287	—	292	—	291	—	301	—	287	—	298	—	299	—	294															
		妊娠 14 日	—	308	—	317	—	316	—	329↑	—	315	—	326	—	325	—	325															
		妊娠 20 日	—	386	—	388	—	387	—	404	—	387	—	401	—	409	—	403															
	分 娩 動物数 (%)	25 (100)		22 (100)		23 (100)		24 (100)		24 (100)		23 (96)		24 (100)		24 (96)																	
平 均 妊 娠 期 間	21.8		22.0		22.0		21.9		22.0		22.2		22.0		22.1																		
哺 育 期 間中の 体 重 (g)	哺育 1 日	—	279	—	287	—	290	—	296	—	284	—	297	—	288	—	286																
	哺育 7 日	—	300	—	309	—	307	—	319	—	305	—	320	—	318	—	310																
	哺育 14 日	—	316	—	322	—	320	—	333	—	326	—	344	—	340	—	336																
	哺育 20 日	—	319	—	322	—	320	—	330	—	321	—	341	—	333	—	326																
精 子 検 査	不活性精子 発現率 (g)	26		24		27		24		24		26		23		23																	
	形態異常 発現率 (g)	18.0		15.2		11.4↓		11.1↓		11.4		7.6↓		5.5↓		5.3↓																	
臓 器 重 量	心 臓 (g) (体重比重量%)	1.60 (0.31)	1.06 (0.37)	1.64 (0.30)	1.05 (0.36)	1.72 (0.33)	1.04 (0.35)	1.67 (0.30)	1.13↑ (0.37)	1.64 (0.31)	1.09 (0.37)	1.63 (0.30)	1.11 (0.36)	1.72 (0.31)	1.14 (0.37)	1.69 (0.31)	1.16 (0.38)																
	肝 臓 (g) (体重比重量%)	20.2 (3.82)	10.6 (3.69)	20.9 (3.81)	11.6↑ (3.94)	21.3 (4.07)	11.2 (3.76)	22.2 (3.97)	11.5 (3.81)	23.0 (4.35)	12.2 (4.19)	23.5 (4.36)	12.7 (4.04)	24.8 (4.44)	12.7 (4.13)	22.5 (4.16)	13.7↑ (4.48)																
	脾 臓 (mg) (体重比重量%)	823 (0.16)	563 (0.20)	861 (0.16)	591 (0.20)	868 (0.17)	579 (0.19)	895 (0.16)	648↑ (0.21)	857 (0.16)	602 (0.21)	890 (0.16)	615 (0.20)	868 (0.15)	614 (0.20)	938 (0.17)	685 (0.22)																
	腎 臓 (g) (体重比重量%)	3.74 (0.71)	2.17 (0.76)	3.94 (0.72)	2.17 (0.73)	3.92 (0.75)	2.11 (0.71)	3.88 (0.70)	2.22 (0.73)	3.73 (0.71)	2.20 (0.75)	4.00↑ (0.75)	2.33 (0.75)	40.3↑ (0.72)	2.30 (0.75)	3.87 (0.72)	2.35 (0.77)																
	肺 (g) (体重比重量%)	1.63 (0.31)	1.36 (0.48)	1.69 (0.31)	1.35 (0.45)	1.71 (0.33)	1.29 (0.43)	1.74 (0.32)	1.39 (0.46)	1.87 (0.35)	1.37 (0.47)	2.00 (0.37)	1.45 (0.40)	1.88 (0.34)	1.36 (0.44)	1.99 (0.37)	1.51↑ (0.50)																

↑ ↓ : p < 0.05 (Dunnnett の t 検定)

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

世 代		親：P 児：F1								親：F1 児：F2								
投 与 群 (ppm)		0		100		800		1500		0		100		800		1500		
性 別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	
児 動 物	平均産児数	14.6		14.2		13.6		14.2		14.2		14.0		14.9		14.1		
	性 比 (雄%)	54		52		54		46		49		49		48		49		
	平均同 腹児数	1日	14.6		13.8		13.0		14.1		13.9		13.2		14.7		13.8	
		4日 a	12.7		13.3		12.2		13.7		13.3		13.1		14.1		12.9	
		4日 b	7.8		7.9		7.9		7.9		8.0		7.9		7.9		7.8	
		21日	7.5		7.4		7.6		7.6		7.5		7.8		7.7		7.4	
	平 均 体 重 (g)	1日	6.14	5.80	6.72	6.43	6.80	6.41	6.55	6.09	6.38	5.97	6.52	6.17	6.43	6.06	6.37	5.89
		4日	7.72	7.42	8.68	8.41	8.84	8.50	8.47	7.98	8.33	7.79	9.06	8.69	8.65	8.24	8.49	8.03
		7日	12.0	11.8	13.5	12.8	13.3	13.0	13.3	12.5	12.6	11.6	14.2	13.6	13.3	12.5	12.8	12.3
		14日	25.0	24.8	28.7	27.1	27.1	26.8	27.4	26.1	26.9	26.0	29.8	28.9	27.8	26.7	27.4	26.2
		21日	40.9	40.4	47.0	44.7	43.2	42.4	44.4	42.3	44.4	42.4	49.4	47.6	45.3	43.9	45.0	42.7
	離乳児 の主な 一般 症 状	死 亡	2				1		40		1				8		64	
		腫 脹	1		1		3		23						2		4	
		出 血					3		23						4		24	
		眼球出血															7	
		眼球突出													2		8	
	発 育 分 化 (%)	開 眼 c	81.8		94.0↑		99.5↑		95.3↑		77.0		72.5		54.2↓		55.1↓	
		包皮離開 d	92.9	—	95.5	—	94.9	—	96.4	—	95.3	—	100*	—	95.7	—	75.0↓	—
		精巢下降/ 膈開口 e	100	99	100	100	100	100	97	99	99	98	100	100	99	96	87.5↓	82.2↓
	機 能 検 査	瞳孔反射 f	0/173		0/162		0/174		0/175		0/179		0/172		0/185		0/178	
聴覚反射 g		1203		1306		1259		1206		1126		1016		978		944↓		
主な肉 眼的病 理所見	皮下出血							16								2 21		
	頭部出血															21		

↑↓: p < 0.05 (Dunnett の t 検定)、a: 哺育児数調整前、b: 哺育児数調整後、c: 18 日令(F1 は 19 日令)時における開眼動物発現率、d: 49 日令時における包皮離開発現率、e: 28 日令時における精巢下降/44 日令時における膈開口発現動物数、f: 離乳時における反応異常動物数/検査動物数、g: 離乳時における聴覚反応 (mV)

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

(2) 催奇形性

①ラットを用いた催奇形性試験

(資料番号24)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1995年

被験物質: アセキノシル原体

試験動物: Sprague-Dawley系ラット(10~12週令)、1群交配雌25例
交配時体重範囲; 225~291g

試験期間: 1993年10月11日~1993年11月6日(交配開始から剖検終了まで)

投与方法: 被験物質を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、50、150、500及び750mg/kgの用量で妊娠7日から17日までの11日間毎日1回経口投与した。なお、対照群には1%メチルセルロース水溶液を同様に毎日投与した。交尾確認日を妊娠0日とした。

