

(2) ジクロシメット原体のイヌにおける13週間経口投与毒性試験

(資料5-2)

試験機関：Huntingdon Life Sciences Limited

報告書作成年：1998年 [GLP対応]

検体：ジクロシメット原体

純度： %

試験動物：ビーグル犬(投与開始時20~23週令、体重：5.8~9.8 kg)

1群雌雄各4頭

投与期間：13週間 (投与開始：1996年1月16日)

投与方法：10、100、1,000 mg/kgの割合で最新体重に基づいて算出した検体をゼラチンカプセルに充填し、13週間毎日1回経口投与した。対照群には高用量群と同数の空カプセルを与えた。

[投与量設定の根拠]

以上の結果から、本試験の最高用量として、1000mg/kg/日を設定し、公比10で100および10mg/kg/日を中間用量、低用量とした。

試験項目および試験結果：

一般症状および死亡：投与に対する反応、健康状態などの全ての症状を、平日については9時から17時までの間に定期的に、土・日・祝祭日については9時から12時までの間に定期的に行い、17時ごろに最終の観察を行った。

試験期間中の死亡は認められなかった。

検体投与後、約1.5~6時間以内に1,000mg/kg群において水様性便の発現頻度の増加が認められた。

さらに、1,000 mg/kg群の全動物および100mg/kg群の雌1例において糞中に恐らく検体と考えられる白色粉末が散見された。

体重：投与開始前および投与期間中を通じて週1回体重を測定した。

いずれの群においても統計学的な有意差は認められなかったが、1,000 mg/kg群の雄では、4例中3例で投与期間を通して体重増加抑制を示した。

摂餌量：投与開始前および投与期間中を通じて、個々の動物の残餌量を毎日記録し、摂餌量を算出した。

試験期間を通して、摂餌量に対する検体投与の影響は認められなかった。

食餌効率：個体の摂餌量および体重増加量から次の式を用いて、投与1～13週までの食餌効率を算出した。

$$\text{食餌効率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{摂餌量}} \times 100$$

1,000 mg/kg群の雄では、投与期間を通して、対照群と比較して食餌効率の軽度な低下を示した。これは先に述べた体重の変化を反映したものであった。

眼科学的検査：投与前および投与13週にトロピカミドにより散瞳させた全動物について双眼間接検眼鏡で以下の眼の構造の検査を行った。

眼瞼部、結膜、角膜、前眼房、虹彩(散瞳状態)、レンズ、硝子体、眼底
検体投与に関連した所見は認められなかった。

血液学的検査：投与開始前に1回および投与4、8、13週に、投与群と対照群の全動物の頸静脈より採血した。

EDTA処理血液により以下の検査を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、総白血球数、白血球分類〔好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数、大型非染色球〕、血球形態〔赤血球大小不同性、小/大球性、血色素不同性、低/高色素性、左方移動、異型リンパ/芽球〕、血小板数、網赤血球数

クエン酸処理の血漿により以下の検査を行った。

プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次頁の表にまとめた。

項目	検査 時期 (週)	雄			雌			雌雄合算		
		投与量 (mg/kg/日)								
		10	100	1,000	10	100	1,000	10	100	1,000
ヘマトクリット値	8				90▽	85▽	94▽	90▽	91▽	94▽
ヘモグロビン量	8					85▽	95▽	92▼	90▼	93▼
赤血球数	8				88▽	84▼	90▼	90▼	90▼	92▼
MCHC	8			97▽						
網赤血球数	8				40▽	40▽	40▽			
血小板数	- 2	78↓↓						85↓		
総白血球数	- 2						125↑			
	4	68 ^a	92 ^a	83 ^a			77 ^a			80▽
	8	73▽	75▽	80▽			86 ^a			
	13	74▽	86▽	79▽			76▽			77▼
好中球数	- 2				135↑		138↑			
	4						73 ^a			76▽
	8						79 ^a			
	13	66▽	83▽	69▼			74▽			71▼
リンパ球数	4						81 ^a			
	8	71▽	68▽	80▽			94 ^a			
	13						75 ^a			
好酸球数	- 2							55↓		
好塩基球数	8	50▽	50▽	75▽						

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、Williams検定 (△、▽ : $p < 0.05$ ▲、▼ : $p < 0.01$)

および、Student *t*検定 (↑、↓ : $p < 0.05$ ↑↑、↓↓ : $p < 0.01$)

a : 統計学的有意差はないが、低値傾向を示した。

雌では、1,000 mg/kg群で投与4、8および13週に対照群と比較して好中球数、リンパ球数および総白血球数が低値を示し、投与13週の総白血球数および好中球数で統計学的な有意差が認められたが、骨髓細胞像検査および病理組織学的検査においてこれを裏付ける所見が認められず、当該変化は毒性学的な意義は小さいと考えられた。

雄では、全投与群で投与4、8および13週に対照群と比較して総白血球数の低値を示し、投与8および13週で統計学的な有意差が認められた。しかしながら、当該変化は用量との関連性がなく、また、変動が認められた白血球の種類にも明確な傾向はみられなかった。

申請者注：雄における白血球数の変動について

雄10mg/kg以上の群で総白血球、好中球、リンパ球および好塩基球数の低値が散見されたが、リンパ球、好塩基球数の変動は一過性であり、総白血球、好中球数の変動については犬慢性毒性試験(資料5-3)では観察されなかったことから、当該変化は、検体投与に起因したものではないと考えられた。

投与 8 週時において、雌の全投与群でヘマトクリット値、赤血球数および網赤血球数の統計学的に有意な低値が認められ、雌の100mg/kg以上の群でヘモグロビン量、雌の1000mg/kg群でMCHCの有意な低値がそれぞれ認められた。しかしながら、これらの変化は、明確な用量との関連性がなく、他の週の検査時期には当該所見は観察されなかった。また、血液細胞像検査および病理組織学的検査において、当該所見と関連した変化は認められなかった。従って、これらの変化は検体投与に関連したのではないと考えられた。

血液生化学的検査：血液学的検査の採取血液の一部をヘパリン抗凝固処理し、分離後血漿について以下の検査を行った。

総蛋白、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム(Na)、カリウム、カルシウム、無機リン(IP)、クロール(Cl)、総コレステロール、アルカリホスファターゼ(ALP)、総ビリルビン(T.Bil)、直接ビリルビン、血糖、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ(γ -GTP)、リン脂質(PL)、トリグリセライド、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)、アルブミン、 α_1 -グロブリン、 α_2 -グロブリン、 β -グロブリン、 γ -グロブリン、総グロブリン、A/G比

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次頁の表にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	検査 時期 (週)	雄			雌			雌雄合算		
		投与量 (mg/kg/日)								
		10	100	1,000	10	100	1,000	10	100	1,000
総蛋白	8			94▽						
	13			90▽						
アルブミン	8			89▽						
	13			82▼						89▼
α ₂ -グロブリン	4						200▲			133▲
β-グロブリン	4									87▽
γ-グロブリン	8						150△			
A/G比	13			83▼						86▼
ALP	4						117 ^a			
	8						114 ^a			
	13		111 ^a	120 ^a			137 ^a			129△
ALT	4									72▽
	8									77▽
AST	-2									87↓
	4						64▼			70▼
	8									70▼
	13						75▽			76▽
γ-GTP	4						<33▼			
OCT	4									63▽
	8			65▽						52▼
CPK	-2					65↓	64↓			
T.Bil	-2					200↑				
Na	4		99▽	99▽			98▽	99▽	99▼	99▼
	13						99▽	99▽		
Ca	8									98▽
	13				95▽	95▽	95▼			95▼
IP	8					88▽	88▽			
	13						85▼			
Cl	-2					98↓			98↓	
	8				103▲	103▲	102▲			
PL	-2				80↓					

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

有意差検定は、Williams検定 (△、▽: p<0.05 ▲、▼: p<0.01)

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

a: 統計学的有意差はないが、高値傾向を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

1,000 mg/kg群の雄において投与8および13週にアルブミンの統計学的に有意な低値とそれに伴った総蛋白の低値が認められ、投与13週ではA/G比の有意な低値も認められた。このような所見は雌では認められなかった。

アルカリホスファターゼの高値が、1,000 mg/kg群の雌で投与4、8および13週に、100 mg/kg以上の群の雄で投与13週にのみで認められ、これらの値における対照群との差は、1,000 mg/kg群の雌雄総計で、投与13週に統計学的な有意差を示した。

100mg/kg群の雄の個体別値はおおむね同時期の対照群の範囲内にあるため、同用量群の変化については毒性学的な意義はないと考えられた。

その他の項目において認められた対照群との統計学的な有意差は、個体別値の大部分が同時期の対照群値の範囲内にあり、また、同群の雌雄間および検査時期の間で一貫性が認められなかったため、毒性学的に意義のあるものとは考えられなかった。

尿検査：投与開始前に1回および投与4、8、13週に、全動物から16時間の採尿を行った。
量、外観、pH、比重、尿蛋白、総還元物質、ブドウ糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血色素

尿検体の一部を遠心分離し、顕微鏡観察による以下の項目の検査を行った。

上皮細胞、多形核白血球、単核白血球、赤血球、微生物、尿細管円柱、その他異常成分

検体投与に関連すると考えられる対照群との差および顕微鏡所見は認められなかった。

骨髓検査：剖検の前に、胸骨穿刺により全ての動物から骨髓を採取し、塗抹標本を作製した後、染色し検査を行った。

いずれの投与群においても細胞の密度、分布あるいは形態に関する異常は認められなかった。

肉眼的病理所見：13週間の投与完了後に全ての動物をペントバルビタール麻酔下で放血死させ、組織の外観を肉眼的に観察した。

検体投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

臓器重量：投与期間終了時に屠殺した全動物から以下の臓器を摘出し、重量測定を行った。対の臓器は左右別個に測定した。最終体重による絶対重量の調整平均値および最終体重の百分率としての相対重量を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、下垂体、脾臓、胸腺、甲状腺、子宮または前立腺、精巣(精巣上体を含む)または卵巣、顎下腺

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を次の表に示した。

項目	雄			雌			雌雄合算		
	投与量 (mg/kg/日)								
	10	100	1,000	10	100	1,000	10	100	1,000
肝臓 絶対						116△			
(調整)絶対			128△						124▲
相対			129△			119△			124▲
甲状腺 絶対					137△	139△			
唾液腺 絶対					76▽	88▽			

表中の数字は対照群に対する割合(%)を示す。

(調整)絶対：体重と臓器重量の相関性から補正した臓器重量。

有意差検定は、Williams検定 (△、▽：p<0.05 ▲、▼：p<0.01)

1,000 mg/kg群の雌雄において肝臓重量が同時期の対照群と比較して高値を示し、雌の絶対重量、雄の(調整)絶対重量および雌雄の相対重量で統計学的な有意差が認められた。

100および1,000 mg/kg群の雌における甲状腺重量と唾液腺重量は対照群と比較して統計学的な有意差を示したが、病理組織学的異常所見は認められなかった。

病理組織学的検査：以下に示す組織の標本を全動物から採取し、10%中性緩衝ホルマリン液に保存した。眼はDavidson固定液に保存した。パラフィン包埋後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して顕微鏡観察を行った。(表1)

副腎、消化管(食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、大動脈(大動脈弓および腹部)、脳(大脳、視床基底核、中脳、延髄、小脳)、眼球(視神経を含む)、大腿骨および関節、胆嚢、心臓、腎臓、肝臓、肺(気管支を含む)、リンパ節(頸部および腸間膜)、乳腺、卵巣、脾臓、下垂体、前立腺、顎下腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚(大腿部)、脊髄(頸、胸、腰部)、脾臓、胸骨(骨髄を含む)、精巣および精巣上体、胸腺、甲状腺および上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膣、その他肉眼的異常部位

一部肝臓および腎臓の組織片をホルモールカルシウム液に保存したのち、凍結切片を作製し、Oil Red Oで脂肪染色を行った。また、肝臓切片はPAS染色を行い、グリコーゲンの検出を行った。

1,000 mg/kg群の雄において、軽微なび慢性肝細胞肥大および小葉中心性の肝細胞におけるすり硝子様変性の軽微な所見、同群の雌における軽微な小葉全般性もしくは小葉中心性肝細胞肥大が認められ、これらは検体投与に関連したものと考えられた。その他病理学的所見は自然発生性のもと考えられ、毒性学的意義はないものと考え

えられた。

100および1,000 mg/kg群の雌において認められた甲状腺重量の増加、100および1,000 mg/kg群の雌における唾液腺重量の減少と関連のある病理組織学的異常は認められなかった。

肝臓の病理組織学的所見は、1,000 mg/kg群の雄で認められたアルブミンの低値と関連しており、同群の雌雄でのアルカリホスファターゼの高値と関連している可能性が考えられた。アルカリホスファターゼおよびアルブミンの変化は試験の後期に顕著になる傾向があったため、肝臓の病理組織学的所見は進行性である可能性が考えられた。

結論として、100mg/kg以上でアルカリホスファターゼの高値が、1,000mg/kgでは肝細胞の肥大および摺りガラス様細胞質などの影響が認められたことから、イヌにおける本剤の標的器官は肝臓であり、本試験における無影響量は10 mg/kg/日であった。

なお、100mg/kgでのアルカリホスファターゼの高値は、毒性学的に意義のない変化と考えられた。

申請者注：本試験における無毒性量について

100mg/kg以上の群において、雌の甲状腺重量高値、唾液腺重量の低値が認められたが、病理組織学的検査では異常所見は見られず、イヌ1年慢性毒性試験(資料5-3)では当該変化は認められなかった。また、100mg/kg群の雄でアルカリホスファターゼの高値傾向が認められたが(13週時のみ)、報告書に記載されているように個体別データはほぼ対照群の範囲内にあることから、当該変化は毒性学的に意義はないと考えられた。従って、本試験における無毒性量は100mg/kgと考えられた。

表 1 組織病理学的所見 (所見が認められた臓器のみを記載)

