

7. 使用時安全上の注意、解毒法等

7.1 使用時安全上の注意事項

- (1) 使用の際は不浸透性手袋などを着用すること。
- (2) かぶれやすい体質の人は取扱いに十分注意すること。

7.2 解毒方法及び治療方法

シアゾファミド原体及び製剤は、いずれも急性経口毒性及び急性経皮毒性が弱いことから、誤飲等による重篤な急性中毒症状が発現する可能性は少ないと考えられる。

従って、万一誤飲等が発生した場合には、農薬についての一般的な処置方法並びに治療方法をとる必要がある。

7.3 製造時、使用時等における事故例

開発を始めてから現在まで、原体及び製剤の製造、包装及び散布試験等において事故例は認められていない。

8. 毒性

〈毒性試験一覧表〉

抄録番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.1.1	T-1.1 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 5000 ♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(1998)	120
8.1.2	T-1.2 (GLP)	急性毒性 14日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	♂ 5000 ♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(1999)	121
8.1.3	T-1.3 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(1998)	122
8.1.4	T-1.4 (GLP)	急性毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸入 4時間 (ダスト)	♂ 5.5 mg/L ♀ 5.5 mg/L	♂ >5.5 mg/L ♀ >5.5 mg/L	(1998)	123
8.2.1	T-1.5 (GLP)	皮膚刺激性 7日間観察	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	貼付	0.5g/ 背部4時間貼付	非常に軽度の刺 激性	(1998)	125
8.2.2	T-1.6 (GLP)	眼刺激性 72時間観察	ウサギ	非洗眼 ♂ 3 ♀ 3 洗眼(30秒後) ♀ 3		0.09g/右眼 結膜囊	弱い刺激性 洗眼効果あり	(1998)	126
8.2.3	T-1.7 (GLP)	皮膚感作性 Maximisation 法	モルモ ット	♂ ♀各 10 陽性対照 ♂ ♀各 5	皮内感作：1% 経皮感作：75% 惹起：25% 再惹起：25%		感作性なし	(1998)	127
8.3.1	T-1.8 (GLP)	急性神経毒性 14日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	強制 経口	♂ 0, 80, 400, 2000 ♀ 0, 80, 400, 2000	全身毒性、 神経毒性 ♂ >2000 ♀ >2000	(2000)	131

抄録番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	1群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.4.1	T-2.1 (GLP)	亜急性毒性 13週	イヌ	♂ 4 ♀ 4	カプセル	♂ 0,40,200,1000 ♀ 0,40,200,1000 mg/kg/day	♂ 1000 ♀ 1000 mg/kg/day	(1998)	133
8.4.2	T-2.2 (GLP)	亜急性毒性 13週	ラット	♂ 12 ♀ 12	飼料 混入	♂ 0, 10, 50, 500, 5000 ppm ♀ 0, 50, 500, 5000 20000 ppm ♂ 0.597, 2.906, 29.51, 294.5 ♀ 3.303, 33.32 337.6, 1359 mg/kg/day	♂ 500 ppm ♀ 500 ppm ♂ 29.51 ♀ 33.32 mg/kg/day	(1999)	138
8.4.3	T-2.3 (GLP)	反復経口投与 神経毒性 (90日間)	ラット	♂ 12 ♀ 12	飼料 混入	0, 500, 2000, 20000 ppm ♂ 0, 34, 134, 1356 ♀ 0, 39, 156, 1539 mg/kg/day	一般毒性 ♂♀共 2000 ppm 神経毒性 ♂♀共 20000 ppm 神経毒性なし 一般毒性 ♂ 134 ♀ 156 mg/kg/day 神経毒性 ♂ 1356 ♀ 1539 mg/kg/day	(2012)	142
8.4.4	T-2.4 (GLP)	反復経皮投与 28日間	ラット	♂ 5 ♀ 5	経皮	♂ 0, 250, 500, 1000 ♀ 0, 250, 500, 1000 mg/kg/day	♂ 1000 ♀ 1000 mg/kg/day	(1997)	143
8.5.1	T-3.1 (GLP)	慢性毒性 52週間	イヌ	♂ 6 ♀ 6	カプセル	♂ 0,40,200,1000 ♀ 0,40,200,1000 mg/kg/day	♂ 1000 ♀ 1000 mg/kg/day	(1999)	145
8.5.2	T-3.2 (GLP)	慢性毒性/ 発癌性 24ヶ月	ラット	♂ 85 ♀ 85	飼料 混入	♂ 0, 10, 50, 500, 5000 ppm ♀ 0, 50, 500, 5000 20000 ppm ♂ 0.336, 1.681, 17.07, 171.1 ♀ 2.010, 20.24, 207.8, 856 mg/kg/day	♂ 500 ppm ♀ 500 ppm ♂ 17.07 ♀ 20.24 mg/kg/day	(1999)	151
8.5.3	T-3.3 (GLP)	発癌性 18ヶ月	マウス	♂ 60 ♀ 60	飼料 混入	0, 0, 70, 700, 7000 ppm ♂ 9.5, 94.8, 984.9 ♀ 12.2, 124.3, 1203.4 mg/kg/day	♂ 7000 ppm ♀ 7000 ppm ♂ 984.9 ♀ 1203.4 mg/kg/day	(1999)	172

資料 No.が網掛けの試験は、食品安全委員会未評価。

抄録番号	資料 No.	試験の種類・期間	供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁
8.6.1	T-4.1 (GLP)	繁殖 2世代	ラット	♂ 30 ♀ 30	飼料 混入	0, 200, 2000, 20000 ppm	親動物： ♂ 20000 ppm ♀ 2000 ppm 仔動物： 2000 ppm	(1998)	184
						P ♂ 9.5, 94.2, 958.4 ♀ 13.4, 133.9, 1338.4 mg/kg/day F1 ♂ 8.9, 89.2, 936.0 ♀ 13.7, 138.0, 1402.2 mg/kg/day	親動物： ♂ 936.0 ♀ 133.9 mg/kg/day 仔動物： ♂ 89.2 ♀ 138.0 mg/kg/day 繁殖に対する影 響なし		
8.6.2	T-4.2 (GLP)	催奇形性	ラット	妊娠♀ 25	経口	0, 30, 100, 1000 mg/kg/day	母体：1000 胎仔：1000 mg/kg/day 催奇形性なし	(1999)	189
8.6.3	T-4.3 (GLP)	催奇形性	ウサギ	妊娠♀ 25	経口	0, 30, 100, 1000 mg/kg/day	母体：1000 胎仔：1000 mg/kg/day 催奇形性なし	(1999)	192
8.7.1	T-5.1 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌： TA100, TA98, TA1535, TA1537, 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i> pKM101		<u>in</u> <u>vitro</u>	±S9Mix 0, 5, 15, 50, 150, 500, 1500, 5000 (µg/プレート)	陰性	(1998)	195
8.7.2	T-5.2 (GLP)	変異原性 染色体異常	ヒトリンパ球		<u>in</u> <u>vitro</u>	直接法及び代謝活 性化法 0, 50, 100, 150, 200 (µg/mL)	陰性	(1998)	198
8.7.3	T-5.3 (GLP)	変異原性 DNA修復	枯草菌： H17(rec ⁺), M45(rec ⁻)		<u>in</u> <u>vitro</u>	±S9Mix 0, 250, 500, 1000 2000, 4000, 8000 (µg/ディスク)	陰性	(1998)	201
8.7.4	T-5.4 (GLP)	変異原性 小核(骨髄)	マウス	♂ 5 ♀ 5	経口	24時間後サブリング 0, 500, 1000, 2000 mg/kg 48及び72時間後 サブリング 0, 2000 mg/kg	陰性	(1998)	203
8.7.5	T-5.5 (GLP)	変異原性 遺伝子突然 変異 (マウソリンファ-)	マウスリンパ種細部		<u>in</u> <u>vitro</u>	±S9Mix 0, 1, 5, 10, 25, 50, 75, 100 (µg/mL)	陰性	(1998)	205

抄録番号	資料 No.	試験の種類・期間		供試生物	1群当り供試数	投与方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載頁	
8.8.1	T-6.1 (GLP)	生体の機能に及ぼす影響	中枢神経系	一般症状	マウス Irwin法	♂ 3	腹腔	0, 320, 800, 2000, 5000	800 mg/kg	(1998)	208
				睡眠時間延長	マウス ヘキソバルブタール睡眠	♂ 8	腹腔	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	51.2 mg/kg		
			呼吸循環器系		ラット 血圧 心拍数	♂ 5	経口	0, 2000, 5000	>5000 mg/kg		
			自律神経系	体温・瞳孔径	ラット	♂ 5	経口	0, 800, 2000, 5000	>5000 mg/kg		
			消化器	小腸炭末輸送	マウス	♂ 8	腹腔	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	128 mg/kg		
			骨格筋	握力	ラット	♂ 5	経口	0, 800, 2000, 5000	>5000 mg/kg		
			腎機能	尿検査	ラット	♂ 5	経口	0, 2000, 5000	>5000 mg/kg		
			8.A.1		反復経口投与 免疫毒性 28日間						

資料 No.が網掛けの試験は、食品安全委員会未評価。

・代謝物の毒性

抄録番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.9.1	TM-1 (GLP)	急性毒性	ラット	♂5 ♀5	経口	100, 160, 256, 410,656	♂ 324 ♀ 443	(1999)	212
8.9.2	TM-2 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌： TA100,TA98, TA1535,TA1537, 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>		<u>in</u> <u>vitro</u>	±S9Mix 0, 20, 39, 78, 156, 313, 625, 1250 (µg/プレート)	陰性	(1999)	213
8.9.2A	TM-2A (GLP)	変異原性 染色体異常	CHL 細胞		<u>in</u> <u>vitro</u>	CHL 細胞 短時間処理法 -S9 Mix: 0, 37.5, 75, 150 +S9 Mix: 0, 52.5, 105, 210 連続処理法: 0, 8.75, 17.5, 35 確認試験: 52.5, 105, 210 (µg/mL)	陰性	(2008)	214A
8.9.3	TM-3 (GLP)	急性毒性	ラット	♂5 ♀5	経口	3000	♂ >3000 ♀ >3000	(1999)	215
8.9.4	TM-4 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌： TA100,TA98, TA1535,TA1537, 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>		<u>in</u> <u>vitro</u>	±S9Mix 0, 20, 78, 156, 313, 625, 1250 (µg/プレート)	陰性	(1999)	216
8.9.5	TM-5 (GLP)	急性毒性	ラット	♂5 ♀5	経口	763, 1221, 1953, 3125, 5000	♂ 2947 ♀ 1863	(1999)	218
8.9.6	TM-6 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌： TA100,TA98, TA1535,TA1537, 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>		<u>in</u> <u>vitro</u>	±S9Mix 0, 20, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (µg/プレート)	陰性	(1999)	220
8.9.7	TM-7 (GLP)	急性毒性	ラット	♂5 ♀5	経口	1000, 1600, 2560, 4090,6554	♂ 2560 ♀ 1600	(1999)	222
8.9.8	TM-8 (GLP)	変異原性 復帰変異	サルモネラ菌： TA100,TA98, TA1535,TA1537, 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>		<u>in</u> <u>vitro</u>	±S9Mix 0, 313, 625, 1250, 2500, 5000 (µg/プレート)	陰性	(1999)	224

資料 No.が網掛けの試験は、食品安全委員会未評価。

・9.4%フロアブル(水和剤)

抄録番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.10.1	TF-1.1 (GLP)	急性毒性 9.4%SC 剤 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経 口	♂ 5000 ♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(1999)	226
8.10.2	TF-1.2 (GLP)	急性毒性 9.4%SC 剤 14 日間観察	マウス	♂ 5 ♀ 5	経 口	♂ 5000 ♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(1999)	227
8.10.3	TF-1.3 (GLP)	急性毒性 9.4%SC 剤 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経 皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(1999)	228
8.10.4	TF-1.4 (GLP)	急性毒性 9.4%SC 剤 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸 入 4 時間 (ミスト)	♂ 5.3 mg/L ♀ 5.3 mg/L	♂ >5.3 mg/L ♀ >5.3 mg/L	(1999)	229
8.10.5	TF-1.5 (GLP)	皮膚刺激性 9.4%SC 剤 72 時間観察	ウサギ	♂ 3 ♀ 3	貼 付	0.5mL/ 背部 4 時間貼付	刺激性なし	(1999)	231
8.10.6	TF-1.6 (GLP)	眼刺激性 9.4%SC 剤 72 時間観察	ウサギ	非洗眼 ♀ 6 洗眼(30 秒後) ♀ 3 洗眼(2 分後) ♀ 3		0.1mL/右眼 結膜囊	ごく軽度刺激性	(1999)	232
8.10.7	TF-1.7 (GLP)	眼刺激性 9.4%SC 剤 72 時間観察	ウサギ	非洗眼 ♀ 6		200 倍希釈液 0.1mL/右眼 結膜囊	刺激性なし	(1999)	234
8.10.8	TF-1.8 (GLP)	皮膚感作性 9.4%SC 剤 Buehler 法	モルモ ット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10		経皮感作 : 100% 惹 起 : 100%	陰性	(1999)	235

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

・ 34.5%フロアブル (水和剤)

抄録 番号	資料 No.	試験の種類・ 期間	供試 生物	1 群当り 供試数	投与 方法	投与量 (mg/kg)	LD ₅₀ 値または 最大無毒性量 (mg/kg)	試験機関 (報告年)	記載 頁
8.10.9	TF-2.1 (GLP)	急性毒性 34.5%SC 剤 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経 口	♂ 5000 ♀ 5000	♂ >5000 ♀ >5000	(1999)	237
8.10.10	TF-2.2 (GLP)	急性毒性 34.5%SC 剤 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	経 皮	♂ 2000 ♀ 2000	♂ >2000 ♀ >2000	(2001)	238
8.10.11	TF2.3 (GLP)	急性毒性 34.5%SC 剤 14 日間観察	ラット	♂ 5 ♀ 5	吸 入 4 時間 (ミスト)	♂ 5.854 mg/L ♀ 5.854 mg/L	♂ >5.854 mg/L ♀ >5.854 mg/L	(2001)	239
8.10.12	TF-2.4 (GLP)	皮膚刺激 34.5%SC 剤 72 時間観察	ウサギ	♂ 1 ♀ 2	貼 付	0.5 mL/ 背部 4 時間貼付	刺激性なし	(2001)	241
8.10.13	TF-2.5 (GLP)	眼刺激性 34.5%SC 剤 72 時間観察	ウサギ	非洗眼 ♂ 1, ♀ 2		0.1 mL/右眼 結膜囊	刺激性なし	(1999)	242
8.10.14	TF-2.6 (GLP)	皮膚感作性 34.5%SC 剤 Buehler 法	モルモ ット	♀ 20 陽性対照 ♀ 10		経皮感作 : 100% 惹 起 : 100%	陰性	(2001)	243

(SC 剤 : フロアブル剤)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

注) 試験機関名として以下の略称を用いた。

8.1 急性毒性

8.1.1 ラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.1)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : SD 系ラット、投与時雄 8 週齢、雌 9 週齢、体重雄 293~335 g 雌 216~256 g、
1 群雌雄 5 匹

試験期間 : 1 回投与後 14 日間観察

試験方法 : 0.5%CMC 水溶液を媒体として用い、10 mL/kg の容量で一晩絶食後に経口投与

試験項目 : 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日及び 14 日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >5000
死亡	なし
症状	なし
症状が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も認められなかった。肉眼的病理検査でも検体投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

8.1.2 マウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. T-1.2)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： CD-1系マウス、投与時雌雄共6週齢、体重雄21~28g 雌17~22g、
1群雌雄5匹

試験期間： 1回投与後14日間観察

試験方法： 0.5%CMC水溶液を媒体として用い、10 mL/kgの容量で一晩絶食後に経口投与

試験項目： 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >5000
死亡	なし
症状	なし
症状が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

観察期間中に死亡例はなく、検体投与によると考えられる中毒症状も認められなかった。肉眼的病理検査でも検体投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

8.1.3 ラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. T-1.3)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : SD 系ラット、投与時雄 8 週齢、雌 9 週齢、体重雄 403~448 g 雌 260~299 g、
1 群雌雄 5 匹

試験期間 : 1 回投与後 14 日間観察

試験方法 : 検体を蒸留水で湿らせて剃毛した背部中央 (4.5×9.5 cm) に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目 : 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日及び 14 日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡	なし
症状	なし
症状が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

観察期間中に死亡例はなく中毒症状も認められなかった。投与部の皮膚反応は軽微な紅斑が投与 3 日目まで認められたがその後消失した。肉眼的病理検査では検体投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

8.1.4 ラットにおける急性吸入毒性試験 (ダスト) (資料 No. T-1.4)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： SD 系ラット、投与時雄 8 週齢、雌 10 週齢、体重 雄 274~295 g、雌 229~244 g、
1 群雌雄各 5 匹、

試験期間： 単回 (4 時間) 暴露後 14 日間観察

試験方法： ハンマー及びエアーで微粉碎した検体を実測濃度 5.5 mg/L の濃度でダストを発生
させ、4 時間に亘り全身暴露した。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	15.87
実測濃度 (mg/L)	5.5
粒子径分布 (%) ¹⁾	
5.27 以上	23.8
3.20	21.4
1.94	18.9
1.18	22.9
0.71	11.2
0.43	1.2
0.26 以下	0.6
空気力学的質量中位径 (MMAD) (μm)	2.9
吸入可能な粒子 (4 μm 以下) の割合 (%)	76
チャンバー容積 (L)	130
チャンバー内通気量 (L/分)	68
暴露条件	ダスト、4 時間、全身暴露

1) 分級捕集装置を用い 3 回測定した平均

試験項目： 空気中の検体濃度、同粉体粒度分布等の暴露条件を測定し、同粉体の空気力学的質量中位径 (MMAD) を算出した。動物については次のように観察及び測定を行った。
一般状態及び生死；暴露中、暴露終了時及び暴露終了 1 時間後、翌日から 14 日までは毎日観察した。

体 重； 暴露開始前、暴露 3、7 及び 14 日後に測定した。

剖 検； 全例について暴露 14 日後に屠殺して観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：

死亡率（死亡数/供試数）	雌雄共	0/5
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共	>5.5
無毒性暴露濃度 (mg/L)	雄	5.5
	雌	<5.5

一般状態；暴露終了後、雌雄各 1 匹にラ音が認められたが翌日には消失した。

体 重； 雌に軽度な体重増加抑制（1%）が認められたが 7 日目以降は順調に増加した。雄は全例が順調に増加した。

剖 検； 全例に異常は認められなかった。

結 論； 検体の空気力学的質量中位径は 2.50~3.15 μm であり吸入可能であった。4 時間暴露の結果、LC₅₀ 値は雌雄共 5.5 mg/L 以上であった。

8.2. 眼及び皮膚に対する刺激性並びに皮膚感作性

8.2.1 ウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 No. T-1.5)

試験機関

報告書作成年 1998年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ニュージーランドホワイト種雄雌ウサギ、雌雄各 3 匹、若齢成熟、体重 2.3~2.8 kg

試験期間： 1 回適用後 7 日間観察

試験方法： 試験には検体をそのまま適用した。

適用前日にウサギの背部を剃毛して適用部とした。剃毛した皮膚 (1 インチ、2.54 cm 四方) に検体 0.5 g を少量の蒸留水で湿らせて塗布してガーゼパッチで覆い、非アレルギー性テープで固定した。適用 4 時間後に除去し、残った検体を水で拭き取った。

試験項目： 貼付除去 30~60 分以内、24、48 及び 72 時間後ならびに 7 日目に塗布部の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察し Draize 法に基づいて採点した。

試験結果： 採点結果を次表に示した。

軽度な発赤が貼付除去 30~60 分以内から 48 時間後まで全例に認められたが、72 時間後には 3/6 に減少し 7 日後には何れのウサギにも所見は認められなかった。皮膚反応評点から本検体の皮膚一次刺激性インデックスは 1.2 であった。

刺激性変化	最高* 評点	貼付除去後の時間				
		30~60分 以内	24 時間	48 時間	72 時間	7 日
紅斑、痂皮	4	1.3	1.2	1.3	0.8	0
浮腫	4	0	0	0	0	0
合計	8	1.3	1.2	1.3	0.8	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値を示す。 * : 判定基準の最高評点

考察及び結論： 以上の結果から本検体はウサギの皮膚に対して非常に軽度の刺激性を有するが、実質的には非刺激性であると結論した。

8.2.2 ウサギにおける眼一次刺激性試験 (資料 No. T-1.6)

試験機関

報告書作成年 1998年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ニュージーランドホワイト種雄雌ウサギ、雄3匹 雌6匹、若齢成熟、体重2.4~3.0kg

試験期間： 1回適用後4日間観察

試験方法： 試験には検体をそのまま適用した。

両眼の異常及び角膜損傷の無いことを確認した9匹の右眼結膜嚢内に0.09gを投与した。雄雌各3匹を非洗眼群とし、雌3匹を洗眼群として適用30秒後から30秒間洗眼した。左眼はすべて無処理対照とした。

試験項目： 投与1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し Draize 法に従って採点し眼刺激性を評価した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点を以下の表に示した。

非洗眼群； 全例に結膜発赤、浮腫及び分泌物が認められたが24時間後にはほとんど消失し、72時間後までには全例が正常な眼に回復した。

洗眼群； 全例に結膜発赤、浮腫及び分泌物が認められたが24時間後には正常な眼に回復した。

結論： 以上の結果から本検体はウサギの眼に対して弱い刺激性を有するが、実質的に有意な眼刺激性ポテンシャルを示すものではないと判断された。また、洗眼により刺激性症状を軽減させ正常な眼への回復を早めた。

表 眼反応の加重平均評点

項目*		適用後の観察時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (雄雌 各3匹)	角膜 (80)	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩 (10)	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜 (20)	8.3	1.3	0.7	0.0
	合計加重平均評点 (110)	8.3	1.3	0.7	0.0
洗眼群 (雌3匹)	角膜 (80)	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩 (10)	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜 (20)	7.3	0.0	0.0	0.0
	合計加重平均評点 (110)	7.3	0.0	0.0	0.0

*： Draize 法による評価点 (最高110点)、()内は加重評点の最高値を示した。

Draize の基準による評点を加重し、その値を動物数で除した数値で示した。

8.2.3 モルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. T-1.7)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ハートレー系雄雌モルモット、1 群 20 または 10 匹、
体重 雄 357～439 g、雌 320～388 g

試験期間： 感作開始から惹起後の観察終了まで 32 日間

試験方法： 予備試験によって感作 (皮内注射及び貼付) 及び惹起 (貼付) に適用する検体濃度を定め、Guinea pig maximization 法に準じて試験を行った。動物を都度事前に適用部の剃毛を行った上で次表に示した調製液及び時間的間隔で感作暴露ならびに惹起暴露を行った。皮内感作では各動物の正中線を中心とした対称の肩背部左右 3 対 (6 箇所) に各 0.1 mL を、貼付感作では同領域全体に 0.4 mL を、また惹起では左腹側部に 0.4 mL を適用した。

投与量設定根拠；

試験項目及び試験結果：

皮膚反応；惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に以下の基準に従って採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反応の程度及び頻度を比較して感作陽性反応動物数ならびに陽性率を求めた。但し、惹起後検体非処理群に皮膚反応が認められたため、1 週間後に再惹起を行った。

皮膚反応の評価基準

肉眼的に変化なし	0
非常に軽度の紅斑(通常散在性).....	0.5 (±)
軽度の紅斑(通常び漫性).....	1
中等度紅斑	2
重度の紅斑(浮腫の有無を問わない).....	3

結果を次表に示した。

検体処理群において一部の動物にごく軽度の紅斑 (評点 1)が認められ、感作陽性率は 1 回目の惹起で 10%、2 回目の惹起で 25%であった。しかしながら非処理群の動物にも 1 回目の惹起後評点 1 の紅斑が認められた。一方、陽性対照群においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

結 論： 以上の結果から、アジュバントを用いた本試験では検体の陽性感作率が 30%未満であり、EU 基準に従って、モルモットの皮膚に対して非感作性であると判断された。

表 皮膚感作性試験結果

惹起

試験群		供試動物数	皮膚反応 評点	感作反応動物数		陽性動物数	陽性率 (%)
感作濃度	惹起濃度			惹起後の時間			
				48	72		
検 体	皮内：1% 経皮：75%	20 ♂ 10 ♀ 10	0 0.5(±) 1 2 3	10 8 2 0 0	12 6 2 0 0	2/20	10
	皮内：0% 経皮：0% (媒体：蒸留水) (刺激対照)	10 ♂ 5 ♀ 5	0 0.5(±) 1 2 3	5 4 1 0 0	7 3 0 0 0		
陽 性 対 照	皮内：0.2% 経皮：0.2%	10 ♂ 5 ♀ 5	0 0.5(±) 1 2 3	0 0 0 5 5	0 0 1 4 5	10/10	100
	皮内：0% 経皮：0% (媒体：7°ピレン グリコール) (刺激対照)	5 ♂ 2 ♀ 3	0 0.5(±) 1 2 3	0 3 2 0 0	1 3 1 0 0		

再惹起

試験群			供試 動物数	皮膚 反応 評点	感作反応動物数		陽性 動物数	陽性率 (%)
感作濃度	惹起濃度	惹起後の時間						
		48			72			
検 体	皮内：1% 経皮：75%	25%	20	0	13	15	5/20	25
				0.5(±)	2	3		
				1	5	2		
				2	0	0		
	(刺激対照)	25%	10	0	9	9		
				0.5(±)	1	1		
				1	0	0		
				2	0	0		
陽 性 対 照	皮内：0.2% 経皮：0.2%	0.08%	10	0	0	0	10/10	100
				0.5(±)	0	0		
				1	3	4		
				2	4	4		
	(刺激対照)	0.08%	5	0	3	5		
				0.5(±)	2	0		
				1	0	0		
				2	0	0		
(刺激対照)	0.08%	5	0	3	5			
			0.5(±)	2	0			
			1	0	0			
			2	0	0			

8.3 急性神経毒性

8.3.1 ラットにおける急性神経毒性試験 (資料 No. T-1.8)

試験機関
報告書作成年 2000年 [GLP 対応]

検体純度：

供試動物： SD系ラット、1群雌雄10匹、投与時7週齢

試験期間： 1回投与後14日間観察

投与方法： 0.5%メチルセルロース水溶液を媒体として用い、5 mL/kgの容量で一晩絶食後に80、400および2000 mg/kgの用量で経口投与を実施した。

用量設定根拠：

観察・検査項目および結果： 死亡率、生死を毎日観察した。

試験終了時の死亡率を下表に示す。

投与量 (mg/kg)		0	80	400	2000
死亡率 (%)	雄	0	0	0	0
	雌	0	0	0	0

一般状態； 一般状態を毎日観察した。投与に起因する一般状態の変化は認められなかった。

体重変化； 投与前、投与直前、投与1週間後および投与2週間後に全ての動物の体重を測定した。その結果、投与に起因する体重の変化は認められなかった。

詳細な状態の観察及び機能検査；

投与開始前、投与30～60分後、7日後および14日後に全ての生存動物について、以下の項目の測定を盲検法にて行った。

ホームケージ観察 (姿勢、不随意運動、咬癖、眼瞼下垂、発声)