[投与量設定根拠]

試験項目:

親動物; 一般症状及び生死を毎日観察し、妊娠0、3、7~17及び20日に体重を測定した。摂餌量は妊娠0~7日、7~10日、10~13日、13~17日及び17~20日に測定した。妊娠20日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児; 体重及び胎盤重量を測定し、性別及び外表異常の観察を行った後、各同腹児の約1/2の胎児を骨格検査に供し、残りの1/2については内臓検査を行った。

試験結果: 概要を次表に示した。

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

投与量 (mg/kg/day)		0	50	150	500	750		
母動物	供試動物数	25	25	25	25	25		
	妊娠動物数	25	24	25	25	24		
	妊娠率 (%)	100	96	100	100	96		
	死亡及び切迫屠殺動物数	0	0	0	1	4		
	一般状態					立毛、眼褪色、 臍出血等(1例)	立毛、不整呼吸、 臍出血等(4例)、 臍分泌液(4例)	
	体重 (g)	妊娠 0日	249	257	251	257	254	
		妊娠 7日	282	293	286	293	287	
		妊娠 10日	299	309	304	311	304	
		妊娠 13日	320	332	327	332	322	
		妊娠 17日	362	376	369	374	359	
		妊娠 20日	415	429	422	426	408	
	体重増加量 (g)	妊娠 0~7日	33	36	35	35	34	
		妊娠 7~10日	18	17	18	18	16	
		妊娠 10~13日	21	23	23	21	19	
		妊娠 13~17日	42	44	42	42	36	
妊娠 17~20日		53	52	53	52	49		
摂餌量 (g/day)	妊娠 0~7日	26.0	27.2	26.5	27.1	26.1		
	妊娠 7~10日	27.2	28.8	28.8	28.0	26.3		
	妊娠 10~13日	29.3	30.6	30.4	30.3	28.9		
	妊娠 13~17日	30.4	31.6	31.9	31.6	30.1		
	妊娠 17~20日	31.4	31.8	32.3	31.4	31.6		
肉眼的病理検査					<切迫屠殺動物> 腎/肝褪色、 子宮内出血、 血液淡色化	<切迫屠殺動物> 肝/腎/脾褪色、 血液淡色化 /希薄化、子宮 内出血、胃/腸 管内容物血液 混在、胃/腸管 拡張、血管拡張		
妊娠子宮重量 (g)		95.5	94.6	92.7	95.3	79.6 ↓		
着床所見	検査動物数		25	24	25	24	20	
	黄体数		17.0	16.7	16.6	17.4	17.2	
	着床数		15.8	15.3	15.6	15.5	16.1	
	胚死 率	着床前	5.8	7.4	5.8	9.9	5.6	
		着床後	前期	2.5	2.9	4.7	2.9	23.7 ↑
			後期	0.3	0.3	0.0	0.3	0.3
			合計	2.8	3.1	4.7	3.2	24.0 ↑
死亡胎児数		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		
生存胎児数		15.4	14.8	14.8	15.0	12.3 ↓		
胎児動物	体重 (g)	雄	3.94	4.01	3.98	3.97	3.83	
		雌	3.70	3.84	3.73	3.76	3.74	
	性比 (雄/雌)		1.02	0.96	1.29	1.04	1.08	
	胎盤重量 (g)		0.52	0.54	0.50	0.53	0.49	
	形態異常検査対象胎児数		385	355	371	361	246	
	外表及び 内臓検査	重大な 奇形	胎児数	1	1	1	2	3
			発現率 (%)	0.3	0.5	0.3	0.6	5.9
		軽度な 奇形	胎児数	1	1	3	1	0
			発現率 (%)	0.3	0.3	0.9	0.3	0.0
	骨格検査	検査胎児数		193	178	186	182	123
重大な 奇形		胎児数	0	0	0	2	2	
		発現率 (%)	0.0	0.0	0.0	1.1	5.9	
軽度な 奇形		胎児数	45	35	37	42	33	
	発現率 (%)	24.0	19.7	19.4	23.1	31.0		

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01 (Dunnnett の t 検定 / Dunn の多重検定)

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

		投 与 量 (mg/kg/day)	0	50	150	500	750
胎 児	外 表 及 び 内 臓 検 査	検 査 胎 児 数	385	355	371	361	246
		髄膜瘤				0.2	
		片側/両側小眼球		0.5		0.2	
		心臓形態/主要血管異常					5.3
		右胸心					0.4
		肺葉低形成					5.3
		単葉肺			0.3		0.4
		肺葉形態異常	0.3				
		鎖肛					0.3
		全身性浮腫/短尾/短指					5.3
	曲尾				0.3	0.3	
	軽度の奇形					0.3	5.3
	右総頸動脈/右鎖骨下動脈基部異常				0.3	0.4	
	肺後葉無発生			0.3		0.4	
	腹部出血	0.3		0.6			
	片側/両側副腎出血			0.3			
	矮小胎児(2g未満)/曲尾		0.3			5.3	
	変異		8.1	13.5	12.6	11.8	14.1
	片側/両側尿管拡張	11.0	17.4	18.3	16.0	16.9	
	骨 格 検 査	検 査 胎 児 数	193	178	186	182	123
重 大 な 奇 形		片側/両側小眼窩				0.5	
		仙椎椎体欠損					0.7
		仙椎椎弓欠損					0.7
		尾椎椎体欠損				0.6	0.7
		尾椎椎弓欠損				0.6	0.7
大腿骨形態異常						5.3	
主 な 奇 形		前上顎骨化骨遅延					5.3
		鼻骨化骨遅延				0.5	5.3
		前頭骨化骨遅延				0.5	5.3
		側頭骨化骨遅延	1.6	1.7	1.0	2.8	7.7
		尾椎椎体数2以下	0.4		0.5	2.1	5.9
		頸椎椎弓化骨遅延					5.3
		胸椎椎体未化骨	0.5		0.6	1.4	5.3
		胸椎椎体二分	46.1	39.7	43.9	59.8	62.0
		胸椎椎弓化骨遅延					5.3
		腰椎椎体未化骨					5.3
		腰椎二分椎体				0.5	1.8
		腰椎椎弓化骨遅延		0.5			5.3
		仙骨椎体未化骨				0.6	5.3
		仙骨椎弓未化骨				0.6	5.3
		軽 度 の 奇 形	仙骨椎弓化骨遅延	15.6	9.2	7.2	1.9
肋骨化骨遅延							7.0
波状肋骨							7.0
片側/両側鎖骨化骨遅延							5.3
第3胸骨分節未化骨							5.3
第4胸骨分節未化骨						1.5	5.3
第1胸骨分節化骨遅延			0.4	0.6		2.1	7.0
第2胸骨分節化骨遅延			5.2	9.3	6.3	9.1	15.8
胸骨分節二分または不整合			0.5	0.5	0.6	1.7	3.1
坐骨化骨遅延					0.6	5.3	
主 な 変 異	中足骨未化骨				1.0	5.3	
	舌骨未化骨	22.2	8.4	9.6	11.2	13.6	
	頭頂骨化骨遅延	0.7	1.1	0.0	1.7	8.3	
	頭頂間骨化骨遅延	4.5	4.0	6.5	7.1	16.4	
	後頭骨化骨遅延	11.8	6.5	12.0	14.7	18.4	
	中手骨未化骨	2.7	19.4	17.6	19.2	27.5	
第14肋骨痕	13.4	10.2	14.6	13.0	22.0		