項目	雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)							
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
気管	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	4	3	4	4	4	4	4
	腔内の粘液および細胞破片	0	1	0	0	0	0	0
肺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	3	1	2	3	3	1	3
	血管周囲炎症性細胞浸潤	0	1	0	0	1	2	0
	肺胞マクロファージ 増生	1	2	1	0	0	2	1
	胸膜リンパ管拡張	0	0	0	1	0	1	2
	肺炎	0	2	1	0	0	2	1
	肺胞内浮腫	0	1	1	0	0	0	0
	肺胞中隔の肥厚/線維化	0	2	2	0	0	2	0
	多形核白血球浸潤	0	2	1	0	0	1	0
	肺胞内出血	0	1	1	0	0	0	0
	色素含有肺胞マクロファージ	0	0	1	0	0	0	0
	吸入異物性肉芽腫	0	1	0	0	0	1	0
心臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	4	4	3	3	4	4	4
	血性嚢胞、右心房弁	0	0	1	1	0	0	0
脾臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	4	3	4	3	3	4	4
	線維被膜をもつ副脾および色素含有マクロファージ	0	1	0	1	1	0	0
肝臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	1	3	4	0	3	2	3
	実質炎症性細胞浸潤	3	1	0	1	1	0	0
	肝細胞壊死	0	0	0	1	0	0	0
	髓外造血	0	0	0	0	0	1	1
	胆管増生	0	0	0	0	0	1	0
	小葉び漫肝細胞肥大	0	0	0	4	0	0	0
	小葉中心性肝細胞のすり硝子様細胞質	0	0	0	4	0	0	0
	小葉中心性肝細胞肥大	0	0	0	0	0	0	1
肝臓 (PAS染色)	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	3	4	4	4	4	3	4
	門脈周囲グリコーゲン減少	1	0	0	0	0	1	0
胆嚢	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	4	3	3	3	1	2	2
	粘膜下リンパ球浸潤	0	1	0	1	1	2	1
	粘膜下リンパ小節形成	0	0	1	0	2	0	1

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 組織病理学的所見 (続き) (所見が認められた臓器のみを記載)

項目	雄				雌				
	投与量 (mg/kg/日)								
	0	10	100	1000	0	10	100	1000	
脾臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	4	4	4	2	4	3	4	4
	間質炎症性細胞	0	0	0	1	0	1	0	0
	空胞化および壊死	0	0	0	2	0	1	0	0
	脾管周囲および脾房間線維化	0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	3	0	1	1	1	1	1	1
	腎乳頭管上皮増生	1	1	3	1	2	1	0	0
	間質炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	1	0	0	0
	片側性腎欠損	1	0	0	0	0	0	0	0
	皮質尿細管空胞化	1	4	2	2	2	3	3	2
	片側性腎肥大	1	0	0	0	0	0	0	0
	被膜下線維化	0	1	0	0	0	0	0	0
	皮質好塩基性尿細管	0	1	0	0	0	0	0	1
	糸球体内空胞化および壊死	0	0	0	0	0	1	0	0
	異栄養性石灰化	0	0	0	0	0	0	1	0
	膀胱	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
異常なし		4	4	4	4	3	3	4	4
粘膜下うっ血		0	0	0	0	1	1	0	0
膣	検査動物数	0	0	0	0	4	4	4	4
	異常なし	0	0	0	0	3	4	4	3
	粘膜下炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	1	0	0	1
卵巣	検査動物数	0	0	0	0	4	4	4	4
	未成熟	0	0	0	0	4	3	4	4
	卵巣網明瞭	0	0	0	0	0	2	1	0
	発情前期	0	0	0	0	0	1	0	0
前立腺	検査動物数	4	4	4	4	0	0	0	0
	異常なし	3	4	3	4	0	0	0	0
	尿上皮炎症性細胞浸潤	1	0	1	0	0	0	0	0
精巣	検査動物数	4	4	4	4	0	0	0	0
	異常なし	3	3	3	3	0	0	0	0
	精子形成減少	1	0	0	0	0	0	0	0
	間質性炎症	0	0	0	1	0	0	0	0
	間質細胞明瞭	0	1	1	0	0	0	0	0
精巣 上体	検査動物数	4	4	4	4	0	0	0	0
	異常なし	3	3	3	2	0	0	0	0
	管腔拡張	1	0	0	0	0	0	0	0
	間質性炎症	1	0	0	1	0	0	0	0
	精子数減少	1	0	0	0	0	0	0	0
	管内異常精子形成細胞	0	1	1	2	0	0	0	0

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 組織病理学的所見 (続き) (所見が認められた臓器のみを記載)

項目	雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)							
	0	10	100	1000	0	10	100	1000
甲状腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	2	2	2	3	4	1	3
	C-細胞増生	2	2	2	1	0	2	1
	總後体嚢胞	0	0	1	0	0	0	0
	濾胞間脂肪組織	0	0	0	0	0	1	0
	異所性胸腺	0	0	0	0	0	1	0
上皮小体	検査動物数	4	4	3	4	4	3	4
	組織なし	0	0	1	0	0	1	0
	異常なし	3	4	3	4	4	2	3
	嚢胞	1	0	0	0	0	1	0
副腎	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	2	1	3	2	2	3	2
	束状帯空胞化	1	0	0	0	0	0	0
	球状帯空胞化	1	3	1	2	2	1	2
下垂体	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	1	2	1	1	1	0	1
	中間葉小嚢胞	2	2	3	3	2	3	3
	前葉嚢胞	1	1	0	1	2	3	1
	神経葉嚢胞	0	0	0	0	0	0	1
骨格筋	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	4	4	4	4	4	3	4
	筋線維間炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	0
舌	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	3	3	4	4	2	3	2
	粘膜下炎症	1	1	0	0	2	1	0
胃	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	4	4	3	2	3	4	3
	粘膜異常萎縮性石灰化	0	0	1	2	1	0	0
	幽門部粘膜リガ小節明瞭	0	0	0	0	1	0	1
	粘膜うっ血	0	0	0	0	0	0	1
	胃体部粘膜リガ小節明瞭	0	0	0	0	0	0	1
		0	0	0	0	0	0	0
十二指腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	4	4	4	4	4	4	3
	腺腔拡張	0	0	0	0	0	0	1
空腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	3	4	4	4	4	4	2
	粘膜うっ血	1	0	0	0	0	0	0
	腺腔拡張	0	0	0	0	0	0	2
胸壁	検査動物数	0	0	0	1	0	0	0
	脂肪組織/出血および線維芽細胞増生	0	0	0	1	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	0
回盲結合部	検査動物数	0	0	0	0	0	1	0
	筋膜に達する粘膜うっ血	0	0	0	0	0	1	0

6. 反復経口投与神経毒性

ジクロシメット原体の反復経口投与神経毒性試験の省略理由

(資料 6)

ジクロシメット原体の反復経口投与神経毒性について、関連する試験結果から考察した。

1 ラットの90日間反復経口投与毒性試験(資料5-1)

現行の神経毒性試験ガイドラインにおいて、外観、体位、姿勢、自律神経機能、歩行の異常、動物の取り扱い操作や環境刺激に対する反応、神経系及び異常行動について、詳細な状態の観察が求められている。

一般毒性試験における一般症状観察では、2000 ppm 以上の投与群において鼻口部および前肢の褐色汚れ及び6000 ppm 以上の投与群において円背姿勢が認められたが、特異的な神経毒性ではないと考えられる。その他、いずれの観察項目にも本剤が関連した影響は認められていない。なお、機能検査の一環としての自発運動量、刺激に対する感覚運動反応および握力検査は実施されていない。

神経毒性に関わる坐骨神経、脳、下垂体、脊髄及び眼球及びその付属器における病理組織学的検査及び眼科学的検査では、異常所見は認められていない。また、2000ppm 以上の用量の投与群において脳相対重量の増加が認められたが、体重減少によるものと考えられる。

2 その他の試験(90日より長期の試験)

下記の長期の試験において、レポートの要約、考察及び結論の中に致死量以下の用量で本剤が関連したと考えられる特異的な神経毒性を示唆する所見はない。

- (1) 亜急性毒性試験(イヌ; 1998年、資料5-2)
- (2) 慢性・発癌性試験(ラット; 1998年、資料7-1)
- (3) 発癌性試験(マウス; 1998年、資料7-2)
- (4) 慢性毒性試験(イヌ; 1998年、資料7-3)
- (5) 繁殖性試験(ラット; 1998年、8-1)

3 既知神経毒性物質との化学構造の相関

既知神経毒性物質との化学構造に相関はないものと考えられる。

4 考察・結論

ラット90日間反復経口投与毒性試験において致死用量以下の用量で特異的な神経症状を示唆する毒性症状および神経毒性に関わる病理組織学的異常所見は何ら認められていない。90日より長期の試験においても、致死用量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見は認められていない。また、本剤の化学構造も既知神経毒性物質と相関はない。従って、本剤には特異的な神経毒性作用はないものと判断される。

以上のことから、ジクロシメット原体の反復経口投与神経毒性試験実施の必要性はないものと考えられる。

28 日間反復投与遅発性神経毒性

ジクロシメット原体の 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験の省略理由

ジクロシメット原体の急性毒性試験等の結果から、コリンエステラーゼ阻害性を有さないと考えられ、急性遅発性神経毒性試験は省略できるため、ジクロシメット原体の 28 日間反復投与遅発性神経毒性試験実施の必要性はないと考えられる。

7. 慢性毒性および発癌性

(1) ジクロシメット原体のラットにおける慢性毒性および発癌性試験

(資料 7-1)

試験機関：Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年：1998 年 [GLP 対応]

検 体：ジクロシメット原体

純 度： %

試験動物：SD ラット（投与開始時 6 週齢、体重：雄 174～231g、雌 133～188g）

1 群あたり主群雌雄各 50 匹、衛星群雌雄各 20 匹

投与期間：104 週間（投与開始：1996 年 1 月 31 日、最終屠殺：1998 年 2 月 6 日）

衛星群は 52 週間投与後に屠殺した。

投与方法：検体を 0、10、500 および 2000ppm の濃度で基礎飼料に混入し、104 週間にわたって自由に摂取させた。

[投与量設定根拠]

試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率；死亡または瀕死状態について 1 日 2 回確認した。全動物について 1 日 1 回以上一般症状を観察し、週 1 回触診を行った。

いずれの用量においても、投与に関連した症状所見は認められなかった。

下表に主群における最終屠殺時の死亡率を示す。

投与量(ppm)		0	10	500	2000
死亡率(%)	雄	58	58	48	34▽
	雌	62	48	52	56

χ^2 検定を行った(▽：P<0.05)。

2000ppm 群の雄において統計学的に有意な死亡率の低値が認められたが、投与に関連した死亡率の高値は認められなかった。

体重；投与開始日に体重を測定し、投与13週までは週1回、それ以降は4週に1回の頻度で体重を測定した。

主な期間の体重増加量(g)を次表に示す。

投与量 (ppm) 期間	雄				雌			
	0	10	500	2000	0	10	500	2000
0~1週	55	55	48**	41**	24	23	20**	18**
1~104週	526	517	522	493	351	311	307	298
0~104週	582	571	569	534	373	332	326	316

有意差の検定は Student の t 検定および Williams 検定を用いて行った (** : P<0.01)。

500ppm 群の雌雄において投与1週目に一過性の増加抑制が認められた。なお、

2000ppm 群において、雌雄ともに統計学的有意差はないものの一貫した体重増加抑制傾向が認められた。

摂餌量および摂餌効率；ケージ単位の摂餌量を投与13週までは週1回、それ以降は4週に1回の頻度で測定を行った。また、投与13週までの摂餌効率(摂餌量/体重増加量)を算出した。

主な期間の累積摂餌量(g/rat/week)を次表に示す。

投与量 (ppm) 期間	雄				雌			
	0	10	500	2000	0	10	500	2000
1週目	199	201	193	182**	146	149	140**	131**
1~13週	208	212	213	207	154	153	153	150
1~104週	203	206	206	200	158	155	155	154*

有意差の検定は Student の t 検定および Williams 検定を用いて行った (** : P<0.01、* : P<0.05)。

2000ppm 群の雄および 500ppm 以上の群の雌において、投与1週目にのみ摂餌量の軽度な低値が認められた。

投与1~13週の摂餌効率を以下に示す。

投与量 (ppm) 期間	雄				雌			
	0	10	500	2000	0	10	500	2000
1~13週	7.8	7.7	7.8	8.3	14.2	15.0	15.1	15.6

対照群との有意差検定は Student の t 検定および Williams 検定を用いて行ったが、有意差は認められなかった。

2000ppm 群の雌雄に摂餌効率の軽度な低下傾向が認められた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

検体摂取量；投与期間中の一日当たりの平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量(ppm)		10	500	2000
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.5	26.0	107
	雌	0.7	33.9	139

摂水量；投与 12、25 および 51 週に衛星群の全ケージについて、投与 77 および 103 週には主群の 4 ケージについて 1 日間の摂水量を測定した。

影響の認められた摂水量(g/rat/week)を次表に示す。

期間	投与量 (ppm)	雄				雌			
		0	10	500	2000	0	10	500	2000
12 週		266	251	259	280	191	200	219	235**
25 週		265	248	249	270	207	210	233	241*

有意差の検定は Student の t 検定および Williams 検定を用いて行った
(** : P<0.01, * : P<0.05)。

2000ppm 群の雌において、投与 12 および 25 週に測定した摂水量が対照群に比べて高値を示した。

眼科学的検査；投与開始前に全動物について、投与 52 週および 104 週に対照群と 2000ppm 群の全生存例について両眼の検査を実施した。

投与 52 週および 104 週とも投与に関連する変化は認められなかった。

血液学的検査；投与 26 および 52 週に衛星群の雌雄各 10 例について、投与 78 および 104 週には主群の雌雄各 10 例について眼窩静脈叢から血液サンプルを採取した。EDTA で抗凝固処理した血液について以下の項目を測定した。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、
平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、
平均赤血球容積(MCV)、総白血球数、血小板数、好中球数、
リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数、大型非染色球数(LUC)、
血球形態学 [赤血球大小不同性、小/大球性、血色素量不同性、低/高色素性、
左方移動、異型リンパ/芽球]

さらに、クエン酸で抗凝固処理した血漿について以下の項目を測定した。

フィブリノーゲン、プロトロンビン時間、
活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期(週)	雄			雌		
		10ppm	500ppm	2000ppm	10ppm	500ppm	2000ppm
ヘマトクリット値	26			▽ 96			
MCHC	26		△ 102	△101			
MCV	26			▽ 97			
APTT	26						▲112
	104			△122			
フィブリノーゲン	26				△116	△138	▲121
	52						△119
好塩基球数	78						*▽
LUC ^{注)}	26				▽ 68 (0.07~0.22)	▽ 68 (0.07~0.24)	▽ 73 (0.05~0.24)
		背景値：0.04~0.36(95%信頼区間である平均値±1.96SD,N=909)					

有意差の検定は Student の t 検定および Williams 検定を用いて行った

(▲：P<0.01、△▽：P<0.05)。

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

*：好塩基球数については、対照群の平均値が 0.01 に対し、2000ppm 投与群の平均値は 0.00 であった。

(注) LUC の () 内の数値は、各群の個体別実測値の範囲(単位：×10⁹/L)を示した。

なお、背景値は試験実施機関(HLS)より入手した数値を記載した。

ヘマトクリット値および MCV の有意な低値が、2000ppm 群の雄で投与 26 週に、MCHC の有意な高値が、500ppm 以上の群の雄で投与 26 週に認められた。しかしながら、同変化は雌では認められず、また試験期間を通じて、一貫した傾向は認められなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。APTT の有意な延長が 2000ppm 群の雌の投与 26 週および 2000ppm 群の雄の投与 104 週で認められた。また、好塩基球数の低値が 2000ppm 群の雌の投与 78 週にのみ認められた。しかしながら、これらの変化は試験期間を通じて、雌雄ともに一貫した傾向が認められなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。さらに、フィブリノーゲンの高値が全投与群の雌の投与 26 週および 2000ppm 群の雌の投与 52 週で、LUC の低値が全投与群の雌の投与 26 週で認められた。しかしながら、いずれの変化についても投与 26 週における変化に明らかな用量相関性が認められず、雌の他の検査時期および雄では投与期間中に変化が認められなかったことから、検体投与による影響ではないと考えられた。