動物処置時の観察 (取り出し易さ、扱い易さ、流涙、涙色、流涎、立毛、毛並み、眼瞼下垂、眼瞼突出、呼吸音)

オープンフィールド観察 (運動能、姿勢、不随意運動、歩行異常、常同行動、覚醒反応、奇矯行動、起立回数、糞便回数、尿回数、発声)

処置観察 (近接反応、接触反応、驚愕反応、尾痛反応、瞬目反応、正向反射、後肢進展反応、瞳孔検査、前肢と後肢握力、着地開脚度、体重)

運動能テスト (歩行移動距離、休息时间)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

対照群と比較して統計学的に有意な差が認められた項目を下表に示す。

性別	雄			雌		
投与量 (mg/kg)	80	400	2000	80	400	2000
検査時期					7日後	14日後
着地開脚度 (%)					136 *	132 *

Bartlett's test, * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$

400 mg/kg 群の雌の平均着地開脚度において、投与7日後と14日後において、コントロール群と較べて統計学的に有意な増加が認められた。しかし、その違いは投与に起因するものとはみなされなかった。なぜならば、400 mg/kg 群の平均開脚度は投与前からコントロール群の121%と高い値を示し、2000 mg/kg 群の平均開脚度は、全ての観察時点で、コントロール群と違いが認められなかったからである。

肉眼的病理検査；試験終了時に全ての剖検動物を対象に検査した。

その結果、投与に起因する肉眼的病理変化は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に全ての剖検動物を対象に、McDowell-Trumps 固定液を用いて灌流固定を実施後、以下の組織について病理標本を作成し、鏡検した。

大脳中心部、中脳、小脳、橋、延髄、脊髄(頸部、胸部、腰部)、視神経、網膜を含む眼球はパラフィン包埋し、HE染色を施した。ガッセル小体、背側根を伴う頸髄神経節、腹側根を伴う頸髄神経節、背側根を伴う腰髄神経節、腹側根を伴う腰髄神経節、坐骨神経、頰骨神経および腓腹神経に関しては、GMA樹脂に包埋し、HE染色を実施した。

その結果、投与に起因する病理組織学的変化は認められなかった。

以上の結果から、本試験における検体投与に起因する神経毒性的な影響は認められなかった。

よって、一般毒性、神経行動作用、および神経病理作用に関する無影響レベル(NOEL)は、雌雄ラット共に、2000 mg/kg/day と判断された。

8.4 亜急性毒性

8.4.1 イヌを用いたカプセル経口投与における亜急性毒性試験（資料 No. T-2.1）

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ビーグル種イヌ、試験開始時 4～5 ヶ月齢、1 群雄雌各 4 匹

試験期間： 投与期間 13 週（1996 年 7 月 12 日～1996 年 11 月 15 日：馴化期間を含む）

試験方法： 0、40、200 及び 1000 mg/kg/day の用量で、検体をゼラチンカプセルに封入して 13 週間毎日 1 回経口投与し、下記の項目について観察又は検査を行った。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡；全動物について毎日観察し詳細な検査を週 1 回行った。検体投与に起因するとみられる所見は認められなかった。また、動物の死亡はなかった。

摂餌量； 固形飼料の所定量（400 g/匹）を毎日与え、食べ残し飼料を秤量して個体別に毎日の摂餌量を求めた。検体投与に起因する変動はみられなかった。

体重； 個体別に毎週 1 回及び剖検の直前に絶食後の体重値を測定した。検体投与に起因する変動はみられなかった。

眼検査； 投与開始前と 13 週間投与終了時に全例について行った。投与に起因するとみられる所見はなかった。

血液学的検査； 投与開始 1 週間前、投与開始 8 週後および 13 週後に全例について頸静脈から採取し、以下の項目について検査した。

赤血球数、白血球数、血小板数(PLT)、ヘマトクリット値、血色素量、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度、白血球百分比、赤血球形態、プロトロンビン時間

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

表1 血液学的検査

検査時期	項目	性別	雄			雌		
		群 (mg/kg/day)	40	200	1000	40	200	1000
8週	PLT		138↑					
13週	PLT		167↑					

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

統計解析法：Bartlett's test (↑: $P<0.05$)

投与によると考えられる血液学的検査項目の異常は、投与8週後および13週後の検査において認められなかった。投与8週後および13週時に低用量群の雄で血小板数(PLT)に統計学的有意な増加が認められたが、その他の検体投与群では認められず、投与に起因するのではないとみなされた。

血液生化学的検査；前記の採取血液から血清を分離し、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、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フェラーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総蛋白、アルブミン(Alb)、グロブリン、A/G比、血糖、総コレステロール、トリグリセライド、総ビリルビン、Ca、無機リン、ナトリウム(Na)、K、Cl

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

表2 血液生化学的検査

検査時期	項目	性別	雄			雌		
		群 (mg/kg/day)	40	200	1000	40	200	1000
8週	Creat		116↑					
	ALP					127↑		
13週	Na				98↓			
	Alb			94↓	92↓			
	GPT			64↓	70↓			

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

統計解析法：Bartlett's test (↑↓: $P<0.05$ 、↓: $P<0.01$)

投与8週後における統計学的に有意な変化は、雄の40 mg/kg/day群のクレアチニン(Creat)の上昇と、雌の40 mg/kg/day群におけるアルカリホスファターゼ(ALP)の上昇であった。これらの変化には、用量相関性が認められず、投与13週の後最終解剖時には認められなかったため、投与に起因するものではないとみなされた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

13週時には、1000 mg/kg/day 投与群の雄のナトリウム値が低い値を示した。この変化は、対照群より僅か 2%低いだけであり、生物学的に意味のあるものとは見なされなかった。200 および 1000 mg/kg/day 投与群の雄で、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)が統計学的に有意に減少した。GPT の低下に関連する生物学的知見は得られていないので、この変化は毒性学的に意味のあるものとはみなされなかった。アルブミン (Alb)もまた、最終解剖時に 200 および 1000 mg/kg/day 群雄で統計学的に有意に減少した。しかし、アルブミンの値(200 mg/kg/day 群 3.18 g/dL (3.1-3.3g/dL)、1000 mg/kg/day 群 3.10 g/dL (3.0-3.2 g/dL))は背景データの範囲内 (平均値 3.01 g/dL、範囲 2.4~3.5 g/dL)であり、その他のタンパク測定値には異常は認められなかった。

尿検査； 投与開始 1 週間前、投与 8 週後および 13 週後に全例について以下の項目を検査した。

尿量、色調、状態、比重、潜血、ケトン体、ブドウ糖、タンパク、pH、
ウロビリノーゲン、ビリルビン、窒素及び沈渣
統計学的有意差を示した項目はみとめられなかった。

臓器重量； 投与 13 週後に全動物時の脳、甲状腺(左右、上皮小体を含む)、心臓、肝臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、精巣(左右)及び卵巣(左右)の重量を秤量した。
以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

表 4 臓器重量

項目	性別	雄			雌		
	群 (mg/kg/day)	40	200	1000	40	200	1000
甲状腺	絶対重量						
	相対重量						
	比脳重量			81 ↓			

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

統計解析法：Bartlett's test (↓: $P < 0.05$)

1000 mg/kg/day 群の雄で甲状腺の比脳重量が統計学的に有意に低下した。甲状腺の絶対重量及び相対重量に有意な差は認められず、病理組織学的検査においても変化は認められなかったため、この差は生物学的に意味のないものと考えられた。

肉眼病理学的検査； 13 週間投与後に全動物を常法に従って剖検した。検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

病理組織学的検査； 全動物の以下の臓器・組織について常法に従って HE 染色標本を作製し鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、鼻、気管、肺、唾液腺(顎下腺)、心臓、大動脈、肝臓、胆のう、脾臓、膵臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮、乳腺(雌のみ)、膈、舌、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、胸骨(骨髄を含む)、脊髄、坐骨神経、骨格筋(大腿二頭筋)、皮膚、リンパ節(頸部、後咽頭、腸間膜)、眼球(視神経を含む)、耳介および肉眼的異常部位

検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

結 論： 検体投与に起因すると考えられる変化は、いずれの検査項目においても観察されなかった。従って、雄雌ともに最高投与用量である 1000 mg/kg/day が本試験における無毒性量 (NOAEL)であった。

表5 病理組織学的所見

臓器	性別 群 (mg/kg/day)	雄				雌			
		0	40	200	1000	0	40	200	1000
下垂体	所見\検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	前葉-のう胞	1	0	0	1	0	0	0	0
甲状腺	所見\検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	濾胞萎縮	4	4	4	3	4	2	4	4
	のう胞	0	0	0	0	1	0	0	0
上皮小体	所見\検査例数	4	3	4	2	4	4	4	4
	のう胞	0	0	0	0	1	0	1	0
副腎	所見\検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	被膜のう胞	0	0	0	0	0	0	0	1
腎臓	所見\検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	皮質尿細管変性	0	0	0	0	0	0	0	1
前立腺	所見\検査例数	4	4	4	4	-	-	-	-
	未成熟	0	1	1	1	-	-	-	-
後咽頭リンパ節	所見\検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	出血	2	0	2	0	0	0	4	1
	色素	3	0	1	0	1	0	0	1
肺	所見\検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	炎症	0	1	0	0	0	1	0	0
	動脈中膜増殖	0	0	0	0	1	1	0	0
腸間膜リンパ節	所見\検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	出血	1	4	3	2	4	3	1	3
胸腺	所見\検査例数	3	4	4	4	4	4	4	4
	萎縮	0	1	2	0	0	1	0	1
膵臓	所見\検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	外分泌腺変性	0	0	0	0	1	0	0	0
頸部リンパ節	所見\検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	出血	0	0	0	0	1	1	0	1
脾臓	所見\検査例数	4	4	4	4	4	4	4	4
	うっ血	3	0	2	3	3	3	2	2

認められた所見はいずれも自然発生性のもので、検体投与に起因するものではなかった。

8.4.2 ラットにおける亜急性毒性試験 (資料 No. T-2.2)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： Fischer系ラット、1群雌雄各12匹、投与開始時5週齢

試験期間： 13週間 (雄：1996年5月14日～8月13日、雌：1996年5月21日～8月20日)

試験方法： 検体を雄に対しては0、10、50、500および5000 ppm、雌に対しては0、50、500、5000および20000 ppmの濃度で飼料に混入し、13週間にわたって摂食させた。

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。

いずれの投与群においても、検体投与によると考えられる症状は認められず、死亡も発生しなかった。

体重変化；投与開始時および1週間毎に、全ての生存動物の体重を測定した。

いずれの群においても、対照群の体重と同等の値で推移した。

摂餌量；全ケージについて、毎週1回、連続3日間または4日間のケージ別摂餌量を測定した。雌の20000及び5000 ppm投与群で、投与13週時に有意な摂餌量の増加が認められたが、全投与期間を通算した総平均摂餌量はいずれの群においても同等であった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

摂餌効率；各週毎に、群平均体重増加量をそれぞれの群平均摂餌量で除して算出した。

全投与期間を通算した総平均摂餌効率は、いずれの群においても同等であった。

検体摂取量；被験物質の設定混餌濃度、群平均摂餌量及び群平均体重から毎週算出した。

投与期間中（13週間）の平均検体摂取量は以下の通りであった。

群 (ppm)		10	50	500	5000	20000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.597	2.906	29.51	294.5	
	雌		3.303	33.32	337.6	1359

眼検査； 馴化期間中に全動物について、また試験開始後 13 週時に対照群と最高投与量（雄 5000 ppm、雌 20000 ppm）群の動物について、ハロゲン検眼鏡による以下の部位の検査を実施した。

眼球、眼瞼、結膜、角膜、前眼房、瞳孔、光彩、水晶体／硝子体、眼底
試験開始後 13 週時の検査において、最高投与量群に眼の異常は全く認められなかった。

尿検査； 投与開始後 13 週時に全動物について、以下の項目を検査した。

尿量、尿色、尿沈渣、比重、ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、タンパク質、ウロビリノーゲン

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄				雌			
	10	50	500	5000	50	500	5000	20000
尿量				↑				
pH	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	
比重	↑		↑				↓	
タンパク量				↑				

↑↓：P<0.05、↑↓：P<0.01 で有意差あり（尿量および尿比重は Dunnett の多重比較法、pH およびタンパク量は Mann-Whitney の U 検定）

雄の 5000 ppm 投与群で尿量およびタンパク量の有意な増加が認められた。同群雄の pH についても統計学的に有意な増加がみられたが、500、50、及び 10 ppm 群の pH は有意に低下していたことから偶発所見である可能性が高いと判断した。その他の統計学的に有意な変化には投与用量との相関性が無いため、偶発性の所見であると判断した。

血液学的検査；投与終了時に全動物から採血し、以下の項目を検査した。

赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、
平均赤血球血色素量(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)

いずれの群においても有意な変動は認められなかった。

血液生化学的検査：投与終了時に全動物について、以下の項目を検査した。

アルカリホスファターゼ(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ペプチダーゼ(GGTP)、クレアチニンホスホキナーゼ(CPK)、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総タンパク(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glob)、アルブミン/グロブリン比(A/G ratio)、血糖(Gluc)、総コレステロール(T. Chol)、トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T. Bil)、カルシウム(Ca)、無機リン(P)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	10	50	500	5000	50	500	5000	20000
Cl				101 \uparrow				
T. Chol				88 \downarrow				
TG				76 \downarrow				
Creat		105 \uparrow						
Gluc		110 \uparrow						
GOT	110 \uparrow							
GPT							123 \uparrow	

$\uparrow\downarrow$: $P<0.05$, $\uparrow\downarrow$: $P<0.01$ (Dunnettの多重比較法)

雄の5000 ppm投与群に、塩素(Cl)の有意な増加と総コレステロール(T. Chol)およびトリグリセライド(TG)の有意な減少が認められた。その他の統計学的に有意な変化には投与用量との相関性が無いため、偶発性の所見であると判断した。

臓器重量；試験終了時に全動物の下記臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

脳、肝臓、腎臓、副腎、精巣

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄				雌			
投与量 (ppm)	10	50	500	5000	50	500	5000	20000
腎臓(相対重量)			95 \downarrow				105 \uparrow	105 \uparrow
肝臓(相対重量)								107 \uparrow

$\uparrow\downarrow$: $P<0.05$, \uparrow : $P<0.01$ (Dunnettの多重比較法)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

雌の 5000 および 20000 ppm 投与群に、腎臓相対重量の有意な増加が認められた。また、20000 ppm 投与群では肝臓相対重量にも有意な増加が認められた。雄の 500 ppm 投与群の腎臓相対重量の有意な減少には投与用量との相関性が無いため、偶発性であると判断した。

肉眼病理学的検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査；全動物について、以下の組織の病理標本を作成し、鏡検した。

脳(大脳、小脳、橋および延髄)、脊髄(頸部、胸部および腰部)、坐骨神経(片側)、下垂体、胸腺、甲状腺(両側)、上皮小体(両側)、副腎(両側)、脾臓、骨および骨髓(胸骨、片側大腿骨および椎骨)、膝関節(片側)、リンパ節(頸部および腸間膜)、心臓、大動脈、唾液腺(顎下腺および舌下腺)、食道、胃(前胃および腺胃)、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓(両側)、膀胱、精巣(両側)、精巣上体(両側)、前立腺、精囊(両側)、凝固腺(両側)、卵巣(両側)、子宮(角部および頸部)、膺、眼球(両側)、ハーダー腺(両側)、下腿三頭筋(片側)、皮膚(腰背部)、乳腺(腹部、雌のみ)、肉眼的異常部位

以下の表に主要な変化と変化を有する動物数を表す。

性別	雄				雌			
	10	50	500	5000	50	500	5000	20000
投与量 (ppm)	10	50	500	5000	50	500	5000	20000
所見\検査動物数	12	12	12	12	12	12	12	12
腎臓 好塩基性尿細管増加	0	0	0	12	0	0	0	0

検体投与によると考えられる変化として、雄の 5000 ppm 投与群の全例に腎臓の好塩基性尿細管の増加が認められた。その他の投与群では、投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、本検体のラットに対する 13 週間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、雄では 5000 ppm で尿量と尿中タンパク量の増加、血液生化学パラメーターの変化(Cl, T. Chol および TG)および腎臓の好塩基性尿細管増加が認められた。雌では 5000 ppm 以上で腎臓相対重量の増加が、またこれに加えて 20000 ppm で肝臓相対重量の増加が認められた。以上の結果より、無毒性量、最小中毒量および確実中毒量を次のように考えた。

	雄	雌
無毒性量	500 ppm (29.51 mg/kg/day)	500 ppm (33.32 mg/kg/day)
最小中毒量	—	5000 ppm (337.6 mg/kg/day)
確実中毒量	5000 ppm (294.5 mg/kg/day)	20000 ppm 以上 (1359 mg/kg/day 以上)

8.4.3 ラットにおける混餌投与による 90 日間反復投与神経毒性試験 (資料 No. T-2.3)

試験機関

報告書作成年 2012 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： SD 系ラット、1 群雌雄各 12 匹、投与開始時約 6 週齢

試験期間： 13 週間 (2011 年 12 月 27 日～2012 年 3 月 30 日)

試験方法： 検体を 0、500、2000 及び 20000 ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって
随時摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間に 1 回調製した。

用量設定根拠；

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日 2 回観察した。

いずれの投与群においても、試験期間中、死亡は発生しなかった。

一般状態； 一般状態を毎日 2 回観察した。

試験期間中、投与に起因した臨床症状は認められなかった。

体重変化； 投与開始前の週から 1 週間毎に、全ての動物の体重を測定した。

各週の平均体重値を次ページの表に示す。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

性別	雄			雌		
	500	2000	20000	500	2000	20000
0 週	103	101	103	98	100	99
1 週	103	100	99	99	100	99
2 週	102	99	98	98	99	96
3 週	101	99	96	100	100	98
4 週	101	99	96	99	98	96
5 週	101	99	96	99	98	96
6 週	101	99	96	100	98	95
7 週	102	99	96	99	97	94
8 週	102	100	97	101	98	95
9 週	102	100	96	99	97	94
10 週	102	100	96	99	98	96
11 週	103	100	96	97	96	93
12 週	103	101	97	98	97	93
13 週	103	101	96	99	98	94

Dunnet 検定 ↑↓; p<0.05 ↑↓; p<0.01

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

投与期間中、20000 ppm 投与群の雌雄の体重は対照群と比べ低値で推移したが、統計学的な有意差は認められなかった。

増体量を以下の表に示す。

(単位: g)

性別	雄				雌			
	0	500	2000	20000	0	500	2000	20000
0-1 週	60	62	58	51↓	24	25	24	22
1-2 週	54	54	51	52	22	20	20	16
2-3 週	46	41	44	38	16	18	17	20
3-4 週	31	32	31	31	15	13	11	9
4-5 週	28	29	29	27	11	11	11	11
5-6 週	30	30	27	29	11	12	12	9
6-7 週	15	18	18	14	7	6	3	3
7-8 週	23	25	24	26	4	8	7	8
8-9 週	22	24	22	17	8	3	5	5
9-10 週	19	20	19	19	5	6	7	8
10-11 週	13	16	15	12	9	4	5	2↓
11-12 週	14	16	19	17	2	3	2	1
12-13 週	7	5	7	0	-1	4	2	1
0-13 週	363 (100)	374 (103)	367 (101)	334 (92)	134 (100)	135 (101)	127 (95)	117 (87)

Dunnet 検定 ↓; p<0.05 ↓; p<0.01

総平均値の括弧内の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したものの。

20000 ppm 投与群の雄において 0-1 週時に有意な低下が認められ、検体投与による

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

ものと考えられた。また、同群の雌では 10-11 週時に有意な低下が認められるとともに、投与期間を通じた増体量が低値であることから、検体投与によるものと考えられた。

摂餌量； 個体別摂餌量について投与期間を通じ毎週測定した。統計学的有意差の認められた変化と総平均を下表に示す。

性別	雄			雌		
	投与量 (ppm)	500	2000	20000	500	2000
2 週	104	100	93↓	100	100	95
総平均	104	100	100	100	100	100

Dunnet 検定 ↓; p<0.05

表中の数値は変動の目安として対照群を 100 とした場合の値を表したもの。

2 週時に、20000 ppm 投与群の雄において認められた有意な低下は同時期の体重変化に関連するものと考えられた。同群の雌および 2000 ppm 以下の投与群では、検体投与の影響はないと判断した。

検体摂取量； 投与期間中の平均検体摂取量は以下の通りであった。

群 (ppm)		500	2000	20000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	34	134	1356
	雌	39	156	1539

機能検査； 投与開始前と投与第3、7及び12週目に、全例を対象として以下の項目の測定を行った。

ケージ内観察； 姿勢、噛み付き、痙攣/振戦、眼瞼閉鎖、排便

ケージからの取り出し時及びその後の観察； ケージからの取り出し易さ、ハンドリングの容易さ、流涙/紅涙、流涎、立毛、毛並み状態、眼瞼閉鎖、呼吸数/特徴、眼球突出、可視粘膜/眼/皮膚の色調、赤色物/痂皮付着、筋緊張

オープンフィールドでの観察； 移動性、歩行、立ち上がり、覚醒、痙攣/振戦、排尿/排便、毛づくろい、歩行スコア、異常/常同行動、後退運動、歩き出すまでの時間(秒)

感覚検査； 近接反応、接触反応、驚愕反応、尾の痛覚反応、瞳孔反応、瞬目反応、前肢の伸張、後肢の伸張、正向反射、嗅覚指向性

神経筋検査； 後肢伸筋強度、前肢および後肢の握力、着地時開脚幅、ローターロッド観察

生理学的検査； カタレプシー、体重、体温

自発運動量； 対照群と比較して統計学的有意差が認められた項目を次ページの

表に示す。

水平方向の自発運動量に関して、12週時の検査で20000 ppm投与群の雌において51-60分の時間帯でカウントの有意な減少がみられた。しかし、試験実施機関における背景データの範囲内(9~112)であり、総カウント数は対照群との間に有意差はなかったことから偶発性のものと判断した。その他の検査項目において有意な変化はみられなかった。

性別		雄				雌			
投与量(ppm)		0	500	2000	20000	0	500	2000	20000
12週 (水平方向)	0-10分	249	265	292	207	377	328	367	375
	11-20分	111	127	137	105	177	141	174	156
	21-30分	66	72	100	57	137	88	150	122
	31-40分	74	57	86	42	165	102	89	102
	41-50分	39	59	75	32	111	103	110	127
	51-60分	43	49	47	30	147	93	107	↓62
	0-60分*	581	628	737	473	1113	854	997	945
WIL Research で実施された 16 試験 (2007 年~2010 年) における雌の背景データ (51-60 分) : 9~112									

*: 個別値より平均値を求めるため、各時間の総計との異なりが発生する。

Linear Trend ↓; p<0.05

肉眼的病理検査；試験終了時に全動物を対象に検査した。ペントバルビタールナトリウムの腹腔内投与による全身麻酔下で、0.1Mリン酸緩衝4%パラホルムアルデヒド固定液を用いて全身を灌流固定し、中枢および末梢神経系組織を採取した。
検体投与による肉眼的変化は認められなかった。

解剖学的測定；全ての動物について、固定後の脳を対象に、嗅球を除いた長さと最大幅を計測した。
検体投与による影響は認められなかった。

臓器重量；全ての動物について固定後の脳重量を測定した。
検体投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査；試験終了時に対照群及び20000 ppm投与群の雌雄各6匹を対象に、以下の組織について病理標本作製し、検鏡した。

脳；嗅球、大脳皮質、海馬、基底核、視床、視床下部、中脳、小脳、橋、延髄
 脊髓；頸部 (C3-C7)および腰部 (T13-L4)
 三叉神経節/三叉神経
 腰部脊髓背根神経節； T13-L4
 腰部脊髓背根神経線維； T13-L4
 腰部脊髓腹根神経線維； T13-L4

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

頸部脊髄背根神経節； C3-C7

頸部脊髄背根神経線維； C3-C7

頸部脊髄腹根神経線維； C3-C7

頸部脊髄神経

腰部脊髄神経

坐骨神経（大腿部中位および坐骨切痕部）

腓腹神経

脛骨神経

腓骨神経

視神経

眼球

骨格筋（腓腹筋）

中枢神経系組織はパラフィン、末梢神経系組織は樹脂包埋し、HE染色した。

検体投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤のラットに対する90日間飼料混入投与による神経毒性試験における影響として、20000 ppm投与群において、低体重（雌雄）、体重増加抑制（雌雄）、ならびに試験初期に摂餌量低下（雄）が認められたが、神経毒性を示唆する変化は認められなかった。従って、本試験における一般毒性の無毒性量（NOAEL）は雌雄ともに2000 ppm（雄：134 mg/kg/day、雌：156 mg/kg/day）、神経毒性に関するNOAELは雌雄ともに20000 ppm（雄：1356 mg/kg/day、雌：1539 mg/kg/day）であると判断される。

8.4.4 ラットを用いた 28 日間反復経皮投与毒性試験 (資料 No.T-2.4)

試験機関

報告書作成年 1997 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： SD 系ラット、投与開始時 8~10 週齢、1 群雌雄各 5 匹

試験期間： 1 ヶ月間 (1997 年 4 月 17 日~5 月 15 日)

試験方法： 検体を蒸留水で湿らせ、剃毛した背部中央 (総体表面積の約 10%) に 0、250、500 及び 1000 mg/kg/day で 1 日に 6 時間閉塞貼付した。投与は 28 日間毎日実施し、投与量は直近の測定体重に基づいて決定した。

観察・検査項目及び結果：

死亡率； 生死を毎日観察した。

いずれの投与群においても、死亡は発生しなかった。

一般状態； 投与前及び毎週 1 回、皮膚の状態を含む一般状態を観察した。

いずれの投与群においても、検体投与に関連する症状は認められなかった。

体重； 投与開始時および 1 週間毎に、すべての動物の体重を測定した。

検体投与に関連する体重の増減は認められなかった。

摂餌量； 毎週 7 日分の摂餌量を測定した。

検体投与に関連する摂餌量の増減は認められなかった。

血液学的検査； 投与終了前に 16~24 時間絶食した全動物から採血し、以下の項目を検査した。

血色素量、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数、血小板数、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

検体投与に関連する摂餌量の増減は認められなかった。

血液生化学的検査； 投与終了時に全動物について、以下の項目を検査した。

尿素窒素、クレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、血糖、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素、無機リン、総コレステロール、アルカリホスファターゼ、グロブリン、アルブミン/グロブリン比

検体投与に関連する摂餌量の増減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石原産業株式会社にある。

臓器重量；試験終了時に全動物の下記臓器の重量を測定し、対体重比も算出した。

副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣

以下の表に統計学的有意差の認められた項目を示す。

性別	雄			雌			
	投与量 (mg/kg/day)	250	500	1000	250	500	1000
精巣	絶対重量	91	108	108↑			
	対体重比	99	111	113↑			
腎臓	対体重比	112↑	105	102	103	96	103