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

親動物では、750mg/kg 投与群で投与期間中に体重増加量及び摂餌量の僅かな低下、体表及び眼の褪色、立毛、不整呼吸、腔赤色分泌物（出血）等の所見がみられ、4例を切迫屠殺した。500mg/kg 投与群1例も同様の症状を認めたため切迫屠殺した。これらの動物は剖検で子宮内出血、消化管内容物の血液混在、血液の希薄化及び淡色化等の所見がみられた。尚、これらの動物の子宮内には生存胚を認めた。

750mg/kg 投与群の生存例では体重増加量の軽度な低下、妊娠子宮重量減少、着床後胚死亡増加及び生存胎児数減少がみられた。その他の投与群では体重、摂餌量及び妊娠データに被験物質投与の影響がみられなかった。

胎児動物では、重大な奇形及び軽度な奇形胎児は各群に認められたが、被験物質投与による奇形発現率の増加はみられず、特定の奇形発現もみられなかった。750mg/kg 投与群において、母動物に対する毒性に起因すると思われる骨格変異発現率の増加がみられた。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与したときの母体に対する無毒性量は 150mg/kg/day で、胎児に対する無毒性量は 500mg/kg/day であると考えられる。また最高投与量の 750mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性がないと判断される。

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

②ウサギを用いた催奇形性試験

(資料番号25)

試験機関：
[GLP対応]
報告書作成年：1995年

被験物質： アセキノシル原体

試験動物： ニュージーランド白色ウサギ（約4ヶ月令）、1群交配雌18例
交配時体重； 3.0～4.0kg

試験期間： 1993年10月24日～1993年11月18日（交配開始から剖検終了まで）

投与方法： 被験物質を1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、30、60及び120mg/kgの用量で妊娠6日～18日までの13日間毎日1回経口投与した。対照群には1%メチルセルロース水溶液を同様に毎日投与した。交尾確認日を妊娠0日とした。

[投与量設定根拠]

試験項目：

親動物；一般症状及び生死を毎日観察し、妊娠0、3、5～18、22、25及び28日に体重を測定した。摂餌量は妊娠3～5日、5～6日及びその後は2日間隔で帝王切開日まで測定した。妊娠28日に帝王切開し、黄体数、着床数、生存及び死亡・吸収胎児数を検査した。

生存胎児；体重測定及び外表異常の観察を行った後、頭部及び胸腹部の内臓検査並びに性別の判定を行った。その後骨格標本作製し、骨格異常の有無の検査を行った。

試験結果： 概要を次表に示した。

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

投与量 (mg/kg/day)		0	30	60	120		
母動物	供試動物数	18	18	18	18		
	妊娠動物数	17	18	17	17		
	妊娠率 (%)	94	100	94	94		
	死亡及び切迫屠殺動物数	1	0	0	5		
	一般状態	赤色液体排泄 (1例、妊娠20日)			排糞量減少、赤色液体排泄 (4例、妊娠15~20日)		
	体重 (kg)	妊娠 0日	3.46	3.48	3.46	3.49	
		妊娠 6日	3.49	3.54	3.50	3.56	
		妊娠 9日	3.57	3.61	3.58	3.60	
		妊娠 12日	3.66	3.70	3.65	3.69	
		妊娠 15日	3.75	3.75	3.74	3.80	
妊娠 18日		3.80	3.79	3.80	3.82		
妊娠 28日		4.11	4.04	4.06	4.08		
摂餌量 (g/day)	妊娠 5~6日	153	160	157	163		
	妊娠 6~8日	161	163	164	133 ↓		
	妊娠 10~12日	156	160	153	156		
	妊娠 14~16日	144	120	146	145		
	妊娠 16~18日	166	146	173	133 ↓		
	妊娠 18~20日	170	172	192	165		
	妊娠 22~24日	168	153	163	150		
	妊娠 26~28日	141	133	141	143		
肉眼的病理検査					<切迫屠殺動物> 子宮内出血、盲腸液状内容物、肺／肝臓褐色、外陰部血液付着、胃粘膜褐色、腸管拡張 <計画屠殺動物> 羊水変色		
妊娠子宮重量 (g)		470.4	473.6	443.7	488.8		
検査動物数		16	18	17	12		
着床所見	黄体数		10.0	10.2	10.1	10.5	
	着床数		8.4	9.2	8.6	9.1	
	胚死亡率	着床前	13.9	10.2	15.2	13.8	
		前期	3.6	5.1	5.3	3.3	
		後期	5.1	2.0	4.0	7.4	
	合計		8.7	7.1	10.2	10.7	
	死亡胎児数		0.0	0.0	0.0	0.0	
生存胎児数		7.6	8.4	7.8	7.9		
胎児動物	体重 (g)	雄	38.6	35.6	37.8	38.6	
		雌	37.4	35.4	35.3	36.6	
	性比 (雄/雌)		1.07	1.32	1.31	1.2	
	胎盤重量 (g)		4.27	4.0	4.19	4.07	
	形態異常検査対象胎児数		122	152	133	95	
	外表及び内臓検査	重大な奇形	発現胎児数	0	0	3	0
			発現率 (%)	0.0	0.0	2.6 ↑	0.0
		軽度な奇形	発現胎児数	31	41	28	18
			発現率 (%)	27.7	31.4	23.3	18.6
	骨格検査	重大な奇形	発現胎児数	1	1	3	0
発現率 (%)			0.6	0.6	2.3	0.0	
軽度な奇形		発現胎児数	26	31	27	13	
		発現率 (%)	21.1	19.5	18.6	13.3	

↑↓: p < 0.05 (Dunnett の t 検定/Dunn の多重検定)