申請者注：フィブリノーゲンの高値について；

本試験の報告書ではフィブリノーゲンの高値は検体投与による影響ではないと結論している。しかしながら、ラット亜急性毒性試験(資料 4-1)で雌 2000ppm 以上の群で同様の変化が観察されていることから、フィブリノーゲンの高値が検体投与による可能性も否定できないと考える。

亜急性毒性試験の 50ppm 群では変化は観察されていないことから、本試験の 10ppm 群で 26 週時にのみ認められた変化は検体投与による影響である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住友化学株式会社にある。

血液生化学的検査；投与 26、52、78 および 104 週に血液学的検査を行った動物の血液からヘパ

リン抗凝固処理した血漿を分取し、以下の項目について測定を実施した。

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

対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	検査時期 (週)	雄			雌		
		10ppm	500ppm	2000ppm	10ppm	500ppm	2000ppm
総蛋白	52			△104			
	104						▲110
グロブリン	78						△109
	104						△110
アルカリ ホスファターゼ	26			▼ 79			
	78			▽ 72			
ALT	26			▼ 72			
AST	26			▽ 83			
総ビリルビン	26					▽ 50	▽ 50
直接ビリルビン ^(注)	78	*△ (0.0~ 0.1)	*▲ (0.0~ 0.2)	*▲ (0.0~0.2)			
		背景値：0.0~0.2(95%信頼区間で ある平均値±1.96SD,N=55)					
ナトリウム	78	▼99	▼99	▼99			
カルシウム	26		▽ 98	▽ 98			
無機リン	26						▽ 90
	52					▽ 90	▼ 83

有意差の検定は Student の t 検定および Williams 検定を用いて行った

(▲▼：P<0.01、△▽：P<0.05)。

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。なお、背景値を引用した場合には
() 内に絶対値を示した。

*：直接ビリルビンについては、対照群の平均値が 0.0 に対し、投与群の平均値はいずれ
も 0.1 であった。

(注)直接ビリルビンの () 内の数値は、各群の個別別実測値の範囲(単位：mg/dL)を示
した。なお、背景値は試験実施機関(HLS)より入手した数値を記載した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

2000ppm 群の雄で認められた AST および ALT の低値はラット亜急性毒性試験(資料 4-1)でも認められたが、投与期間中一貫して有意差または増悪化が認められず、雄のみの変化であった。その他、500ppm 以上の群の雄でカルシウムの低値、全投与群の雄で直接ビリルビンの高値およびナトリウムの低値がそれぞれ認められたが、対照群との差は極めて軽微であり、投与期間中一貫した傾向は認められなかったため、毒性学的意義は小さいと考えられた。また、2000ppm 群の雄でアルカリホスファターゼの低値、500ppm 以上の群の雌で総ビリルビンおよび無機リンの低値、2000ppm 群の雌雄で総蛋白の高値、2000ppm 群の雌でグロブリンの高値がそれぞれ認められたが、いずれも投与期間中一貫した傾向は認められなかった。従って、これらの変化は全て毒性学的意義の小さいものと考えられた。

尿検査；投与 26 および 52 週に衛星群の雌雄各 10 例について、投与 78 および 104 週には主群の雌雄各 10 例について蓄尿を採取し、以下の項目について測定した。

外観、尿量、pH、比重、蛋白、総還元物質、グルコース、
ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、ヘム色素、尿沈渣

対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	検査時期(週)	雄			雌		
		10ppm	500ppm	2000ppm	10ppm	500ppm	2000ppm
尿量	52				▽ 71	▽ 68	
pH	52				▽ 94	▽ 95	
尿比重	52			▽ 99			
	78			▽ 99		▲ 101	
尿蛋白	26			▽ 46			
	104			▽ 32			

有意差の検定は Student の t 検定および Williams 検定を用いて行った
(▲ : P<0.01, ▽ : P<0.05)。

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

500ppm 以上の群の雌で尿量および pH の低値、2000ppm 群の雄で尿比重および尿蛋白の低値、2000ppm 群の雌で尿比重の高値が、それぞれ認められた。しかしながら、これらの変化はいずれも投与期間中一貫して認められた変化ではなかった。また、尿蛋白の低値については、それぞれ投与 26 および 104 週の対照群の雄の数例で偶発的な高値を示したことに起因する相対的な低値と考えられた。従って、これらの変化は検体投

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

与に関連したものではないと考えられた。

剖 検；52 週間投与後に衛星群の全生存動物を、104 週間投与後に主群の全生存動物を屠殺し、

剖検を行った。また、切迫屠殺時、死亡発見時にも同様に剖検を行った。

2000ppm 群の雌で、投与 53 週の間屠殺時に脱毛の発現頻度の高値が認められたが、最終屠殺時には認められなかったことから偶発的な変化と考えられた。その他の剖検所見も同系統のラットに自然発生的に認められる変化であり、投与に関連した変化ではなかった。

臓器重量；最終屠殺時に、全動物について以下の臓器の重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、卵巣、下垂体、脾臓、

精巣および精巣上部、甲状腺

対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を下表に示す。

検査項目	屠殺時期	雄			雌		
		10ppm	500ppm	2000ppm	10ppm	500ppm	2000ppm
肝臓	(調整)絶対			▲113			▲117
	相対重量			▲114			▲120
		最終				△114	△116
脾臓	絶対重量			▽ 86			
腎臓	相対重量					▲112	
脳	相対重量					▲118	
	最終					△115	
心臓	相対重量					△112	
	最終					△113	

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

(調整)絶対：体重と臓器重量の相関性から補正した臓器重量。

有意差の検定は Student の t 検定および Williams 検定を用いて行った

(▲：P<0.01、△▽：P<0.05)。

2000ppm 群の雌雄では、投与 53 週時に肝臓の(調整)絶対重量ならびに相対重量の高値がみられ、雌では最終屠殺時にも肝臓の相対重量の高値が認められた。さらに、500ppm 群の雌でも最終屠殺時に肝臓の相対重量の高値が認められ、これらの肝臓重量の高値は投与に関連する変化と考えられた。

その他、2000ppm 群の雄で脾臓の絶対重量のみの低値が、2000ppm 群の雌で腎臓、脳および心臓の相対重量のみの高値がそれぞれ認められたが、これらの変化はいずれ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

も最終体重の低値に起因した相対重量あるいは絶対重量のみの変化であり、検体投与による影響とは考えなかった。尚、当該臓器での病理組織学的検査では対応する所見は認められなかった。

病理組織学的検査；対照群および2000ppm群の投与53週中間屠殺動物および最終屠殺動物、全群の切迫屠殺および途中死亡動物については以下の全臓器について病理組織学的検査を行った。また、肺、肝臓、腎臓および肉眼的病変部位は10および500ppm群の投与53週中間屠殺動物および最終屠殺動物についても病理組織学的検査を実施し、精巣および精巣上体は10および500ppm群の最終屠殺動物についても検査を実施した。

副腎、消化官（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、動脈、脳、眼球、大腿骨および関節、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、肺および気管支、リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液腺、坐骨神経、精囊、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、胸骨（骨髄を含む）、精巣および精巣上体、胸腺、甲状腺および上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膈、肉眼的病変部位

[非腫瘍性病変]

観察された主な非腫瘍性病変を表1-1、1-2および1-3に示す。

衛星群においては、投与に関連した変化が肝臓に認められた。2000ppm群の雄および500ppm以上の群の雌で小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加が認められ、この所見は肝臓重量の増加に関連すると考えられた。その他の所見については、いずれも明らかな用量相関性が認められないことから、偶発的なものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

主群においても、投与に関連した変化が肝臓に認められた。500ppm以上の群の雄および2000ppm群の雌で小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加、2000ppm群の雄で小葉中心性肝細胞空胞化の発現頻度の増加がみられ、2000ppm群の雄で変異明細胞性肝細胞巢の発現頻度の増加が認められた。

なお、雄の全投与群とも、対照群に比べ精細管萎縮の発現頻度に高値傾向が認められたが、統計学的有意差は認められず、またバックグラウンドデータ（1/50～29/60）の範囲内であったことから、偶発的なものであり投与に関連した変化ではないと考えられた。また、2000ppm群の切迫屠殺および途中死亡例において、精巣の間細胞過形成の発現頻度の有意な増加が認められたが、明らかな用量相関性がなく、最終屠殺例

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

には同様の傾向がなかったことから、投与に関連した変化ではないと考えられた。その他の所見はいずれも明らかな用量相関性が認められないことから、偶発的なものであり、毒性学的意義はないと考えられた。

[腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変を表 2-1、2-2 および 2-3 に示す。

衛星群における腫瘍の発現頻度は低く、投与に関連した影響は認められなかった。

主群においては、精巢の間細胞腺腫の発現頻度が対照群に比べて高値であったが、統計学的有意差はなく、発現頻度もバックグランドデータ (0/55~7/60) の範囲内であったことから、本試験における発現は偶発的なものであり、投与に関連したものではないと考えられた。その他の腫瘍は同系統のラットに自然発生的に認められるものであった。また、腫瘍数および担腫瘍動物数についても検体投与の影響は認められなかった。

以上の結果より、SD ラットに対する 104 週間混餌投与による慢性毒性および発癌性試験において、500ppm 以上の群では、雌雄で一過性の体重増加抑制および小葉中心性肝細胞肥大の発現頻度の増加、雌で摂餌量の低値および肝臓重量の高値がそれぞれ認められた。さらに、2000ppm 群では、雌雄で試験期間を通じた体重増加抑制傾向、摂餌量の低値および肝臓重量の高値がみられ、雄で変異明細胞性肝細胞巣および小葉中心性肝細胞空胞化の発現頻度の増加が、雌で摂水量の高値がそれぞれ認められた。

よって、本試験における無毒性量は雌雄ともに 10ppm (雄：0.5mg/kg/day、雌：0.7mg/kg/day) と結論した。また、本試験条件下では腫瘍の発現頻度に投与の影響は認められず、発癌性はないものと考えられた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1-1 非腫瘍性病変^{a)} (衛星群)

臓器・所見 (程度)	雄				雌			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000
肝臓 検査例数	20	20	20	20	20	20	20	20
変異好酸性肝細胞巢 (1)	2	0	0	0	0	2	0	2
(2)	0	0	0	0	0	0	0	1
(合計)	2	0	0	0	0	2	0	3
変異明細胞性肝細胞巢 (1)	3	1	0	1	1	0	0	0
(2)	0	0	2	1	0	0	0	0
(合計)	3	1	2	2	1	0	0	0
胆管増生 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0
(2)	0	0	2	0	1	0	0	0
(合計)	0	1	2	0	1	0	0	0
小葉中心性肝細胞空胞化 (2)	7	4	8	12	1	0	1	0
(合計)	7	4	8	12	1	0	1	0
小葉中心性肝細胞肥大 (1)	4	0	3	11	0	0	5	13
(2)	0	0	3	5	0	0	0	3
(合計)	4	0	6	16**	0	0	5*	16**
精巣 検査例数	20	2	0	20	—	—	—	—
精細管萎縮 (3)	0	0	0	1	—	—	—	—
(4)	0	2	0	1	—	—	—	—
(合計)	0	2	0	2	—	—	—	—

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定または Mann-Whitney 検定を用いて行った (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)。

程度 : 1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=高度

a) : 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1-2 非腫瘍性病変^{a)} (主群)

(雄)

臓器・所見(程度)	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000
肝臓 検査例数	29	30	24	17	21	20	26	33	50	50	50	50
変異好酸性肝細胞巣 (1)	4	2	6	3	5	5	3	7	9	7	9	10
(合計)	4	2	6	3	5	5	3	7	9	7	9	10
変異明細胞性肝細胞巣 (1)	0	2	1	2	7	8	5	15	7	10	6	17
(2)	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	4	0
(合計)	0	2	1	2	7	8	9	15	7	10	10	17*
胆管増生 (1)	3	1	2	1	3	3	3	10	6	4	5	11
(2)	6	1	1	1	5	2	3	3	11	3	4	4
(合計)	9	2	3	2	8	5	6	13	17	7	9	15
小葉中心性肝細胞空胞化(1)	0	2	4	3	1	0	2	6	1	2	6	9
(2)	1	2	1	1	1	0	2	4	2	2	3	5
(3)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
(合計)	2	4	5	4	2	0	4	10	4	4	9	14**
小葉中心性肝細胞肥大 (1)	0	1	2	7	0	0	1	4	0	1	3	11
(2)	0	1	0	5	1	0	6	13	1	1	6	18
(合計)	0	2	2	12	1	0	7	17	1	2	9**	29**
実質炎症性細胞巣 (1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
(2)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
(合計)	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定または Mann-Whitney 検定を用いて行った (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)。

程度 : 1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=高度

a) : 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1-2 非腫瘍性病変^{a)} (主群) (つづき)

(雄)

臓器・所見 (程度)	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000
肝臓 検査例数	29	30	24	17	21	20	26	33	50	50	50	50
類洞色素沈着細胞 (1)	0	1	1	0	0	0	1	0	0	1	2	0
(2)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
(合計)	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	2	0
精巣 検査例数	29	30	24	17	21	20	26	33	50	50	50	50
精細管萎縮 (2)	1	1	0	1	1	0	1	0	2	1	1	1
(3)	0	1	1	0	0	0	2	3	0	1	3	3
(4)	1	2	1	1	2	5	5	5	3	7	6	6
(5)	0	2	2	2	1	0	1	1	1	2	3	3
(合計)	2	6	4	4	4	5	9	9	6	11	13	13
間細胞過形成 (1)	0	0	0	2	0	0	1	1	0	0	1	3
(2)	0	1	0	1	2	0	1	0	2	1	1	1
(合計)	0	1	0	3*	2	0	2	1	2	1	2	4
精巣上体 検査例数	29	30	24	17	21	20	26	33	50	50	50	50
無精子症	1	5	5	3	3	6	5	6	4	11*	10	9

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定または Mann-Whitney 検定を用いて行った (*: $p < 0.05$)。

程度: 1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=高度、5=重度

a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b): 投与量 (ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1-3 非腫瘍性病変^{a)} (主群)

(雌)