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Bonferroni の t 検定 ↑↓, $P < 0.05$

1000 mg/kg/day 投与群の雄において、精巣の絶対重量及び対体重比が有意に増加した。しかし精巣の病理組織学的検査の結果が全て正常であったことから、偶発的な変化であり投与との関連はないと判断した。また 250 mg/kg/day 投与群の雄において、腎臓の対体重比が有意に増加したが、その他の腎臓に関連する所見がないことから、検体投与の影響ではないと判断した。

肉眼病理学的検査；試験終了時の全生存動物について剖検を行った。

検体投与に関連した所見は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群及び 1000 mg/kg/day 投与群の全動物について、以下の組織の病理標本を作製し、鏡検した。

副腎、腎臓、肝臓、正常皮膚、検体投与部位の皮膚、精巣及び肉眼的異常部位
検体投与に関連した所見は認められなかった。

以上の結果から、本剤はラットに対して 28 日間反復経皮投与した場合、毒性学的な影響を示さなかった。従って無影響量 (NOEL) は雌雄ともに 1000 mg/kg/day と考えられた。

8.5 慢性毒性及び発がん性

8.5.1 イヌにおける慢性毒性試験 (資料 No. T-3.1)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ビーグル種イヌ、試験開始時 4~5 ヶ月齢、1 群雄雌各 6 匹

試験期間： 投与期間 52 週 (1997 年 2 月 4 日~1998 年 2 月 26 日：馴化期間を含む)

試験方法： 0、40、200 及び 1000 mg/kg/day の用量で、検体をゼラチンカプセルに封入して 52 週間毎日 1 回経口投与し、下記の項目について観察又は検査を行った。

投与量設定根拠：

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡；全動物について毎日観察し詳細な検査を週 1 回行った。検体投与に起因するとみられる所見は認められなかった。また、動物の死亡はなかった。

摂餌量； 固形飼料の所定量 (400 g/匹)を毎日与え、食べ残し飼料を秤量して個体別に毎日の摂餌量を求めた。検体投与に起因する変動はみられなかった。

体重； 個体別に毎週 1 回及び剖検の直前に絶食後の体重値を測定した。検体投与に起因する変動はみられなかった。

眼検査； 投与開始前、投与 52 週時に全例について行った。投与に起因するとみられる所見はなかった。

血液学的検査； 投与開始前、投与 14、27、40 及び 52 週後に全例について頸静脈あるいは頭部静脈から採取し、以下の項目について検査した。

赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球血色素量、平均赤血球容積、平均赤血球血色素濃度、血小板数、白血球数、白血球百分比、赤血球形態、プロトロンビン時間

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

表1 血液学的検査

検査時期	項目	性別	雄			雌		
		群 (mg/kg/day)	40	200	1000	40	200	1000
27週	リンパ球		66↓	73↓	73↓			
40週	リンパ球					70↓		
	好中球					121↑		

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

統計解析法: Bonferroni t-test (↓: $P < 0.05$, ↑: $P < 0.01$)

27週時の雄にみられたリンパ球の減少は用量との関連性が認められず、偶発性のものと判断された。40週時には40 mg/kg/day 群で好中球 (平均 73.0% : 69~78%) とリンパ球 (平均 24.2% : 19~30%) に有意な変動がみられたが、背景データの範囲内 (好中球 : 36~82%、リンパ球 : 8~58%) であった。これらを含め、投与に起因するとみられる変動はなかった。

血液生化学的検査 ; 前記の採取血液から血清を分離し、以下の項目について検査した。

GOT、グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、ALP、ブドウ糖 (Gluc)、総蛋白(TP)、アルブミン(Alb)、グロブリン、A/G 比、総コレステロール、総ビリルビン(TBil)、BUN、クレアチニン(Creat)、Na、K、塩素、Ca、無機リン、クレアチンキナーゼ(CK)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

表2 血液生化学的検査

検査時期	項目	性別	雄			雌		
		群 (mg/kg/day)	40	200	1000	40	200	1000
27週	Gluc						112↑	116↑
40週	TBil		180↑		180↑			
	CK				149↑			

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

統計解析法: Bonferroni t-test (↑: $P < 0.05$, ↑: $P < 0.01$)

27週時の検査では、200 および 1000 mg/kg/day 群の雌で血糖が統計学的に有意に増加した (200 mg/kg 群 ; 110.5 mg/dL (95~118 mg/dL)、1000 mg/kg 群 ; 114.7 mg/dL (108~125 mg/dL))。しかしこれらの値は背景データの範囲内 (97~135 mg/dL : 今回の対照群 94~104 mg/dL) であり、一時的な変動であるため、検体投与に関連するものではなかったと判断した。40週時には総ビリルビンが40 および 1000 mg/kg/day 群の雄、クレアチンキナーゼが1000 mg/kg/day 群の雄で統計学的に有意に増加した。しかし、これらの変動は一時的で、検体投与に関連するものではなかった。その他、投与に起因するとみられる変動はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

尿検査； 投与開始前、投与 14、27、40 及び 52 週後に全例について、以下の項目について検査した。

尿量、色調、状態、比重、潜血、ケトン体、ブドウ糖、タンパク、pH、
ウロビリノーゲン、ビリルビン、窒素及び沈渣

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

表 3 尿検査

週	項目	性別	雄			雌		
		群 (mg/kg/day)	40	200	1000	40	200	1000
52 週	比重		↓					
	pH		↑					

統計解析法：Bonferroni t-test (↓: $P < 0.05$, ↑: $P < 0.01$)

投与 52 週時に 40 mg/kg/day 群の雄で比重と pH に統計学的に有意な変動がみられたが、飲水が混入した偶発性のもので検体投与の影響ではないと考えられた。その他、投与に起因するとみられる変動はなく、各個体にも特記すべき変化はなかった。

臓器重量； 投与 52 週後に全動物について、以下の項目について検査した。

脳、甲状腺(左右、上皮小体を含む)、心臓、肺、肝臓、脾臓、腎臓(左右)、
副腎(左右)、精巣(左右)及び卵巣(左右)の重量を秤量

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

表 4 臓器重量

項目	性別	雄			雌		
	群 (mg/kg/day)	40	200	1000	40	200	1000
脾臓	絶対重量			63 ↓			
	相対重量			74 ↓			
	比脳重量			64 ↓			

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

統計解析法：Bonferroni t-test (↓: $P < 0.05$, ↓: $P < 0.01$)

1000 mg/kg/day 群の雄で脾臓重量に統計学的に有意な減少がみられたが、脾臓の病理組織学的検査において、脾臓重量減少に関連する病変は認められず、他のリンパ、造血系組織においても関連病変は認められなかった。これらのことから投与群の脾臓重量減少は、検体投与によるものとは考えられなかった。その他、投与に起因するとみられる変動はなく、各個体にも特記すべき変化は認められなかった。

肉眼病理学的検査； 投与 52 週後に全動物を常法に従って剖検した。検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

病理組織学的検査；全動物の以下の臓器・組織について常法に従って HE 染色標本を作製し鏡検した。

脳、下垂体、甲状腺(上皮小体を含む)、胸腺、鼻、喉頭、気管、肺、唾液腺(顎下腺)、心臓、大動脈、肝臓、胆のう、脾臓、膵臓、腎臓(左右)、副腎(左右)、精巣(左右)、精巣上体(左右)、前立腺、卵巣(左右)、子宮、乳腺(雌のみ)、咽頭、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱、胸骨(骨髄を含む)、脊髄、坐骨神経、骨格筋(大腿二頭筋)、皮膚、リンパ節(頸部、後咽頭、腸間膜)、眼球(視神経を含む)、肉眼的異常部位

検体投与に起因すると考えられる変化はなかった。

結 論： 検体投与に起因すると考えられる変化は、いずれの検査項目においても観察されなかった。従って、雌雄共に最高投与用量である 1000 mg/kg/day が本試験における無毒性量 (NOAEL)であった。

表 5 病理組織学的所見

臓器	性別 群 (mg/kg/day)	雄				雌			
		0	40	200	1000	0	40	200	1000
脳	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	髄膜-大食細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0	0
	髄膜-リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0	0
下垂体	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	前葉-のう胞	1	2	1	1	0	1	2	2
甲状腺	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	濾胞萎縮	6	6	5	6	4	5	3	4
	のう胞	1	0	0	0	0	0	0	0
	リンパ球系細胞過形成	0	0	0	0	0	1	0	1
	脂肪腫症	0	0	0	0	0	0	1	0
	C細胞過形成	0	0	1	0	0	0	0	0
上皮小体	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	のう胞	0	0	1	3	1	2	0	3
副腎	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	皮質(網状帯)-空胞化	0	0	0	0	0	1	1	1
前立腺	所見\検査例数	6	6	6	6	-	-	-	-
	炎症	0	1	2	1	-	-	-	-
	のう胞	0	2	3	1	-	-	-	-
頸部リンパ節	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	色素	1	3	1	1	1	2	0	2
	リンパ球系細胞過形成	0	1	0	1	0	0	1	0
肺	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	炎症	2	3	1	2	1	1	1	1
	骨化生	0	0	0	0	0	0	0	1
	小肉芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	炎症	0	0	1	0	0	0	0	0
乳腺	所見\検査例数	-	-	-	-	6	6	6	6
	腺増生	-	-	-	-	0	1	0	1
	導管増生	-	-	-	-	0	3	3	1
	導管拡張	-	-	-	-	0	3	2	0
後咽頭リンパ節	所見\検査例数	6	6	6	5	6	6	6	6
	出血	0	0	0	1	2	0	0	1
	リンパ球系細胞過形成	1	0	1	2	1	3	0	1
	色素	0	1	2	1	0	0	0	0
結腸	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	神経節神経腫症	0	0	1	0	0	0	0	0
腸間膜リンパ節	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	出血	3	2	3	4	2	2	3	6
	リンパ球系細胞過形成	1	0	0	1	2	1	0	0
胸腺	所見\検査例数	2	3	2	3	1	6	0	5
	萎縮	1	2	2	3	1	4	0	5

表 5 病理組織学的所見 (続き)

臓器	性別 群 (mg/kg/day)	雄				雌			
		0	40	200	1000	0	40	200	1000
胆のう	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	上皮性のう胞	0	1	0	0	0	0	0	1
	リンパ球性細胞過形成	0	0	0	0	0	2	0	0
眼球	所見\検査例数	6	6	6	6	6	6	6	6
	結膜炎	0	2	0	0	0	0	0	0
口唇	所見\検査例数	0	0	1	0	0	0	1	0
	潰瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
	組織球腫	0	0	1	0	0	0	0	0
耳	所見\検査例数	0	0	0	0	0	1	0	0
	表皮の炎症	0	0	0	0	0	1	0	0
後肢	所見\検査例数	0	0	0	1	0	0	0	0
	慢性活動性炎	0	0	0	1	0	0	0	0

認められた所見はいずれも自然発生性のもので、検体投与に起因するものではなかった。検体投与群における上皮小体のう胞 (雄)や下垂体前葉のう胞 (雌)の頻度が対照群に比べ高かった。これらは胎生期における器官発生時の遺残物であり毒性所見ではない。また、前立腺の炎症とのう胞が検体投与群の雄で所見されたが、病変の頻度や程度は用量と関連性がなくいずれも偶発性のものであった。

8.5.2 ラットにおける慢性毒性／発癌性試験（資料 No. T-3.2）

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： Fischer (F344)系ラット、投与開始時 5 週齢、1 群雄雌各 85 匹（うち 50 匹は主群として 104 週間飼育。残り 35 匹を衛星群とし、無作為に 10 匹ずつを選んで 26、52 および 78 週後に中間屠殺した。衛星群の死亡動物および残余動物は廃棄した。）

試験期間： 投与期間 104 週（雄：1996 年 4 月 8 日～1998 年 4 月 6 日）
（雌：1996 年 4 月 16 日～1998 年 4 月 14 日）

試験方法： 検体を、雄には 0、10、50、500 及び 5000 ppm、雌には 0、50、500、5000 及び 20000 ppm の濃度で均一に配合した粉末飼料を前記期間中ラットに摂食させて、下記の項目について観察又は検査を行った。

投与量設定根拠；

試験項目及び結果：

一般状態及び死亡；全動物について毎日観察し詳細な検査を週 1 回行った。以下に主群において統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000
検査例数	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
呼吸緩徐	3	4	7	11*	10*	6	4	2	2	6
脱毛	3	4	12*	10*	5	13	11	14	9	3**

Fischer の直接確率計算法 *：P<0.05、**：P<0.01

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

500 および 5000 ppm 群の雄で呼吸緩徐を示す個体が有意に増加したが、これらの多くは投与期間中の死亡・切迫殺動物でみられたもので、その死因には共通するものはなく、偶発性の変動と考えられた。また 50 および 500 ppm 群の雄で脱毛が有意に増加したが、5000 ppm 群では有意な増加が認められなかったため、検体投与に起因する所見とは考えられなかった。20000 ppm 群の雌でみられた脱毛の減少は毒性学的な意義はないものであった。従って、検体投与に起因する臨床徴候は認められなかった。投与終了時の主群の死亡率を次表に示したが、投与に起因する死亡率の変動はみられなかった。

投与群 (ppm)	0	10	50	500	5000	20000	
死亡率 (%)	雄	18	16	24	34	30	—
	雌	16	—	18	18	6	24

体重変化；全動物について、投与開始時から 13 週までは毎週 1 回、以後投与 16 週から 104 週までは 4 週に 1 回の頻度、さらに剖検の直前に絶食後の体重値を測定した。以下に体重変化を要約する。

性別 投与群 (ppm)	雄				雌			
	10	50	500	5000	50	500	5000	20000
週								
3								97↓
4								98↓
5								97↓
6								97♯
7								98↓
8								98↓
9								98↓
10								98↓
11								97♯
12								97♯
13								97↓
16								97♯
20								96♯
24								97♯
28								97♯
32								97♯
36								96♯
40								97♯

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑↓: $P < 0.05$, ♯: $P < 0.01$

前頁から続く

性別 投与群 (ppm)	雄				雌			
	10	50	500	5000	50	500	5000	20000
週								
44								97↓
48							98↓	96↓
52								97↓
56								96↓
60								95↓
64							95↓	94↓
68							95↓	94↓
76								94↓
84								94↓
88								94↓
100								93↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。括弧で示したものは有意差なし
Dunnnett の多重比較法 ↓: $P < 0.05$, ↓: $P < 0.01$

雄では、全投与期間を通じ、いずれの投与群の体重も対照群との間に有意差を生じなかった。20000 ppm 群の雌では、投与 3 週時から投与終了時までの大部分の測定週において有意な低値 (最大 7%) が観察された。5000 ppm 群の雌も試験後半に軽度ながら継続的に低値 (最大 5%) で推移し、48、64 および 68 週時には有意差がみられた。500 ppm 以下の投与群の雌は対照群と同等の値で推移した。

摂餌量； 主群の全ケージについて体重と同じ頻度で測定した。検体投与に起因する変動はみられなかった。投与期間中の週ごとの平均体重、摂餌量及び飼料中検体濃度から平均検体摂取量を次の通り算出した。

群 (ppm)		10	50	500	5000	20000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.336	1.681	17.07	171.1	—
	雌	—	2.010	20.24	207.8	856

食餌効率； 投与開始後 13 週間における各週の食餌効率を算出した。

群 (ppm)		10	50	500	5000	20000
食餌効率	雄	102	101	99	97	—
	雌	—	102	100	99	95

雄ではいずれの投与群にも明瞭な食餌効率の変動は観察されなかった。一方、雌では 20000 ppm 群で低体重に起因する食餌効率のわずかな低下が認められた。

眼検査； 投与開始前、投与 104 週時に主群の対照群と最高用量群の生存動物全例について行った。投与に起因するとみられる所見はなかった。

血液学的検査； 26、52 及び 78 週間投与終了後に衛星群の各用量群から、また 104 週間投与終了後に主群の各用量群から、それぞれ雌雄各 10 匹について採血を実施した。一晚絶食後、動物をエーテル麻酔下で開腹、後大静脈から採取し、以下の項目について

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

検査した。

赤血球数(RBC)、血色素量(Hb)、ヘマトクリット値(Ht)、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、血小板数(PLT)、白血球数(WBC)、白血球ディファレンシャルカウント

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		10	50	500	5000	50	500	5000	20000
項目	週								
MCHC	26				102 ↑				
RBC	52								95 ↓

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑↓: $P < 0.05$

26 週後の検査において 5000 ppm 群の雄で平均赤血球血色素濃度が有意に増加したが、赤血球に関する他の検査値に変動がみられないため毒性学的意義はないものと判断された。52 週後の検査において雌の 20000 ppm 群でみられた赤血球の軽微な減少は、他の検査値に血液毒性を示唆する所見がみられないことから体重増加抑制に随伴するものと考えられた。

血液生化学的検査；前記の採取血液から血漿を分離し、以下の項目について検査した。

アルカリホスファターゼ(ALP)、GOT、GPT、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ、クレアチンホスホキナーゼ、クレアチニン(Creat)、尿素窒素(BUN)、総蛋白、アルブミン、グロブリン、A/G 比、血糖、総コレステロール(T.Chol)、トリグリセライド(TG)、総ビリルビン(T.Bil)、Ca、P、Na、K 及び Cl

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性別		雄				雌			
投与量 (ppm)		10	50	500	5000	50	500	5000	20000
項目	週								
GPT	26				89 ↓				
Creat	26						90 ↓		
TG	26				82 ↓				
	52						74 ↓	68 ↓	66 ↓
Ca	26	101 ↑							
T.Bil	26	108 ↑							
P	26				110 ↑				
Na	26			101 ↑	101 ↑				
Cl	26				101 ↑				
BUN	52				113 ↑				
T.Chol	78				82 ↓				

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑↓: $P < 0.05$, ↑↓: $P < 0.01$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

26 週間投与終了後に 5000 ppm 群の雄で Na、P と Cl、500 ppm 群の雄で Na、52 週間投与終了後には 5000 ppm 群の雄で BUN が増加し、78 週間投与終了後には 5000 ppm 群の雄で T.Chol が減少した。これらのうち 26 及び 52 週間投与後にみられた有意な変動は、Cl の増加以外は 13 週間亜急性試験（資料 No. T-2.2, 含む 4 週間予備）及び本試験の 52, 78, 104 週間後の検査で認められていないことから偶発性のものと考えられた。GPT 及び TG については一時的な減少であり、毒性学的意義のない変動であると考えられた。その他の変動は用量との関連性のないもので、検体投与に起因するものではなかった。

尿検査； 25, 51 及び 77 週時に衛星群の各用量群から、また 103 週時に主群の各用量群から、それぞれ雌雄各 10 匹について実施した。ブドウ糖、ケトン体、潜血、pH、蛋白質、ウロビリノーゲン、尿量、色調及び沈渣を検査した。

以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性 別		雄				雌			
投与量 (ppm)		10	50	500	5000	50	500	5000	20000
項 目	週								
尿量	51								160 ↑
	77				122 ↑				147 ↑

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑: $P < 0.05$, ↑: $P < 0.01$

51 及び 77 週時に 20000 ppm 群 (最高投与群) の雌並びに 77 週時の 5000 ppm 群 (最高投与群) の雄に有意な尿量の増加が認められた。この動きは検体投与に関連するものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

臓器重量；26、52、78 及び 104 週間投与終了後の血液学的検査に用いた動物について脳、肝臓、腎臓、副腎及び精巣の重量を秤量した。以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

性 別		雄				雌			
群 (ppm)		10	50	500	5000	50	500	5000	20000
臓 器	週								
体 重	26						95 ↓		92 ↓
	52				94 ↓				
脳 相対重量	26								108 ↑
肝臓 絶対重量	26				108 ↑		94 ↓		
	相対重量	26			106 ↑				110 ↑
腎臓 絶対重量	26				107 ↑				
	相対重量	26			104 ↑			105 ↑	107 ↑
	相対重量	52						108 ↑	
	相対重量	78				111 ↑		111 ↑	113 ↑
副腎 絶対重量	26						89 ↓		
	相対重量	78						114 ↑	
精巣 絶対重量	26				104 ↑				

表中の数値は対照群値に対する変動率(%)を表わす。

Dunnett の多重比較法 ↑↓: $P < 0.05$, ↑↓: $P < 0.01$

投与 26 週後の検査で雄の 5000 ppm 群、また投与 26 および 78 週後の検査で雌の 5000 及び 20000 ppm 群において腎臓重量が増加した。肝臓重量は雄の 5000 ppm 群、雌の 20000 ppm 群で投与 26 週後に増加した。これらの変動は検体投与の影響と判断された。投与 26 週後の検査で、雄の 5000 ppm 群で認められた精巣絶対重量の増加と雌の 20000 ppm 群で認められた脳相対重量の増加はこれらの動物の高あるいは低体重値を反映したもので、非特異的变化であると考えられた。その他の変動は用量との関連性がみられず、偶発性のものと判断された。

肉眼病理学的検査；衛星群の 26、52 及び 78 週間投与終了後計画殺動物と主群の全動物を常法に従って剖検した。以下に統計学的有意差を示した項目を掲げた。

検査時期	性別	雄					雌				
	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000
死亡・切迫殺	臓器・所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	9	3	12
	鼻吻部被毛の汚れ	0	0	1	1	6*	2	1	1	0	2
	下腹部被毛の汚れ	1	4	4	4	10*	5	5	5	2	6
	精巣：萎縮	2	6*	5	8	9	—	—	—	—	—
最終屠殺	臓器・所見\検査例数	41	42	38	33	35	42	41	41	47	38
	精巣：軟化	6	14*	14*	10	12*	—	—	—	—	—
	精巣：腫瘤	30	38*	31	28	31	—	—	—	—	—
	下垂体：斑点	2	2	2	4	3	7	5	8	6	1*
	皮膚：脱毛	0	1	7**	5*	1	10	6	5	8	2*
全動物	臓器・所見\検査例数	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	下腹部被毛の汚れ	2	4	7	6	10*	9	7	7	7	11
	肝臓：表面粗造	4	5	5	10	6	5	4	6	0*	5
	肝臓：肝横隔膜結節	9	6	12	8	10	10	8	12	11	3*
	下垂体：腫瘤	7	8	6	12	8	22	11*	15	13	21
	精巣：軟化	10	23**	21*	17	21*	—	—	—	—	—
	精巣：萎縮	10	21*	18	18	20*	—	—	—	—	—
	皮膚：脱毛	1	2	11**	9**	4	11	8	5	11	4

Fisher の直接確率計算法 *：P<0.05、**：P<0.01

雄の 5000 ppm 群の試験途中死亡・切迫殺例で鼻吻部被毛の汚れと下腹部被毛汚れの頻度が有意に増加したが、これらの動物に特定の組織病変は認められないため、偶発性のものと判断した。10、50 及び 5000 ppm 群の雄において精巣の軟化の頻度が最終屠殺及び全動物で有意に増加したが、10 ppm 群と 5000 ppm 群の間には 500 倍の差があるにもかかわらず頻度はほぼ同じであったこと、500 ppm 群の頻度に対照群との有意差はなく病変発生に明瞭な用量依存性がなかったこと、病理組織学的検査において精巣軟化に該当する特定の病変の増加がなかったこと、から偶発性の増加と判断した。その他は、用量との関連性が認められない検体投与と関連性のないもの、あるいは発生頻度が減少方向への変動であった。

病理組織学的検査；52週間投与後及び104週間投与後の対照群と最高用量群の剖検動物と、投与期間中の主群の各用量群の死亡・切迫殺動物を対照に以下の臓器・組織について常法に従ってHE染色標本を作製し鏡検した。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓、膝関節、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精嚢、凝固腺、卵巣、子宮、膣、眼球、ハーダー腺、下腿三頭筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位

中間用量群については肺、肝臓、腎臓、肉眼的異常部位についてのみ実施した(雌の5000 ppm群の最終計画殺例は眼球を追加実施)。

[非腫瘍性病変]

認められた主な非腫瘍性病変を表1に示す。

雌の20000 ppm群の最終計画殺例と全動物において、眼球の白内障の発生頻度が有意に増加した。しかしながら、対照群で認められたものも含め、検眼鏡検査では白内障は殆ど認められなかった。また白内障発生動物のうち両側に発現した個体は対照群で24% (4/17)、20000 ppm群で31% (9/29)と大差なく、組織像も対照群と同性格で多くは軽度の変化であった。従って、本変動は偶発性のものと判断された。その他、認められた有意な変動はいずれも発生頻度が減少方向へのものであった。従って、検体投与に起因する非腫瘍性病変は観察されなかった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表2に示す。

対照群と比較して明らかに高い発生頻度を示す腫瘍性病変は認められなかった。雌雄の高用量群における担悪性腫瘍動物数が対照群に比べ高いが、これらは特定の腫瘍が特定の組織に集中したものではなく、検体投与とは関連性のないものであった。

結論： 以上の結果から、本剤のラットに対する24ヵ月間飼料混入投与における慢性毒性・発がん性試験における影響として、雄の5000 ppm群で肝臓と腎臓重量増加、血液性化学パラメーターの変化 (Cl, T.Chol)、尿量増加、雌の5000 ppm群で低体重と腎臓に対する作用、雌の20000 ppm群で低体重、尿量増加、軽度の貧血、腎臓と肝臓に対する作用が認められたので、無毒性量 (NOAEL)は雌雄とも500 ppm (雄：17.07 mg/kg/day、雌：20.24 mg/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。

表 1-1 【非腫瘍性病変】

検査時期	性別		雄					雌					
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000	
52週	肝臓	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		巣状肝細胞壊死	1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		肝細胞小増殖 (好塩基性細胞)	0	1	0	0	2	2	2	2	2	2	4
		類洞拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		小肉芽腫	0	0	0	1	0	10	7	7	7	7	8
		肝横隔膜結節	0	1	1	0	1	0	2	0	2	2	0
		胆管増生	10	10	10	10	10	4	3	3	4	4	5
	腎臓	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		腎盂粘膜過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		のう胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査例数	10	1	0	1	10	-	-	-	-	-	-
		精細管萎縮	1	1	-	1	1	-	-	-	-	-	-
間細胞過形成		7	1	-	1	3	-	-	-	-	-	-	
眼球	所見\検査例数	10	0	0	0	10	10	0	0	0	0	10	
	白内障	0	-	-	-	0	0	-	-	-	-	1	
死亡・切迫殺	肝臓	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	9	3	12	
		小葉中心性 肝細胞脂肪化	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	
		小葉周辺性 肝細胞脂肪化	1	1	1	0	0	2	0	1	0	2	
		びまん性 肝細胞脂肪化	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	
		小葉中心性 肝細胞壊死	0	2	0	1	0	1	1	2	0	1	
		巣状肝細胞壊死	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
		肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1
		肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	4	5	5	4	6	4	4	5	3	5	
		肝細胞小増殖巣 (空胞細胞)	0	0	1	0	2	0	0	1	0	0	
		肝スポンジ変性	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		小肉芽腫	0	1	0	1	0	3	1	1	1	1	0*
		肝横隔膜結節	2	0	3	4	1	1	0	1	0	1	
		のう胞	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
胆管増生	9	8	11	17	15	4	8	5	2	10			