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

		投 与 量 (mg/kg/day)		0	30	60	120
		検 査 対 象 胎 児 数					
胎 児 骨 格 動 物 査	外 表 及 び 内 臓 検 査	重 大 奇 形	肺動脈弁閉鎖			1.5	
			大動脈弁閉鎖			1.2	
		軽 度 の 奇 形	左総頸動脈起始異常	22.1	13.8	12.6	6.8
			大動脈弓分岐異常	8.4	16.6	11.3	10.6
			肺葉無発生			0.7	
			胆嚢分葉化	0.8			1.2
			前肢屈曲			0.7	
			矮小胎児 (20g 未満)	2.0	1.0	0.8	
	骨 格 の 奇 形	重 大 な 奇 形	胸椎椎体癒合		0.6		
			胸椎椎弓癒合		0.6		
			胸椎側弯症			0.7	
			肋骨癒合			1.9	
			胸骨重度癒合	0.6		0.4	
			鼻骨癒合異常				0.9
		主 な	頭頂骨化骨遅延		1.6		
			頭頂間骨化骨遅延	0.8		0.4	
			頸椎椎体化骨遅延	2.8	1.4	4.6	
			頸椎半椎体	1.9		0.7	1.2
		軽 度 の	尾椎二分椎体	79.5	89.4	70.9	86.9
			尾椎椎体位置異常			0.7	
			尾椎椎体不整合	0.8			
			肋骨屈曲				0.9
			肋骨化骨不全	6.0	9.8	5.0	8.0
			胸骨形態異常/不整合	2.0	1.6	3.6	1.2
		奇 形	胸骨軽度癒合	0.8	0.6	0.9	
			骨盤左右非対称	3.3	1.0	1.5	1.0
			恥骨骨化遅延	7.0	5.5	7.5	
中手骨未化骨			2.0	1.1			
主 な 変 異	胸椎数 13	38.6	23.1	43.5	49.0		
	尾椎椎体数 < 14	20.5	10.6	29.1	13.1		
	尾椎椎弓数 < 6	20.7	14.9	20.8	14.5		
	片側/両側第 13 肋骨痕	18.1	21.9	8.4 ↓	17.0		
	過剰肋骨痕	14.1	4.0 ↓	13.5	5.2 ↓		
	第 13 肋骨	24.5	19.1	33.0	43.8 ↑		
	第 5 胸骨未化骨	22.3	29.0	26.1	15.9		
	第 6 胸骨未化骨	9.3	7.0	6.9	2.1		
	第 5 胸骨化骨遅延	28.9	41.8	36.7	29.2		
	第 6 胸骨化骨遅延	15.5	19.0	34.0	17.4		
	中足骨化骨遅延	4.8	2.2	8.6	0.0		

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01 (Dunn の多重検定)

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

親動物では、120mg/kg 投与群 5 例において著しい体重低下、摂餌量低下及び流産が認められたため、これらの動物を妊娠 15 日～20 日の間に切迫屠殺した。同群のその他の動物にも、統計学的に有意ではない程度の体重増加量の低下及び摂餌量の有意な低下が一過性に認められた。同群の計画屠殺動物では 3 例の羊水の褐色化がみられた以外に特記すべき所見が認められず、妊娠データにも対照群と差が認められなかった。その他の投与群の一般症状、体重、摂餌量、剖検所見並びに妊娠データには被験物質投与の影響が認められなかった。

胎児動物では、いずれの投与群にも胎児体重、胎盤重量及び性比に対する被験物質投与の影響が認められなかった。また、外表、内臓及び骨格奇形発現率にも被験物質投与の影響がみられなかった。120mg/kg において、過剰肋骨の発現頻度に軽度な増加がみられたが、これは母動物に対する毒性に伴う一過性の変化と考えられた。その他の投与群の軽度な奇形及び変異発現率には対照群と差が認められなかった。

以上の結果から、本剤を妊娠ウサギに投与したときの母体及び胎児における無毒性量は 60mg/kg/day であると考えられる。また最高投与量の 120mg/kg/day でも胎児に対して催奇形性がないと判断される。

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

10) 変異原性

(1) 遺伝子突然変異原性

細菌を用いた復帰変異性試験

(資料番号26)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1992年

被験物質: アセキノシル原体

試験方法: ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA100、TA98、TA1535、TA1537株) 及びトリプトファン要求性大腸菌 *Escherichia coli* (WP2 *uvrA* 株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下及び非存在下で、Amesらの方法を用いて変異原性を検定した。

被験物質を DMSO に溶解し、予備試験の結果に基づいて各試験菌株について生育阻害の認められる濃度または 5000 µg/plate を最高用量とし、計6濃度を設定した。試験は3連制とし、2回実施した。

陽性対照として、S-9 Mix 非存在下では 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2)、1-ethyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine (ENNG) 及び 9-aminoacridine (ACR) を、S-9 Mix 存在下では 2-aminoanthracene (2-AA) を用いた。

試験結果の判定に際し、復帰変異コロニー数が溶媒対照の2倍以上に増加し、かつ、再現性がある、あるいは被験物質濃度に依存したコロニー数の増加が認められた場合に陽性とした。

試験結果: 各試験区の平均復帰変異コロニー数を下表に示す。

2回の試験において、S-9 Mix の有無にかかわらず、試験菌株の成育阻害を示さない最高濃度または 5000 µg/plate において、いずれの菌株にも復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

一方、陽性対照ではそれぞれの菌株に対して、復帰変異コロニー数の顕著な増加が認められた。

以上の結果から、代謝活性化法を含む本試験条件下において、アセキノシル原体は復帰変異誘発性を有さ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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

試験薬物	処理濃度 (μg/plate)	S-9 Mix の 有無	第 1 回					第 2 回				
			TA 100	TA 1535	WP2uvrA	TA 98	TA 1537	TA 100	TA 1535	WP2uvrA	TA 98	TA 1537
溶媒対照 (DMSO)			103	14	27	17	8	92	12	18	17	9
被 験 物 質	9.77	-	110	13				103	18			
	19.5		96	16		17	10	84	12		28	7
	39.1		96	15		16	10	98	16		25	6
	78.1		113	13		18	7	105	14		25	5
	156 #		106	14	27	17	9	95	12	18	21	5
	313 ##		D 102	D 10	27	D 17	D 9	D 93	D 15	14	D 28	D 5
	625 ##				25	D 18	D 12			21	D 27	D 6
	1250 ##				21					17		
2500 ##			D 17					16				
5000 ##			D 18					D 18				
陽 性 対 照	AF-2	0.01	705		125	536		538		113	562	
		0.1										
	ENNG	5										
	ACR	80				440					392	
溶媒対照 (DMSO)			95	12	29	29	13	94	14	19	26	13
被 験 物 質	19.5	+					15					13
	39.1					32	14				28	14
	78.1		115	14		34	11	107	13		25	11
	156		126	13	24	30	14	112	16	27	37	11
	313		123	14	26	20	D 11	119	13	25	24	D 9
	625 ##		112	18	25	D 20	D 11	104	15	18	D 23	D 7
	1250 ##		D 107	D 15	27	D 14		D 91	D 14	20	D 17	
2500 ##	D 99	D 13	20			D 90	D 15	21				
5000 ##			28					14				
陽 性 対 照	2-AA	0.5	665	217	580	292	111	688	321	528	415	89
		1										
		2										
		10										

D: 細胞生育阻害あり、#: 第2回の試験時に結晶析出、##: 第1回及び第2回の試験時に結晶析出

AF-2 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl) acrylamide

ENNG : 1-ethyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine

ACR : 9-aminoacridine

2-AA : 2-aminoanthracene

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

(2) 染色体異常誘発性

①チャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用いた *in vitro* 染色体異常試験

(資料番号 27)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年: 1993年

被験物質: アセキノシル原体

試験方法: 継代培養したチャイニーズハムスター肺線維芽細胞 (CHL) を用い、ラット肝から調製した薬物代謝酵素系 (S-9 Mix) の存在下 (代謝活性化法) 及び非存在下 (直接法) において、被験物質の染色体異常誘発性を検討した。被験物質は 1%CMC 水溶液に懸濁して試験に用いた。