臓器・所見 (程度)	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000
肝臓 検査例数	31	24	26	28	19	26	24	22	50	50	50	50
変異好酸性肝細胞巣 (1)	3	1	6	4	2	3	6	1	5	4	12	5
(2)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
(合計)	3	1	6	4	2	4	6	1	5	5	12	5
変異明細胞性肝細胞巣 (1)	2	0	2	0	2	6	4	0	4	6	6	0
(合計)	2	0	2	0	2	6	4	0	4	6	6	0
胆管増生 (1)	1	1	2	1	6	2	4	9	7	3	6	10
(2)	4	0	0	4	0	0	2	1	4	0	2	5
(合計)	5	1	2	5	6	2	6	10	11	3	8	15
小葉中心性肝細胞空胞化(1)	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	3
(2)	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
(合計)	0	0	1	2	0	0	0	2	0	0	1	4
小葉中心性肝細胞肥大 (1)	0	0	2	6	0	0	0	1	0	0	2	7
(2)	0	0	0	9	0	0	2	6	0	0	2	15
(3)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
(合計)	0	0	2	17	0	0	2	7	0	0	4	24**
実質炎症性細胞巣 (1)	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
(2)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
(合計)	2	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定または Mann-Whitney 検定を用いて行った

(* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)。

程度 : 1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=高度

a) : 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1-3 非腫瘍性病変^{a)} (主群) (つづき)

(雌)

臓器・所見(程度)	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計				
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000	
肝臓	検査例数	31	24	26	28	19	26	24	22	50	50	50	50
類洞色素沈着細胞	(2)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	(合計)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
腎臓	検査例数	31	24	26	28	19	26	24	22	50	50	50	5
髓質嚢胞		0	4*	0	0	1	2	0	0	1	6	0	0
腎盂拡張	(2)	1	0	0	1	0	1	2	1	1	1	2	2
	(3)	0	1	1	1	0	0	1	3	0	1	2	4
	(合計)	1	1	1	2	0	1	3	4	1	2	4	6
腎盂/腎乳頭移行上皮石灰化	(1)	4	9	9	9	7	9	8	7	11	18	17	16
	(2)	9	4	7	6	5	7	4	3	14	11	11	9
	(3)	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	(合計)	13	13	18*	15	12	16	12	10	25	29	30	25

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定または Mann-Whitney 検定を用いて行った (* : p<0.05)。

程度 : 1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=高度

a) : 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2-1 腫瘍性病変^{a)} (衛星群)

臓器・所見	雄				雌			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000
精巣 検査例数	20	2	0	20	—	—	—	—
間細胞腺腫	1	0	0	0	—	—	—	—
甲状腺 検査例数	20	1	0	20	20	0	3	20
傍濾胞細胞腺腫	1	1	0	0	0	0	0	0
血管肉腫 @	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚 検査例数	20	2	1	20	20	0	0	20
基底細胞腫	1	0	0	0	0	0	0	0
線維腫	0	1	1	0	0	0	0	0
皮下組織 検査例数	1	1	0	0	0	0	1	0
線維腫	1	1	0	0	0	0	0	0
線維肉腫 @	0	0	0	0	0	0	1	0
下垂体 検査例数	20	0	0	20	20	6	4	20
腺腫 (前葉)	0	0	0	0	0	2	1	1
乳腺 検査例数	20	1	0	20	20	7	9	20
線維腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1
腺癌 @	0	0	0	0	0	1	2	0
腺棘細胞腫 @	0	0	0	0	1	0	0	0
子宮 検査例数	—	—	—	—	20	5	6	20
子宮内膜ポリープ	—	—	—	—	0	1	0	0

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 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住友化学株式会社にある。

表2-2 腫瘍性病変^{a)} (主群) (雄)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000
リンパ系 検査例数	3	2	2	1	0	0	0	0	3	2	2	1
リンパ芽球/リンパ球 性リンパ腫 @	2	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
骨髄性白血病 @	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
組織球性肉腫 @	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1
腸間膜リンパ節 検査例数	29	30	24	16	21	1	0	33	50	31	24	49
血管腫	1	0	0	0	1	1	0	0	2	1	0	0
脾臓 検査例数	29	30	24	17	21	7	4	33	50	37	28	50
血管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
血管肉腫 @	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
骨肉腫 @	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肝臓 検査例数	29	30	24	17	21	20	26	33	50	50	50	50
肝細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
肝細胞癌 @	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0
膵臓 検査例数	29	29	24	17	21	2	3	33	50	31	27	50
島細胞腺腫	2	1	1	0	2	1	1	4	4	2	2	4
島細胞癌 @	0	0	1	0	0	1	2	0	0	1	3	0
腺房細胞腺腫	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
腎臓 検査例数	29	30	24	17	21	20	26	33	50	50	50	50
腎細胞癌 @	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
脂肪肉腫 @	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2-2 腫瘍性病変^{a)} (主群) (つづき)

(雄)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000
精巣 検査例数	29	30	24	17	21	20	26	33	50	50	50	50
間細胞腺腫	0	2	0	1	2	2	5	5	2	4	5	6
前立腺 検査例数	29	30	24	17	21	0	1	33	50	30	25	50
腺腫	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腺癌 @	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
甲状腺 検査例数	29	30	24	17	21	1	3	33	50	31	27	50
濾胞細胞腺腫	0	1	0	0	3	0	0	0	3	1	0	0
傍濾胞細胞腺腫	0	1	2	2	2	0	2	2	2	1	4	4
傍濾胞細胞癌 @	1	0	0	0	2	0	0	2	3	0	0	2
副腎 検査例数	29	30	24	17	21	9	13	33	50	39	37	50
皮質腺腫	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	2
褐色細胞腫	1	1	1	1	6	1	5	5	7	2	6	6
悪性褐色細胞腫 @	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	2	2
下垂体 検査例数	29	29	24	17	21	5	8	31	50	34	32	48
腺腫 (前葉)	11	9	8	4	8	5	7	6	19	14	15	10
腺癌 (前葉) @	1	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	2
腺腫 (中葉)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
悪性神経鞘腫 @	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
唾液腺 検査例数	29	30	24	17	21	0	0	33	50	30	24	50
腺癌 @	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2-2 腫瘍性病変^{a)} (主群) (つづき)

(雄)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000
骨格筋 検査例数	29	30	24	17	21	1	1	33	50	31	25	50
骨肉腫 @	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
皮膚 検査例数	29	30	24	17	21	11	8	33	50	41	32	50
角化棘細胞腫	0	4	3	1	1	2	3	1	1	6	6	2
扁平上皮乳頭腫	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0
扁平上皮癌 @	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
基底細胞腫	0	0	0	1	2	0	0	0	2	0	0	1
皮脂腺腫	0	0	1	0	1	1	0	0	1	1	1	0
線維腫	0	1	1	1	1	1	2	2	1	2	3	3
皮下組織 検査例数	6	5	6	5	5	3	2	5	11	8	8	10
線維腫	2	1	2	3	4	1	1	3	6	2	3	6
線維肉腫 @	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
脂肪腫	2	0	3	0	0	1	1	3	2	1	4	3
乳腺 検査例数	29	30	24	17	21	1	1	33	50	31	25	50
線維腺腫	1	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0
線維腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腺癌 @	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
脳 検査例数	29	30	24	17	21	2	4	33	50	32	28	50
星細胞腫 @	0	2	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2-2 腫瘍性病変^{a)} (主群) (つづき)

(雄)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000
脊椎 検査例数	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
線維肉腫 @	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
ジンバル腺 検査例数	2	0	3	0	1	0	0	3	3	0	3	3
扁平上皮癌 @	1	0	1	0	1	0	0	0	2	0	1	0
口腔 検査例数	2	0	3	0	1	0	0	3	3	0	3	3
扁平上皮癌 @	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
肋骨 検査例数	0	2	0	0	0	1	0	1	0	3	0	1
線維肉腫 @	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
検査動物数	29	30	24	17	21	20	26	33	50	50	50	50
良性腫瘍数	25	23	23	15	35	16	29	36	60	39	52	51
悪性腫瘍数	10	8	8	7	5	2	4	5	15	10	12	12
総腫瘍数	35	31	31	22	40	18	33	41	75	49	64	63
拒腫瘍動物数	23	22	17	14	18	11	18	24	41	33	35	38
単数腫瘍発現動物数	15	16	7	9	6	7	9	11	21	23	16	20
複数腫瘍発現動物数	8	6	10	5	12	4	9	13	20	10	19	18

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 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住友化学株式会社にある。

表2-3 腫瘍性病変^{a)} (主群)

(雌)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000
リンパ系 検査例数	0	2	1	1	0	0	0	1	0	2	1	2
組織球性肉腫 @	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1
中皮腫 @	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
胸腺 検査例数	30	23	26	28	18	0	0	22	48	23	26	50
リンパ球性胸腺腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
肝臓 検査例数	31	24	26	28	19	26	24	22	50	50	50	50
肝細胞腺腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
膵臓 検査例数	31	24	26	28	19	0	1	22	50	24	27	50
島細胞腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
島細胞癌 @	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
腎臓 検査例数	31	24	26	28	19	26	24	22	50	50	50	50
腎芽腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
膀胱 検査例数	31	23	26	28	19	0	0	22	50	23	26	50
血管腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
卵巣 検査例数	31	24	26	27	19	11	8	22	50	35	34	49
間質管状腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2-3 肺瘍性病変^{a)} (主群) (つづき)

(雌)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000
子宮 検査例数	31	24	26	28	19	4	7	22	50	28	33	50
子宮内膜ポリープ (背景値: 0/55~7/55) ^{c)}	0	1	1	0	1	1	1	4	1	2	2	4
異型性 子宮内膜ポリープ	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
子宮内膜腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
子宮頸部 検査例数	31	24	26	28	19	6	4	22	50	30	30	50
脱出性 子宮内膜ポリープ	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
膣 検査例数	31	24	26	28	19	0	2	22	50	24	28	50
線維腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
甲状腺 検査例数	31	24	26	28	19	1	1	22	50	25	27	50
濾胞細胞腺腫	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0
濾胞細胞癌 @	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
傍濾胞細胞腺腫	2	2	2	3	1	0	0	0	3	2	2	3
傍濾胞細胞癌 @ (背景値: 0/50~8/51) ^{c)}	0	0	1	2	2	0	0	3	2	0	1	5
副腎 検査例数	31	24	26	28	19	23	23	22	50	47	49	50
皮質腺腫	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
皮質癌 @	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
褐色細胞腫	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	1
悪性褐色細胞腫 @	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a): 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b): 投与量 (ppm)

c): 試験実施機関 (HLS) より入手した背景値を申請者が追記した。

@: 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2-3 腫瘍性病変^{a)} (主群) (つづき)

(雌)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000
下垂体 検査例数	31	24	26	28	19	15	14	21	50	39	40	49
腺腫 (前葉)	19	13	15	17	9	11	7	5	28	24	22	22
腺癌 (前葉) @	5	1	0	2	1	0	1	1	6	1	1	3
腺癌 (中葉) @	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
胃 検査例数	31	24	26	28	19	4	3	22	50	28	29	50
扁平上皮乳頭腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
肛門 検査例数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
ポリープ状腺腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮膚 検査例数	31	24	26	28	19	0	0	22	50	24	26	50
線維腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
血管腫	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
皮下組織 検査例数	5	2	2	5	0	1	0	3	5	3	2	8
線維腫	2	0	2	3	0	0	0	1	2	0	2	4
脂肪腫	2	2	0	0	0	0	0	1	2	2	0	1
骨肉腫 @	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
線維細胞性組織球腫@	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2-3 腫瘍性病変^{a)} (主群) (つづき)

(雌)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	10	500	2000	0	10	500	2000	0	10	500	2000
乳腺 検査例数	31	24	26	28	19	16	19	22	50	40	45	50
線維腺腫	12	14	11	14	9	9	12	12	21	23	23	26
異型性線維腺腫	2	3	2	1	1	2	2	0	3	5	4	1
線維腫	1	0	1	2	1	0	3	1	2	0	4	3
腺腫	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1
腺癌 @	10	6	6	6	3	3	3	4	13	9	9	10
線維腺腫上の腺癌 @	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
脳 検査例数	31	24	26	28	19	5	5	22	50	29	31	50
星細胞腫 @	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ジンバル腺 検査例数	1	0	2	2	1	0	0	0	2	0	2	2
扁平上皮癌 @	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
皮脂扁平上皮癌 @	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
胸腔内 検査例数	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
褐色脂肪腫	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
検査動物数	31	24	26	28	19	26	24	22	50	50	50	50
良性腫瘍数	43	36	39	43	28	24	25	28	71	60	64	71
悪性腫瘍数	16	11	10	12	6	3	6	13	22	14	16	25
総腫瘍数	59	47	49	55	34	27	31	41	93	74	80	96
担腫瘍動物数	30	23	26	28	17	17	18	21	47	40	44	49
単数腫瘍発現動物数	11	6	10	10	5	10	10	8	16	16	20	18
複数腫瘍発現動物数	19	17	16	18	12	7	8	13	31	24	24	31

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 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住友化学株式会社にある。

(2) ジクロシメット原体のマウスにおける発癌性試験

(資料7-2)

試験機関：Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年：1998年 [GLP 対応]

検 体：ジクロシメット原体

純 度： %

試験動物：ICR マウス（投与開始時6週齢、体重：雄25～36g、雌19～30g）

1群雌雄各50匹

投与期間：78週間（投与開始：1996年4月24日、最終屠殺：1997年10月22日）

投与方法：検体を0、5、50および500ppmの濃度で基礎飼料に混入し、78週間にわたって自由に摂取させた。

[投与量設定根拠]

試験項目および試験結果：

一般症状および死亡率；死亡または瀕死状態について1日2回確認した。全動物について

1日1回以上一般症状を観察し、週1回触診を行った。

いずれの用量においても、投与に関連した症状所見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住友化学株式会社にある。

下表に最終屠殺時の死亡率を示す。

投与量(ppm)		0	5	50	500
死亡率(%)	雄	34	18	▼10	26
	雌	8	22	18	22

χ^2 検定を行った(▼ : P<0.01)。

50ppm 群の雄において死亡率の低値が認められたが、500ppm 群の雌雄および 50ppm 群の雌においては影響が認められないことから偶発的な変化と考えられた。よって、投与に関連した死亡率の変化は認められなかった。

体重；投与開始日に体重測定し、投与 13 週までは週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で体重を測定した。

統計学的有意差の認められた体重増加量(g)を次表に示す。

投与量 (ppm)	雄				雌			
	0	5	50	500	0	5	50	500
0~1 週	3.0	2.7	2.2**	2.1**	1.1	1.1	1.0	0.8
1~78 週	18.2	20.2	16.8	15.0*	18.6	16.7	16.5	13.7**
0~78 週	21.0	22.8	18.9	17.1**	19.6	18.0	17.5	14.3**