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

表 1-2 [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000
死亡・切迫殺	腎臓	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	9	3	12
		慢性腎症	4	6	7	10	7	2	3	2	1	5
		尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0
		びまん性好塩基性尿細管	2	0	1	3	4	0	0	2	0	2
		乳頭部壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腎盂炎/腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査例数	9	8	12	17	15	-	-	-	-	-
		精細管壊死	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-
		精細管萎縮	6	4	8	7	5	-	-	-	-	-
		間細胞過形成	4	4	6	4	5	-	-	-	-	-
	眼球	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	9	3	12
		白内障	0	2	1	2	2	0	1	3	0	1
	最終屠殺	肝臓	所見\検査例数	41	42	38	33	35	42	41	41	47
小葉中心性肝細胞脂肪化			0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
巣状肝細胞脂肪化			0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
巣状肝細胞壊死			0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)			13	10	5*	4*	15	3	7	8	8	6
肝細胞小増殖巣(好塩基性細胞)			35	41	37	30	34	36	37	36	40	30
肝細胞小増殖巣(混合型)			0	1	0	0	0	1	0	0	0	3
肝細胞小増殖巣(空胞細胞)			2	2	3	3	2	0	1	2	1	1
類洞拡張			0	0	0	0	0	2	0	1	2	0
肝スポンジ変性			1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
小肉芽腫			5	6	3	4	1	31	28	27	31	22
肝横隔膜結節			4	3	5	2	6	7	5	9	6	2
胆管増生			40	42	38	33	35	35	33	39	44	35
血管拡張			0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
リンパ球様細胞浸潤			0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
腎臓		所見\検査例数	41	42	38	33	35	42	41	41	47	38
		慢性腎症	36	39	34	32	33	28	28	25	31	32
		尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	0	0	1	0	2	1	0	0	0
		びまん性好塩基性尿細管	2	0	1	3	4	0	0	2	0	2
		乳頭部壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

表 1-3 [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000
最終屠殺	腎臓	所見\検査例数	41	42	38	33	35	42	41	41	47	38
		腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		のう胞	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
		尿細管上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	精巣	所見\検査例数	41	39	33	29	35	-	-	-	-	-
		精細管萎縮	13	13	9	9	9	-	-	-	-	-
		間細胞過形成	8	9	4	4	7	-	-	-	-	-
		精子肉芽腫	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-
		肉芽腫	0	2	0	0	0	-	-	-	-	-
	動脈炎	3	2	2	3	1	-	-	-	-	-	
	眼球	所見\検査例数	41	2	1	1	35	42	1	2	47	38
		白内障	24	2	1	0	25	17	1	2	25	27**
	全動物	肝臓	所見\検査例数	60	60	60	60	60	60	60	60	60
小葉中心性肝細胞脂肪化			0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
小葉周辺性肝細胞脂肪化			1	1	1	0	0	2	0	1	0	2
巣状肝細胞脂肪化			0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
びまん性肝細胞脂肪化			0	0	0	1	0	0	1	0	0	0
小葉中心性肝細胞壊死			0	2	0	1	0	1	1	2	0	1
巣状肝細胞壊死			1	2	0	1	3	0	0	0	1	1
肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)			14	10	6*	6*	15	3	7	8	8	7
肝細胞小増殖巣(好塩基性細胞)			39	47	42	34	42	42	43	43	45	39
肝細胞小増殖巣(混合型)			0	1	0	0	0	1	0	0	0	3
肝細胞小増殖巣(空胞細胞)			2	2	4	3	4	0	1	3	1	1
類洞拡張			0	0	0	0	0	2	0	1	3	0
肝スポンジ変性			1	1	1	2	0	0	0	0	0	0
小肉芽腫			5	7	3	6	1	44	36	35	39	30**
肝横隔膜結節			6	4	9	6	8	8	7	10	8	3
のう胞			0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
胆管増生			59	60	59	60	60	43	44	47	50	50
リンパ球様細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0		
血管拡張	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0		

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$

表 1-4 [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌					
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000	
全動物	腎臓	所見\検査例数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
		慢性腎症	40	45	41	42	40	30	31	27	32	37	
		尿細管上皮褐色色素沈着増加	0	1	0	1	0	2	1	0	0	0	
		びまん性好塩基性尿細管	2	0	1	3	4	1	0	2	0	3	
		尿細管上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
		腎盂粘膜上皮過形成	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
		乳頭部壊死	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		腎盂拡張	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		腎盂炎/腎盂腎炎	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		のう胞	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	動脈炎	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
	精巣	所見\検査例数	60	48	45	47	60	-	-	-	-	-	
		精細管壊死	0	0	0	0	1	-	-	-	-	-	
		精細管萎縮	20	18	17	17	15	-	-	-	-	-	
		間細胞過形成	19	14	10	9	15	-	-	-	-	-	
		精子肉芽腫	0	1	0	0	0	-	-	-	-	-	
		肉芽腫	0	2	0	0	0	-	-	-	-	-	
	動脈炎	3	2	2	3	1	-	-	-	-	-		
	眼球	所見\検査例数	60	10	13	18	60	60	10	11	50	60	
白内障		24	4	2	2	27	17	2	5	25	29*		

Fisher の直接確率計算法 *: $P<0.05$ 、**: $P<0.01$

表 2-1 【腫瘍性病変】

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000
52週	肺	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		腺腫(B)	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		肝細胞腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査例数	10	0	1	0	10	9	1	0	2	10
		前葉腺腫(B)	1	-	1	-	0	1	0	-	1	0
	皮膚	所見\検査例数	10	1	1	1	10	10	0	0	0	10
		角化棘細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	-	-	-	0
		線維腫(B)	0	0	0	1	0	0	-	-	-	0
	乳腺	所見\検査例数	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10
線維腺腫(B)		-	-	-	-	-	0	-	-	-	1	
死亡・切迫殺	心臓	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	8	3	12
		神経鞘腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	造血	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	8	3	12
		LGL白血病(M)	3	2	4	5	8	2	5	3	0	3
	鼻腔	所見\検査例数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	肺	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	8	3	12
		腺腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
		腺癌(M)	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	8	3	12
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	8	3	12
		島細胞癌(M)	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	8	3	12
		移行上皮癌(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	精巣	所見\検査例数	9	8	12	17	15	0	0	0	0	0
		間細胞腫(B)	4	5	8	8	12	-	-	-	-	-
	包皮腺	所見\検査例数	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0
		腺腫(B)	1	1	0	0	-	-	-	-	-	-
		癌(M)	0	1	0	1	-	-	-	-	-	-
	子宮	所見\検査例数	0	0	0	0	0	8	9	8	3	12
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	2	2	2	2	2
		未分化癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$

表 2-2 【腫瘍性病変】

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000
死亡・切迫殺	陰核腺	所見\検査例数	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
		腺腫(B)	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—
	下垂体	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	9	3	12
		前葉腺腫(B)	4	4	2	6	5	5	3	6	1	5
	甲状腺	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	9	3	12
		C細胞腺腫(B)	3	2	5	2	7	1	0	1	0	2
		C細胞腺癌(M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	副腎	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	9	3	12
		混合褐色細胞腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫(B)	0	2	0	4	4	0	1	0	0	1
		悪性褐色細胞腫(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	大脳	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	9	3	12
		悪性細網症(M)	2	0	1	1	0	1	0	0	0	0
		神経膠腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0
	小脳	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	9	3	12
		悪性細網症(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脊髓	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	9	3	12
		顆粒性細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	耳	所見\検査例数	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1
		ジンバル腺癌(M)	—	1	—	—	1	—	—	—	—	1
	皮膚	所見\検査例数	9	8	12	17	15	8	9	9	3	12
		角化棘細胞腫(B)	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
		線維腫(B)	0	0	3	3	3	0	1	0	0	1
		脂肪腫(B)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		線維肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
		脂肪肉腫(M)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
血管肉腫(M)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
乳腺	所見\検査例数	0	0	0	0	0	8	9	9	3	12	
	線維腺腫(B)	—	—	—	—	—	2	4	3	1	2	
	腺癌(M)	—	—	—	—	—	0	1	1	0	1	

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$

表 2-3 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000
死亡・切迫殺	腹腔	所見\検査例数	1	0	0	3	2	0	0	2	0	0
		悪性神経鞘腫(M)	0	-	-	1	0	-	-	0	-	-
		脊索腫(M)	0	-	-	0	1	-	-	0	-	-
		悪性中皮腫(M)	0	-	-	1	0	-	-	1	-	-
最終屠殺	心臓	所見\検査例数	41	0	0	0	35	42	0	0	0	38
		神経鞘腫(B)	1	-	-	-	1	0	-	-	-	1
	造血	所見\検査例数	41	42	38	33	35	42	41	41	47	38
		LGL 白血病(M)	3	2	1	3	3	4	0	2	2	7
	リンパ節	所見\検査例数	2	2	0	1	1	2	1	0	0	0
		形質細胞腫(B)	0	0	-	0	0	1	0	-	-	-
		悪性リンパ腫(M)	0	0	-	0	0	0	1	-	-	-
	肺	所見\検査例数	41	42	38	33	35	42	41	41	47	38
		腺腫(B)	2	0	1	2	1	1	0	0	0	0
		腺癌(M)	1	0	1	3	2	0	0	0	0	0
	前胃	所見\検査例数	41	0	0	0	35	42	0	0	0	38
		扁平上皮癌(M)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	小腸	所見\検査例数	41	0	0	0	35	42	0	0	0	38
		腺腫(B)	1	-	-	-	0	0	-	-	-	0
	肝臓	所見\検査例数	41	42	38	33	35	42	41	41	47	38
		肝細胞腺腫(B)	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
		所見\検査例数	41	1	1	1	35	42	0	0	0	38
	脾臓	島細胞腺腫(B)	1	0	1	0	0	0	-	-	-	0
		島細胞癌(M)	0	1	0	0	0	1	-	-	-	0
		所見\検査例数	41	42	38	33	35	42	41	41	47	38
	腎臓	腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		所見\検査例数	41	0	0	0	35	42	0	0	0	38
	膀胱	所見\検査例数	41	0	0	0	35	42	0	0	0	38
		乳頭腫(B)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	精巢	所見\検査例数	41	39	33	29	35	0	0	0	0	0
		間細胞腫(B)	35	38	32	28	33	-	-	-	-	-
	包皮腺	所見\検査例数	0	2	2	2	1	0	0	0	0	0
		腺腫(B)	-	1	1	1	1	-	-	-	-	-
		癌(M)	-	0	0	1	0	-	-	-	-	-

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$

表 2-4 【腫瘍性病変】

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000
最終屠殺	卵巢	所見\検査例数	0	0	0	0	0	42	3	5	3	38
		顆粒膜莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		悪性顆粒膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		悪性顆粒膜莢膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
	子宮	所見\検査例数	0	0	0	0	0	42	15	9	10	38
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	14	13	4	9	12
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	2
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	2
		線維肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	膣	所見\検査例数	0	0	0	0	0	42	0	0	0	38
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0	-	-	-	1
	陰核腺	所見\検査例数	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	1	1	0	-	1
		癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	-	0
	下垂体	所見\検査例数	41	10	9	12	35	42	13	19	17	38
		前葉腺腫(B)	11	8	7	7	10	17	9	10	13	14
		中間部腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	甲状腺	所見\検査例数	41	12	10	5	35	42	7	7	8	38
		ろ胞腺腫(B)	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫(B)	17	11	9	5	10	12	5	5	6	4*
		ろ胞腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		C細胞腺癌(M)	2	1	1	0	3	1	0	0	1	0
	上皮小体	所見\検査例数	41	0	0	0	35	41	1	0	0	38
		腺腫(B)	0	-	-	-	0	0	1	-	-	0
	副腎	所見\検査例数	41	2	2	2	35	42	0	0	2	38
		皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	-	-	1	0
		神経節神経腫(B)	0	0	0	0	1	0	-	-	0	0
褐色細胞腫(B)		13	2	2	1	13	2	-	-	1	1	
悪性褐色細胞腫(M)		0	0	0	1	0	0	-	-	0	0	

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$

表 2-5 【腫瘍性病変】

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000
最終屠殺	大脳	所見\検査例数	41	0	0	0	35	42	0	0	0	38
		悪性細網症(M)	0	-	-	-	0	1	-	-	-	0
		神経膠腫(M)	0	-	-	-	1	0	-	-	-	0
	骨	所見\検査例数	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0
		脊索腫(M)	-	-	1	1	0	-	-	-	-	-
		骨肉腫(M)	-	-	0	1	0	-	-	-	-	-
	骨格筋	所見\検査例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性線維性組織球腫(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	耳	所見\検査例数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		ジンバル腺癌(M)	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-
	皮膚	所見\検査例数	41	24	20	20	35	42	10	8	12	38
		乳頭腫(B)	0	1	0	0	2	0	1	2	1	0
		角化棘細胞腫(B)	7	4	4	4	2	0	1	0	0	1
		毛のう上皮腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		基底細胞腫(B)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		線維腫(B)	8	8	3	10	9	1	1	1	1	0
		脂肪腫(B)	5	4	3	2	3	0	0	0	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	0	0	1	2	0	0	0	0	0	0
		基底細胞癌(M)	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
		黒色腫(M)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
		線維肉腫(M)	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1
		脂肪肉腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
		乳腺	所見\検査例数	4	0	1	2	1	42	10	12	10
	腺腫(B)		1	-	1	0	0	1	0	0	0	1
	線維腺腫(B)		2	-	0	1	1	9	9	10	8	6
	腹腔	所見\検査例数	3	2	1	1	1	0	1	2	1	0
悪性中皮腫(M)		1	1	0	0	1	-	0	1	0	-	

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$

表 2-6 【腫瘍性病変】

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000
全動物	心臓	所見\検査例数	60	8	12	17	60	60	9	9	3	60
		神経鞘腫(B)	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1
	造血	所見\検査例数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		LGL 白血病(M)	6	4	5	8	11	6	5	5	2	10
	リンパ節	所見\検査例数	4	3	0	3	1	3	3	1	0	1
		形質細胞腫(B)	0	0	—	0	0	1	0	0	—	0
		悪性リンパ腫(M)	0	0	—	0	0	0	1	0	—	0
	鼻腔	所見\検査例数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		扁平上皮癌(M)	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—
	肺	所見\検査例数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		腺腫(B)	2	2	2	3	2	1	0	0	0	0
		腺癌(M)	1	0	1	4	3	0	0	0	0	0
	前胃	所見\検査例数	60	8	12	17	60	60	9	9	3	60
		扁平上皮癌(M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	所見\検査例数	60	8	12	17	60	60	9	9	3	60
		腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査例数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		肝細胞腺腫(B)	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0
		悪性線維性組織球腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓	所見\検査例数	60	9	13	18	60	60	9	9	3	60
		島細胞腺腫(B)	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		島細胞癌(M)	1	2	1	1	0	1	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査例数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		腺腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		脂肪腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	膀胱	所見\検査例数	60	8	12	17	60	60	9	9	3	60
乳頭腫(B)		0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
移行上皮癌(M)		0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
精巣	所見\検査例数	60	48	45	47	60	0	0	0	0	0	
	間細胞腫(B)	39	43	40	36	45	—	—	—	—	—	
包皮腺	所見\検査例数	2	4	3	3	1	0	0	0	0	0	
	腺腫(B)	1	2	1	1	1	—	—	—	—	—	
	癌(M)	0	1	0	2	0	—	—	—	—	—	

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$

表 2-7 【腫瘍性病変】

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000
全動物	卵巢	所見\検査例数	0	0	0	0	0	60	12	14	6	60
		顆粒膜莢膜細胞腫(B)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		悪性顆粒膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	0
		悪性顆粒膜莢膜細胞腫(M)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
	子宮	所見\検査例数	0	0	0	0	0	60	24	18	13	60
		子宮内膜間質ポリープ(B)	-	-	-	-	-	16	15	6	11	14
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	2
		平滑筋腫(B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
		腺癌(M)	-	-	-	-	-	1	1	0	0	2
		未分化癌(M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
		線維肉腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	陰核腺	所見\検査例数	0	0	0	0	0	60	9	9	3	60
		悪性神経鞘腫(M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	下垂体	所見\検査例数	0	0	0	0	0	2	2	1	0	1
		腺腫(B)	-	-	-	-	-	2	2	0	-	1
	甲状腺	所見\検査例数	60	18	22	29	60	59	23	28	22	60
		前葉腺腫(B)	16	12	10	13	15	23	12	16	15	19
		中間部腺腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		ろ胞腺腫(B)	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		C細胞腺腫(B)	20	13	14	7	17	13	5	6	6	6
	上皮小体	ろ胞腺癌(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		C細胞腺癌(M)	2	2	1	1	3	1	0	0	1	0
	副腎	所見\検査例数	60	8	12	17	60	59	10	9	3	60
		腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	副腎	所見\検査例数	60	10	14	19	60	60	9	9	5	60
		皮質腺腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
混合褐色細胞腫(B)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$

表 2-8 [腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000
全動物	副腎	神経節神経腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		褐色細胞腫(B)	13	4	2	5	17	2	1	0	1	2
		悪性褐色細胞腫(M)	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0
	大脳	所見\検査例数	60	8	12	17	60	60	9	9	3	60
		悪性細網症(M)	2	0	1	1	0	2	0	0	0	0
		神経膠腫(M)	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0
	小脳	所見\検査例数	60	8	12	17	60	60	9	9	3	60
		悪性細網症(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	脊髓	所見\検査例数	60	8	12	17	60	60	9	9	3	60
		顆粒性細胞腫(B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	骨	所見\検査例数	1	0	2	2	1	0	0	1	0	0
		脊索腫(M)	0	-	1	1	0	-	-	0	-	-
		骨肉腫(M)	0	-	0	1	0	-	-	0	-	-
	骨格筋	所見\検査例数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
		悪性線維性組織球腫(M)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	耳	所見\検査例数	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1
		ジンバル腺癌(M)	-	1	-	1	1	-	-	-	-	1
	皮膚	所見\検査例数	60	33	33	38	60	60	19	17	16	60
		乳頭腫(B)	0	1	0	0	2	0	1	2	1	0
		角化棘細胞腫(B)	8	5	4	4	3	0	1	1	0	1
		毛のう上皮腫(B)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		皮脂腺腫(B)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
		基底細胞腫(B)	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
		線維腫(B)	8	8	6	14	12	1	2	1	1	1
		脂肪腫(B)	5	4	4	3	3	0	0	0	0	0
		平滑筋腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
扁平上皮癌(M)		0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	
基底細胞癌(M)		0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	
黒色腫(M)		0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
線維肉腫(M)		0	1	0	0	1	1	1	0	0	1	

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

表 2-9[腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌					
	臓器	群 (ppm)	0	10	50	500	5000	0	50	500	5000	20000	
全動物	皮膚	脂肪肉腫(M)	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	
		血管肉腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
		組織球肉腫(M)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
		悪性神経鞘腫(M)	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	
	乳腺	所見\検査例数	4	0	1	4	1	60	19	21	13	60	
		腺腫(B)	1	—	1	0	0	1	0	0	0	1	
		線維腺腫(B)	2	—	0	1	1	11	13	13	9	9	
	腹腔	腺癌(M)	0	—	0	0	0	0	1	1	0	1	
		所見\検査例数	4	2	1	4	3	1	1	4	1	0	
		悪性神経鞘腫(M)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	—	
		脊索腫(M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	—	
	合計	悪性中皮腫(M)		1	1	0	1	2	0	0	2	0	—
		検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数		良性	121	97	86	89	127	74	55	47	45	59	
		悪性	14	16	15	28	28	12	12	13	5	22	
腫瘍総数		135	113	101	117	155	86	67	60	50	81		
担腫瘍動物数		良性	50	51	48	49	49	43	34	30	32	38	
	悪性	13	13	14	26	21	12	12	12	5	21		
担腫瘍動物数		52	51	48	51	50	45	38	32	34	44		

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$

8.5.3 マウスにおける発癌性試験 (資料 No. T-3.3)

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： CD-1 (ICR 系)マウス、投与開始時 6 週齢、1 群雄雌各 60 匹。

試験期間： 18 ヶ月 (1996 年 8 月～1998 年 2 月)

試験方法： 検体を 0、0、70、700 及び 7000 ppm となるように飼料に混合し、18 ヶ月間にわたって自由に摂取させた。

投与量設定根拠；

試験項目及び試験結果：

一般状態及び生存率；一般状態及び生存率を毎日観察し、詳細な症状観察を週 1 回行った。その結果、検体投与に起因すると考えられる臨床症状は認められなかった。

試験終了時の生存率を下表に示す。

投与群 (ppm)	0	0	70	700	7000	
生存率 (%)	雄	82	85	78	87	78
	雌	83	77	78	77	77

体重変化；全動物について、投与開始時から 13 週までは毎週 1 回、以後解剖まで 4 週に 1 回測定した。体重及び体重増加量に関する対照群との比較において、散発的に統計学的変化が認められたが、影響が認められた群や週に一定の傾向はなかった。よって、投与に起因する影響とはみなされなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

摂餌量； 全群の全ケージについて体重と同じ頻度で測定した。摂餌量の低下が、雄の最低投与群において認められた。これには、用量相関性がなく投与に起因するものではないとみなされた。また、投与第 11 週から、最高投与群における平均摂餌量が統計学的により高かったが、最低投与群および中間投与群では、検体投与に起因する変動はみられなかった。雌の摂餌量については、一時点統計学的な有意差がみられた週もあったが、影響が認められた群や週に一定の傾向はなく、投与に対する影響とはみなされなかった。

この最高投与群における変化は毒性作用とはみなされなかった。

検体摂取量； 投与期間中の週ごとの平均体重、摂餌量及び飼料中検体濃度から平均検体摂取量を次の通り算出した。

投与量 (ppm)		70	700	7000
平均検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	9.5	94.8	984.9
	雌	12.2	124.3	1203.4

血液学的検査； 投与 12 ヶ月及び 18 ヶ月後に各群雌雄の全生存動物について、眼窩静脈洞から採血し塗抹標本を作製し、血球分類 (Diff-WBC) を検査した。以下に統計学的有意差の認められた項目を表に示す。

性別		雄			雌		
投与量 (ppm)		70	700	7000	70	700	7000
項目	月						
Mono	18			24(対第 1 群比) ↓ 27(対第 2 群比) ↓			

表中の数値は対照群値に対する変動率 (%) を表わす。

統計解析法：Bartlett 検定 (↓: $P < 0.01$)

2 つの対照群に対して、統計学的に有意に変動した血液学的検査結果は、7000 ppm 投与群の雄の 18 ヶ月投与時の単球 (Mono) の検査結果だけであった。この変動は、12 ヶ月時には認められていない。又、個体別データ (0~9%) の大多数はこの系統のマウスでは通常認められる変動範囲内 (0~5%) であった。よってこの変動は、検体投与に関連付けられないものであると判断された。

臓器重量； 試験終了時に全生存動物の内、各群 10 匹の脳、肝臓、腎臓、副腎及び精巣の重量を測定し、対体重比 (相対重量) 及び対脳重量比 (比脳重量) を算出した。以下に統計学的有意差を示した項目を表に示す。

性別		雄			雌		
群 (ppm)		70	700	7000	70	700	7000
臓器							
体重 (g)		42.5	43.0	42.0	36.3	34.3	36.7
副腎	絶対重量	67 ↓		67 ↓			
	相対重量	57 ↓		61 ↓			
	比脳重量	61 ↓		61 ↓			
腎臓	絶対重量						117 ↑
	相対重量						115 ↑
	比脳重量						116 ↑

表中の数値は何れも第2対照群値に対する変動率 (%)を表わす。

統計解析法 : Bartlett 検定 (↑: $P < 0.05$, ↓: $P < 0.01$)

最低及び最高投与群の雄マウスの副腎重量が、第2群の対照群の雄マウスと比較して、統計学的に有意に低下した。この変化には用量相関性が認められず、第1対照群との比較では全く問題のない変動であった。よって、投与に起因する毒性反応とは見なされなかった。

一方、最高投与群の雌マウスにおいて腎臓重量が第2対照群に対してのみ有意に増加した。しかし、慢性腎症の病理組織学的変化は、いずれの投与群においても対照群と同様な頻度で認められ、病変の程度においても重篤化は認められなかった。また、腎臓に関する機能的な変化を示す臨床所見は最高投与群においても全く認められなかった。従って、最高投与群の雌マウスにおける腎臓重量の増加は毒性学的に意義のある所見ではないとみなされた。

肉眼病理学的検査 ; 投与期間中の各用量群の死亡・切迫殺動物と、78週間投与後の全ての生存動物に対する剖検を実施した。その結果、統計学的に有意な変動は検体投与群において認められず、投与に起因すると考えられる所見の変動も認められなかった。

病理組織学的検査 ; 投与期間中の全ての死亡・切迫殺動物と、78週間投与後の対照群と最高投与群の全ての最終解剖動物の以下の臓器・組織について常法に従ってHE染色標本を作製し鏡検した。又、低投与群と中間投与群の肺、肝臓、腎臓および肉眼的病変組織も病理組織検査に供された。

脳、脊髄、坐骨神経、下垂体、胸腺、甲状腺、上皮小体、副腎、脾臓、骨及び骨髓、リンパ節、心臓、大動脈、唾液腺、食道、胃、肝臓、膵臓、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、大腸、直腸、気管、肺、腎臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、卵巣、子宮、子宮頸部、膣、眼球、ハーダー腺、下腿二頭筋、皮膚、乳腺(雌のみ)、肉眼的異常部位

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

[非腫瘍性病変]

認められた主な非腫瘍性病変を表 1 に示す。

検体投与に起因する非腫瘍性病変は観察されなかった。

[腫瘍性病変]

認められた全ての腫瘍性病変を表 2 に示す。死亡と関連付けられた腫瘍は、悪性リンパ腫と血管肉腫であった。これらの所見の頻度は、全ての群で同様であった。2つの対照群と比較して、全ての検体投与群に腫瘍性病変の増加は認められなかった。

結 論： 以上の結果から、本剤のマウスに対する 18 ヶ月間混餌投与による発がん性試験における毒性作用は、試験可能な最高投与量である 7000 ppm においても認められず、また催腫瘍性も認められなかった。従って、雌雄共に無毒性量 (NOAEL) は 7000 ppm (雄 984.9 mg/kg/day、雌 1203.4 mg/kg/day) と判断された。