用量設定のために実施した細胞増殖抑制試験の結果に基づき、本試験における被験物質処理濃度は、直接法については 24 時間処理並びに 48 時間処理でそれぞれ 150、300、600 及び 1200 µg/ml の 4 濃度、代謝活性化法については 481、963、1925 及び 3850 µg/ml の 4 濃度とした。なお、代謝活性化法では被験物質を 6 時間処理後、さらに被験物質を含まない培養液で 18 時間培養した。

各濃度につき 2 枚のプレートを作成、各プレートにつき 100 個の分裂中期像について、染色体の構造異常及び倍数性について観察した。分裂指数は 500 個の細胞を観察して求めた。陽性対照には、直接法では 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine (MNNG) を 0.5 µg/ml の濃度で、代謝活性化法では Benzo(a)pyrene (B[a]P) を 30 µg/ml の濃度で使用した。

試験結果の判定に際し、処理群の異常細胞の出現頻度が統計学的に有意で、かつ、用量依存性が認められた場合に陽性と判定した。

試験結果: 各試験区における染色体の構造異常発現数及び倍数性細胞発現数を下表に示す。

被験物質処理区では、直接法及び代謝活性化法のいずれにおいても、染色体の構造異常並びに倍数性細胞発現頻度は溶媒対照群と同等であり、統計学的に有意な増加は認められなかった。

陽性対照群では統計学的に有意な染色体構造異常細胞の発現が認められた。

以上の結果から、本試験条件下においてアセキノシル原体は *in vitro* で CHL に対して、染色体異常誘発性を有し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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

試験薬物	処理濃度 ($\mu\text{g/ml}$)	処理時間	標本作成時間	S-9 Mixの有無	観察細胞数	異常染色体発現数					染色体異常発現細胞率 (%)			分裂指数	判定	
						ギャップ	切断		交換		その他	ギャップを含む	ギャップを除く			倍数性細胞
							CTB ^{a)}	CSB ^{b)}	CTE ^{c)}	CSE ^{d)}						
溶媒対照 (1%CMC)		24	24	-	200	1	0	0	1	0	0	1.0	0.5	0.0	6.4	-
被験物質	150	24	24	-	200	0	1	0	0	0	0	0.5	0.5	0.0	7.1	-
	300	24	24		200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.5	7.2	
	600	24	24		200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	5.5	
	1200	24	24		200	0	0	0	1	1	0	1.0	1.0	0.5	1.4	
陽性対照 (MNG)	0.5	24	24	-	200	11	15	0	47	2	0	33.0 \uparrow	29.5 \uparrow	1.0	6.1	+
溶媒対照 (1%CMC)		48	48	-	200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	1.5	4.8	-
被験物質	150	48	48		200	0	0	0	1	1	0	1.0	1.0	0.0	5.1	-
	300	48	48		200	0	0	0	0	0	0	0.0	0.0	0.0	3.0	
	600	48	48		200	0	2	0	2	0	0	2.0	2.0	1.5	0.7	
	1200	48	48		※										0.0	
陽性対照 (MNG)	0.5	48	48	-	200	11	22	1	75	3	0	44.5 \uparrow	43.0 \uparrow	1.0	6.4	+
溶媒対照 (1%CMC)		6	18	+	200	1	0	0	2	1	0	2.0	1.5	0.0	9.7	-
被験物質	481	6	18		200	0	1	0	2	1	0	1.5	1.5	0.5	9.0	-
	963	6	18		200	1	1	0	5	0	0	2.5	2.5	0.5	8.9	
	1925	6	18		200	0	1	0	4	0	0	2.0	2.0	0.5	7.0	
	3850	6	18		200	1	0	0	4	1	0	3.0	2.5	0.0	5.1	
					200	1	0	0	4	1	0	3.0	2.5	0.0	5.1	
陽性対照 (B[a]P)	30	6	18	-	200	11	22	2	108	8	0	62.5 \uparrow	60.5 \uparrow	0.0	6.8	+

^{a)} : 染色体体切断、 ^{b)} : 染色体切断、 ^{c)} : 染色体体交換、 ^{d)} : 染色体交換、 ※ : 強い細胞毒性のため観察不可
 $\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$ (Fisher の直接計算法)

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

②マウスを用いた小核試験

(資料番号 28)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年：1993年

被験物質： アセキノシル原体

試験動物： CD-1 (ICR) 系マウス、39日令、1群雌雄各15例 (陽性対照群は1群雌雄各5例)

試験方法： 前夜から絶食したマウスに 0.5% CMC に懸濁した被験物質 (1250、2500 及び 5000mg/kg) を1回経口投与した。投与後 24、48 及び 72 時間に1群雌雄各5例のマウスを屠殺、骨髄塗抹標本を作成、ギムザ染色後、多染性赤血球 1000 個中小核赤血球数を顕微鏡下で計数した。また、多染性赤血球と正染性赤血球の比率を求めた。

陽性対照群雌雄各5例には 0.9%生理食塩液に溶解した 12mg/kg の Mitomycin C を経口投与し、24 時間後に屠殺、同様に骨髄塗抹標本を作製観察した。

試験結果の判定は、用量依存的に、しかも統計学的に有意な小核赤血球の増加がみられ、かつ、個々の値が背景データを上回る場合に陽性と判定した。

[投与量設定根拠]

雌雄各2例のマウスに 5000mg/kg の被験物質を経口投与した予備試験において、死亡及び顕著な毒性症状は認められなかった。したがって、本試験では高用量を 5000mg/kg とし、以下公比2で中用量を 2500、低用量を 1250mg/kg に設定した。

試験結果： 各群の平均小核赤血球数及び多染性赤血球/正染性赤血球比を下表に示す。

試験薬物	投与量 (mg/kg)	投与後時間	多染性赤血球/ 正染性赤血球比	小核赤血球数 (/1000)
溶媒対照 (0.5%CMC)	0	24	0.786	0.5
		48	1.118	0.2
		72	1.269	0.3
被験物質	1250	24	0.908	0.8
		48	0.970	0.4
		72	0.956 ↓	0.6
	2500	24	0.912	0.4
		48	0.926	0.8
		72	0.980 ↓	0.9
	5000	24	0.873	0.6
		48	0.882	0.2
		72	0.964 ↓	0.5
陽性対照 (Mitomycin C)	12	24	0.656	38.9 ↑

↑ ↓ : p < 0.01、↑ ↓ ↓ : p < 0.001 (Wilcoxon の順位和検定)

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

各投与群に被験物質投与による小核赤血球発現数の変化は認められなかった。投与後 72 時間に被験物質投与全群で多染性赤血球／正染性赤血球比の有意な低下がみられたが、軽度な変化であり、投与後 24 時間及び 48 時間における値と差がないので、被験物質の骨髄細胞に対する毒性を示唆するものではないと考えられる。

陽性対照群では小核赤血球発現数の著しい増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下でアセキノシル原体は骨髄細胞における染色体異常を誘発し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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

(3) DNA 損傷誘発性

細菌を用いた DNA 修復試験

(資料番号 29)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年: 1992年

被験物質: アセキノシル原体

試験方法: 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組換修復能保持株 (H-17、*rec*⁺) 及び欠損株 (M-45、*rec*⁻) を用いて、薬物代謝酵素系の存在下及び非存在下での DNA 損傷誘発性をディスク法で検討した。