有意差の検定は Student の t 検定および Williams 検定を用いて行った

(** : P<0.01, * : P<0.05)。

500ppm 群の雌雄の体重増加量は、試験期間を通じて対照群と比べ軽度な低値であった。50ppm 群の雄において投与 1 週目にのみ体重増加抑制が認められた。

摂餌量および摂餌効率；ケージ単位の摂餌量を試験開始後 13 週間は週 1 回、それ以降は 4 週に 1 回の頻度で測定を行った。また、投与 13 週までの摂餌効率（摂餌量/体重増加量）を算出した。

摂餌量では投与に関連した影響は認められなかったが、摂餌効率は 500ppm 群の雌雄で軽度な低下が認められた。

検体摂取量；投与期間中の一日当たりの平均検体摂取量は次の通りであった。

投与量(ppm)		5	50	500
検体摂取量 (mg/kg/day)	雄	0.8	8.4	86
	雌	1.0	9.9	108

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

血液学的検査；全生存動物について、投与 51 および 77 週に尾静脈から血液を採取し、血液塗抹標本を作製した。また、途中屠殺動物についても血液を採取し血液塗抹標本を作製した。全途中屠殺動物および対照群と最高用量群の全動物について白血球分類を行った。

投与に関連した影響は認められなかった。

臓器重量；最終屠殺時に、全動物について以下の臓器の重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、精巣および精巣上体
対照群に比べ統計学的に有意差の認められた項目を次表に示す。

検査項目	雄			雌		
	5ppm	50ppm	500ppm	5ppm	50ppm	500ppm
脳 相対重量			△108			▲115
心臓 相対重量						▲117
肝臓	絶対重量		▲141			▲127
	相対重量		▲151	▲116		▲144
脾臓	絶対重量		△139			
	相対重量		△140	▲155		△234
腎臓	(調整)絶対*					▲109
	相対重量					▲119
副腎 相対重量						▲117

表中の数値は対照群(100)に対する変動率(%)を示す。

*：(調整)絶対は、体重と臓器重量の相関性から補正した臓器重量。

有意差検定は Student の t 検定および Williams 検定を用いて行った。

(△：P<0.05、▲：P<0.01)

500ppm 群の雌雄で肝臓重量の増加がみられ、病理組織学的検査でも変化が認められた。50ppm 群の雌で肝臓の相対重量のみの増加がみられたが、病理組織学的変化は認められず、毒性学的意義は小さいと考えられた。

50 および 500ppm 群の雄および 500ppm 群の雌で脾臓重量の増加が認められた。脾臓重量の変化については、対応する病理組織学的検査所見は認められなかったため、毒性学的意義は小さいと考えられた。

また、500ppm 群では、雌雄の脳重量、雌の心臓・腎臓・副腎重量で増加がみとめられたが、これらは体重の低値に起因すると考えられる変化であり、対応する

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

病理組織学的検査所見も認められなかったことから、毒性学的意義は小さいと考えられた。

剖 検；78 週間投与後に全生存動物について剖検を行った。また、切迫屠殺時、死亡発見時にも同様に剖検を行った。

投与に関連した影響は肝臓にのみ認められた。肝臓の主な所見の発現頻度を下表に示す。

性別	投与量 (ppm) 所見	途中死亡・切迫屠殺				最終屠殺			
		0	5	50	500	0	5	50	500
雄	検査動物数	17	10	6	13	33	40	44	37
	肝臓：腫瘍 隆起域	6	2	0	0	8	13	16	24
	退色域	0	0	0	0	0	1	6	4
雌	検査動物数	4	11	9	11	46	39	41	39
	肝臓：腫瘍 暗色域	1	0	0	1	1	2	1	6
		0	1	0	1	1	0	1	11

500ppm 群の雌雄および 50ppm 群の雄で認められた腫瘍、50 および 500ppm 群の雄で認められた隆起域および退色域、さらに 500ppm 群の雌で認められた暗色域が投与に関連した変化と考えられた。

病理組織学的検査：対照群および 500ppm 群の最終屠殺動物、全群の切迫屠殺および途中死亡動物については以下の全臓器について病理組織学的検査を行った。また、肺、肝臓、腎臓および肉眼的病変部位は 5 および 50ppm 群の最終屠殺動物についても病理組織学的検査を実施した。

副腎、消化管（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）、
動脈、脳、眼球、大腿骨、胆嚢、ハーダー腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、
リンパ節（頸部、腸間膜）、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、唾液
腺、坐骨神経、精嚢、骨格筋、皮膚、脊髄（頸部、胸部、腰部）、脾臓、
胸骨（骨髄を含む）、精巣および精巣上体、胸腺、甲状腺および上皮小
体、舌、気管、膀胱、子宮、膣、肉眼的病変部位

[非腫瘍性病変]

観察された主な非腫瘍性病変を表 1-1、1-2 に示す。

投与に関連した病変が肝臓に認められた。50ppm 以上の群の雄に変異好酸性肝細胞巣の増加が認められた。また、500ppm 群の雄に変異明細胞性肝細胞巣の増加

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

傾向、500ppm 群の雌に変異好酸性肝細胞巢の増加傾向がそれぞれ認められた。さらに、500ppm 群では、雌雄で小葉中心性のリンパ球または炎症性細胞の増加、雄で空胞化を伴う小葉中心性肝細胞変性の増加、類洞および血管周囲の色素沈着細胞の増加傾向が、雌で類洞および血管周囲の色素沈着細胞の増加および実質の炎症性細胞巢の増加傾向がそれぞれ認められた。

その他、500ppm 群の雌で認められた空胞化を伴う小葉中心性の肝細胞粗化については、肝細胞粗化はグリコーゲン沈着時に一般的に認められる所見であり、また、粗化を伴わない小葉中心性肝細胞空胞化の発現頻度も合わせた空胞化の発現頻度（15/50 例）が対照群の発現頻度（15/50 例）と同じであったことから毒性学的意義はないと考えられた。また、5 あるいは 50ppm 群の雌で小葉中心性あるいは周辺性の肝細胞空胞化、髓外造血が認められたが、明らかに用量相関性のない変化であり、投与に関連したものではないと考えられた。

その他の臓器については、500ppm 群の雄で肺胞上皮過形成の発現頻度の増加傾向が認められたが、バックグランドデータ（0/50～9/50）の範囲内であった。

50ppm 群の雄の腎臓における糸球体腎炎の発現頻度は用量相関性がなくバックグランドデータ（0/50～16/50）の範囲内であった。最終屠殺例の 500ppm 群の雄で胸腺の退縮／萎縮の増加が認められたが、バックグランドデータ（16/23、16/38、24/33、17/19、13/16、9/38）の範囲内であった。最終屠殺例の 500ppm 群の雌で子宮の嚢胞状内膜増生の増加が認められたが、バックグランドデータ（29/29、34/43、13/36、15/31、36/42、27/35）の範囲内であった。従って、これらの変化はいずれも投与に関連したものではないと考えられた。

その他の所見についても、いずれも用量相関性がない、最終屠殺例のみで認められる増加であって全ての動物例では有意な増加が認められない、あるいは同週齢同系統のマウスにおいて自然発生的に認められる範囲内の変化であり、いずれも検体投与の影響ではないと考えられた。

[腫瘍性病変]

観察された腫瘍性病変を表 2-1、2-2 に示す。

50ppm 以上の群の雄において肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。

500ppm 群の雌では統計学的に有意でなかったが、肝細胞腺腫の発現頻度はバックグランドデータ（0/56～2/60）と比較して高値（5/50 例）であった。

肝細胞癌の発現頻度は対照群との間に差がみられなかったが、腺腫と癌を合わせ

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

た全肝細胞腫瘍の発現頻度について傾向検定 (Peto 検定) を実施した結果、雌雄とも有意な用量相関性が認められ、また、雄では対照群と 500ppm 群との間に有意差も認められた。しかしながら、500ppm 群を除いて傾向検定 (Peto 検定) をおこなうと雌雄とも有意な用量相関性は認められず、50ppm 群の雄で肝細胞腺腫の有意な増加が認められたものの、その発現頻度(15/50 例)はバックグラウンドデータ (1/26~15/50) の範囲内であったことから、雌雄とも 50ppm での変化は検体投与による影響ではないと考えられた。

その他の腫瘍は発現頻度が自然発生頻度の範囲内であり、投与に関連したものではないと考えられた。

また、腫瘍数および担腫瘍動物数に統計学的な有意差は認められなかったが、肝細胞腫瘍の発現頻度の増加に起因して 500ppm 群の雄で単数腫瘍発現動物数の軽度な増加が認められた。

以上の結果より、ICR マウスに対する 78 週間混餌投与による発癌性試験において、50ppm 群では雄に一過性の体重増加抑制、肝臓の腫瘍、隆起域および退色域の発現頻度の増加、変異好酸性肝細胞巣の発現頻度の増加が認められた。500ppm 群ではこれらの変化に加えて、雌雄で摂餌効率の低下および一貫した体重増加抑制がみられ、雌の肝臓に腫瘍および暗色域の発現頻度の増加、ならびに変異好酸性肝細胞巣および実質の炎症性細胞巣の発現頻度の増加が、雄に空胞化を伴った肝細胞変性および変異明細胞性肝細胞巣の発現頻度の増加が、雌雄に肝臓重量増加、小葉中心性リンパ球または炎症性細胞、類洞および血管周囲の色素沈着細胞および肝細胞腺腫の発現頻度の増加が認められた。

よって、本試験条件下では、肝臓腫瘍の増加が認められたが、50ppm では腫瘍増加は認められず、本試験における無毒性量は雄で 5ppm (0.8mg/kg/day)、雌で 50ppm(9.9mg/kg/day) と結論した。

申請者注)

雄の 50ppm で認められた肝細胞腺腫の統計学的 (Fisher 直接確率法) に有意な増加について、試験実施機関では傾向検定 (Peto 検定) の結果、有意な用量相関性はなく検体投与の影響ではないと考えている。ところが本試験の後に実施した毒性発現機構検討試験 (酵素誘導検討試験、資料 11-3) の結果、雄の 50ppm 群では肝臓 1 グラムあたりのチトクローム P-450 の統計学的に有意な増加が認められており、本群の肝細胞腺腫の増加は検体投与に起因した変化である可能性が考えられた。

表1-1 非腫瘍性病変^{a)}

(雄)

臓器・所見(程度)	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	5	50	500	0	5	50	500	0	5	50	500
肺 検査例数	17	10	6	13	33	40	44	37	50	50	50	50
肺胞上皮過形成 (1)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
(2)	0	0	0	0	1	0	1	3	1	0	1	3
(3)	0	1	0	0	0	1	1	1	0	2	1	1
(合計)	0	1	0	0	1	1	2	6	1	2	2	6
胸腺 検査例数	14	9	5	13	30	2	0	34	44	11	5	47
退縮/萎縮 (1)	0	0	0	0	14	0	0	9	14	0	0	9
(2)	4	3	1	3	6	0	0	10	10	3	1	13
(3)	5	3	1	6	0	0	0	6	5	3	1	12
(4)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
(合計)	10	6	2	9	20	0	0	25*	30	6	2	34
肝臓 検査例数	17	10	6	13	38	40	44	37	50	50	50	50
変異好酸性肝細胞巣 (2)	0	0	0	0	0	2	3	3	0	2	3	3
(3)	0	0	1	0	1	0	7	9	1	0	8	9
(4)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
(合計)	0	0	1	0	1	2	10**	14**	1	2	11**	14**
変異明細胞性肝細胞巣 (2)	0	0	0	0	1	0	0	2	1	0	0	2
(3)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
(合計)	0	0	0	0	1	0	0	4	1	0	0	4
小葉中心性肝細胞空胞化(1)	0	1	0	0	1	1	0	0	1	2	0	0
(2)	1	1	0	0	4	7	7	0	5	8	7	0
(3)	2	0	0	0	1	3	1	2	3	3	1	2
(合計)	3	2	0	0	6	11	8	2	9	13	8	2

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定または Mann-Whitney 検定を用いて行った(**: p<0.01)。

程度: 1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=高度

a): 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b): 投与量 (ppm)

(つづく)

表1-1 非腫瘍性病変^{a)} (つづき)

(雄)

臓器・所見 (程度)	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	5	50	500	0	5	50	500	0	5	50	500
肝臓 検査例数	17	10	6	13	33	40	44	37	50	50	50	50
空胞化を伴う小葉中心性 肝細胞変性 (1)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
(2)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	2
(3)	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	1	4
(合計)	0	0	0	0	0	1	1	8**	0	1	1	8**
小葉中心性リンパ球 または炎症性細胞 (1)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0
(2)	0	0	0	0	0	1	2	5	0	1	2	5
(3)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
(合計)	0	0	0	0	0	2	4	6*	0	2	4	6*
類洞色素沈着細胞 (1)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
(2)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
(3)	0	0	0	0	1	0	0	4	1	0	0	4
(合計)	0	0	0	0	1	0	2	4	1	0	2	4
血管周囲色素沈着細胞 (2)	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
(3)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
(合計)	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	1	3
腎臓 検査例数	17	10	6	13	33	40	44	37	50	50	50	50
好塩基性尿細管および コロイドを伴う 糸球体腎炎 (2)	0	0	1	0	0	1	2	1	0	1	3	1
(3)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
(4)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
(合計)	0	0	2	0	0	1	3	1	0	1	5*	1
皮質尿細管拡張 (1)	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
(2)	2	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	0
(3)	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	1	1
(合計)	5	0	0	1	1	0	1	0	6	0	1	1

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定または Mann-Whitney 検定を用いて行った (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)。

程度 : 1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=高度

a) : 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1-2 非腫瘍性病変^{a)}

(雌)

臓器・所見(程度)	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	5	50	500	0	5	50	500	0	5	50	500
肝臓 検査例数	4	11	9	11	46	39	41	39	50	50	50	50
変異好酸性肝細胞巣 (2)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
(3)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
(合計)	0	0	0	0	0	0	0	4*	0	0	0	4
空胞化を伴う び慢性肝細胞粗化 (1)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
(2)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
(3)	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	2
(合計)	0	0	0	0	0	1	1	3	0	1	1	3
小葉中心性肝細胞空胞化(1)	0	0	0	0	4	4	2	0	4	4	2	0
- ① (2)	1	1	0	0	5	9	6	4	6	10	6	4
(3)	1	0	0	1	4	6	3	2	5	6	3	3
(4)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
(合計)	2	1	0	1	13	20*	11	6	15	21	11	7
空胞化を伴う 小葉中心性肝細胞粗化(1)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
- ② (2)	0	0	0	0	0	0	2	5	0	0	2	5
(3)	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	1
(合計)	0	0	0	0	0	1	4*	8**	0	1	4	8**
小葉中心性肝細胞空胞化 ^{c)} (1)	0	0	0	0	4	4	3	2	4	4	3	2
- ①+② (2)	1	1	0	0	5	9	8	9	6	10	8	9
(3)	1	0	0	1	4	7	4	3	5	7	4	4
(4)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
(合計)	2	1	0	1	13	21	15	14	15	22	15	15
小葉周辺性肝細胞空胞化(1)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
(2)	0	0	0	0	0	1	2	2	0	1	2	2
(3)	0	0	0	0	1	2	6	0	1	2	6	0
(合計)	0	0	0	0	1	3	8**	3	1	3	8*	3