表 1-1 [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	混餌濃度 (ppm)	0	0	70	700	7000	0	0	70	700	7000
死亡・切迫殺	肝臓	所見\検査例数	12	9	13	8	13	11	15	13	14	15
		小葉中心性肝細胞肥大	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1
		巣状肝細胞壊死	0	0	1	1	0	1	1	2	0	2
		肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞小増殖巣 (空胞細胞)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		アミロイド症	2	2	1	2	1	5	3	0	2	3
		単核細胞浸潤	0	3	1	1	5	4	4	4	7	7
		小肉芽腫	1	0	3	0	0	1	0	2	2	4
	腎臓	所見\検査例数	12	9	13	8	13	11	15	13	14	15
		慢性腎症	8	6	10	6	10	9	11	11	12	14
		皮質嚢胞	4	2	1	1	3	1	3	1	4	2
		尿管管鈣質物質沈着	1	2	4	0	0	0	0	0	0	3
		腎盂拡張	0	1	2	1	3	2	2	0	2	3
	副腎	所見\検査例数	12	9	13	8	13	11	15	13	14	15
		被膜下細胞過形成	7	1	6	3	2	8	12	7	12	11
		セロイド沈着	2	0	1	1	3	8	10	8	10	6
	最終屠殺	肝臓	所見\検査例数	48	51	47	52	47	49	45	47	46
小葉中心性肝細胞肥大			3	7	5	3	3	0	0	1	2	1
巣状肝細胞壊死			3	3	1	2	2	1	8	2	4	10
肝細胞小増殖巣 (好酸性細胞)			0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
肝細胞小増殖巣 (好塩基性細胞)			2	3	1	2	1	0	1	0	0	0
肝細胞小増殖巣 (空胞細胞)			0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
アミロイド症			2	3	2	3	1	3	2	4	4	2
単核細胞浸潤			12	18	13	25	12	21	26	19	21	17
小肉芽腫			34	36	29	26	31	35	32	35	37	36
腎臓		所見\検査例数	48	51	47	52	47	49	45	47	46	45
		慢性腎症	47	51	43	51	47	44	42	45	43	44
		皮質嚢胞	24	14	12	19	22	9	9	6	11	7
		尿管管鈣質物質沈着	11	11	6	13	11	2	1	0	1	0
		腎盂拡張	3	3	3	4	2	0	2	0	1	1
副腎		所見\検査例数	48	51	0	2	47	49	45	0	0	45
		被膜下細胞過形成	16	28	0	2	21	43	43	0	0	40
		セロイド沈着	15	18	0	0	18	26	35	0	0	30

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

表 1-2 [非腫瘍性病変]

検査時期	性別		雄					雌					
	臓器	混餌濃度 (ppm)	0	0	70	700	7000	0	0	70	700	7000	
全動物	肝臓	所見\検査例数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		小葉中心性肝細胞肥大	3	8	6	3	3	1	0	1	2	2	
		巣状肝細胞壊死	3	3	2	3	2	2	9	4	4	12	
		肝細胞小増殖巣(好酸性細胞)	1	1	0	1	0	0	1	0	0	0	
		肝細胞小増殖巣(好塩基性細胞)	3	3	1	2	1	0	1	0	0	0	
		肝細胞小増殖巣(空胞細胞)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	
		アミロイド症	4	5	3	5	2	8	5	4	6	5	
		単核細胞浸潤	12	21	14	26	17	25	30	23	28	24	
		小肉芽腫	35	36	32	26	31	36	32	37	39	40	
	腎臓	所見\検査例数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		慢性腎症	55	57	53	57	57	53	53	56	55	58	
		皮質嚢胞	28	16	13	20	25	10	12	7	15	9	
		尿細管鉍質物質沈着	12	13	10	13	11	2	1	0	1	3	
		腎盂拡張	3	4	5	5	5	2	4	0	3	4	
	副腎	所見\検査例数	60	60	13	10	60	60	60	13	14	60	
		被膜下細胞過形成	23	29	6	5	23	51	55	7	12	51	
		セロイド沈着	17	18	1	1	21	34	45	8	10	36	

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$

表 2-1 [腫瘍性病変；死亡・切迫殺]

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	混餌濃度 (ppm)	0	0	70	700	7000	0	0	70	700	7000
死亡・切迫殺	副腎	所見\検査例数	12	9	13	8	13	11	15	13	14	15
		皮質腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		被膜下細胞腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸骨髄	所見\検査例数	12	9	13	8	13	11	15	13	14	15
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	3	0	1	0	0	0	1	0	0	0
	副涙腺	所見\検査例数	1	1	0	0	1	1	1	0	0	2
		腺腫(B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査例数	12	9	13	8	13	11	15	13	14	15
		血管腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1
		肝細胞腺腫 (B)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
		肝細胞腺癌 (M)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	肺	所見\検査例数	12	9	13	8	13	11	15	13	14	15
		腺腫 (B)	0	1	1	1	0	0	2	0	0	0
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2
	乳腺	所見\検査例数	-	-	-	-	-	0	0	2	0	0
		腺癌 (M)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	0
	卵巢	所見\検査例数	-	-	-	-	-	11	15	13	14	15
		乳頭状嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	下垂体	所見\検査例数	12	9	13	8	12	11	15	13	12	15
		腺腫 (B)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	脾臓	所見\検査例数	12	9	13	8	13	11	15	13	14	15
		血管肉腫 (M)	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1
	胸腺	所見\検査例数	9	9	12	7	12	10	12	12	13	14
		悪性リンパ腫 (M)	3	0	3	1	0	1	2	0	2	0
	子宮	所見\検査例数	-	-	-	-	-	11	15	13	14	15
		組織球性肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	2	1	1	1
		平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	0	0
	全身	所見\検査例数	0	0	1	2	1	11	15	13	14	15
		悪性リンパ腫 (M)	3	0	3	1	0	1	2	0	2	0
		骨髄性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	2	2	1	2

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 * : $P<0.05$ 、** : $P<0.01$

表 2-2 【腫瘍性病変：最終解剖】

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	混餌濃度 (ppm)	0	0	70	700	7000	0	0	70	700	7000
最終解剖	副腎	所見\検査例数	48	51	0	2	47	49	45	0	0	45
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		被膜下細胞腺腫 (B)	4	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	胸骨髄	所見\検査例数	48	51	0	0	47	49	45	0	0	45
		悪性リンパ腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	子宮頸部	所見\検査例数	—	—	—	—	—	49	45	1	1	45
		内膜間質肉腫 (M)						1	0	0	1	0
		平滑筋腫 (B)						1	1	0	0	0
		平滑筋肉腫 (M)						2	1	0	0	2
	副涙腺	所見\検査例数	2	4	2	0	5	3	0	0	0	0
		腺腫 (B)	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査例数	48	51	0	2	47	49	45	0	0	45
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪織	所見\検査例数	0	0	2	0	1	0	1	0	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	大腸	所見\検査例数	48	51	0	0	47	49	45	1	0	45
		平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	所見\検査例数	48	50	1	0	47	49	45	0	0	45
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査例数	48	51	47	52	47	49	45	47	46	45
		尿管管上皮細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査例数	48	51	47	52	47	49	45	47	46	45
		血管腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0
肝細胞腺腫 (B)		2	1	0	6	0	0	1	0	0	0	
肝細胞腺癌 (M)		1	3	0	1	0	0	0	1	0	0	
肺	所見\検査例数	48	51	47	52	47	49	45	47	46	45	
	腺腫 (B)	5	4	6	7	2	7	5	1	3	3	
	腺癌 (M)	4	3	3	3	2	4	2	1	2	2	
乳腺	所見\検査例数	—	—	—	—	—	48	43	1	0	44	
	腺癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	1	
卵巢	所見\検査例数	—	—	—	—	—	49	45	40	35	45	
	乳頭状嚢胞腺腫 (B)	—	—	—	—	—	1	1	0	1	1	
	顆粒膜細胞腫 (B)	—	—	—	—	—	0	1	0	0	1	

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 * : $P<0.05$ 、** : $P<0.01$

表 2-2 [腫瘍性病変：最終解剖（続き）]

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	混餌濃度 (ppm)	0	0	70	700	7000	0	0	70	700	7000
最終解剖	下垂体	所見\検査例数	47	51	0	0	46	47	43	0	0	45
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	包皮	所見\検査例数	1	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		無色素性黒色腫 (M)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	前立腺	所見\検査例数	48	51	0	0	47	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	精囊	所見\検査例数	48	51	5	8	47	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	皮膚	所見\検査例数	48	51	2	4	47	49	45	3	3	45
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査例数	48	51	2	1	47	49	45	3	5	45
		血管肉腫 (M)	0	1	0	0	2	1	0	0	0	0
	胃	所見\検査例数	48	51	0	0	47	49	45	0	0	45
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査例数	48	51	1	3	47	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-
	胸腺	所見\検査例数	44	46	0	0	39	47	42	0	0	45
		悪性リンパ腫 (M)	3	0	3	1	0	5	1	0	0	3
	甲状腺	所見\検査例数	48	51	0	0	47	49	45	0	0	45
		ろ胞腺腫 (B)	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査例数	48	51	0	2	47	49	45	0	0	45
		間葉細胞腫 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	所見\検査例数	-	-	-	-	-	49	45	0	0	45
		内膜間葉ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	1	1	0	3
		内膜間葉肉腫 (M)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	1	0	0
平滑筋肉腫 (M)		-	-	-	-	-	0	0	0	3	3	
全身	所見\検査例数	48	51	47	52	47	49	45	47	46	45	
	悪性リンパ腫 (M)	2	0	1	0	0	6	3	2	4	3	
	組織球性肉腫 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

表 2-3 [腫瘍性病変：全動物]

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	混餌濃度 (ppm)	0	0	70	700	7000	0	0	70	700	7000
全動物	副腎	所見\検査例数	60	60	13	10	60	60	60	13	14	60
		皮質腺腫 (B)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		被膜下細胞腺腫 (B)	4	0	0	0	1	1	1	0	0	0
	胸骨髄	所見\検査例数	60	60	13	8	60	60	60	13	14	60
		骨髓性白血病 (M)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		組織球性肉腫 (M)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
		悪性リンパ腫 (M)	3	0	1	0	0	1	1	0	0	1
	子宮頸部	所見\検査例数	—	—	—	—	—	60	60	14	15	60
		内膜間質肉腫 (M)						1	0	0	1	0
		平滑筋腫 (B)						1	1	0	0	0
	副涙腺	所見\検査例数	3	5	2	0	6	4	1	0	0	2
		腺腫 (B)	3	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	心臓	所見\検査例数	60	60	13	10	60	60	60	13	14	60
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	脂肪織	所見\検査例数	0	0	2	0	1	0	1	1	0	0
		脂肪腫 (B)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	大腸	所見\検査例数	60	60	13	8	60	60	60	14	14	60
		平滑筋腫 (B)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	小腸	所見\検査例数	60	60	14	8	60	60	60	13	14	60
		腺癌 (M)	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓	所見\検査例数	60	60	60	60	60	49	45	47	46	45
		尿細管上皮細胞腺癌 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	肝臓	所見\検査例数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
		血管腫 (B)	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
		血管肉腫 (M)	1	0	0	4	0	0	0	1	1	1
		肝細胞腺腫 (B)	2	1	2	6	0	0	1	0	0	0
		肝細胞腺癌 (M)	2	4	0	2	0	0	0	1	0	0
	肺	所見\検査例数	60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腺腫 (B)		5	5	7	8	3	8	7	1	3	3	
腺癌 (M)		4	3	4	3	2	4	2	1	2	4	
リンパ節	所見\検査例数	59	56	15	10	56	59	60	13	16	60	
	組織球性肉腫 (M)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
	悪性リンパ腫 (M)	5	0	4	1	0	3	3	0	3	3	
乳腺	所見\検査例数	—	—	—	—	—	59	57	13	13	58	
	腺癌 (M)	—	—	—	—	—	0	0	1	0	1	

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$

表 2-3 [腫瘍性病変：全動物 (続き)]

検査時期	性別		雄					雌				
	臓器	混餌濃度 (ppm)	0	0	70	700	7000	0	0	70	700	7000
全動物	卵巣	所見\検査例数	-	-	-	-	-	60	60	53	49	60
		乳頭状嚢胞腺腫 (B)	-	-	-	-	-	2	1	0	1	1
		顆粒膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1
		卵胞膜細胞腫 (B)	-	-	-	-	-	0	0	0	0	1
	下垂体	所見\検査例数	59	60	13	8	58	58	58	13	12	60
		腺腫 (B)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
	包皮	所見\検査例数	1	0	1	0	0	-	-	-	-	-
		無色素性黒色腫 (M)	0	0	1	0	0	-	-	-	-	-
	前立腺	所見\検査例数	59	60	13	8	60	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	精囊	所見\検査例数	59	60	18	16	60	-	-	-	-	-
		腺腫 (B)	1	0	0	0	0	-	-	-	-	-
	皮膚	所見\検査例数	60	60	15	12	60	60	60	16	17	60
		血管肉腫 (M)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
		扁平上皮乳頭腫 (B)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	脾臓	所見\検査例数	60	60	15	9	60	60	60	16	19	60
		血管肉腫 (M)	0	1	0	2	2	1	0	0	1	1
	胃	所見\検査例数	60	60	13	8	60	60	60	13	14	60
		扁平上皮乳頭腫(B)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
	精巣	所見\検査例数	60	60	14	11	60	-	-	-	-	-
		間細胞腫 (B)	0	0	0	1	1	-	-	-	-	-
	甲状腺	所見\検査例数	58	60	13	7	60	60	60	13	14	60
		ろ胞腺腫 (B)	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0
	膀胱	所見\検査例数	59	60	13	10	60	60	60	13	14	60
		間葉細胞腫瘍 (B)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	子宮	所見\検査例数	-	-	-	-	-	60	60	30	31	60
		内膜間葉ポリープ (B)	-	-	-	-	-	1	1	1	0	2
		内膜間葉肉腫 (M)	-	-	-	-	-	2	0	0	0	0
		平滑筋腫 (B)	-	-	-	-	-	0	1	1	0	0
	全身腫瘍	平滑筋肉腫 (M)	-	-	-	-	-	0	0	1	3	3
所見\検査例数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60	
悪性リンパ腫 (M)		5	0	4	1	0	7	5	2	6	3	
骨髄性白血病 (M)		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
組織球性肉腫 (M)	1	1	0	0	0	0	2	2	1	2		

注) (B): 良性腫瘍、(M): 悪性腫瘍

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

全動物における腫瘍結果：

性別		雄					雌				
混餌濃度 (ppm)		0	0	70	700	7000	0	0	70	700	7000
検査動物数		60	60	60	60	60	60	60	60	60	60
腫瘍数	良性	19	7	10	17	11	13	15	4	4	8
	悪性	23	10	15	13	6	21	14	10	18	21
腫瘍総数		42	17	25	30	17	36	29	14	22	29
担腫瘍動物数	良性	17	5	10	15	11	11	11	3	3	7
	悪性	12	8	10	8	6	17	12	8	13	15
担腫瘍動物数		26	13	19	22	17	25	19	9	15	17

Fisher の直接確率計算法 * : $P < 0.05$ 、** : $P < 0.01$

8.6 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

8.6.1 ラットを用いた繁殖性試験 (資料 No. T-4.1)

試験機関

報告書作成年 1998年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： CD (SD)系ラット、1群雄 30匹 雌 30匹、投与開始時 6週齢

投与期間： P世代；雄親動物：投与開始から約 22週間

雌親動物：投与開始から F1b 児離乳時までの約 25週間

F1世代；雄親動物：離乳時から約 24週間

雌親動物：離乳時から F2b 児離乳時までの約 27週間

(1997年 2月 18日～1998年 1月 13日)

P世代の高用量群における死産児数の軽度な増加が検体投与に起因するか否かを確認するため、2回目を出産させた。1回目の児動物を F1a 児及び F2a 児、2回目の児動物を F1b 児及び F2b 児とした。

試験方法： 検体を 0、200、2000 及び 20000 ppm 含有した飼料を自由に摂食させた。

投与量設定根拠；

方法及び試験項目：概要を表にまとめた。

一般状態及び死亡率；全動物の全試験期間中死亡及び毒性徴候の観察を毎日行い、詳しい臨床徴候の観察を週 1 回行った。

交配及び妊娠の確認；雌雄 1 対 1 で同居させ翌日膣栓或いは精子の有無により交尾成立の有無を確認した。生存或いは死亡児を出産した雌、或いは解剖時に子宮内に児動物がいるというような明らかな妊娠の証拠を示した雌動物を妊娠動物とした。

繁殖性に関する指標；交配、妊娠、分娩及び哺育期間の観察に基づき次の指標を算出した。

親動物指数；

$$\text{交尾率} = \frac{\text{交配成立が認められた雌動物数}}{\text{交配した総雌動物数}} \times 100$$

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

$$\begin{aligned} \text{受精率} &= \frac{\text{妊娠した雌動物数}}{\text{交配成立が認められた総雌動物数}} \times 100 \\ \text{出生率} &= \frac{\text{0日目に生存児のいた腹数}}{\text{総腹数}} \times 100 \\ \text{死産率} &= \frac{\text{死産児のいた腹数}}{\text{総腹数}} \times 100 \\ \text{生存率} &= \frac{\text{21日目に生存児のいた腹数}}{\text{0日目に生存児のいた腹数}} \times 100 \\ \text{児損失率} &= \frac{\text{0-21日の間に1例以上の児動物を喪失した腹数}}{\text{0日目に生存児のいた腹数}} \times 100 \end{aligned}$$

産児指数；

$$\begin{aligned} \text{出生率} &= \frac{\text{生存産児数}}{\text{総出産児数}} \times 100 \\ \text{死産率} &= \frac{\text{死産児数}}{\text{総出産児数}} \times 100 \\ \text{性比} &= \frac{\text{生存雄産児数}}{\text{総生存産児数}} \times 100 \\ \text{4日目生存率} &= \frac{\text{4日目の生存児数 (間引き前)}}{\text{総生存産児数}} \times 100 \\ \text{哺育率} &= \frac{\text{21日目の生存児数}}{\text{4日目生存児数 (間引き後)}} \times 100 \end{aligned}$$

病理組織学的検査；対照及び最高投与量群について、以下の項目について検査した。

膣、卵巣、子宮角、子宮頸管、精巣、精巣上体、精囊、凝固腺、前立腺、腎臓、肝臓、肺、心臓、下垂体及び全ての肉眼病変組織について病理標本を作製し鏡検、低及び中間投与群については肉眼病変組織の病理標本を作製し鏡検した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

世代	a 世代			b 世代		
	期間	作業手順	試験項目	期間	作業手順	試験項目
P (F0)	生育 (10週間)		体重、摂餌量を週1回測定。完全な症状観察を週1回実施。 交配状況の観察、発情周期の記録。			
	交配 (2週間)	雌雄1対1で交配。交配は交尾腔栓或いは膣スメアの精子により確認。(妊娠0日)		F0 休息 (1週間)	(2回目交配前の休息)	
	妊娠 (22日間)		妊娠0,7,14及び20日目に体重測定			
	出産	-----	出産状況の確認	交配 (2週間)	(F0世代に準ずる。)	(F0世代に準ずる。)
	哺育 (3週間)	哺育4日目に各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合は計8匹)。	出生児数、死産児数、体重、性別、観察された全ての異常について記録。 哺育1,4,7,14,21日目に生存児数、性別を記録。哺育0,1,4,7,14日目に同腹児の合計体重を、哺育21日目に個別体重を記録。			交配終了後F0雄を屠殺し肉眼的病理検査。その内対照群と最高投与群について病理組織学的検査。
	離乳	----- 次世代に選抜されなかったF1a児動物について病理肉眼検査。		妊娠 (22日間)		(F0世代に準ずる。)
F1	生育 (12週間)	雌雄1対1で交配。交配は交尾腔栓或いは膣スメアの精子により確認。(妊娠0日)	(F0世代に準ずる。)	出産	(F1b)-----	(F0世代に準ずる。)
	交配 (2週間)	(F0世代に準ずる。)	(F0世代に準ずる。)	哺育 (3週間)	哺育4日目に各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合は計8匹)。	(F0世代に準ずる。)
	妊娠 (22日間)		(F0世代に準ずる。)	離乳	-----	F0雌動物を屠殺し肉眼的病理検査。その内対照群と最高投与群について病理組織学的検査。全ての児動物を屠殺し肉眼的病理検査。
	出産	-----	(F0世代に準ずる。)			
	哺育 (3週間)	哺育4日目に各同腹児数を雄4匹、雌4匹に調整(不可能な場合は計8匹)。	(F0世代に準ずる。)			
F2	離乳	-----	F2a 児動物の全てを屠殺し肉眼的病理検査。	交配 (2週間)	(F0世代に準ずる。)	交配終了後F1a雄を屠殺し肉眼的病理検査。その内対照群と最高投与群について病理組織学的検査
				妊娠 (22日間)	-----	(F0世代に準ずる。)
				出産	(F2b)-----	(F0世代に準ずる。)
				哺育 (3週間)	(F0世代に準ずる。)	(F0世代に準ずる。)
				離乳	-----	F1a 雌動物を屠殺し肉眼的病理検査。その内対照群と最高投与群について病理組織学的検査。全てのF2b児動物を屠殺し肉眼的病理検査。

結果

世代	親: F0				親: F0				親: F1a				親: F1a						
	对照群	200	2000	20000	对照群	200	2000	20000	对照群	200	2000	20000	对照群	200	2000	20000			
投与量 (ppm)																			
動物数	雄 雌	30 30	30 30	30 30	30 30	30 30	30 30	30 30	30 30	30 30	30 30	30 30	30 30	30 30	30 30	30 30			
親動物	一般状態	NE	NE	NE	NE					NE	NE	NE	NE						
	死亡数 (切迫殺を含む)	雄 雌	1/30 1/30	1/30 1/30	0/30 1/30	0/30 1/30					0/30 0/30	0/30 0/30	0/30 0/30	1/30 0/30					
	体重	雄 生育期 雌 生育期 雄 休息期 雌 休息期 雄 妊娠中 雌 妊娠中 雄 哺育中 雌 休息期	- - - - - - - -	NE NE NE NE NE NE NE NE	NE NE NE NE NE NE NE NE	NE NE NE NE NE NE NE NE						NE NE NE NE NE NE NE NE	NE NE NE NE NE NE NE NE	初期 ↓ NE ↓ or ↓ ↓ ↓ or ↓ ↓					
	体重増加量	雄 生育期 雌 生育期	- -	NE NE	NE NE	NE 初期 ↓						NE NE	NE NE	NE NE					
	絶対摂餌量	雄 雌	- -	NE 一時 ↓	NE 一時 ↓	NE 一時 ↓						NE NE	NE NE	NE 初期 ↓					
	相対摂餌量	雄 雌	- -	NE 一時 ↓	一時 ↓ 一時 ↓	NE NE						一時 ↓ NE	一時 ↓ 一時 ↓	前半 ↑ 後半 ↑					
	検体摂取量 ^a (mg/kg/day)	雄 雌	- -	9.5 13.4	94.2 133.9	958.4 1338.4						8.9 13.7	89.2 138.0	936.0 1402.2					
	肉眼的病理検査	切歯不正歯列	雄 雌	4/30 1/30	3/30 0/30	6/30 0/30	1/30 2/30					2/30 0/30	4/30 2/30	4/30 3/30	7/30 1/30				
	病理組織学的検査	腎症	雄 雌	20/30 14/30			28/30 17/30					19/30 6/30			24/30 12/30				
		腎盂拡張	雄 雌	1/30 2/30			0/30 2/30					4/30 8/30			3/30 3/30				
	交尾率 (%)		100	93	97	97	97	97	93	100	93	90	93	97	100	77	93	97	
	受精率 (%)		93	93	93	100	100	96	89	97	100	100	100	100	90	87	96	96	
	妊娠期間 (日)		21.9	22.2	22.1	22.1	22.1	22.2	22.1	22.2	22.0	22.1	22.1	22.0	22.0	22.1	21.8	22.0	
	出生率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	96	100	100	100	100	100	
	死産率 (%)		7	12	22	31	7	11	21	25	18	19	32	43	22	15	26	11	
	生存率 (%)		100	100	100	100	100	100	100	96	100	100	100	100	100	100	100	100	
	児損失率 (%)		26	12	15	10	7	11	25	25	11	15	26	7	11	5	19	11	
	児動物	総出産児数 ^b		13.7	13.0	12.0 ↓	13.4	13.7	13.7	13.6	13.8	13.2	12.4	13.6	13.8	14.3	13.7	14.5	13.6
生存産児数 ^c			13.6	12.9	11.7 ↓	12.8	13.6	13.4	13.3	13.5	13.0	12.0	13.3	13.2	14.0	13.4	14.1	13.5	
出生率 (%)			99.4	99.0	97.4	95.6	99.2	98.4	97.9	97.9	98.3	97.1	94.4	95.2	98.4	97.9	97.1	99.0	
死産率 (%)			0.6	1.0	2.6	4.5	0.8	1.6	2.1	2.1	1.7	2.9	5.6	4.8	1.6	2.2	2.9	1.0	
性比 (雄%)			48.9	50.7	48.8	51.7	49.7	46.4	44.7	48.2	49.9	51.5	55.9	52.6	54.2	49.3	46.6	51.3	
4日目生存率 (%)			98.1	99.1	98.9	98.2	99.4	99.2	98.5	94.1	99.0	99.2	94.7	99.4	99.5	99.4	98.4	99.5	
哺育率 (%)			100	100	99.5	100	100	99.5	99.5	99.5	100	99.5	100	100	99.5	99.4	99.5	99.5	
生存児体重(g)																			
4日目(間引き後)			9.9	10.7	11.0 ↑	10.0	10.2	10.4	10.4	10.0	9.9	10.7 ↑	10.0	9.7	10.0	10.7	10.0	10.2	
21日目			52.1	53.5	54.1	48.2 ↓	54.1	52.5	54.5	49.4 ↓	52.9	55.1	52.5	49.3 ↓	55.1	56.5	54.3	51.5 ↓	
肉眼的病理検査	腎盂拡張 (%)	5	8	8	13	14	11	11	9	13	10	7	8	6	8	3	6		

Bartlett の検定; ↑ ↓: P<0.05, ↑ ↓: P<0.01 NE: 投与によると思われる影響なし
 a: F0 は 20 週目、F1 は 21 週目(何れも 2 回目交配の前)の値 b: 全ての妊娠動物の平均 c: 生存仔を産出した動物の平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果： 両世代の親動物の死亡率及び臨床観察に検体投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。摂餌量については一時的に有意差がみられたが一貫性がなく検体投与に起因するものではないと考えられた。

生育期間中の雄の検体投与群の平均体重は対照群と同等であった。F1 雌の 20000 ppm 群の平均体重は対照群に比べて有意に減少し、検体投与に起因するものと考えられたが、体重増加量は対照群と同等であり、その減少率は対照群の約 5%を示すのみであった。20000 ppm 群の F1 雄の選抜時及び投与 1 週目の体重が対照群と比べ有意に低かったが、成長期には同等となった。

妊娠及び哺育期間中の平均体重が 20000 ppm 群の両世代において夫々の対照群に比べて一貫して有意に減少し、検体投与に起因するものと考えられた。

両世代を通して、繁殖指数に検体投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

児動物指数の死産率が最高投与群の F1a、F1b 及び F2a において対照群に比べて軽度には増加したが、有意差は認められなかった。F2b の死産率は対照群と同等であり、またこれらの増加は過去の背景データの範囲内 (0.7~5.9%)であったことから、検体投与に起因するものではないと考えられた。その他の児動物指数に検体投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