被験物質は DMSO に溶解した。

用量設定試験では、最大溶解濃度である 1100 µg/disk でも試験菌株の生育阻害は認められなかったため、本試験では 1100 µg/disk を最高用量として 6 用量 (直接法では 34.4、68.8、138、275、550 及び 1100 µg/disk、代謝活性化法では 17.2、34.4、68.8、138、275 及び 550 µg/disk) を設定した。

陰性対照には、0.3 µg/disk の Kanamycin を、陽性対照には、0.02 µg/disk の Mitomycin C (直接法) 及び 20 µg/disk の Trp-P-1 (代謝活性化法) を用いた。

試験結果の判定に際し、両試験菌株における生育阻止帯の比が 1.2 以上で、かつ、生育阻止帯差が 4 mm 以上で、用量依存性が認められた場合に陽性と判定した。

試験結果: 各試験区における両試験菌株の生育阻止帯を下表に示す。

薬物代謝酵素系の有無にかかわらず、いずれの濃度の被験物質にも、両試験菌株に対する生育阻止作用を認めなかった。

陽性対照物質では試験菌株に対する生育阻止帯の差が 4 mm 以上となり、DNA 損傷性が認められた。また、陰性対照物質である Kanamycin では両試験菌株における生育阻止帯の直径は同程度であった。

以上の結果から、代謝活性化を含む本試験条件下において、アセキノシル原体は枯草菌に対し DNA 損傷を誘発し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及び内容の責任はアグロ カネショウ株式会社にある。

試験薬物	処理濃度 ($\mu\text{g}/\text{disk}$)	S-9 Mix の有無	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)	判定
			M-45	H-17		
溶媒対照 (DMSO)	0	—	0.0	0.0	0.0	—
被 験 物 質	34.4	—	0.0	0.0	0.0	—
	68.8		0.0	0.0	0.0	
	138		0.0	0.0	0.0	
	275		0.0	0.0	0.0	
	550		0.0	0.0	0.0	
1110	0.0	0.0	0.0			
陰性対照 (Kanamycin)	0.3	—	8.4	8.1	0.3	—
陽性対照 (Mitomycin C)	0.02	—	11.9	0.0	11.9	+
溶媒対照 (DMSO)	0	+	0.0	0.0	0.0	—
被 験 物 質	17.2	+	0.0	0.0	0.0	—
	34.4		0.0	0.0	0.0	
	68.8		0.0	0.0	0.0	
	138		0.0	0.0	0.0	
	257		0.0	0.0	0.0	
550	0.0	0.0	0.0			
陽性対照 (Try-p-1)	20	+	10.6	0.0	10.6	+

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

1 1) 生体の機能に及ぼす影響

(1) 一般薬理試験

(資料番号30)

試験機関:

報告書作成年: 1996年

被験物質: アセキノシル原体

1) マウスにおける一般症状 (Irwin の多次元観察法)

供試動物: CD-1 (ICR) 系マウス、約6週令、体重範囲 24.0~28.0g、1群雄4例

試験方法: 被験物質を1%メチルセルロースに懸濁して、200、600及び2000mg/kgの用量を経口投与した。投与後90、150、300分、36時間および48時間後にIrwinの方法にしたがって一般症状の観察を行った。

試験結果: いずれの投与群にも、行動の変化及び毒性徴候はみられなかった。投与後7日間の観察期間中には死亡及び遅発性毒性の徴候はみられなかった。

2) ビーグル犬の心血管系及び呼吸器系に対する作用

供試動物: ビーグル犬、約16~16.5ヶ月令、体重範囲 11.0~12.3kg、雌3例

試験方法: 被験物質を1%メチルセルロースに懸濁し、2000mg/kgを麻酔したイヌの十二指腸内に投与後、血圧、心拍数、心機能、呼吸機能、血流量及び心電図の変化を調べた。なお、チオペンタールナトリウムの静脈内投与によって試験動物を麻酔し、適宜 α -クロラロースを投与して麻酔を維持した。

試験結果: 心血管系及び呼吸器系のいずれの検査項目にも、被験物質投与の影響はみられなかった。

3) マウスにおける抗痙攣作用 (メトラゾール誘発痙攣に対する作用)

供試動物: CD-1 (ICR) 系マウス、約6週令、体重範囲 18.0~29.0g、1群雄10例

試験方法: 被験物質を1%メチルセルロースに懸濁して、200、600及び2000mg/kgを経口投与し、24時間後にメトラゾール水溶液 85mg/kgを皮下投与した。その後30分間、体位消失を伴う間代性痙攣及び強直性痙攣発現時間並びに死亡の有無について観察した。陽性対照群には生理食塩液に溶解した 30mg/kgのフェノバルビタールナトリウムを経口

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

投与し、45分後にメトラゾールを皮下投与した。

試験結果： 各群の痙攣発現時間及び死亡率を下表に示す。

投与薬物	投与量 (mg/kg)	動物数	痙攣発現時間 (分)	間代性痙攣発現数	強直性痙攣発現数	死亡動物数
溶 媒	—	10	>8.2	9	3	3
被験物質	200	10	4.6	10	3	3
	600	10	>10.0	8	2	1
	2000	10	>9.7	8	0	0
Phenobarbitone Sodium	30	10	>30.0 ↑	0 ↓	0	0

↑↓： p < 0.01 (Student の t 検定/Fisher の直接法)

被験物質投与群では、統計学的に有意な痙攣発現時間及び間代性痙攣発現数の変化は認められなかった。強直性痙攣発現数及び死亡動物数の用量と関連した軽度な低下がみられたが、統計学的有意差はなかった。

フェノバルビタールナトリウム投与群ではメトラゾールの皮内投与後、痙攣発現及び死亡は認められなかった。

4) ラットの体温に対する作用

供試動物： ウィスター系ラット、約6週令、体重範囲213~266g、1群雄8例

試験方法： 被験物質を1%メチルセルロースに懸濁して、200、600及び2000mg/kgを経口投与した。各動物の直腸体温は、被験物質投与の1時間及び2時間前、投与直後、投与後2、4、8、24および48時間に測定した。

陽性対照群には生理食塩液に溶解したアミノピリン 50mg/kgを経口投与した。

試験結果： 各群の平均直腸体温 (°C) の推移を下表に示す。

投与薬物	投与量 (mg/kg)	投 与 後 時 間					
		0	2	4	8	24	48
溶 媒	—	37.5	37.4	37.5	37.4	38.0	37.9
被験物質	200	37.4	37.4	37.3	37.5	37.7	37.7
	600	37.4	37.2	37.2	37.2	37.5 ↓	37.4
	2000	37.6	37.6	37.4	37.3	37.6 ↓	37.5 ↓
Aminopyrine	50	37.4	36.8 ↓	36.9 ↓	37.0 ↓	37.3 ↓	37.5

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

本資料に記載された情報に係る権利及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 600mg/kg および 2000mg/kg 投与群では投与後 24 時間及び 48 時間に統計学的に有意な体温の低下がみられたが、同群の投与時（0 時間）の体温とは差がないことから、生物学的に有意な変化ではないと考えられた。