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定または Mann-Whitney 検定を用いて行った (* : p<0.05, ** : p<0.01)。

程度 : 1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=高度

a) : 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。 b) : 投与量 (ppm)

c) : 粗化を伴わない小葉中心性肝細胞空胞化の発現頻度もあわせた空胞化の発現頻度を参考として掲載した。なお、これらの発現頻度に関しては有意差検定を実施していない(申請者注)。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 1-2 非腫瘍性病変^{a)} (つづき)

(雌)

臓器・所見 (程度)	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	5	50	500	0	5	50	500	0	5	50	500
肝臓 検査例数	4	11	9	11	46	39	41	39	50	50	50	50
実質炎症性細胞巣 (1)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
(2)	0	0	0	1	1	0	1	3	1	0	1	4
(3)	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
(合計)	0	0	0	1	2	1	2	5	2	1	2	6
小葉中心性リンパ球 または炎症性細胞 (1)	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	1	2
(2)	0	0	0	0	1	1	1	4	1	1	1	4
(3)	0	0	0	0	1	0	2	2	1	0	2	2
(合計)	0	0	0	0	2	1	4	8*	2	1	4	8*
髓外造血 (2)	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0
(3)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
(合計)	0	3	0	0	0	1	0	0	0	4	0	0
類洞色素沈着細胞 (1)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1
(2)	0	0	1	0	1	1	0	3	1	1	1	3
(3)	0	0	0	2	0	0	0	3	0	0	0	5
(4)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
(合計)	0	0	1	2	1	2	0	8**	1	2	1	10**
血管周囲色素沈着細胞 (2)	0	0	0	0	0	0	1	4	0	0	1	4
(3)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
(合計)	0	0	0	0	0	0	1	5*	0	0	1	5*
子宮 検査例数	4	11	9	11	46	28	36	39	50	39	45	50
嚢胞状内膜増生 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
(2)	1	2	0	1	0	4	5	8	1	6	5	9
(3)	0	1	0	0	9	6	6	8	9	7	6	8
(4)	0	0	0	0	2	0	1	0	2	0	1	0
(合計)	1	3	0	1	11	10	12	17*	12	13	12	18

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定または Mann-Whitney 検定を用いて行った (* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$)。

程度 : 1=軽微、2=軽度、3=中等度、4=高度

a) : 表中の数字は病変をもつ動物数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2-1 腫瘍性病変^{a)}

(雄)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	5	50	500	0	5	50	500	0	5	50	500
リンパ系 検査例数	2	2	1	2	0	1	2	1	2	3	3	3
多形性リンパ腫 @	1	0	1	0	0	0	2	1	1	0	3	1
リンパ芽球/リンパ球性リンパ腫 @	1	1	0	2	0	1	0	0	1	2	0	2
骨髄性白血病 @	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
肺 検査例数	17	10	6	13	33	40	44	37	50	50	50	50
細気管支-肺胞腺腫	2	1	1	0	5	9	6	4	7	10	7	4
細気管支-肺胞癌 @	2	1	0	0	1	1	1	1	3	2	1	1
肝臓 検査例数	17	10	6	13	33	40	44	37	50	50	50	50
肝細胞腺腫	0	0	0	1	7	10	15	21**	7	10	15*	22**
肝細胞癌 @	4	2	0	0	2	4	2	2	6	6	2	2
血管腫	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
血管肉腫 @	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
腎臓 検査例数	17	10	6	13	33	40	44	37	50	50	50	50
腎細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
精巣 検査例数	17	10	6	13	33	8	4	37	50	18	10	50
間細胞腺腫	0	0	0	0	3	0	0	0	3	0	0	0
副腎 検査例数	17	10	6	13	33	3	2	37	50	13	8	50
皮質腺腫(紡錘状)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
結腸 検査例数	17	9	6	13	33	0	0	37	50	9	6	50
腺腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行った (* : p<0.05、** : p<0.01)。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2-1 腫瘍性病変^{a)} (つづき)

(雄)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	5	50	500	0	5	50	500	0	5	50	500
皮膚 検査例数	17	9	6	13	38	0	2	37	50	9	8	50
線維肉腫 @	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血管肉腫 @	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
神経鞘腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
ハーパー腺 検査例数	17	9	6	13	33	0	2	37	50	9	8	50
腺腫	0	1	0	0	6	0	2	4	6	1	2	4
頭部 検査例数	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0
悪性神経鞘腫 @	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
尾 検査例数	0	0	0	1	2	3	3	0	2	3	3	1
線維腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
腹腔 検査例数	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
骨肉腫 @	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
検査動物数	17	10	6	13	33	40	44	37	50	50	50	50
良性腫瘍数	2	3	1	1	23	20	24	31	25	23	25	32
悪性腫瘍数	9	8	2	2	3	6	5	4	12	14	7	6
総腫瘍数	11	11	3	3	26	26	29	35	37	37	32	38
扣腫瘍動物数	7	6	3	3	19	19	24	29	26	25	27	32
単数腫瘍発現動物数	4	3	3	3	12	12	19	23*	16	15	22	26
複数腫瘍発現動物数	3	3	0	0	7	7	5	6	10	10	5	6

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行った (*: $p < 0.05$)。

a): 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b): 投与量 (ppm)

@: 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住友化学株式会社にある。

表2-2 腫瘍性病変^{a)}

(雌)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	5	50	500	0	5	50	500	0	5	50	500
リンパ系 検査例数	0	2	5	5	5	3	3	3	5	5	8	8
多形性リンパ腫 @	0	0	2	1	2	2	0	3	2	2	2	4
リンパ芽球/リンパ球性リンパ腫 @	0	1	2	2	1	0	1	0	1	1	3	2
骨髄性白血病 @	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
組織球性肉腫 @	0	1	0	2	2	1	2	0	2	2	2	2
肺 検査例数	4	11	9	11	46	39	41	39	50	50	50	50
細気管支-肺胞腺腫	0	0	0	0	2	1	2	1	2	1	2	1
細気管支-肺胞癌 @	0	1	1	0	2	0	0	1	2	1	1	1
脾臓 検査例数	4	11	9	11	46	5	5	39	50	16	14	50
血管腫	0	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1
肝臓 検査例数	4	11	9	11	46	39	41	39	50	50	50	50
肝細胞腺腫	0	0	0	0	1	0	1	5	1	0	1	5
肝細胞癌 @	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血管腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
卵巣 検査例数	4	11	9	11	46	32	36	39	50	43	45	50
嚢腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
黄体腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表 2-2 腫瘍性病変 a)

(雌)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	5	50	500	0	5	50	500	0	5	50	500
子宮 検査例数	4	11	9	11	46	28	36	39	50	39	45	50
平滑筋腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
線維腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
線維肉腫 @	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
脱落膜腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
血管腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
子宮頸部 検査例数	4	11	9	11	46	1	2	39	50	12	11	50
平滑筋腫	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1
平滑筋肉腫 @	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
線維肉腫 @	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
間質細胞肉腫 @	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
ポリ・プ状線維腫	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
甲状腺 検査例数	4	11	9	11	46	0	0	39	50	11	9	50
濾胞細胞腺腫	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
骨格筋 検査例数	4	11	9	11	46	0	0	39	50	11	9	50
線維肉腫 @	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
皮膚 検査例数	4	11	9	11	46	0	0	39	50	11	9	50
扁平上皮癌 @	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 悪性腫瘍

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2-2 腫瘍性病変^{a)} (つづき)

(雌)

臓器・所見	切迫屠殺・途中死亡				最終屠殺				合計			
	0 ^{b)}	5	50	500	0	5	50	500	0	5	50	500
皮下組織 検査例数	0	2	1	4	0	0	1	2	0	2	2	6
線維腫	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
乳腺 検査例数	4	11	9	11	46	0	1	39	50	11	10	50
腺腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
腺癌 @	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
ハーダー腺 検査例数	4	11	9	11	46	1	0	39	50	12	9	50
腺腫	0	0	0	0	3	1	0	2	3	1	0	2
大腿骨/関節 検査例数	4	11	9	11	46	0	1	39	50	11	10	50
線維肉腫 @	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0
検査動物数	4	11	9	11	46	39	41	39	50	50	50	50
良性腫瘍数	0	2	0	0	10	4	6	14	10	6	6	14
悪性腫瘍数	1	4	6	8	10	3	3	5	11	7	9	13
総腫瘍数	1	6	6	8	20	7	9	19	21	13	15	27
担腫瘍動物数	1	5	6	7	18	7	8	14	19	12	14	21
単数腫瘍発現動物数	1	4	6	6	16	7	7	10	17	11	13	16
複数腫瘍発現動物数	0	1	0	1	2	0	1	4	2	1	1	5

対照群との有意差検定は Fisher 直接確率検定を用いて行ったところ、有意差は認められなかった。

a) : 表中の数字は腫瘍の数を示す。

b) : 投与量 (ppm)

@ : 悪性腫瘍

(3) ジクロシメット原体のイヌにおける52週間経口投与毒性試験

(資料7-3)

試験機関: Huntingdon Life Sciences Limited

報告書作成年: 1998年 [GLP対応]

検体: ジクロシメット原体

純度: %

試験動物: ピーグル犬 (投与開始時20~24週齢、体重: 5.5~9.2 kg)

1群雌雄各4頭

投与期間: 52週間 (投与開始: 1997年9月24日)

投与方法: 5、50、500 mg/kgの割合で最新体重に基づいて算出した検体をゼラチンカプセルに充填し、52週間毎日1回経口投与した。対照群には高用量群と同数の空カプセルを与えた。

[投与量設定の根拠]

試験項目および試験結果:

一般症状および死亡: 投与に対する反応、健康状態などの一般症状の全てを記録した。動物の検査は、毎日ほぼ9時から17時までの間に定期的に行った。

後肢骨折のため投与22週に屠殺された雌 (50 mg/kg/日群) 1例を除き、試験期間中の死亡は認められなかった。

一般症状については、500 mg/kg/日群の雄2例雌1例の糞中に検体と考えられる白色顆粒状粉末が散発的に少数回認められた。

体重: 投与開始前および投与期間中を通じて週1回体重を測定した。

全投与群の雌の群別の平均体重増加量は対照群と比較してごくわずかに低値を示したが、検体投与に関連したものとは考えられなかった。投与群の雄の個体別値および

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

群平均値は、対照群と同等であった。

摂餌量：投与開始前および投与期間中を通じて、個々の動物の残餌量を毎日記録し、摂餌量を算出した。

試験期間を通して、摂餌量に対する検体投与の影響は認められなかった。

食餌効率：最も成長が速いと考えられる投与1～26週までの期間について、個体の摂餌量および体重増加量から下の式を用いて、食餌効率を算出した。

$$\text{食餌効率} = \frac{\text{体重増加量}}{\text{摂餌量}} \times 100$$

全投与群の値は対照群と同等であり、検体投与の影響は認められなかった。

眼科学的検査：投与開始前、投与26および52週にトロピカミドにより散瞳させた全動物について双眼間接検眼鏡で以下の眼の構造の検査を行った。

眼瞼部、結膜、角膜、前眼房、虹彩（散瞳状態）、レンズ、硝子体、眼底

検体投与に関連した所見は認められなかった。

血液学的検査：投与開始前に1回および投与13、26、39、52週に、投与群と対照群の全動物の頸静脈より採血した。

EDTA処理血液により以下の検査を行った。

ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン濃度 (MCHC)、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、総白血球数、白血球分類 (好中球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、単球数、大型非染色球数)、血球形態 [赤血球大小不同性、小/大球性、血色素量不同性、低/高色素性、左方移動、異型リンパ/芽球]、血小板数、網赤血球数

クエン酸処理の血漿により以下の検査を行った。

プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間

対照群と比較して統計学的な有意差の認められた項目を次頁の表にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	検査 時期 (週)	雄			雌			雌雄合算		
		投与量 (mg/kg/日)								
		5	50	500	5	50	500	5	50	500
ヘマトクリット値	13					90▽	90▽			
	26			91▽		86▽	93▽			92▽
	39			92▽						
ヘモグロビン量	26			91▽						92▽
	39			93▽						94▽
赤血球数	13					91▽	91▽			
	26						94▽			93▽
	39			92▼						95▽
MCHC	- 2	103↑↑								
	13		103▲	103▲					102△	102△
網赤血球数	- 2	40↓↓	60↓					63↓↓		
	13									50▽
	26						36▽			50▽
血小板数	26								135△	128△
	39									122△
	52								129△	116△
総白血球数	- 2									120↑
	26						161△			
	39						132△			
好中球数	26						170△			
リンパ球	13						142△			
	26		74▽	73▽			144△			
	39						141△			
好塩基球数	- 2									200↑
大型非染色球	- 2	67↓								
	26	25▽	25▽	30▽						
	52						150△			

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

有意差検定は、Williams検定 (△、▽: $p < 0.05$ ▲、▼: $p < 0.01$)

および、Student *t* 検定 (↑、↓: $p < 0.05$ ↑↑、↓↓: $p < 0.01$)

検体投与に関連すると考えられる影響は認められなかった。

投与26および39週では、500 mg/kg/日群の雄でヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤

血球数の個体別値および群平均値が対照群と比較して低値を示す傾向にあったが、同時期の平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量、網赤血球数は概ね対照群と同等であり、血球形態にも異常は認められず、また、投与52週のこの3項目は概ね対照群と同等であった。投与13および26週では50および50 mg/kg/日群の雌においてもこの3項目が対照群と比較してわずかに低値を示したが、用量との関連性は認められず、同時期の平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量の個体別値および群平均値は概ね対照群と同等であり、血球形態に異常は認められず、投与39および52週ではこの3項目の値も対照群と同等であった。

投与13および26週では、50あるいは500 mg/kg/日群の雌で平均網赤血球数が対照群と比較して低値を示したが、投与39および52週ではこれらの個体別値が対照群と概ね同等であり、同群の雄では同様の変化は認められなかった。

その他の対照群と統計学的に有意差を示した項目では、検査時期あるいは雌雄間での一貫性や用量との関連性が認められず、また、おおむね軽微な変化であったため、検体投与に関連した変化とは考えられなかった。