児動物の哺育 21 日目の平均体重が 20000 ppm 群において対照群と比べて有意に減少し、検体投与に起因するものと考えられた。

親の肉眼的病理検査及び病理組織学的検査では、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

児動物の肉眼的病理検査では、検体投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上の結果から、無毒性量 (NOAEL)は以下のように判断される。

親動物無毒性量：	雄	20000 ppm	(F0 958.4 mg/kg/day、F1 936.0 mg/kg/day)
	雌	2000 ppm	(F0 133.9 mg/kg/day、F1 138.0 mg/kg/day)
児動物無毒性量：	雄	2000 ppm	(F1 89.2 mg/kg/day)
	雌		(F1 138.0 mg/kg/day)
繁殖性無毒性量：	雌	20000 ppm	(F0 1338.4 mg/kg/day、F1 1402.2 mg/kg/day)

(2) 催奇形性

8.6.2 ラットにおける催奇形性試験 (資料 No. T-4.2)

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : CD (SD)系妊娠ラット、1 群 25 匹、投与開始時 9~10 週齢

試験期間 : 動物取扱期間 25 日間 (1998 年 10 月 6 日~1998 年 10 月 31 日)

投与方法 : 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、30、100 及び 1000 mg/kg/day の投与量で妊娠 0 日から 19 日目 (膣栓または膣垢中の精子の存在が確認された日を妊娠 0 日として起算)の 20 日間、毎日 1 回経口投与した。なお、対照群には 0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

投与量設定根拠 :

試験項目 :

親動物 ; 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、3、6、9、12、15、18 及び 20 日目に体重及び摂餌量を測定した。妊娠 20 日目に帝王切開し、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 ; 性別、体重及び外表異常の観察を行った。各同腹児群の 1/2 の胎児について内臓異常を検査し、残りの胎児について骨格標本作製して骨格異常を検査した。

試験結果 : 概要を次表に示した。

親動物 ; 何れの群においても親動物の死亡率、臨床観察、妊娠率、体重及び肉眼的剖検観察に対して検体投与によると考えられる影響は認められなかった。1000 mg/kg/day 群の妊娠 0~20 日間の平均摂餌量が対照群に比べて軽度であるが有意に増加したが、その差は僅か 7%であったことから、この摂餌量の増加は検体投与によるものではないと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

帝王切開成績；30 mg/kg/day 群において対照群に比べて平均黄体数及び平均着床数の有意な減少が認められたが、高投与量群で認められなかったことからこの影響は検体投与によるものではないと考えられた。胎児体重ならびに性比に対しても検体投与による影響は認められなかった。

胎児の形態学的検査成績；いずれの群においても検体投与によると考えられる外表、内臓及び骨格奇形は認められなかった。30 mg/kg/day 群の外表観察で1例の胎児に長鼻単眼症が、また同じ胎児の内臓観察で水頭症が認められたが高投与量群で認められなかったことからこの影響は偶発的なものであり、検体投与によるものではないと考えられた。この群の1例に内臓変異（膨張子宮）が1例認められたが高投与量群で認められなかったことからこの影響は偶発的なものであり、検体投与によるものではないと考えられた。検体投与群で認められた骨格変異の種類と出現頻度は対照群と同等であり、検体投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ラットに投与した時の母体及び胎児における無毒性量 (NOAEL) は最高投与量の 1000 mg/kg/day であり、また、胎児に対しても催奇形性を及ぼさないと判断される。

ラットにおける催奇形性試験

試験結果：

投与群 (mg/kg/day)		対照	30	100	1000	
1群当りの動物数		25	25	25	25	
親動物	一般状態		—	—	—	
	死亡数	0	0	0	0	
	妊娠動物数	21	21	21	24	
	妊娠率 (%)	84	84	84	96	
	体重変化 (妊娠 0~20) (g)	171	167	171	175	
	摂餌量		—	—	妊娠 0-20 日 ↑↑	
	肉眼的病理検査		—	—	—	
	着床所見	検査動物数	21	21	21	24
		黄体数 (平均)	18.2	15.9**	18.0	17.6
		着床数 (平均)	16.2	14.3**	15.3	15.3
生存胎児数 (平均)		15.6	14.0	14.9	14.9	
吸収胎児数 (平均)		0.6	0.3	0.4	0.4	
胎動物	体重 (g) : 雄 (平均)	4.0	4.2	4.1	4.2	
	: 雌 (平均)	3.8	3.9	3.8	4.0	
	性比 (雄/雌)	0.94 (159/169)	0.94 (143/152)	1.05 (160/153)	0.98 (177/181)	
	外表異常 検査胎児数	328	295	313	358	
	奇形胎児数 (%) : 長鼻単眼症	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	
	変異胎児数 (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	内臓異常 検査胎児数	165	144	157	180	
	奇形胎児数 (%) : 水頭症	0(0)	1(0.7)	0(0)	0(0)	
	変異胎児数 (%) : 膨張子宮	0(0)	1(0.7)	0(0)	0(0)	
	骨格異常 検査胎児数	163	151	156	178	
奇形胎児数 (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)		
変異胎児数 (%)						
: 頭骨骨化遅延	9(5.5)	7(4.6)	7(4.5)	5(2.8)		
: 第5及びまたは第6胸骨分節未骨化	45(27.6)	21(13.9)	31(19.9)	29(16.3)		
: 第14肋骨 : 痕跡状	30(18.4)	30(19.9)	36(23.1)	42(23.6)		

**及び↑↑ : Dunnett 検定 $P < 0.01$

8.6.3 ウサギにおける催奇形性試験 (資料 No. T-4.3)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： ニュージーランド白色種ウサギ、妊娠雌、1群 24匹、5～6ヶ月齢

試験期間： 動物取扱期間 30日間 (1998年 11月 19日～1998年 12月 18日)

投与方法： 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、30、100及び 1000 mg/kg/day の投与量で妊娠 4日から 28日目 (交尾日を妊娠 0日として起算)の 25日間、毎日 1回経口投与した。なお、対照群には 0.5%メチルセルロース水溶液を同様に投与した。

投与量設定根拠；

試験項目：

親動物： 一般状態及び生死を毎日観察し、妊娠 0、4、6、9、12、15、18、21、24、27及び 29日目に体重測定、妊娠 4、6、9、12、15、18、21、24、27及び 29日目に摂餌量測定を実施した。妊娠 29日目に帝王切開し、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： 性別、体重及び外表異常の観察を行った後内臓異常を検査し、次に骨格標本作製して骨格異常を検査した。

試験結果： 概要を次表に示した。

親動物： 何れの群においても親動物の死亡率、臨床観察、妊娠率及び肉眼的剖検観察に対して検体投与によると考えられる影響は認められなかった。1000 mg/kg/day 群の妊娠 4～15日間の動物当りの平均摂餌量が対照群に比べて統計学的有意に減少した。しかし、体重当りのそれは、妊娠 12～15日でのみ減少し、妊娠期間を通じた摂餌量は、対照群とほぼ同等であった。体重及び体重増加量は、妊娠初期に若干低値で推移したが、統計学的有意差は認められなかった。一方、妊娠後半の摂餌量及び体重は対照群と同等あるいはそれ以上であった。従ってこれらの所見は、毒性学的に意義のある変化とは考えられなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

帝王切開成績；何れの群においても黄体数、着床数、吸収胚胎児数、死亡胎児数、生存胎児数、胎児体重及び性比の各指標に対して検体投与による影響は認められなかった。

胎児の形態学的検査成績；何れの群においても検体投与によると考えられる外表、内臓及び骨格の奇形ならびに変異の増加は認められなかった。

以上の結果より、本剤を妊娠ウサギに投与した時の母体及び胎児における無毒性量 (NOAEL)は最高投与量の 1000 mg/kg/day であり、また、胎児に対しても催奇形性を及ぼさないと判断される。

ウサギにおける催奇形性試験

試験結果：

投与群 (mg/kg/day)		対照	30	100	1000	
1群当りの動物数		24	24	24	24	
親動物	一般状態		—	—	—	
	妊娠動物数	21	22	21	22	
	妊娠率 (%)	87.5	91.7	87.5	91.7	
	流産による切迫殺動物数	0	0	1	1	
	体重変化 (妊娠4-29日)(kg)	0.61	0.69	0.66	0.58	
	摂餌量		—	—	妊娠4-15日に減少	
	帝王切開時生存動物数	24	24	23	23	
	肉眼的病理検査		—	—	—	
	着床所見	検査動物数	21	22	20	21
		黄体数 (平均)	11.5	11.5	11.6	10.5
着床数 (平均)		8.7	8.2	8.6	8.3	
吸収胎児数 (平均)		0.2	0.1	0.5	0.1	
生存胎児数 (平均)		8.4	8.0	8.1	8.1	
性比 (雄/雌)		0.80 (78/98)	0.84 (81/96)	0.83 (73/88)	0.89 (80/90)	
死亡胎児数 (平均)		0	0	0	0	
胎児動物	体重 (g) : 雄 (平均)	45.1	47.9	46.3	45.3	
	: 雌 (平均)	44.1	46.0	45.6	43.8	
	外表異常 検査胎児数	176	177	161	170	
	奇形胎児数 (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	変異胎児数 (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	内臓異常 検査胎児数	176	177	161	170	
	奇形胎児数 (%)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	
	変異胎児数 (%)					
	: 退色眼	0(0)	0(0)	1(0.6)	0(0)	
	: 蛇行/膨張尿管	0(0)	0(0)	1(0.6)	0(0)	
	骨格異常 検査胎児数	176	177	161	160	
	奇形胎児数 (%)					
	: 過剰胸骨	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.6)	
: 癒合胸骨	3(1.7)	3(1.7)	1(0.6)	0(0)		
変異胎児数 (%)						
: 舌骨未骨化	0(0)	1(0.6)	0(0)	3(1.9)		
: 胸骨未骨化	17(9.7)	9(5.1)	13(8.1)	17(10.6)		

統計処理： 1. 連続データ (体重変化、摂餌量及び着床所見等)は Dunnett 検定

2. 発生頻度データ (死亡率、妊娠率及び奇形胎児を有する同腹児発生頻度等)は Fisher の直接確率法

8.7 変異原性

(1) 遺伝子突然変異原性

8.7.1 細菌を用いた復帰変異試験 (資料 No. T-5.1)

試験機関

報告書作成年 1998年 [GLP 対応]

検体純度：

試験期間： 1998年2月12日～2月23日

試験方法： ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *Escherichia coli* CM891株を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9 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。

検体はアセトンに溶解した。予備試験の結果から本検体は代謝活性化の有無にかかわらず全ての菌株において菌の生育阻害が認められなかったため、本試験の最高用量を5000 µg/plateとした。試験は3連制とし、2回行った。

結果の判定は復帰変異コロニー数が溶媒対照値の2倍以上で、しかも用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。なお、菌の生育阻害は復帰変異コロニー数の減少あるいはバックグラウンドの菌の生育状態を指標にして判定した。

試験結果： 結果を次表に示した。陽性対照として用いた ENNG、NF 及び 9AC では S9 Mix の非添加で、また AA 及び B[a]P では S9 Mix の添加により復帰変異コロニー数の増加が認められた。これに対して検体では S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株いずれの用量においても溶媒対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

結論： 本試験条件下における検体の復帰変異誘発性は陰性であると判断される。

1 回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix	復帰変異コロニー数/プレート (3 連制の平均 \pm 標準偏差)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	CM891	TA98	TA1537
対照 (7 \times 10)	0	-	110 \pm 8.1	13 \pm 6.6	261 \pm 4.9	28 \pm 4.6	8 \pm 0.6
検体	5	-	95 \pm 2.1	11 \pm 2.3	217 \pm 3.0	25 \pm 2.1	10 \pm 0.0
	15	-	101 \pm 6.4	11 \pm 2.6	218 \pm 23.0	23 \pm 2.9	8 \pm 1.0
	50	-	82 \pm 9.2	10 \pm 2.1	218 \pm 17.2	19 \pm 1.5	11 \pm 1.2
	150	-	85 \pm 11.6	11 \pm 3.8	237 \pm 24.3	26 \pm 5.7	6 \pm 3.2
	500	-	98 \pm 15.0	12 \pm 3.2	238 \pm 38.1	25 \pm 1.7	5 \pm 2.1
	1500 #	-	85 \pm 10.8	11 \pm 3.2	242 \pm 6.7	27 \pm 3.5	6 \pm 4.2
	5000 #	-	98 \pm 9.6	14 \pm 1.5	227 \pm 20.8	21 \pm 3.1	6 \pm 0.6
対照 (7 \times 10)	0	+	102 \pm 9.3	12 \pm 3.6	257 \pm 14.5	25 \pm 1.5	10 \pm 2.6
検体	5	+	92 \pm 4.5	15 \pm 2.5	241 \pm 20.4	26 \pm 3.1	9 \pm 1.0
	15	+	85 \pm 8.7	12 \pm 1.5	259 \pm 9.5	27 \pm 2.6	8 \pm 0.6
	50	+	95 \pm 5.1	10 \pm 1.5	228 \pm 10.8	23 \pm 1.2	9 \pm 0.6
	150	+	82 \pm 12.7	16 \pm 2.0	254 \pm 19.5	31 \pm 3.2	5 \pm 0.6
	500	+	98 \pm 2.3	9 \pm 2.0	223 \pm 20.6	25 \pm 1.2	7 \pm 2.1
	1500 #	+	83 \pm 2.5	12 \pm 3.2	219 \pm 2.1	26 \pm 1.0	6 \pm 1.0
	5000 #	+	81 \pm 4.6	15 \pm 2.1	249 \pm 5.6	21 \pm 3.6	7 \pm 2.9
ENNG	2	-			1537 \pm 35.6		
	3	-	355 \pm 15.6				
	5	-		197 \pm 28.4			
NF	1	-				299 \pm 27.8	
9AC	80	-					>3500
AA	2	+		98 \pm 9.5			
	10	+			1936 \pm 45.9		
B[a]P	5	+	477 \pm 34.7			273 \pm 52.4	69 \pm 1.5

: 結晶析出

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

NF : 2-nitrofluorene

9AC : 9-aminoacridine

AA : 2-aminoanthracene

B[a]P : benzo[a]pyrene

2回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix	復帰変異コロニー数/プレート (3連制の平均 \pm 標準偏差)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	CM891	TA98	TA1537
対照 (アト)	0	-	103 \pm 7.5	10 \pm 0.6	224 \pm 8.7	20 \pm 5.1	9 \pm 2.3
検体	50	-	94 \pm 6.1	9 \pm 2.1	200 \pm 20.0	20 \pm 5.7	8 \pm 1.5
	150	-	93 \pm 2.6	8 \pm 1.5	190 \pm 26.6	19 \pm 2.9	6 \pm 1.2
	500 #	-	87 \pm 9.8	7 \pm 1.5	216 \pm 16.8	20 \pm 4.2	5 \pm 0.6
	1500 #	-	108 \pm 6.8	12 \pm 5.9	233 \pm 23.4	22 \pm 4.5	13 \pm 1.7
	5000 #	-	104 \pm 26.4	9 \pm 2.3	237 \pm 14.2	24 \pm 7.5	11 \pm 3.1
対照 (アト)	0	+	112 \pm 7.0	12 \pm 0.6	226 \pm 8.1	27 \pm 2.1	12 \pm 5.3
検体	50	+	97 \pm 7.0	9 \pm 5.1	210 \pm 6.1	25 \pm 1.5	8 \pm 2.5
	150	+	105 \pm 4.6	12 \pm 1.0	202 \pm 18.1	18 \pm 4.2	10 \pm 4.6
	500 #	+	99 \pm 12.5	11 \pm 2.3	219 \pm 14.2	26 \pm 6.1	10 \pm 5.0
	1500 #	+	109 \pm 14.6	9 \pm 3.0	224 \pm 10.7	26 \pm 7.2	12 \pm 2.1
	5000 #	+	117 \pm 8.6	13 \pm 3.1	242 \pm 27.8	24 \pm 0.6	10 \pm 3.1
ENNG	2	-			1994 \pm 32.4		
	3	-	429 \pm 5.3				
	5	-		685 \pm 30.7			
NF	1	-			463 \pm 7.5		
9AC	80	-					>3500
AA	2	+		71 \pm 4.6			
	10	+			549 \pm 48.8		
B[a]P	5	+	574 \pm 43.7			150 \pm 6.8	71 \pm 7.9

: 結晶析出

ENNG : N-ethyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine

NF : 2-nitrofluorene

9AC : 9-aminoacridine

AA : 2-aminoanthracene

B[a]P : benzo[a]pyrene

(2) 染色体異常誘発性

8.7.2 ヒトリンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験 (資料 No. T-5.2)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験期間 : 1998 年 2 月 11 日～3 月 23 日

試験方法 : 健康な成人男子から採取したリンパ球を培養して用いた。検体はアセトンに溶解した。用量設定のために実施した細胞増殖抑制試験の結果から、本試験の再高用量を 50%以上の増殖抑制が認められた 150 または 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ とした。

1 回目の本試験は直接法及び代謝活性化法共に 50、100 ならびに 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で 3 時間処理 - 18 時間培養の試験を行った。

2 回目の本試験は直接法では 50、100 及び 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で 21 時間継続培養し、代謝活性化法では 1 回目試験と同様の濃度で同様の試験を行った。

陽性対照は直接法では MMC を、代謝活性化法では CP を用いた。観察は 1 濃度あたり 200 個の分裂中期像について観察した。染色体異常頻度の計算は、何らかの異常が 1 個でも存在する細胞を異常細胞とした。検体処理群における染色体異常 (構造的異常の場合はギャップを除く) を有する細胞の出現頻度に統計学的に有意な増加が認められ、かつ濃度依存性ならびに再現性が認められる場合を染色体異常誘発性陽性と判定する。

試験結果 : 結果を次表に示す。

検体処理群の構造的染色体異常を有する細胞の出現頻度 (ギャップを除く) は、試験 1 の直接法で 0~1.5%、代謝活性化法で 0.5~2%、試験 2 の直接法で 0~1%、代謝活性化法で 1~1.5% であり、何れの試験においても染色体異常誘発性は認められなかった。また、倍数性細胞の出現頻度も何れの試験においても増加せず数的染色体異常誘発性は認められなかった。

一方、陽性対照の MMC は直接法で、また CP は代謝活性化法で夫々染色体異常を有する細胞が著しく増加した。

結論 : 以上の結果から、本試験条件下における検体の染色体異常誘発性は陰性であると判断される。

染色体異常試験結果 (1回目)

方法	処理時間 (hr)	薬物	S9Mixの有無	濃度 (μg/mL)	観察細胞数	分裂頻度 (%)	倍数性細胞 (%)	染色体構造異常出現頻度 (%)										判定		
								キ・ヤツフ° (g)	染色分体型		染色体型		その他	+g (キ・ヤツフ°)		-g (キ・ヤツフ°)				
									切断	交換	切断	交換		合計	平均	合計	平均			
直接法	3+18	対照 (7セトン)	-	0	100 100	100	0.2	0 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 0	0.5	1 0	0.5	-		
		検体		50	100 100	66	---	0 2	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.0		0 2	1.0
				100#	100 100	51	---	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.0		0 0	0.0
				200#	100 100	44	0.2	0 0	2 0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	3 0	1.5	3 0		1.5	
				MMC	50 50	---	---	0 0	7 9	4 2	2 0	0 0	0 0	10 10	*** 10.0	10 10	*** 10.0		+	
代謝活性化法	3+18	対照 (7セトン)	+	0	100 100	100	0.0	1 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.0	1 0	0.5	-		
		検体		50	100 100	93	---	0 0	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1	0.5	0 1	0.5			
				100#	100 100	69	---	2 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.0	2 0	1.0			
				200#	100 100	47	0.2	0 1	0 2	0 0	0 1	0 0	0 0	0 3	1.5	0 4	2.0			
				CP	50 50	---	---	0 3	4 7	0 1	6 3	0 0	0 0	10 11	*** 21.0	10 14	*** 24.0		+	

*** : P < 0.001 (Fisher の直接確率計算法)、# : 結晶析出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

染色体異常試験結果 (2回目)

方法	処理時間 (hr)	薬物	S9Mixの有無	濃度 (μg/mL)	観察細胞数	分裂頻度 (%)	倍数性細胞 (%)	染色体構造異常出現頻度 (%)										判定
								キ・ヤツブ° (g)	染色分体型		染色体型		その他	+g (キ・ヤツブ°)		-g (キ・ヤツブ°)		
									切断	交換	切断	交換		合計	平均	合計	平均	
直接法	21	対照 (アセトン)	-	0	100 100	100	0.1	0 0	0 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 1	0.5	0 1	0.5	
		検体		50	100 100	73	---	0 1	0 0	0 0	0 1	0 0	0 0	0 1	0.5	0 2	1.0	-
				100 #	100 100	54	---	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.0	0 0	0.0	-
				150 #	100 100	44	0.0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.0	0 0	0.0	-
		MMC		0.8	50 50	---	---	1 1	7 5	1 0	4 9	0 0	0 1	10 10	*** 20.0	10 11	*** 21.0	+
代謝活性化法	3+18	対照 (アセトン)	+	0	100 100	100	0.1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0.0	0 0	0.0	
		検体		50	100 100	74	---	0 1	0 0	0 1	1 0	0 0	0 0	1 1	1.0	1 2	1.5	-
				150 #	100 100	47	---	0 0	2 0	0 0	0 0	0 0	0 1	2 1	1.5	2 1	1.5	-
				200 #	100 100	37	0.2	0 0	0 4	0 0	0 1	0 0	0 0	0 2	1.0	0 2	1.0	-
		CP		30	50 50	---	---	0 0	11 15	3 2	2 0	0 0	1 0	10 11	*** 21.0	10 11	*** 21.0	+

*** : $P < 0.001$ (Fisher の直接確率計算法)、# : 結晶析出

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

(3) DNA 損傷誘発性

8.7.3 細菌を用いた DNA 修復試験 (資料 No. T-5.3)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験方法 : 枯草菌 *Bacillus subtilis* の組替修復能保持株 (H-17, rec⁺) 及び欠損株 (M-45, rec⁻) を用い、孢子法により代謝活性化ならびに非代謝活性化法によって DNA 損傷の誘発性を検定した。検体はアセトンに溶解して用いた。

検体のアセトンにおける溶解度が 4.41 g/100 mL であるため、試験は 8000 µg/ℓ イクを最高用量として 6 用量 (250~8000 µg/ℓ イク) とした。試験は 2 連制で行った。

試験結果 : 結果を次表に示した。

検体は S9 Mix の有無に関わらず、何れの用量においても両菌株に生育阻止を認めなかった。

一方、陽性対照の MMC (S9 Mix の非存在下) 及び Trp-P-1 (S9 Mix の存在下) では両菌株間に明らかな生育阻止の差が生じた。陰性対照の KM (S9 Mix の非存在下) では両菌株に同程度の生育阻止帯が認められた。

結 論 : 以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で DNA 損傷の誘発性を有しないものと判断される。

DNA 修復試験成績

薬 剤	濃 度 ($\mu\text{g}/\text{テ} \cdot \text{ィク}$)	S9 Mix の有無	阻止帯の径 (mm)		差 (mm)
			M-45	H-17	
溶媒対照 (7 β ト)		—	0	0	0
検 体	250	—	0	0	0
	500	—	0	0	0
	1000	—	0	0	0
	2000	—	0	0	0
	4000	—	0	0	0
	8000	—	0	0	0
陰性対照 KM	0.2	—	7.5	6	1.5
陽性対照 MMC	0.01	—	19.5	2	17.5
溶媒対照 (7 β ト)		+	0	0	0
検 体	250	+	0	0	0
	500	+	0	0	0
	1000	+	0	0	0
	2000	+	0	0	0
	4000	+	0	0	0
	8000	+	0	0	0
陽性対照 Trp-P-1	5	+	10.5	0.5	10

生育阻止帯の直径からディスクの直径 (8 mm)を引いた値で、2 連制の平均を示した。

KM : Kanamycin

MMC : Mitomycin C

Trp-P-1 : 3-Amino-1,4-dimethyl-5*H*-pyrido[4,3-*b*] indole

(4) その他の変異原性試験

8.7.4 マウスにおける小核試験 (資料 No. T-5.4)

試験機関

報告書作成年 1998 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : CD-1 系雌雄マウス、6 週齢、1 群雌雄各 5 匹

試験期間 : 1998 年 6 月 29 日～8 月 23 日

試験方法 : 検体は 1%CMC 水溶液に懸濁させて単回強制経口投与した。予備試験において小核試験における限界投与量の 2000 mg/kg で耐用量であった。従って小核試験の投与量は 0 (溶媒)、500、1000 及び 2000 mg/kg を設定し、投与 24 時間後に骨髓細胞を採取して常法により塗沫標本を作製した。また、0 (溶媒) 及び 2000 mg/kg については 48 ならびに 72 時間後に同様に塗沫標本を作製した。

陽性対照には MMC を用い、投与 24 時間後に骨髓細胞を採取した。

骨髓細胞塗沫標本は顕微鏡下で観察し、多染性赤血球中 2000 個中の小核赤血球数を計数しその出現頻度を求めた。また全赤血球中に占める多染性赤血球の割合を求めた。

試験結果 : 結果を次表に示す。

何れの用量群においても死亡も臨床症状も認められなかった。

何れの用量群、何れの骨髓採取時間においても溶媒対照と比べて小核を有する多染性赤血球の出現頻度の有意な増加は認められなかった。全赤血球中に占める多染性赤血球の割合の有意な減少が 24 時間後の骨髓採取の 2000 mg/kg において認められたが 48 及び 72 時間後の骨髓採取群では認められず、また、この値が偶発的に低値であったのでこの有意な減少は軽度で一時的な骨髓細胞毒性によるものと考えられた。

一方、陽性対照の MMC では雌雄ともに小核を有する多染性赤血球の出現頻度の有意な増加 ($P < 0.001$) が認められた。

結論 : 以上の結果から、本試験条件下においてマウスに対して小核誘発性を有しないが骨髓細胞に対して軽度で一時的な増殖抑制を示すものと判断される。

マウスにおける小核試験成績

薬物	用量 (mg/kg)	動物数 (匹)	投与後の 採取時間 (時間)	観察細胞数 /匹	MNPCE 出現頻度 (平均%)	PCE/全赤血球 (平均%)
溶媒 (1% MC)	0	10 (雄 5, 雌 5)	24	2000	2.2	46
		10 (雄 5, 雌 5)	48	2000	1.5	47
		10 (雄 5, 雌 5)	72	2000	1.4	46
検体	500	10 (雄 5, 雌 5)	24	2000	1.9	48
		10 (雄 5, 雌 5)	24	2000	2.7	45
	2000	10 (雄 5, 雌 5)	24	2000	1.2	44 *
		10 (雄 5, 雌 5)	48	2000	1.5	48
		10 (雄 5, 雌 5)	72	2000	1.5	48
	陽性対照 MMC	12	10 (雄 5, 雌 5)	24	2000	72.4 **