アミノピリン投与群では統計学的に有意な体温の低下が認められた。

5) ヘキソバルピタール誘発睡眠時間に対する作用

供試動物： CD-1 (ICR) 系マウス、約 6 週令、体重範囲 20.0~30.0g、1 群雄 10 例

試験方法： 被験物質を 1%メチルセルロースに懸濁し、200、600 及び 2000mg/kg を経口投与した。24 時間後に 100mg/kg のヘキソバルピタールナトリウムを腹腔内投与し、正向反射消失時間およびその回復時間を指標として、睡眠時間を測定した。

陽性対照群には生理食塩液に溶解した 15mg/kg の塩酸クロルプロマジンを経口投与し、45 分後にヘキソバルピタールナトリウムを投与した。

試験結果： 各群の睡眠時間を下表に示す。

投与薬物	投与量 (mg/kg)	平均睡眠時間 (分)
溶媒	—	40.6
被験物質	200	50.2
	600	46.4
	2000	40.2
Chlorpromazine HCl	15	109.9 ↑

↑↓： $p < 0.01$ (Student の t 検定)

被験物質投与群では、統計学的に有意な睡眠時間の変化は認められなかった。

陽性対照群では、統計学的に有意な睡眠時間の延長が認められた。

6) マウスにおける回転棒歩行試験

供試動物： CD-1 (ICR) 系マウス、約 6 週令、体重範囲 17.0~23.0g、1 群雄 10 例

試験方法： 事前に歩行訓練をしたマウスに 1%メチルセルロースに懸濁した 200、600 及び 2000mg/kg の被験物質を経口投与した。24 時間後に各動物について 3 回づつ加速回転棒上を歩行させ、最長試行時間を記録した。但し、最長歩行時間は 5 分とした。

陽性対照群には生理食塩液に溶解した 400mg/kg のメフェネシンを経口投与し、45 分後に加速回転棒上を歩行させた。

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

試験結果： 各群の平均歩行時間を下表に示す。

投与薬物	投与量 (mg/kg)	平均歩行時間 (秒)	
		投与前	投与後
溶媒	—	173.7	234.5
被験物質	200	169.7	231.0
	600	168.7	236.9
	2000	171.9	230.4
Mephenesin	400	171.9	14.3 ↓

↑↓： $p < 0.01$ (Student の t 検定)

被験物質投与群では、明らかな歩行時間に対する影響は認められなかった。
陽性対照群では、統計学的に有意な歩行時間の短縮が認められた。

7) モルモットにおける局所麻酔作用

供試動物： ハートレー系モルモット、約2～3ヶ月令、体重範囲350～383g、1群雄5例

試験方法： 各動物の除毛した腹側部に40%DMSO溶液で調製した0.02、0.06及び0.2%の被験物質溶液0.1mlを皮内投与した。適用後30分間、針で投与部位を5分間隔で6回刺激し、痛覚反応を記録した。

陽性対照群にはリグノカイン0.4%溶液0.1mlを皮内投与した。

試験結果： 被験物質投与群では、痛覚反応発現率の経時的変化がみられず、痛覚反応の強さも対照群と差がなかった。

リグノカイン投与群では、30分の測定期間中に統計学的に有意な痛感反応発現率の低下が認められた。

8) ラットにおける尿及び電解質排泄に対する作用

供試動物： ウィスター系ラット、約6週令、体重範囲208～254g、1群雄8例

試験方法： 被験物質を1%メチルセルローズに懸濁して、200、600及び2000mg/kgを経口投与した。投与容量は25mg/kgとした。投与後、直ちに動物を代謝ケージに収容し、1、2、3、4、5及び24時間後に排泄された尿を回収して、尿量を測定するとともに、0～5時間及び5～24時間の尿中 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 及び総蛋白量を測定した。

陽性対照群には生理食塩液に溶解した20mg/kgのフルセミドを経口投与した。

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

試験結果： 各群の尿排泄量並びに尿中 Na⁺、K⁺、Cl⁻及び総蛋白排泄量を下表に示す。

[尿量 (ml)]

投与薬物	投与量 (mg/kg)	投 与 後 時 間					
		1	2	3	4	5	24
溶 媒	—	1.4	2	2.5	3.2	3.9	16.9
被験物質	200	1.2	1.6	1.8	2.1 ↓	3	15.8
	600	1.4	1.7	1.9	2.2 ↓	2.7 ↓	15.7
	2000	1.4	1.7	1.7	1.9 ↓	2.1 ↓	15.6
Frusemide	20	5.2 ↑	7.3 ↑	8.4 ↑	8.7 ↑	9.3 ↑	28.2 ↑

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01 (Williams の検定)

[尿中電解質及び蛋白]

投与薬物	投与量 (mg/kg)	投与後 0 ~ 5 時間				投与後 5 ~ 24 時間			
		Na ⁺ (mEq/vol)	K ⁺ (mEq/vol)	Cl ⁻ (mEq/vol)	総蛋白量 (mg/vol)	Na ⁺ (mEq/vol)	K ⁺ (mEq/vol)	Cl ⁻ (mEq/vol)	総蛋白量 (mg/vol)
溶 媒	—	0.18	0.60	0.47	2.38	0.44	0.93	0.69	6.71
被験物質	200	0.13	0.49	0.33 ↓	1.84	0.50	1.05	0.82	6.98
	600	0.14	0.39 ↓	0.27 ↓	1.61 ↓	0.37	1.14	0.85	6.50
	2000	0.09 ↓	0.27 ↓	0.15 ↓	1.30 ↓	0.15 ↓	1.06	0.77	6.76
Frusemide	20	0.76 ↑	0.68	1.18 ↑	1.93	0.31	1.28	0.42	8.61

↑ ↓ : p < 0.05, ↑ ↓ : p < 0.01 (Williams の検定)

被験物質 600 及び 2000mg/kg 投与群では投与 4 及び 5 時間後、200mg/kg 投与群でも投与 4 時間後に軽度であるが統計学的に有意な尿排泄量の低下がみられた。

フルセミド投与群では、24 時間の測定期間中に統計学的に有意な尿排泄量の増加が認められた。

被験物質 600 及び 2000mg/kg 投与群では投与 0 ~ 5 時間尿において統計学的に有意な尿中 K⁺、Cl⁻および総蛋白排泄量の低下がみられた。200mg/kg 投与群でも中等度であるが統計学的に有意な Cl⁻排泄量の低下がみられた。また、2000mg/kg 投与群でも中等度であるが統計学的に有意な Na⁺排泄の低下がみられた。

投与 5 ~ 24 時間尿では、2000mg/kg 投与群で Na⁺排泄量の統計学的に有意な低下がみられたが、その他の電解質および蛋白に対する影響はみられなかった。

フルセミド投与群では、0 ~ 5 時間尿において統計学的に有意な Na⁺および Cl⁻の排泄量の増加が認められたが、投与 5 ~ 24 時間尿では対照群と差がなかった。

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

9) マウスの胃腸管運動に対する作用 (炭末輸送試験)