血液生化学的検査：血液学的検査の採取血液の一部をヘパリン抗凝固処理し、分離後血漿について以下の検査を行った。

総蛋白、尿素窒素、クレアチニン、ナトリウム、カリウム(K)、カルシウム(Ca)、無機リン、クロール(Cl)、総コレステロール、アルカリホスファターゼ(ALP)、総ビリルビン、直接ビリルビン、グルコース、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(AST)、 γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ、リン脂質、トリグリセライド(TG)、クレアチンホスホキナーゼ、オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ(OCT)、アルブミン、 α 1-グロブリン、 α 2-グロブリン、 β -グロブリン、 γ -グロブリン、総グロブリン、A/G比

対照群と比較して統計学的有意差の認められた項目を次の表にまとめた。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

項目	検査 時期 (週)	雄			雌			雌雄合算		
		投与量 (mg/kg/日)								
		5	50	500	5	50	500	5	50	500
グルコース	-2	107↑								
	13	108△	111△	105△						
	26		116△	114△						
アルブミン	-2	110↑	110↑							
	26				91▽	88▽	88▼			
	39						87▽			87▼
	52						90▽			93▽
α ₂ -グロブリン	-2								100	
	13							80▽	80▽	80▽
	39						125△			
β-グロブリン	39						120△			120▲
	52						122▲			110△
γ-グロブリン	26						150▲			
	52						133△			
グロブリン	-2								92↓	
	13							89▽	85▽	89▽
	39						117▲			108▲
	52						113▲			
A/G比	-2								113↑	
	13	128△	140△	117△				116△	124△	108△
	26						79▼			
	39						76▼			82▼
	52						80▼			87▽
ALP	-2						88↓			
	26			202△			199▲			199▲
	39						219▲			211▲
	52						195△			206▲
GOT	-2				77↓					
γ-GTP	26			300△						

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

有意差検定は、Williams検定 (△、▽ : $p < 0.05$ ▲、▼ : $p < 0.01$)

および、Student t検定 (↑、↓ : $p < 0.05$)

項目 (続き)	検査 時期 (週)	雄			雌			雌雄合算		
		投与量 (mg/kg/日)								
		5	50	500	5	50	500	5	50	500
Na	13	97▼	98▼	98▼	98▼	99▼	98▼	97▼	98▼	98▼
	39	99▽	99▽	99▽						
	52	98▽	99▽	98▽						99▽
Ca	52			96▽						98▽
無機リン	39			115△						115△
Cl	13	97▽	98▽	97▽						
	26		102△	102△	104△	105▲	105▲	102△	103▲	103▲
トリグリセライド	26						124△			

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

有意差検定は、Williams検定 (△、▽ : $p < 0.05$ ▲、▼ : $p < 0.01$)

投与26、39および52週では、500 mg/kg/日群の雌において対照群と比較して平均アルカリホスファターゼ (AP) が一貫して高値を示し、統計学的な有意差が認められた。同群の雄では投与26週以降で同項目の個体別値および群平均値はともに対照群と比較して高値を示す傾向にあった。この項目について、5および50 mg/kg/日群では検体投与の影響は認められなかった。

投与26、39および52週では、500 mg/kg/日群の雌において群平均トリグリセライド (TG) が僅かな高値を示し、投与26週では統計学的な有意差が認められた。個体値は対照群の個体値範囲の上限近くあるいはそれを超える値であった。

投与26、39および52週では、500 mg/kg/日群の雌においてアルブミンとそれに伴ったA/G比が対照群と比較して低値を示し、どちらも統計学的有意差が認められた。さらに、投与39および52週では、同群の雌においてグロブリンが対照群と比較して高値を示し、これもA/G比を低下させる要因となった。

その他の対照群と統計学的な有意差を示した項目では、検査時期および雌雄間での一貫性や用量との関連性が認められず、また、おおむね軽微な変化であったため、検体投与に起因したものは考えられなかった。

尿検査：投与開始前に1回および投与13、26、39、52週に、全動物から16時間の採尿を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

量、外観、色調、pH、比重、尿蛋白、総還元物質、ブドウ糖、ケトン体、胆汁色素、ウロビリノーゲン、血色素

尿検体の一部を遠心分離し、顕微鏡観察による以下の項目の検査を行った。

上皮細胞、白血球、赤血球、尿細管円柱、精子、精子前駆細胞およびその他異常成分、結晶、微生物

検体投与に関連すると考えられる対照群との差および顕微鏡所見は認められなかった。

骨髄検査：剖検の前に、胸骨穿刺により全ての動物から骨髄を採取し、塗抹標本を作製した後、染色し検査を行った。

投与52週の計画屠殺例ではいずれの投与群においても細胞の状態、分布あるいは形態に関する異常は認められなかった。

肉眼的病理所見：52週間の投与期間終了後に全ての動物をペントバルビタール麻酔下で放血死させ、臓器、組織の外観を肉眼的に観察した。

肝臓の大型化が500 mg/kg/日群の雄1例および雌2例において認められたのに対し、対照群および他の投与群では皆無であった。

臓器重量：投与期間終了時に屠殺した全動物から以下の臓器を摘出し、重量測定を行った。

対の臓器は左右別個に測定した。最終体重による絶対重量の調整平均値および最終体重の百分率としての相対重量を算出した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、膵臓、下垂体、脾臓、胸腺、甲状腺、

子宮または前立腺、精巣(精巣上体を含む)または卵巣、顎下腺

500 mg/kg/日群の雌において、対照群と比較して肝臓絶対重量の体重調整平均値および肝臓相対重量平均値が統計学的に有意な高値を示した。同様の変化は、雌より小規模であったが雄においても認められた。

500 mg/kg/日群の雄において対照群と比較して下垂体絶対重量の群平均値が統計学的に有意な低値を示したが、同じ変化が雄の相対重量、雌の絶対および相対重量、13週間投与試験では認められず、病理組織学的検査でこれを裏付ける所見も認められなかったこと、さらには、500mg/kg/日群を含む全ての雄動物の個体別下垂体重量は背景値の範囲内であったことから、検体投与に関連したものとは考えられなかった。その他の臓器で認められた対照群との差においては、500mg/kg/日群の肺および胸腺重量の高値を含めて検体投与に起因すると考えられるものはなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

対照群と比較して統計学的に有意差の認められた項目を次の表に示した。

項目	雄			雌			雌雄合算		
	投与量 (mg/kg/日)								
	5	50	500	5	50	500	5	50	500
肝臓 (調整) 絶対						128▲			115▲
						129▲			117▲
下垂体 絶対			77▼ (57~68)						
	背景値: 43~121 ^{注)}								
胸腺 絶対									152△
									160△
肺 絶対									111△

表中の数字は対照群に対する割合 (%) を示す。

(注) 下垂体重量の () 内の数値は個別データの範囲 (単位: mg) を示した。なお、背景値は試験実施機関 (HLS) より入手した数値を記載した。

(調整) 絶対: 体重と臓器重量の相関性から補正した臓器重量

有意差検定は、Williams検定 (△、▽: $p < 0.05$ ▲、▼: $p < 0.01$)

および、Student *t*検定 (↑、↓: $p < 0.05$ ↑↑、↓↓: $p < 0.01$)

病理組織学的検査: 以下に示す臓器、組織の標本を全動物から採取し、10%中性緩衝ホルマリン液に保存した。眼はDavidson固定液に保存し、精巣および精巣上体はブアン液で固定した後、10%中性緩衝ホルマリン液に移した。パラフィン包埋後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して光学顕微鏡による観察を行った。

副腎、消化管 (食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、大動脈 (大動脈弓および腹部)、脳 (大脳、視床基底核、中脳、延髄、小脳)、眼球 (視神経を含む)、大腿骨および関節、胆嚢、心臓、腎臓、肝臓、肺 (気管支を含む)、リンパ節 (頸部および腸間膜)、乳腺、卵巣、膵臓、下垂体、前立腺、顎下腺、坐骨神経、骨格筋、皮膚 (大腿部)、脊髄 (頸、胸、腰部)、脾臓、胸骨 (骨髄を含む)、精巣および精巣上体、胸腺、甲状腺および上皮小体、舌、気管、膀胱、子宮、膈、その他肉眼的異常部位、

肝臓の一部はホルモールカルシウム液にて固定した後、凍結切片を作製し、Oil Red Oの脂肪染色を行った。また、肝臓についてはPAS染色を行い、グリコーゲンの検出を行った。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

軽微な小葉中心性肝細胞肥大が、500 mg/kg/日群の雌雄の肝臓において認められた。雌の所見は、同群の雌で認められた統計学的に有意な肝臓重量平均値の高値に関連したものと考えられた。この所見の認められた個体は病理肉眼的検査において肝臓の大型化が認められた個体と一致していた。その他の所見は自然発生性であり、毒性学的意義はないものと考えられ、5および50 mg/kg群では検体投与に関連したと考えられる所見は認められなかった。

肝臓重量の増加、肝細胞肥大およびアルカリホスファターゼに対する影響は、イヌの13週間投与試験 (Huntingdon Life Sciences報告書No. SMO 508/962153) の1000 mg/kg/日群の雌雄において認められた所見と一致しており、検体投与に明らかに起因するものと考えられた。肝臓の顕微鏡所見が軽度の変化であるため、これらは直接的な毒性ではなく、肝臓の適応性変化を示している可能性が考えられる。

結論として、500mg/kgでアルカリホスファターゼの上昇や肝細胞の肥大などの影響が認められたことから、イヌにおけるこの化合物の標的器官は肝臓であり、無毒性量は50 mg/kg/日と考えられる。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 組織病理学的所見 (所見が認められた臓器のみを記載)

項目	雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)							
	0	5	50	500	0	5	50	500
気管	検査動物数	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	4	4	4	3	4	3 (1)	4
	粘膜下出血	0	0	0	1	0	0	0
肺	検査動物数	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	3	1	1	1	2	3	3
	肺炎	0	0	1	0	0	0	0
	うっ血	0	0	1	0	0	0 (1)	0
	肺胞マクロファージを伴う肺胞線維化/上皮化	1	1	1	0	1	0	0
	血管周囲リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	1	0
	限局性肺胞出血	0	1	1	2	1	0	1
	細気管支腔内粘液および炎症性細胞浸潤	0	0	0	1	0	0	0
	泡沫細胞浸潤	0	1	1	0	0	2	0
	肺炎	0	0	0	0	0	1	0
胸腺	検査動物数	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	1	0	0	0	2	1	2
	退縮/萎縮	3	4	4	4	2	3	2 (1)
	上皮嚢胞	1	0	1	1	1	2	0
リンパ節 (頸)	検査動物数	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	3	3	4	3	2	0	1
	リンパ球過形成	1	0	0	0	0	0	0
	洞内血液吸収	0	1	0	1	0	1	1
	炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	2	3	1
	ヘモジデリン沈着	0	0	0	0	0	0	(1)
リンパ節 (腸間膜)	検査動物数	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	3	1	0	0	2	0	0
	洞内血液吸収	0	3	4	3	2	4	3 (1)
	洞内うっ血	1	1	1	4	0	0	0
リンパ節 (膝窩)	検査動物数	0	0	0	0	0	0	(1)
	赤血球貪食	0	0	0	0	0	0	(1)
肝臓	検査動物数	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	1	2	1	1	1	0	1 (1)
	実質炎症性細胞巣	3	1	2	3	2	2	1
	門脈域炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	1	1
	肝細胞空胞化 (門脈周囲)	0	0	0	0	0	1	0
	肝細胞肥大 (小葉中心性)	0	0	0	1	0	0	0
	被膜線維化および炎症性細胞浸潤	1	0	0	0	0	0	0
	肝細胞質内褐色色素沈着 (小葉中心性)	0	1	1	1	3	1	0
	類洞拡張およびうっ血 (小葉中心性)	0	0	1	0	0	0	0
	類洞マクロファージ色素沈着	0	0	0	0	0	0	0
		0	0	0	0	0	0	1

表中の数字は所見の認められた個体数を表す。(1) : 途中屠殺し、投与22週で剖検した例。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 組織病理学的所見 (続き) (所見が認められた臓器のみを記載)

項目	雄				雌			
	投与量 (mg/kg/日)							
	0	5	50	500	0	5	50	500
腎臓	検査動物数	4	4	4	4	4	4	4
	異常なし	0	0	0	0	1	0	0
	皮質尿管内褐色色素沈着	3	4	4	4	2	2	2
	腎乳頭部石灰化	4	4	4	3	3	4	3 (1)
	皮質間質リンパ球浸潤	0	0	1	0	0	0	0
	皮質尿管空胞化	0	0	0	0	2	3	3
		4	4	4	4	4	4	4
膀胱	検査動物数	4	4	4	4	4	4	3 (1)
	異常なし	4	4	4	3	4	3	1 (1)
	うっ血	0	0	0	0	0	1	1
	粘膜筋板の炎症を伴う動脈周囲炎	0	0	0	0	0	0	1
子宮	検査動物数	0	0	0	0	4	4	3 (1)
	異常なし	0	0	0	0	4	4	2 (1)
	嚢胞状子宮内膜腺	0	0	0	0	0	0	1
前立腺	検査動物数	4	4	4	4	0	0	0
	異常なし	4	4	4	3	0	0	0
	間質リンパ球浸潤	0	0	0	1	0	0	0
精巣 上体	検査動物数	4	4	4	4	0	0	0
	異常なし	3	3	3	1	0	0	0
	無精子症	0	0	0	1	0	0	0
	精子数減少	1	0	0	1	0	0	0
	管内異常精子形成細胞	1	1	1	2	0	0	0
	間質性リンパ球巣	0	0	0	1	0	0	0
	肉芽腫性炎症	0	1	0	0	0	0	0
精巣	検査動物数	4	4	4	4	0	0	0
	異常なし	3	4	4	2	0	0	0
	精細管生殖細胞変性/欠乏 (片側性)	0	0	0	1			
	精細管生殖細胞変性/欠乏 (両側性)	0	0	0	1	0	0	0
精細管内多核巨細胞	1	0	0	0	0	0	0	
甲状腺	検査動物数	4	4	4	4	4	4	3 (1)
	異常なし	4	4	4	4	4	3	3 (1)
	間質リンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	0
上皮 小体	検査動物数	4	4	4	4	4	4	3 (1)
	異常なし	2	2	1	2	3	1	2 (1)
	上皮性嚢胞	2	2	3	2	1	3	1
下垂体	検査動物数	4	4	4	4	4	4	3 (1)
	異常なし	3	4	2	1	3	3	3 (1)
	嚢胞	0	0	1	0	1	0	0
	微小前葉嚢胞	1	0	1	3	0	1	0
唾液腺 (顎下腺)	検査動物数	4	4	4	4	4	4	3 (1)
	異常なし	4	4	4	4	4	3	2 (1)
	導管周囲のリンパ球浸潤	0	0	0	0	0	1	1

表中の数字は所見の認められた個体数を表す。(1): 途中屠殺し、投与22週で剖検した例。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表1 組織病理学的所見 (続き) (所見が認められた臓器のみを記載)