MNPCE : 小核を有する多染性赤血球

PCE : 多染性赤血球

ノンパラメトリック法による検定 ; * : $P < 0.01$ 、** : $P < 0.001$

8.7.5 ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (資料 No. T-5.5)

試験機関

報告書作成年 1998年 [GLP 対応]

検体純度：

試験方法： マウスリンパ腫細胞の L5178Y TK^{+/+} 細胞の Thymidine kinase 遺伝子座を用いて代謝活性化系及び非代謝活性化系によって遺伝子突然変異誘発性を評価した。検体はアセトンに溶解した。試験はマイクロウェル法を用いて2連性で2回行った。

用量設定根拠：

試験結果： 結果を次表に示した。

非代謝活性化系試験 II の 100 μ g/mL において、突然変異率の有意な増加がみられたが、その増加がわずかであること、1用量のみであることおよび試験 I との再現性がみられないことから生物学的に意義はないと判断した。その他の試験系では代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの処理群においても突然変異頻度の有意な増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いたメタンスルホン酸メチル (MMS) または 20-メチルコランスレン (MC) 処理群では、突然変異頻度の明らかな増加が認められた。

結 論： 以上の結果より、検体は代謝活性化系の有無にかかわらず、L5178Y TK^{+/+} 細胞に対し遺伝子突然変異を誘発しないものと判断される。

結果 1：非代謝活性化系

試験	被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	平板効率 Day 0	平板効率 Day 2	相対生存率 Day 0	突然変異頻度 ($\times 10^{-6}$)
I	溶媒対照 (アセトン)	1%	0.61	1.12	100	293
	検体	1	0.70	—	106	—
		5	0.68	—	103	—
		10	0.53	—	81	—
		25	0.49	1.18	70	283
		50	0.47	1.07	53	266
		75	0.35	1.18	52	288
		100#	0.38	0.81	46	338
	陽性対照 (MMS)	10	0.41	0.66	63	1128
II	溶媒対照 (アセトン)	1%	0.58	0.78	100	313
	検体	1	0.56	—	93	—
		5	0.49	—	82	—
		10	0.38	—	64	—
		25	0.36	0.50	58	414
		50	0.33	0.56	50	414
		75	0.28	0.62	42	332
		100#	0.25	0.44	35	502**
	陽性対照 (MMS)	2.5	0.25	0.34	43	1600**

#：被験物質の析出がみられた

DMSO：ジメチルスルホキシド

MMS：メタンサルホン酸メチル

**： $P < 0.01$

試験 2：代謝活性化系

試験	被験物質	濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	平板効率 : Day 0	平板効率 : Day 2	相対生存率 : Day 0	突然変異頻度 ($\times 10^{-6}$)
I	溶媒対照 (アセトン)	1%	0.60	1.44	100	223
	検体	1	0.58	—	92	—
		5	0.48	—	74	—
		10	0.47	—	78	—
		25	0.40	1.14	63	248
		50	0.35	0.97	52	296
		75	0.42	1.19	57	268
		100#	0.35	1.06	46	246
	陽性対照 (MC)	10	0.43	1.18	69	653**
II	溶媒対照 (アセトン)	1%	0.50	0.61	100	359
	検体	1	0.45	—	93	—
		5	0.46	—	89	—
		10	0.41	—	77	—
		25	0.35	0.48	64	487
		50	0.29	0.53	47	419
		75	0.27	0.48	50	364
		100#	0.32	0.63	48	333
	陽性対照 (MC)	2.5	0.32	0.48	60	1284**

: 被験物質の析出がみられた

DMSO : ジメチルスルホキシド

MC : 20-メチルコランズレン

** : $P < 0.01$

8.8 生体の機能に及ぼす影響

8.8.1 生体の機能に及ぼす影響に関する試験 (資料 No. T-6.1)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度：

1) 中枢神経系に対する作用

① マウスにおける一般状態

供試動物：ICR系 SPF マウス、雄、投与時6週齢、体重28.7～35.6 g、1群3匹

試験方法：検体を0.5%CMC-Na水溶液に懸濁し、10 mL/kgの投与容量で0、320、800、2000及び5000 mg/kgの用量を単回腹腔内投与し、投与前、投与後0.5、1及び6時間、1、2、3及び7日目にマウスの一般状態をIrwinの方法に従って観察した。

試験結果：2000 mg/kg以上の群で軽度の自発運動能の低下のみが投与1時間後まで認められたが6時間後には回復した。また、2000 mg/kg以上の群で投与1から3日目にかけて極軽微な体重減少が認められたが7日目には回復した。
一方、800 mg/kg以下の群には異常症状ならびに明確な体重変化は認められなかった。

② マウスにおける睡眠時間延長

供試動物：ICR系 SPF マウス、雄、投与時6週齢、体重27.6～39.6 g、1群8匹

試験方法：検体を0.5%CMC-Na水溶液に懸濁し、10 mL/kgの投与容量で0、51.2、128、320、800、2000及び5000 mg/kgの用量を単回腹腔内投与し、1時間後にヘキソバルビタール睡眠時間を調べた。睡眠時間はヘキソバルビタールを100 mg/kgの用量で皮下投与し、正向反射の消失から回復までの時間を測定した。

試験結果：128 mg/kg以上の群で用量に依存した睡眠時間の延長が認められ、5000 mg/kg群では対照群の約2倍に延長された。一方、51.2 mg/kg群には検体投与によると思われる明確な変化は認められなかった。

2) ラットの呼吸、循環器系に対する作用

供試動物：SD系 SPF ラット (IGS)、雄、投与時 6 週齢、体重 210~244 g、1 群 5 匹

試験方法：検体を 0.5% CMC-Na 水溶液に懸濁し、10 mL/kg の投与容量で 0、2000 及び 5000 mg/kg の用量を単回経口投与し、最高血圧ならびに心拍数を投与前、投与後 1 及び 6 時間、1、2、3 ならびに 7 日目に測定した。

試験結果：何れの投与群においても最高血圧及び心拍数に対して検体投与によると思われる変化は認められなかった。

3) ラットの自律神経系に対する作用

供試動物：SD系 SPF ラット、雄、投与時 6 週齢、体重 210~262 g、1 群 5 匹

試験方法：検体を 0.5% CMC-Na 水溶液に懸濁し、10 mL/kg の投与容量で 0、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量を単回経口投与し、体温及び瞳孔径を投与前、投与後 1 及び 6 時間、1、2、3 ならびに 7 日目に測定した。

試験結果：何れの投与群においても体温及び瞳孔径に対して検体投与によると思われる変化は認められなかった。

4) マウスの消化器に対する作用

供試動物：ICR系 SPF マウス、雄、投与時 6~7 週齢、体重 24.8~34.6 g、1 群 8 匹

試験方法：検体を 0.5% CMC-Na 水溶液に懸濁し、10 mL/kg の投与容量で 0、51.2、128、320、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量を単回腹腔内投与し、検体投与 1 時間後に炭末懸濁液を 10 mL/kg の投与容量で経口投与した。炭末投与 30 分後にマウスを屠殺し全小腸の長さに対する炭末移動距離の比率を求めた。

試験結果：320 mg/kg 以上の群において炭末輸送の抑制が認められ、2000 mg/kg 以上の群で対照群に比べて約 40%抑制された。一方、128 mg/kg 以下の群には検体投与によると思われる明確な変化は認められなかった。

5) ラットの骨格筋に対する作用

供試動物：SD系 SPF ラット、雄、投与時 6 週齢、体重 210～262 g、1 群 5 匹

試験方法：検体を 0.5% CMC·Na 水溶液に懸濁し、10 mL/kg の投与容量で 0、800、2000 及び 5000 mg/kg の用量を単回経口投与し、握力を投与前、投与後 1 及び 6 時間、1、2、3 ならびに 7 日目に測定した。

試験結果：何れの投与群においても握力に対して検体投与によると思われる変化は認められなかった。

6) ラットの腎機能に対する作用

供試動物：SD系 SPF ラット、雄、投与時 6 週齢、体重 212～238 g、1 群 5 匹

試験方法：検体を 0.5% CMC·Na 水溶液に懸濁し、10 mL/kg の投与容量で 0、2000 及び 5000 mg/kg の用量を単回経口投与し、検体投与 1 時間後から 30 分間隔で 2 回生理食塩液を経口投与して尿を採取した。尿量、尿中 Na、K 及び Cl 排泄量、pH、浸透圧、潜血、蛋白、ケトン体ならびにグルコース量を測定した。

試験結果：何れの投与群の何れの項目に対しても、検体投与によると思われる変化は認められなかった。

結 論： 以上の結果及び急性毒性試験（資料 No. T-1.1～T-1.4）の結果から検体の急性毒性は極めて弱いことが示唆され、従って本剤が散布作業に伴って摂取された場合や誤って摂取された場合に急性中毒が発現する可能性は低いと推測されるが、極めて大量に摂取された場合には急性中毒の発現が予想される。

「生体の機能に及ぼす影響に関する試験」の総括表

試験項目 (試験動物)	投与経路 (溶媒)	投与量 (mg/kg)	動物数 /1群	無作用量 (mg/kg)	作用量 (mg/kg)	結果の概要
1.中枢神経系 1) 一般状態 Irwin 法 (マウス)	腹腔内 (0.5%CMC-Na)	0, 320, 800,2000, 5000	♂ 3	800	2000	2000mg/kg 以上で自 発運動能軽度低下、極 軽微な体重減少
2) 睡眠時間延長 ヘキバルビタル 睡眠 (マウス)	腹腔内 (0.5%CMC-Na)	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	♂ 8	51.2	128	128mg/kg 以上で用量 に依存した睡眠時間 の延長。5000mg/kg では対照の約 2 倍に 延長
2.呼吸,循環器系 血圧,心拍数 (ラット)	経口 (0.5%CMC-Na)	0, 2000, 5000	♂ 5	>5000	>5000	投与による影響なし
3.自律神経系 体温,瞳孔径 (ラット)	経口 (0.5%CMC-Na)	0, 800, 2000, 5000	♂ 5	>5000	>5000	投与による影響なし
4.消化器 小腸炭末輸送 (マウス)	経口 (0.5%CMC-Na)	0, 51.2, 128, 320, 800, 2000, 5000	♂ 8	128	320	320mg/kg 以上で小腸 炭末輸送の抑制。 2000mg/kg 以上では対 照に比し約 40%抑制
5.骨格筋 握力 (ラット)	経口 (0.5%CMC-Na)	0, 800, 2000, 5000	♂ 5	>5000	>5000	投与による影響なし
6.腎機能 尿検査(ラット) 尿量、尿中 Na, K, Cl 排泄量、pH、 浸透圧、潜血、 蛋白、ケトン体、 グルコース	経口 (0.5%CMC-Na)	0, 2000, 5000	♂ 5	>5000	>5000	投与による影響なし

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.A その他の毒性

8.A.1 雌マウスを用いた飼料混入投与による 28 日間反復経口投与免疫毒性試験

(資料 No. T-7.1)

試験機関

報告書作成年 2012 年 [GLP 対応]

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

従って、本剤の雌マウスにおける免疫毒性に関する無毒性量は、6000 ppm (1381 mg/kg/day)を超えると判断される。

8.9 代謝物の毒性

8.9.1 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-1)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度：

試験動物： SD系ラット、投与時雌雄とも6週齢、体重 雄 167～189 g、雌 126～164 g、
1群雌雄5匹

試験期間： 1回投与後14日間観察

試験方法： 0.5% CMC-Na水溶液を媒体として用い、20 mL/kgの容量で一晩絶食後に経口投与

試験項目： 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に
体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理学検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雌雄共 100、160、256、410、656
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄： 324 (230～458) 雌： 443 (264～744)
死亡開始時間及び終了時間	雄： 投与後3時間目に死亡発現 投与後6時間目以降死亡なし 雌： 投与後3時間目に死亡発現 投与後2日目以降死亡なし
症状発現及び消失時間	雄： 投与後1時間目から発現 投与後1日目に消失 雌： 投与後1時間目から発現 投与後1日目に消失
症状が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄： <100 雌： <100
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄： 160 雌： 160

中毒症状として雌雄共に腹臥位、自発運動能低下、這いずり歩行、深大呼吸、沈静、
振戦、眼瞼下垂、流涎及び鼻吻部被毛汚染が、更に雌で円背位が投与後1時間目よ
り認められ、投与後1日目までに消失した。体重は全生存例で順調に増加した。剖
検所見では雌雄共に肺の赤色化、赤色斑散在及び水腫、腺胃部の黒色斑散在、小腸
の赤色化及び水腫が認められた。生存例の剖検では雌雄とも異常は認められなかつ
た。

8.9.2

の細菌を用いた復帰変異試験 (資料 No. TM-2)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験期間 : 1999年2月9日~2月25日

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *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 (S9 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。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO)に溶解した。予備試験の結果から、本検体は代謝活性化の有無にかかわらず全ての菌株に対して 1250 µg/plate 以上の濃度で生育阻害が認められたため本試験の最高用量は生育阻害を示した 1250 µg/plate とした。試験は2連制とし、2回行った。

結果の判定は復帰変異コロニー数が溶媒対照値の2倍以上で、しかも用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。なお、菌の生育阻害はバックグラウンドの菌の生育状態を指標にして判定した。

試験結果 : 結果を次表に示した。陽性対照として用いた AF-2、NaN₃及び 9-AA では S9 Mix の非添加で、また 2-AA では S9 Mix の添加により復帰変異コロニー数の増加が認められた。これに対して検体では S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株いずれの用量においても溶媒対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

結論 : 本試験条件下における検体の復帰変異誘発性は陰性であると判断される。

1 回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (2 連制の平均)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	0	-	122	7	16	14	3
検体	20	-	126	8	20	16	4
	78	-	125	7	16	16	3
	313	-	58	3	17	15	1
	1250	-	*	*	*	*	*
	5000	-	*	*	*	*	*
対照 (DMSO)	0	+	128	10	17	27	10
検体	20	+	121	8	20	28	11
	78	+	103	5	26	24	6
	313	+	49	4	17	20	3*
	1250 [#]	+	*	*	*	*	*
	5000 [#]	+	*	*	*	*	*
AF-2	0.01	-	543		91		
	0.1	-				814	
NaN ₃	0.5	-		543			
9-AA	80	-					668
2-AA	0.5	+				569	
	1	+	498				
	2	+		299			218
	10	+			411		

*: 菌株の生育阻害を認める。

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

NaN₃ : sodium azide

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-aminoanthracene

8.9.2A のチャイニーズハムスター肺腺維芽細胞を用いた
in vitro 染色体異常試験 (資料 No. TM-2A)

試験機関

報告書作成年 2008 年 [GLP 対応]

検体純度：

試験方法： チャイニーズハムスター肺由来の株化細胞である CHL 細胞を用い、代謝活性化及び非代謝活性化によって染色体異常誘発性を検定した。検体は DMSO に溶解して用いた。

観察は 1 濃度あたり 100 個の分裂中期細胞について行った。

用量設定根拠：

結 果： 結果を次表に示した。

検体は代謝活性化の有無にかかわらず、全ての処理群で染色体異常を示す分裂中期細胞数の増加を示さなかった。

一方、陽性対照として用いたマイトマイシン C (MMC) 及びベンツ[a]ピレン (B[a]P) では染色体異常を示す分裂中期細胞の割合の明らかな増加を示した。

結 論： 以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下において染色体異常誘発性は有しないものと判断される。

染色体異常試験結果（短時間処理法）

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	S9 Mix 有無	処理 時間	標本作 成時間	観察 細胞数	構造異常を有する細胞数						キ・ャツフ (%)	増殖率 (%)	数的異常を有する細胞数					
						染色分体型		染色体型		断片 化	合計 (%)			核内 倍加	二倍 数性	多倍 数性	合計		
						切断	交換	切断	交換										
DMSO	0	-	6	18	100	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0		
					100	0	0	0	0	0	(0.0)	(0.5)		0	0	0	(0.0)		
37.5	100				1	0	0	0	0	2	3	81.8	0	0	0	0			
	100				0	1	0	0	0	(1.0)	(1.5)		0	0	0	(0.0)			
75	100				0	0	0	0	0	0	0	75.9	0	0	0	0			
	100				0	0	0	0	0	(0.0)	(0.0)		0	0	0	(0.0)			
150	100				0	0	0	0	0	0	0	30.7	3	0	0	3			
	100				0	0	0	0	0	(0.0)	(0.0)		0	0	0	(1.5)			
MMC	0.05				100	6	9	4	0	34*	8	74.5	0	0	0	0			
					100	8	7	0	0	(17.0)	(4.0)		0	0	0	(0.0)			
DMSO	0				+	6	18	100	0	0	0	0	0	4	100	0	0	0	0
								100	0	0	0	0	0	(0.0)		(2.0)	0	0	0
52.5	100	0	0	0				0	0	0	2	84.3	0	0	0	0			
	100	0	0	0				0	0	(0.0)	(1.0)		0	0	0	(0.0)			
105	100	0	0	0				0	0	0	3	77.6	0	0	0	1			
	100	0	0	0				0	0	(0.0)	(1.5)		1	0	0	(0.5)			
210	100	0	0	0				0	0	0	1	17.9	0	0	0	0			
	100	0	0	0				0	0	(0.0)	(0.5)		0	0	0	(0.0)			
B[a]P	20	100	6	8				0	0	31*	11	85.1	1	0	0	1			
		100	6	11				0	0	(15.5)	(5.5)		0	0	0	(0.5)			

*: $P < 0.001$ (Fisher の直接確率計算法)

DMSO: ジメチルスルホキシド, MMC: マイトマイシン C, B[a]P: ベンツ[a]ピレン

染色体異常試験結果（連続処理法及び確認試験）

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	S9 Mix 有無	処理 時間	標本作 成時間	観察 細胞数	構造異常を有する細胞数					ギャップ (%)	増殖率 (%)	数的異常を有する細胞数						
						染色分体型		染色体型		断片 化			合計 (%)	核内 倍加	二倍 数性	多倍 数性	合計		
						切断	交換	切断	交換										
DMSO	0	-	24	24	100	0	0	0	0	0	0	1	100	0	0	0	0		
					100	0	0	0	0	0	(0.0)	(0.5)		0	0	0	(0.0)		
8.75	100				0	0	0	0	0	0	0	3	88.8	0	0	0	0		
	100				0	0	0	0	0	(0.0)	(1.5)	0		0	0	(0.0)			
17.5	100				0	0	0	0	0	0	0	5	53.3	0	0	0	0		
	100				0	0	0	0	0	(0.0)	(2.5)	0		0	0	(0.0)			
35	100				0	0	0	0	0	0	0	1	50.3	0	0	0	0		
	100				0	1	0	0	0	(0.5)	(0.0)	0		0	0	(0.0)			
MMC	0.05				100	7	4	1	0	0	33*	4	73.6	0	0	0	0		
					100	4	15	0	2	0	(16.5)	(2.0)		0	0	0	(0.0)		
DMSO	0				+	6	42	100	0	0	0	0	0	4	100	0	0	0	0
								100	0	0	0	0	0	(0.0)		(2.0)	0	0	0
52.5	100	0	0	0				0	0	0	1	81.1	0	0	0	0			
	100	0	0	0				0	0	(0.0)	(0.5)		0	0	0	(0.0)			
105	100	0	0	1				1	0	2	2	68.9	0	0	0	0			
	100	0	0	0				0	0	(1.0)	(1.0)		0	0	0	(0.0)			
210	100	0	1	0				0	0	1	1	13.5	0	0	0	0			
	100	0	0	0				0	0	(0.5)	(0.5)		0	0	0	(0.0)			
B[a]P	20	100	8	9				2	0	0	36*	11	82.4	0	0	0	0		
		100	9	10				0	0	0	(18.0)	(5.5)		0	0	0	(0.0)		

* : $P < 0.05$ (Fisher の直接確率計算法)

DMSO : ジメチルスルホキシド, MMC: マイトマイシン C, B[a]P: ベンツ[a]ピレン

8.9.3

のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-3)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : SD系ラット、投与時雌雄とも6週齢、体重雄 185~203 g 雌 140~152 g
1群雌雄5匹、

試験期間 : 1回投与後14日間観察

試験方法 : 0.5% CMC-Na水溶液を媒体として用い、20 mL/kgの容量で一晩絶食後に経口投与

試験項目 : 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理学検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雌雄共 3000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >3000
死亡	なし
症状	なし
症状が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 3000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 3000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も認められなかった。肉眼的病理検査でも検体投与に起因するとみられる変化は認められなかった。

8.9.4

の細菌を用いた復帰変異試験 (資料 No. TM-4)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験期間 : 1999年2月22日~3月18日

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *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 (S9 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。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO)に溶解した。予備試験の結果から本検体は代謝活性化の有無にかかわらず全ての菌株に対して全く抗菌性を示さなかったが 1250 µg/plate 以上の濃度でプレートに被験物質の析出が認められたため、本試験の最高用量を被験物質の析出する用量の 1250 µg/plate とした。試験は2連制とし、2回行った。

結果の判定は復帰変異コロニー数が溶媒対照値の2倍以上で、しかも用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。なお、菌の生育阻害はバックグラウンドの菌の生育状態を指標にして判定した。

試験結果 : 結果を次表に示した。陽性対照として用いた AF-2、 NaN_3 及び 9-AA では S9 Mix の非添加で、また 2-AA では S9 Mix の添加により復帰変異コロニー数の増加が認められた。これに対して検体では S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株いずれの用量においても溶媒対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

結論 : 本試験条件下における検体の復帰変異誘発性は陰性であると判断される。

1 回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (2 連制の平均)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	0	-	125	7	17	17	6
検体	20	-	113	8	15	20	6
	78	-	140	6	25	17	4
	313	-	106	10	16	19	5
	1250#	-	111	9	16	17	4
	5000#	-	114	7	10	20	4
対照 (DMSO)	0	+	104	9	25	28	12
検体	20	+	105	10	26	27	6
	78	+	97	8	24	21	13
	313	+	111	8	25	23	10
	1250#	+	99	8	20	23	9
	5000#	+	105	11	19	22	4
AF-2	0.01	-	665		178		
	0.1	-				745	
NaN ₃	0.5	-		481			
9-AA	80	-					845
2-AA	0.5	+				519	
	1	+	521				
	2	+		281			180
	10	+			680		

: 被験物質の析出

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

NaN₃ : sodium azide

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-aminoanthracene

8.9.5 のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TM-5)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : SD系ラット、投与時雌雄とも6週齢、体重雄 156~179g 雌 118~144g、
1群雌雄5匹、

試験期間 : 1回投与後14日間観察

試験方法 : 0.5% CMC-Na水溶液を媒体として用い、20 mL/kgの容量で一晩絶食後に経口投与

試験項目 : 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理学検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雌雄共 763、1221、1953、3125、5000
LD ₅₀ (mg/kg) (95%信頼限界)	雄 : 2947 (2097~4141) 雌 : 1863 (1360~2554)
死亡開始時間及び終了時間	雄 : 投与後3日目に死亡発現 投与後9日目以降死亡なし 雌 : 投与後1日目に死亡発現 投与後8日目以降死亡なし
症状発現及び消失時間	雄 : 投与後3時間目から発現 投与後10日目に消失 雌 : 投与後3時間目から発現 投与後11日目に消失
症状が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 : 763 雌 : <763
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雄 : 1953 雌 : 763

中毒症状として雌雄共に消瘦、円背位、自発運動能低下或いは消失、呼吸緩徐、沈静、昏迷、体温低下、眼瞼下垂、鼻吻部被毛汚染及び肛門周囲部被毛汚染が認められ、これらの症状は投与後3時間目より発現し投与後11日目までに消失した。生存例の体重は一般状態の回復遅延を反映して投与後7日目では投与前の値より減少

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

した動物が散見されたが投与後 14 日目には全例で増加した。

死亡例の剖検所見では雌雄共に心臓の線状白斑、腺胃部の黒色斑散在、胃の黒色内容物及び液状内容物、腸管の水腫及び液状内容物、小腸の赤色化及び黒色内容物、盲腸の赤色化及び液状内容物、脾臓の小型化、脳髄膜のうっ血ならびに下垂体の赤色化が認められた。

雄の生存例の剖検所見で認められた胸腺及び精巣の小型化は長期間に及ぶ一般状態の不良による二次的な変化であると考えられた。また、雌 1 例に認められた脾臓の腫大及び腎臓の白斑散在は、他の動物において類する変化が全く認められなかったことから、検体投与に起因する可能性は低いと考えられた。

8.9.6 の細菌を用いた復帰変異試験 (資料 No. TM-6)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験期間 : 1999年3月15日~3月26日

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98、TA100、TA1535、TA1537)及びトリプトファン要求性の大腸菌 *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 (S9 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。

検体はジメチルスルホキシド (DMSO)に溶解した。予備試験の結果から本検体は代謝活性化の有無にかかわらずサルモネラ菌4株に対し5000 µg/plateの濃度で抗菌性が認められたが大腸菌に対して抗菌性は認められなかったため本試験の最高用量を5000 µg/plateとした。試験は2連制とし、2回行った。

結果の判定は復帰変異コロニー数が溶媒対照値の2倍以上で、しかも用量依存性及び再現性が認められる場合を陽性とした。なお、菌の生育阻害は復帰変異コロニー数の減少あるいはバックグラウンドの菌の生育状態を指標にして判定した。

試験結果 : 結果を次表に示した。陽性対照として用いた AF-2、NaN₃及び 9-AA では S9 Mix の非添加で、また 2-AA では S9 Mix の添加により復帰変異コロニー数の増加が認められた。これに対して検体では S9 Mix の有無にかかわらず、いずれの菌株いずれの用量においても溶媒対照に比べて復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。

結 論 : 本試験条件下における検体の復帰変異誘発性は陰性であると判断される。

1 回目試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (2 連制の平均)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 <i>uvrA</i>	TA98	TA1537
対照 (DMSO)	0	-	105	7	20	23	8
検体	20	-	107	7	14	13	3
	78	-	84	12	22	20	7
	313	-	91	6	23	15	4
	1250	-	94	5	18	18	5
	5000	-	*	*	13	*	*
対照 (DMSO)	0	+	83	7	24	21	8
検体	20	+	69	5	26	29	8
	78	+	59	6	19	18	7
	313	+	85	8	26	25	10
	1250	+	68	6	23	22	10
	5000	+	*	*	24	*	*
AF-2	0.01	-	541		251		
	0.1	-				682	
NaN ₃	0.5	-		479			
9-AA	80	-					791
2-AA	0.5	+				523	
	1	+	466				
	2	+		278			219
	10	+			814		

* : 菌の生育阻害

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

NaN₃ : sodium azide

9-AA : 9-aminoacridine

2-AA : 2-aminoanthracene

8.9.7

のラットにおける急性経口投与毒性試験 (資料 No. TM-7)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験動物 : SD系ラット、投与時 8週齢、1群雌雄各5匹
投与時体重 雄 241~207.9 g、雌 173~204 g

試験期間 : 1回投与後 14日間観察 (1999年 4月 27日~5月 11日)