供試動物： CD-1 (ICR) 系マウス、約6週令、体重範囲 19.0~27.0g、1群雄 10例

試験方法： 被験物質を1%メチルセルロースに懸濁して、200、600及び2000mg/kgを経口投与し、24時間後に0.25mlの5% w/v炭末懸濁液を経口投与した。炭末投与後30分にマウスを屠殺し、胃腸管を摘出し、幽門部から盲腸方向への炭末移動距離を測定し、消化管全長に対する移動距離の割合を求めた。

陽性対照群には、炭末を投与する45分前に、生理食塩液に溶解した100mg/kgの硫酸アトロピンを経口投与した。

試験結果： 各群の平均炭末移動距離 (%) を下表に示す。

投与薬物	投与量 (mg/kg)	平均炭末移動距離 (分)
溶媒	—	59.9
被験物質	200	54.9
	600	58.9
	2000	55.4
Atropine sulphate	100	37.1 \downarrow

$\uparrow\downarrow$: $p < 0.01$ (Dixon の方法)

被験物質投与群では、炭末移動距離に有意な変化は認められなかった。

硫酸アトロピン投与群では、溶媒対照群と比較して統計学的に有意な炭末輸送距離の低下が認められた。

10) モルモットの摘出回腸に対する作用

供試動物： ハートレー系モルモット、約2~3ヶ月令、雄 15例、体重範囲 250~300g

試験方法： モルモットを頸椎脱臼により屠殺後、回腸を摘出し、タイロッド液に浸漬した。約2cmの長さの回腸切片を作成し、95% O₂及び5% CO₂の混合気を通気させた32℃のタイロッド液内に懸垂した。タイロッド液中に3濃度 (10⁻⁷、10⁻⁶および10⁻⁵M) のDMSOに溶解した被験物質を加え、塩化アセチルコリン、ヒスタミン、5-ヒドロキシトリプトアミン (5-HT) あるいは塩化バリウムによって誘発される回腸標本の伸縮に対する被験物質の影響を検討した。

溶媒対照群には2% DMSOを用いた。

試験結果： 回腸標本に作動薬を処理したときの回腸標本収縮率 (%) を次表に示す。

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

処理薬物	最終濃度 (M)	摘出回腸標本収縮率 (%)			
		Acetylcholine	Histamine	5-HT	Barium chloride
溶媒 (DMSO)	—	-0.5	-4.3	1.8	# -9.2
被験物質	10^{-7}	0.2	-1.9	-1.0	# -2.8
	10^{-6}	-4.7	-3.1	3.7	# -7.6
	10^{-5}	-5.3	-5.2	3.3	# -9.4

いずれの濃度の被験物質にも、4種類の作動薬により誘発される張力には統計学的に有意な変化はみられず、また、モルモット摘出回腸標本の収縮反応も誘発されなかった。

11) ラットの非妊娠摘出子宮に対する作用

供試動物： ウィスター系ラット、約6週令、体重150~200g、雌6例

試験方法： 子宮を摘出する24時間前に100 μ g/kgの合成女性ホルモン（スチルベステロール）を前処理したラットから子宮を摘出した。子宮標本をDe Jalon液を満たした15mlの培養槽に懸垂し、0.5gの静止張力をかけた。溶媒及び被験物質添加前にコリン作動薬であるメタコリンを培養槽に添加し筋収縮を誘発させ、組織の活力を確認した後、最終濃度 10^{-7} 、 10^{-6} 及び 10^{-5} Mの被験物質を処理した場合の組織に及ぼす作用を記録した。

試験結果： 子宮標本の収縮率 (%) を下表に示す。

処理薬物	最終濃度	平均子宮収縮率 (%)
Methacholine	10 μ g/ml	86.8
溶媒	—	0
被験物質	10^{-7} M	0
	10^{-6} M	0
	10^{-5} M	0
Methacholine	10 μ g/ml	82.0

いずれの濃度の被験物質処理においても、子宮標本に収縮反応は認められなかったが、メタコリンを処理した場合、明らかな収縮反応が認められた。

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

12) 溶血作用

供試動物： 3例の健康な雄ウサギ

試験方法： 耳介中心動脈から3mlの血液をEDTA中に採取し、2500rpm、5分間の遠心分離して赤血球を分離し、更に生理食塩液で洗浄した後、2% DMSOを含む生理食塩液を用いて3%赤血球浮遊液を調製した。赤血球浮遊液1mlを2% DMSO生理食塩液で調製した被験物質0.04、1.33、4.0及び13.3mg/10mlの溶液各々3mlと混和した（混和後の被験物質の最終濃度は0.03、0.1、0.3及び1mg/ml）。この混和液を37℃で4時間インキュベートした後、遠心分離し、上清の波長540nmでの吸光度を測定して、溶血の程度を調べた。溶媒対照には2% DMSO生理食塩液、陽性対照として蒸留水を用いた。

試験結果： 各群の溶血度を下表に示した。

ウサギ 番 号	被験物質濃度 (mg/ml)					陽性対照 (蒸留水)
	0	0.03	0.1	0.3	1.0	
1	0	0	0.5	17.1	75.5	100
2	0	3.5	9.9	23.6	67.9	100
3	0	0	3.4	14.9	92.3	100
平均溶血率 (%)	0	1.1	4.6	18.5	78.6	100

最終濃度 1.0mg/ml では被験物質に明らかな溶血作用が認められたが、濃度の低下とともに溶血率が低下し、0.03mg/ml では溶血がほとんど認められなかった。

陽性対照では重度の溶血作用がみられた。

13) ラットの血液凝固に対する作用

供試動物： ウィスター系ラット、約7週令、体重範囲185~262g、雄10例

試験方法： 被験物質を1%メチルセルロースに懸濁して、200、600及び2000mg/kgを経口投与し、24時間後に尾静脈穿刺により採血して、全血凝固時間を測定した。その直後、眼窩血管叢から採血し、3.8%クエン酸ナトリウム液を処理した血液を用いて、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 及びフィブリノーゲン量を測定した。

陽性対照群にはワーファリンナトリウム 0.5mg/kg を1回経口投与後、24時間間隔で3回同薬物 0.25mg/kg を経口投与し、最終投与後24時間に検査を行った。

試験結果： 各群の平均PT、APTT、全血凝固時間及びフィブリノーゲン量を下表に示した。

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

投与薬物	投与量 (mg/kg)	PT (秒)	APTT (秒)	全血凝固時間 (秒)	フィブリノーゲン (mg/dl)
溶 媒	—	18	21	67	276
被験物質	200	22	30 ↑	74	269
	600	33	36 ↑	94 ↑	309 ↑
	2000	62 ↑	40 ↑	100 ↑	341 ↑
Warfarin Na	0.5 × 1 0.25 × 3	66 ↑	71 ↑	135 ↑	358 ↑

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

対照群と比較して被験物質 600 及び 2000mg/kg 投与群では PT、APTT、全血凝固時間およびフィブリノーゲン量の延長／増加が認められたが、200mg/kg 投与群では APTT の有意な延長だけが認められた。

ワーファリンナトリウム投与群では全項目に統計学的に有意な増加／延長が認められた。