試験方法 : 脱イオン水を媒体として用い、20 mL/kgの容量で一晩絶食後に 1000、1600、2560、4090 及び 6554 mg/kgの投与用量で経口投与した。

試験項目 : 中毒症状及び死亡を 14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果 :

投与量 (mg/kg)	雌雄共 1000、1600、2560、4090、6554
LD ₅₀ (95%信頼限界)	雄 : 3238 mg/kg (計算不能) 雌 : 2948 mg/kg (2415~3598)
死亡開始時間及び終了時間	投与後 1時間で開始~2日に終了
症状発現時間及び消失時間	投与後 1時間で開始~3日に終了
毒性徴候の認められなかった 最高投与量	雄 : <1000 mg/kg 雌 : 1000 mg/kg
死亡例の認められなかった 最高投与量	雄 : 2560 mg/kg 雌 : 1600 mg/kg

死 亡 :

投与量 (mg/kg)		1000	1600	2560	4090	6554
死亡数	雄	0/5	0/5	0/5	5/5	5/5
	雌	0/5	0/5	1/5	5/5	5/5

臨床症状 ; 中毒症状としては、伏臥位、側臥位、自発運動の低下/消失、緩徐呼吸、異常呼吸音、沈静、昏迷、体温低下、流涙、眼瞼下垂、鼻吻部及び肛門周囲の被毛の汚れが認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

剖検所見；死亡動物では、肺の褐色化、肺の浮腫、胸水、腺胃の黒点、胃及び腸管内の黒色水様内容物、小腸内赤色内容物、赤色小腸及び盲腸、小腸及び腸の浮腫、肝臓の小葉像明瞭化、肝臓の赤色及び白色点、脾臓の暗調化、脾臓肥大、脾臓小型化、腎臓蒼白、膀胱内赤色尿、腹水、鼻吻部の被毛汚れ及び下腹部の被毛汚れが認められた。生存動物には異常は認められなかった。

8.9.8 の細菌を用いる復帰変異試験 (資料 No. TM-8)

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

検体純度 :

試験方法 : ヒスチジン要求性のサルモネラ菌 *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537) 及びトリプトファン要求性の大腸菌 *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 (S9 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。
検体は滅菌水に溶解した。試験は 2 連制で 1 回実施した。

用量設定根拠 :

試験結果 : 結果を次表に示した。

本試験において検体は S9 Mix の有無にかかわらず、菌株の生育阻害を起こさない最高用量 (5000 μ g/プレート) においても、いずれの菌株においても復帰変異コロニー数を増加させなかった。

一方、陽性対照として用いた AF-2、NaN₃ 及び 9AA では S9 Mix の非添加で、また 2AA では S9 Mix の添加によりすべての菌株で明らかな復帰変異コロニー数の増加を示した。

以上の結果より、検体は代謝活性化を含む本試験条件下で復帰変異誘発性は有しないものと判断される。

本試験

薬物	濃度 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9 Mix の有無	復帰変異コロニー数/プレート (2連制の平均)				
			塩基対置換型			フレームシフト型	
			TA100	TA1535	WP2 uvrA	TA98	TA1537
陰性対照 (滅菌水)	0	-	106	9	21	19	7
検体	313	-	105	6	17	22	6
	625	-	107	10	23	20	6
	1250	-	103	10	19	18	6
	2500	-	125	10	26	17	4
	5000	-	120	14	20	19	4
陰性対照 (滅菌水)	0	+	98	9	24	27	11
検体	313	+	97	7	22	24	7
	625	+	92	9	22	24	14
	1250	+	93	9	21	28	7
	2500	+	99	11	24	32	6
	5000	+	106	8	29	22	8
AF-2	0.01	-	525		130		
	0.1	-				689	
NaN ₃	0.5	-		591			
9-AA	80	-					558
2-AA	0.5	+				577	
	1	+	618				
	2	+		353			236
	10	+			414		

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

NaN₃ : Sodium azide

9-AA : 9-Aminoacridine hydrochloride

2-AA : 2-Aminoanthracene

8.10 製剤の毒性

8.10.1 9.4%製剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-1.1)

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

検体純度： 9.4 % (w/w)SC 製剤 (フロアブル剤：水和剤)

成分組成 シアゾファミド；

水、界面活性剤等；

試験動物： SD 系ラット、投与時雄 8 週齢、雌 8 週齢、体重雄 281~294 g 雌 178~193 g、
1 群雌雄 5 匹

試験期間： 1 回投与後 14 日間観察

試験方法： 脱イオン水を媒体として用い、20 mL/kg の容量で一晩絶食後に経口投与

試験項目： 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日及び 14 日目に
体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >5000
死亡	なし
症状	なし
症状が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も認められなかった。肉眼的病理検査でも検体投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

8.10.2 9.4%製剤のマウスにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-1.2)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度: 9.4% (w/w)SC 製剤 (フロアブル剤: 水和剤)

成分組成 シアゾファミド;
水、界面活性剤等;

試験動物: ICR 系マウス、投与時雄 8 週齢、雌 8 週齢、体重雄 32.6~36.5 g 雌 24.2~28.9 g、
1 群雌雄 5 匹

試験期間: 1 回投与後 14 日間観察

試験方法: 脱イオン水を媒体として用い、20 mL/kg の容量で 2 時間絶食後に経口投与

試験項目: 中毒症状及び死亡を 14 日間にわたって観察した。投与前、投与 7 日及び 14 日目に
体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果:

投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >5000
死亡	なし
症状	なし
症状が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も認められなかった。肉眼的病理検査でも検
体投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

8.10.3 9.4%製剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-1.3)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度: 9.4% (w/w)SC 製剤 (フロアブル剤: 水和剤)

成分組成 シアゾファミド;
水、界面活性剤等;

試験動物: SD系ラット、投与時雄8週齢、雌8週齢、体重雄267~326g 雌203~219g、
1群雌雄5匹

試験期間: 1回投与後14日間観察

試験方法: 検体を剃毛した背部中央(4×5cm)に24時間閉塞貼付した。

試験項目: 中毒症状及び死亡を14日間にわたって観察した。投与前、投与7日及び14日目に
体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果:

投与量 (mg/kg)	雌雄共 0 (脱イオン水)及び2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡	なし
症状	なし
症状が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

観察期間中に死亡例はなく中毒症状も認められなかった。肉眼的病理検査では検体
投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

8.10.4 9.4%製剤のラットにおける急性吸入毒性試験 (ミスト) (資料 No. TF-1.4)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度: 9.4% (w/w)SC 製剤 (フロアブル剤: 水和剤)

成分組成 シアゾファミド;
水、界面活性剤等;

試験動物: SD系ラット、投与時雄雌とも8週齢、体重雄 304~329g 雌 205~223g、
1群雌雄各5匹

試験期間: 単回 (4時間)暴露後14日間観察

試験方法: 検体を5.30 mg/Lの濃度でミストを発生させ、4時間にわたり全身暴露した。

暴露条件:

実測濃度 (mg/L)	5.30
実測濃度に対する名目濃度 (mg/L)	120.8
粒子径分布 (%) *	
≥11.0	12.9
7.0~11.0	5.6
4.7~7.0	24.6
3.3~4.7	31.5
2.1~3.3	19.9
1.1~2.1	5.6
空気力学的質量中位径 (MMAD) (μm)	4.7
吸入可能な粒子 (10 μm 以下)の割合 (%)	91
(4.7 μm 以下)の割合 (%)	57
チャンバー容積 (L)	380
チャンバー内通気量 (L/分)	93~111
暴露条件	ミスト、4時間、全身暴露

*: アンダーセンサンプラーを用いて、3回測定した平均

試験項目: 空気中の検体濃度、粒度分布等の暴露条件を測定し空気力学的質量中位径(MMAD)を算出した。動物については次のように観察及び測定を行った。

一般状態及び生死; 暴露中、暴露終了時及び暴露終了1時間後、翌日から14日までは毎日観察した。

体重; 暴露開始前、暴露7及び14日後に測定した。

剖検; 全例について暴露14日後に屠殺して観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験結果：

死亡率（死亡数/供試数）	雌雄共 0/5
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共 >5.3
最大無作用暴露濃度 (mg/L)	雌雄共 5.3

一般状態； 暴露終了後、雌雄とも異常は認められなかった。

体 重； 雌雄とも全例が順調に増加した。

剖 検； 全例に異常は認められなかった。

結 論； 検体の空気力学的質量中位径は 4.6～4.8 μm であり吸入可能であった。4 時間暴露の結果、LC₅₀ 値は雌雄共 5.3 mg/L 以上であった。

8.10.5 9.4%製剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 No. TF-1.5)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度: 9.4% (w/w)SC 製剤 (フロアブル剤: 水和剤)

成分組成 シアゾファミド;
水、界面活性剤等;

試験動物: ニュージーランドホワイト種雌ウサギ、雌 6 匹、12 週齢、体重 2.54~2.88kg

試験期間: 1 回適用後 4 日間観察

試験方法: 試験には検体をそのまま適用した。

適用前日にウサギの背部を剃毛して適用部とした。検体 0.5 mL を剃毛した皮膚 (2.54 cm 四方) に塗布しガーゼパッチで覆い、非アレルギー性テープで固定した。塗布 4 時間後に除去し、残った検体を脱イオン水で拭き取った。

試験項目: 貼付除去 1, 24, 48 及び 72 時間後に塗布部の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察し、農林水産省の指針及び Draize 法に基づいて採点した。

試験結果: 採点結果を次表に示した。

何れの観察時間においても刺激性変化は認められなかった。

刺激性変化	最高* 評点	投与後の観察時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 6 匹の平均値を示す。 * : 判定基準の最高評点

結論: 以上の結果から本検体はウサギの皮膚に対して非刺激性であると結論した。

8.10.6 9.4%製剤のウサギにおける眼一次刺激性試験 (資料 No. TF-1.6)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度: 9.4% (w/w) SC 製剤 (フロアブル剤: 水和剤)

成分組成 シアゾファミド;

水、界面活性剤等;

試験動物: ニュージーランドホワイト種雌ウサギ、雌 12 匹、11 週齢、体重 2.30~2.77 kg

試験期間: 1 回適用後 4 日間観察

試験方法: 試験には検体をそのまま適用した。

両眼の異常及び角膜損傷の無いことを確認した 6 匹の左眼結膜嚢内に 0.1 mL を投与し、洗眼しなかった。また他の 6 匹のウサギに同様に投与し、3 匹は 30 秒後に洗眼し、3 匹は 2 分後に洗眼した。右眼はすべて無処理対照とした。

試験項目: 投与 1、24、48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省の指針及び Draize 法に従って採点し眼刺激性を評価した。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点を以下の表に示した。

非洗眼群; 全例に結膜発赤 (評点 1) 及び分泌物 (評点 1) が認められたが 24 時間後には全例が正常な眼に回復した。

洗眼群 (30 秒後); 2 匹に結膜発赤及び分泌物 (何れも評点 1)、1 匹に結膜発赤、浮腫及び分泌物 (何れも評点 1) が認められたが 24 時間後には全例が正常な眼に回復した。

洗眼群 (2 分後); 3 匹全例に結膜発赤及び分泌物 (何れも評点 1) が認められたが 24 時間後には全例が正常な眼に回復した。

結論: 以上の結果から、本被験物質はウサギの眼に対してごく軽度の刺激性を有すると判断された。また、投与 30 秒後及び 2 分後の洗眼効果は確認できなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

表 眼反応の加重平均評点

項目*		投与後の観察時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (雌 6 匹)	角膜 (80)	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩 (10)	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜 (20)	4.0	0.0	0.0	0.0
	合計加重平均評点 (110)	4.0	0.0	0.0	0.0
洗眼群 30 秒後 (雌 3 匹)	角膜 (80)	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩 (10)	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜 (20)	4.7	0.0	0.0	0.0
	合計加重平均評点 (110)	4.7	0.0	0.0	0.0
洗眼群 2 分後 (雌 3 匹)	角膜 (80)	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩 (10)	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜 (20)	4.0	0.0	0.0	0.0
	合計加重平均評点 (110)	4.0	0.0	0.0	0.0

* : Draize 法による評価点 (最高 110 点)

()内は加重評点の最高値を示した。

Draize の基準による評点を加重し、その値を動物数で除した数値で示した。

8.10.7 9.4%製剤の200倍希釈液のウサギにおける眼一次刺激性試験（資料 No. TF-1.7）

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度： 9.4% (w/w)SC 製剤（フロアブル剤：水和剤）

成分組成 シアゾファミド；

水、界面活性剤等；

試験動物： ニュージーランドホワイト種ウサギ、雌6匹、11週齢、体重2.32～2.54 kg

試験期間： 1回適用後4日間観察

試験方法： 試験検体を脱イオン水にて200倍希釈し、その0.1 mLを各動物の左眼結膜嚢内に投与し、右眼は無処理対照とした。

試験項目： 投与1、24、48及び72時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、農林水産省の指針及び Draize 法に従って採点し眼刺激性を評価した。

試験結果： 観察した刺激性変化の採点を以下の表に示した。

表 眼反応の加重平均評点

項目*		投与後の観察時間			
		1時間	24時間	48時間	72時間
非洗眼群 (雌6匹)	角膜 (80)	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩 (10)	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜 (20)	0.0	0.0	0.0	0.0
	合計加重平均評点 (110)	0.0	0.0	0.0	0.0

*： Draize 法による評価点（最高110点）、（ ）内は加重評点の最高値を示した。

200倍希釈群では、何れの観察時期においても全例の眼粘膜に刺激反応は見られず、その他の変化も観察されなかった。

結論： 以上の結果から、本被験物質の200倍希釈液はウサギの眼に対して刺激性なしと考えられた。

8.10.8 9.4%製剤のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. TF-1.8)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度: 9.4% (w/w) SC 製剤 (フロアブル剤: 水和剤)

成分組成 シアゾファミド;

水、界面活性剤等;

試験動物: ハートレー系雌モルモット、1群 20 または 10 匹、体重雌 370~475g,

試験期間: 感作開始から惹起後の観察終了まで 29 日間

試験方法: 予備試験によって感作及び惹起に貼付適用する検体濃度を定め、Buehler 法に準じて試験を行った。投与前日に動物の腹側部の適用部を剃毛した上で感作では左腹側部に検体 0.2 mL を、また惹起では右腹側部に 0.2 mL を夫々 6 時間適用した。

投与量設定根拠;

感作: 検体の 100%液の 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗布して 7 日間隔で 3 回、夫々 6 時間貼付適用した。陽性対照は 1% DNCB エタノール溶液を同様に適用した。

惹起: 最終感作の 13 日後に検体の 100%液の 0.2 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗布して 6 時間貼付適用した。陽性対照は 0.25% DNCB エタノール溶液を同様に適用した。

試験項目及び試験結果:

皮膚反応; 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に以下の基準にしたがって採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反応の程度及び頻度を比較して感作陽性反応動物数ならびに陽性率を求めた。なお、評点 1 以上を感作陽性とした。

皮膚反応の評価基準;

肉眼的に変化なし	0
非常に軽度の紅斑 (通常散在性)	0.5
軽度の紅斑 (通常び漫性)	1
中等度紅斑	2
重度の紅斑 (浮腫の有無を問わない)	3

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

結果を次表に示した。

検体感作群では惹起後の何れの時間及び何れの動物においても皮膚反応は認められなかった。一方で陽性対照においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

結論： 以上の結果から本検体はモルモットの皮膚に対する感作性は陰性であると判断した。

表 皮膚感作性試験成績

	試験群		供試動物数	皮膚反応 評点	感作反応動物数		陽性動物数	陽性率 (%)
	貼付濃度				惹起後の時間			
	感作	惹起			24	48		
検 体	100%	100%	20	0	20	20	0/20	0
				0.5	0	0		
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
	0% (蒸留水) (刺激対照)	100%	20	0	20	20		
				0.5	0	0		
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
陽 性 対 照	1%	0.25%	10	0	0	0	10/10	100
				0.5	0	0		
				1	3	3		
				2	6	6		
				3	1	1		
	0% (イソノール) (刺激対照)	0.25%	10	0	10	10		
				0.5	0	0		
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		

8.10.9 34.5%製剤のラットにおける急性経口毒性試験 (資料 No. TF-2.1)

試験機関

報告書作成年 1999 年 [GLP 対応]

検体純度: 34.5 % (w/w)SC 製剤 (フロアブル剤: 水和剤)

成分組成 シアゾファミド;

水、界面活性剤等;

試験動物: SD 系ラット、投与時雄 9 週齢、雌 9 週齢、体重 雄 294~341 g 雌 182~207 g、
1 群雌雄 5 匹

試験期間: 1 回投与後 14 日間観察

試験方法: 蒸留水を媒体として用い、10 mL/kg の容量で一晩絶食後に経口投与

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与前日、投与前、投与 7 日及び 14 日目に
体重を測定した。観察終了時の全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果:

投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >5000
死亡	なし
症状	なし
症状が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 5000

観察期間中に死亡例はなく、中毒症状も認められなかった。肉眼的病理検査でも検
体投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

8.10.10 34.5%製剤のラットにおける急性経皮毒性試験 (資料 No. TF-2.2)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

検体純度: 34.5% (w/w)SC 製剤 (フロアブル剤: 水和剤)

成分組成 シアゾファミド;

水、界面活性剤等;

試験動物: Wistar 系ラット、投与時雄 9 週齢、雌 12 週齢、体重雄 228~247 g 雌 201~225 g
1 群雌雄 5 匹

試験期間: 1 回投与後 14 日間観察

試験方法: 検体を剃毛した背部中央 (総体表面積 10% 領域) に 24 時間閉塞貼付した。

試験項目: 中毒症状及び生死を 14 日間観察した。投与前、投与 7 日及び 14 日目に体重を測定した。観察終了時の全生存動物について適用部位を含む組織の肉眼的病理検査を実施した。

試験結果:

投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
LD ₅₀ (mg/kg)	雌雄共 >2000
死亡	なし
症状	なし
症状が認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000
死亡例の認められなかった 最高投与量 (mg/kg)	雌雄共 2000

観察期間中に死亡例はなく中毒症状も認められなかった。肉眼的病理検査では検体投与に起因するとみられる変化は全く認められなかった。

8.10.11 34.5%製剤のラットにおける急性吸入毒性試験（ミスト）（資料 No. TF-2.3）

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

検体純度： 34.5 % (w/w)SC 製剤（フロアブル剤：水和剤）

成分組成 シアゾファミド；

水、界面活性剤等；

試験動物： Wistar 系ラット、投与時雌雄 10 週齢、体重 雄 234～260 g 雌 205～213 g、
1 群雌雄各 5 匹

試験期間： 単回(4 時間)暴露後 14 日間観察

試験方法： 検体をネブライザーにて目標濃度 5 mg/L の濃度でミストを発生させ、4 時間に亘り鼻部暴露した。

暴露条件：

設定濃度 (mg/L)	16.219
実測濃度 (mg/L)	5.854
粒子径分布 (%) ¹⁾	
4.60 以上 (μm)	36.9
4.60	22.0
3.00	9.7
2.13	7.6
1.60	7.0
1.06	7.2
0.715	6.6
0.325	3.1
空気力学的質量中位径 (MMAD) (μm)	3.57
吸入可能な粒子 (4.6 μm 以下)の割合 (%)	63.2
チャンバー内通気量(L/分)	12.0
暴露条件	ミスト、4 時間、鼻部暴露

1) 分級捕集装置を用い 2 回測定した平均

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は石原産業株式会社にある。

試験項目： 空気中の検体濃度、同粉体粒度分布等の暴露条件を測定し、空気力学的質量中位径 (MMAD)を算出した。動物については次のように観察及び測定を行った。

一般状態及び生死；暴露中、暴露終了時及び暴露終了 1 時間後、翌日から 14 日までは毎日観察した。

体 重； 暴露開始前、暴露 3, 7 及び 14 日後に測定した。

剖 検； 観察終了時全生存動物について肉眼的病理検査を実施した。

試験結果：

暴露濃度 (mg/L)	雌雄共 5.854
LC ₅₀ (mg/L)	雌雄共 >5.854
死亡	なし
症状	なし
死亡率(死亡数/供試数)	雌雄共 0/5
毒性兆候の認められなかった最高暴露濃度 (mg/L)	雌雄共 5.854

一般状態； 全例異常は認められなかった。

体 重； 全例が順調に増加した。

剖 検； 全例に異常は認められなかった。

結 論； 検体の空気力学的質量中位径は 3.57 μm であり吸入可能であった。4 時間暴露の結果、LC₅₀ 値は雌雄共 5.854 mg/L 以上であった。

8.10.12 34.5%製剤のウサギにおける皮膚一次刺激性試験 (資料 No. TF-2.4)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

検体純度: 34.5% (w/w)SC 製剤 (フロアブル剤: 水和剤)

成分組成 シアゾファミド;

水、界面活性剤等;

試験動物: ニュージーランドホワイト種 ウサギ、雄 1 匹、雌 2 匹、
雄 13~14 週齢、雌 15~16 週齢、体重 2.1~2.8 kg

試験期間: 1 回適用後 4 日間観察

試験方法: 試験には検体をそのまま適用した。

適用 4 日前及び前日にウサギの背部を剃毛して適用部とした。検体 0.5 mL を剃毛した皮膚 (2.5 cm 四方) に塗布しガーゼパッチで覆い、非アレルギー性テープで固定した。塗布 4 時間後に除去し、残った検体を脱イオン水で拭き取った。

試験項目: 貼付除去 1、24、48 及び 72 時間後に適用部の刺激性変化 (紅斑、痂皮、浮腫) の有無を観察し、欧州経済共同体理事会指令基準 (93/21/EEC, April 27, 1993) に基づいて採点した。

試験結果: 採点結果を次表に示した。

項目	最高* 評点	暴露後時間			
		1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
紅斑、痂皮	4	0	0	0	0
浮腫	4	0	0	0	0
合計	8	0	0	0	0

注) 表の点数は 3 匹の平均値を示す。 *: 判定基準の最高評点

何れの観察時間においても刺激性変化は認められなかった。

結論: 以上の結果から本検体はウサギの皮膚に対して非刺激性であると結論した。

8.10.13 34.5%製剤のウサギにおける眼一次刺激性試験 (資料 No. TF-2.5)

試験機関

報告書作成年 1999年 [GLP 対応]

検体純度: 34.5% (w/w)SC 製剤 (フロアブル剤: 水和剤)

成分組成 シアゾファミド;

水、界面活性剤等;

試験動物: ニュージーランドホワイト種ウサギ、雄 6 匹、10 週齢、体重 2.3~2.7 kg,

試験期間: 1 回適用後 4 日間観察

試験方法: 試験には検体をそのまま適用した。

両眼の異常及び角膜損傷の無いことを確認した 6 匹の右眼結膜嚢内に 0.1 mL を投与し、洗眼しなかった。左眼はすべて無処理対照とした。

試験項目: 投与 1, 24, 48 及び 72 時間後に角膜、虹彩、結膜の刺激性変化を観察し、Draize 法に従って採点し眼刺激性を評価した。

試験結果: 観察した刺激性変化の採点を以下の表に示した。

表 眼刺激性/腐食性の評点表

項目			最高 評点*	適用後間			
				1 時間	24 時間	48 時間	72 時間
非洗眼群 (雄 6 匹平均)	角膜 混濁	程度	4	0.0	0.0	0.0	0.0
		面積	4	0.0	0.0	0.0	0.0
	虹彩		2	0.0	0.0	0.0	0.0
	結膜	発赤	3	0.0	0.0	0.0	0.0
		浮腫	4	0.2	0.0	0.0	0.0

*: 評価基準の最高値評点を示した。

角膜及び虹彩の刺激性変化は、認められなかった。

結膜の刺激性変化は、軽度の浮腫 (評点 1) が適用 1 時間後に 1/6 例、軽度の分泌物 (評点 1) が 5/6 例で観察されたが、これらの変化は適用 24 時間後には消失した。

農水省ガイドラインに従って、眼刺激性の陽性反応は角膜混濁及び虹彩で評点 1 以上、結膜の発赤及び浮腫で評点 2 以上を陽性と判定し、評価した。

結論: 以上の結果から、本検体はウサギの眼粘膜に対して非刺激性と判断された。

8.10.14 34.5%製剤のモルモットにおける皮膚感作性試験 (資料 No. TF-2.6)

試験機関

報告書作成年 2001年 [GLP 対応]

検体純度: 34.5% (w/w)SC 製剤 (フロアブル剤: 水和剤)

成分組成 シアゾファミド;

水、界面活性剤等;

試験動物: ヒマラヤンスポット系雄モルモット、1群 20 または 10 匹、体重雌 309~426 g

試験期間: 感作開始から惹起後の観察終了まで 29 日間

試験方法: 予備試験によって感作及び惹起に貼付適用する検体濃度を定め、Buehler 法に準じて試験を行った。投与前日に動物の腹側部の適用部を剃毛した上で感作では左側肩部に、惹起では左側後方腹側部に検体 0.5 mL を夫々6 時間適用した。

投与量設定根拠;

感 作; 検体の 100%液の 0.5 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗布して 7 日間隔で 3 回、夫々 6 時間貼付適用した。

惹 起; 最終感作の 13 日後に検体の 100%液の 0.5 mL を直径 2.5 cm のパッチに塗布して 6 時間貼付適用した。

観察項目:

皮膚反応; 惹起貼付除去 24 及び 48 時間後に誘発部位を観察し、その皮膚反応を貼付部位毎に以下の基準にしたがって採点し、群平均評点を算出すると共に、検体群と対照群との皮膚反応の程度及び頻度を比較して感作陽性反応動物数ならびに陽性率を求めた。なお、評点 1 以上を感作陽性とした。

皮膚反応の評価基準

肉眼的に変化なし	0
散在性または斑状の紅斑.....	1
中等度瀰漫性の紅斑	2
強い紅斑と浮腫.....	3

試験結果： 観察した刺激性変化の採点は以下の表の通りである。

表 皮膚感作性試験成績

	群		供試動物数	皮膚反応評点	感作反応動物数		陽性動物数	陽性率 (%)
	感作	惹起			惹起後の時間			
					24	48		
検体	100%	100%	20	0	19	19	0/19	0
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
検体	0% (再蒸留水) (刺激対照)	100%	10	0	10	10	0/10	
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		
陽性対照	50%	0.5%	20	0	0	0	20/20	100
				1	12	12		
				2	8	8		
				3	0	0		
陽性対照	0% (鉱物油) (刺激対照)	0.5%	10	0	10	10	0/10	
				1	0	0		
				2	0	0		
				3	0	0		

検体感作群の1匹が試験22日目(最後の感作の1週間後)に死亡し、剖検の結果肉眼所見は認められず、従って偶発的な死亡で投与関連性はないと判断した。

検体感作群では惹起後の何れの時間及び何れの動物においても皮膚反応は認められなかった。一方で、陽性対照の2-メルカプトベンゾチアゾールの直近の結果(2000年3月21日~2000年4月28日)においては全動物に明瞭な皮膚反応が認められた。

結論： 以上の結果から、本検体の皮膚感作性は陰性であると判断する。