項目	雄				雌				
	投与量 (mg/kg/日)								
	0	5	50	500	0	5	50	500	
胃	検査動物数	4	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	4	3	4	4	3	4	3 (1)	3
	粘膜石灰化 (胃底腺部)	0	1	0	0	0	0	0	0
	粘膜うっ血 (幽門部)	0	0	0	0	1	0	0	1
十二指腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	4	4	4	4	4	3	3 (1)	4
	腺腔拡張	0	0	0	0	0	1	0	0
空腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	4	3	4	4	3	4	3 (1)	2
	腺腔拡張	0	1	0	0	1	0	0	2
回腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	4	4	3	4	4	4	3 (1)	4
	粘膜うっ血	0	0	1	0	0	0	0	0
結腸	検査動物数	4	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	4	4	4	4	4	4	3 (1)	3
	粘膜下肉芽腫性炎症を伴う粘膜嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	1
	破裂								
皮膚	検査動物数	4	4	4	4	4	4	3 (1)	4
	異常なし	4	4	4	4	3	4	3 (1)	4
	上皮性潰瘍	0	0	0	0	1	0	0	0
	膿瘍	0	0	0	0	1	0	0	0
関節	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0
	骨折	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0
	線維化および炎症性細胞浸潤	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0
途中屠殺要因	検査動物数	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0
	骨折 (右踵関節)	0	0	0	0	0	0	0 (1)	0

表中の数字は所見の認められた個体数を表す。

(1) : 途中屠殺し、投与22週で剖検した例。

8. 繁殖性に及ぼす影響及び催奇形性

(1) ジクロシメット原体のラットにおける繁殖性試験

(資料 8-1)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 1998年 [GLP 対応]

純 度 : %

試験動物 : CrI:CD® (SD) BR VAF/Plus 雌雄ラット、1群雌雄各28匹

(投与開始時約6週齢、体重 ; 雄157~234g、雌121~188g)

試験期間 : 1996年8月27日 F0世代親動物投与開始

1997年5月15日 F1世代親動物最終屠殺

投与期間 : F0世代 ; 交配の10週間前から F1児動物離乳時まで

F1世代 ; 離乳時から F2児動物離乳時まで

投与方法 : 検体を0、10、200および2000ppm の濃度で基礎飼料に混入し、自由に摂取させた。飼料は約2週間に1度調製した。

[投与量設定根拠]

試験方法および検査項目 : 概要を表1にまとめた。

一般状態および死亡 ; すべての親動物について、1日1回以上一般状態および死亡の有無を観察した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

体重； すべての親動物について、交配前期間中は投与開始時から1週間に1回および屠殺時に体重を測定した。雌はさらに交配期間開始から分娩まで毎日測定し、分娩後は0、1、7、14および21日の体重を測定した。

摂餌量； 雄については、交配期間を除き週1回測定した。雌については、交配前期間と離乳後は週1回、妊娠および哺育期間中は体重測定日間の摂餌量を測定した。また、交配期間を除き、摂餌効率および被験物質摂取量 (mg/kg/day) を算出した。

交配および妊娠の確認； 両世代とも10週間投与した後、同じ群の雌雄各1匹を最高20日間同居させた。膣スメア中の精子の有無または膣栓の有無を観察することにより交尾の確認を行い、交尾が確認された日を妊娠0日とした。

分娩および哺育； すべての児動物について分娩後直ちに児動物数を数え、性別判定、体重測定および外観異常の観察を行った。哺育期間中、死亡および異常の有無を毎日観察した。生後4日にすべての児動物の体重を測定し、同腹児数が8匹（可能な場合は雌雄各4匹）となるよう間引きを行った。選抜された児動物については、生後8、12、16および21日に個別別体重を測定し、生後21日まで母獣と同居させた。生後21日に各群雌雄各24匹となるよう、各母獣から雌雄各1匹ずつを選抜し、F1世代とした。

繁殖性に関する指標； 次の指標について観察または算出した。

性周期：交配2週間前～交配期間中

交尾までの日数：交尾成立した動物の半数が交尾するまでの日数

交尾率 = (交尾が成立した雌動物数 / 交配に使用した雌動物数) × 100

妊娠率 = (妊娠雌動物数 / 交尾が成立した雄動物数) × 100

出産率 = (生存児動物を出産した雌動物数 / 妊娠雌動物数) × 100

生後4日生存率 = (生後4日の間引き前の生存児動物数 / 出産時生存児動物数) × 100

離乳率 = (離乳時生存児動物数 / 生後4日の間引き後の生存児動物数) × 100

妊娠期間：交尾が確認された日から最初の児動物が認められた日までの日数

着床後死亡率 = {(着床痕数 - 総産児数) / 着床痕数} × 100

死産児率 = {(総産児数 - 出産時生存児動物数) / 総産児数} × 100

生後4日の間引き前の児動物死亡率 = {(総産児数 - 生後4日の間引き前の生存児動物数) / 総産児数} × 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住友化学株式会社にある。

間引き後の児動物死亡率 = $\frac{\{ \text{生後4日の間引き後の児動物数} - \text{生後X日の生存児動物数} \}}{\text{生後4日の間引き後の児動物数}} \times 100$

同腹児総体重および平均児動物体重：個別別体重から算出

出産時の性比 = $\frac{\text{雄児動物数}}{\text{総産児数}} \times 100$

離乳時の性比 = $\frac{\text{離乳時雄児動物数}}{\text{離乳時総児動物数}} \times 100$

病理検査：児動物の離乳後に生存親動物はすべて屠殺し、肉眼的病理検査を行った後、肝臓および甲状腺の重量を測定した。対照群および高用量群の親動物、ならびに中間用量および低用量群の妊娠不成立動物について、下垂体、精巣、精巣上体、前立腺および精囊、卵巣、子宮および膈の病理組織学的検査を行った。また、対照群、中間用量群および高用量群のすべての親動物の肝臓、対照群および高用量群のすべての親動物の甲状腺について病理組織学的検査を行った。

間引いた児動物はブアン液に固定し保存した。選抜されなかった残りの F1 児動物は離乳後屠殺し、肉眼的検査に供した。

試験結果：概要を表2に示した。

親動物：両世代ともに途中死亡あるいは投与に関連した症状所見は認められなかった。

体重については 2000ppm 投与群の F0 および F1 世代の雌雄、および 200ppm 投与群の F1 世代の雌で交配前投与期間を通じた増加抑制がみられた。また F1 世代の雌においては全ての投与群で投与開始後 1 週間の体重増加量が対照群に比べ統計学的に有意な低値となったが、高用量群のほうが低用量群よりも増加量が多く、用量間での一貫性に欠ける変化であった。また、用量設定試験では 6000ppm まで投与しているが、離乳後の F1 世代にこのような変化はみられていない。以上のことから F1 世代の雌にみられた離乳後 1 週間の体重変化は被験物質投与とは関係のない偶発的なものと考えられた。F1 世代雌の 10ppm 投与群はその後対照群と差はなく、したがってこの群の体重に対する被験物質の影響はないものと考えられた。摂餌量は、2000ppm 投与群の F1 世代の雌で減少した。また、F0 世代の 2000ppm 投与群の雌雄に、交配前投与期間における飼料利用効率の軽度低値が認められた。2000ppm 投与群の両世代および 200ppm 投与群の F1 世代では、雌動物の哺育期間中の体重増加量および摂餌量が高値を示した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

各世代における交配前期間中の検体摂取量は次のとおりであった。

投与量 (ppm)		10	200	2000	
摂取量 (mg/kg/day)	雄	F0	0.7	14.8	151
		F1	0.9	17.7	175
		平均	0.8	16.3	163
	雌	F0	0.9	18.9	188
		F1	1.0	20.8	197
		平均	1.0	19.9	193

剖検所見には被験物質投与に関連する異常はなかった。2000ppm 投与群の両世代の雌雄において、肝臓重量が増加し、病理組織学的変化として小葉中心性肝細胞肥大が認められた。甲状腺に関しては、2000ppm 投与群の F1 世代の雌雄および 200ppm 投与群の F1 世代雄において重量の高値がみられたが、それに伴う病理組織学的変化は認められなかった。

繁殖性に関する指標（性周期、交尾までの回数、交尾率、妊娠率、出産率、妊娠期間、着床痕数）にはいずれの世代においても影響は認められなかった。

児動物；児動物における投与に関連した影響としては、2000および200ppm 投与群の F1 児動物に、哺育期後期における体重増加抑制のみが認められた。着床後死亡率、産児数、生存率、性比、症状および剖検所見にはいずれの世代にも影響はなかった。

以上の結果から、2世代にわたってラットに本剤を混餌投与した場合、2000ppm 投与群の親動物には、体重増加量の低値／高値、摂餌量の低値／高値、飼料利用効率の低下、肝臓および甲状腺重量の高値、および小葉性肝細胞肥大の発現が認められた。200ppm 投与群でも体重増加量の低値／高値、摂餌量の高値および甲状腺重量の高値がみられたが、2000ppm 投与群と比較すると程度ははるかに軽く、また雌雄あるいは両世代に一貫した変化でもなかった。繁殖性に対する影響はいずれの投与群でも認められなかった。児動物への影響としては、2000および200ppm 投与群の F1 児動物において、哺育期後期の体重増加抑制が認められた。

したがって、親動物の一般毒性学的無毒性量は10ppm(雄：0.8mg/kg/day、雌：1.0mg/kg/day)、繁殖性に対する無毒性量は2000ppm（雄：163mg/kg/day、雌：193mg/kg/day）、児動物に対する無毒性量は10ppm(雄：0.8mg/kg/day、雌：1.0mg/kg/day)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住友化学株式会社にある。

表1 試験の概要

世代	期間	作業手順	試験項目
F0	育成 (10週間)	各群雌雄各28匹6週齢より投与開始	症状観察(1日1回) 体重、摂餌量測定(週1回) 摂餌効率を算出、検体摂取量を算出
	交配 (20日間)	雌雄1対1で交配。 交尾は膣スメア中の精子または膣栓 の存在で確認(妊娠0日)	性周期(交配前2週間)、交尾までの日数、 交尾率を算出
	妊娠 (3週間)		妊娠率を算出 妊娠動物の体重、摂餌量測定 検体摂取量算出
	分娩	分娩完了の確認(哺育0日)	妊娠期間、出産率、産児数(生存および死亡)
	哺育 (3週間)	哺育4日に各同腹児を8匹(可能ならば 雄4匹、雌4匹)に調整 間引かれた児動物は剖検後廃棄	母動物の体重、摂餌量測定 (哺育0,4,7,14,21日) 検体摂取量を算出 児動物;死亡および異常を毎日観察 体重測定(生後0,4,8,12,16,21日) 着床後死亡率算出 死亡率算出(生後0,4,8,12,16,21日) 性比算出(生後0,21日) 生後4日生存率、離乳率を算出
	離乳	哺育21日に F1親動物として各群雌雄 各24匹(可能ならば1腹当たり雌雄各1 匹)を選抜 F0世代親動物の屠殺	選抜されなかった F1離乳児の剖検 F0世代親動物の剖検、臓器重量測定、 病理組織学的検査
F1	育成 (10週間)	(F0世代に準ずる)	(F0世代に準ずる)
	交配 (20日間)		
	妊娠 (3週間)		
	分娩		
	哺育 (3週間)		
	離乳		

表2 結果概要

世 代			親：F0、 児：F1				親：F1、 児：F2			
投 与 量 (ppm)			対照	10	200	2000	対照	10	200	2000
動 物 数 (雄/雌)			28/28	28/28	28/28	28/28	24/24	24/24	24/24	24/24
親動物	死 亡	雄	0	0	0	0	0	0	0	0
		雌	0	0	0	0	0	0	0	0
	一般状態									
	体重 (雄)						低値			低値傾向
	体重 (雌)	交配前				低値		低値	低値	低値
		妊娠中								
		哺育期				高値			高値	高値
	摂餌量 (雄)									
	摂餌量 (雌)	交配前								低値
		妊娠中			高値傾向	高値傾向				高値傾向
		哺育期			高値傾向	高値傾向			高値傾向	高値傾向
	交配前 検体摂取量 mg/kg/day	雄	—	0.7	14.8	151	—	0.9	17.7	175
		雌	—	0.9	18.9	188	—	1.0	20.8	197
	肉眼的病理所見									
	臓器重量	肝臓	雄				▲110			104
			雌				▲111			▲114
甲状腺		雄						△116	▲125	
		雌							▲122	
病理組織学的検査 肝臓；小葉中心性 肝細胞肥大						雄：9** 雌：13**			雄：7** 雌：10**	

空欄は特記すべき変化のないことを示す。

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

臓器重量の数値は統計学的に有意差を示したものを対照群値に対する百分率(%)で示す。

有意差の検定は Williams' 検定を用いて行った (△：p<0.05、▲：p<0.01)。

有意差の検定は Fisher の直接確率検定を用いて行った (**：p<0.01)。

(つづく)

表2 結果概要 (つづき)

世 代		親 : F0、 児 : F1				親 : F1、 児 : F2				
投与量(ppm)		対照	10	200	2000	対照	10	200	2000	
親動物	母動物数	23	25	26	23	18 ^{a)}	18	22 ^{b)}	20 ^{b)}	
	非妊娠動物数	5	3	2	5	6	6	2	4	
	性周期									
	交尾までの日数	2.5	3.0	2.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	
	交尾率	96.4	96.4	100	96.4	87.5	95.8	95.8	95.8	
	妊娠率	85.2	92.6	92.9	85.2	85.7	78.3	95.7	87.0	
	出産率	100	100	100	100	100	100	100	100	
	平均妊娠期間	22.1	21.9	21.9	22.0	22.0	21.8	21.7	21.8	
	着床痕数	15.3	15.0	16.0	14.7	13.7	14.1	14.5	14.3	
児動物	着床後死亡率	6.0	6.6	8.2	5.2	5.0	6.5	8.9	5.1	
	平均産児数	14.4	14.0	14.7	13.9	12.9	13.1	13.1	13.6	
	平均生存産児数	14.2	13.8	14.7	13.9	12.6	12.7	13.0	13.4	
	生後4日の生存率	96.7	95.6	98.1	97.6	88.5	94.7	90.0	94.7	
	離乳率	97.3	100	98.7	98.9	91.1	92.6	85.3	89.4	
	死亡率	0日	1.2	1.3	0.5	0.0	1.8	2.4	0.7	1.5
		4日	4.5	5.5	2.4	2.4	13.1	7.4	10.5	6.9
		8日	0.5	0.0	0.5	0.5	5.9	3.1	7.4	6.3
		12日	2.2	0.0	1.0	1.1	6.6	4.5	13.2	7.5
		16日	2.2	0.0	1.0	1.1	7.4	7.4	13.2	9.4
		21日	2.7	0.0	1.0	1.1	8.9	7.4	14.7	10.6
性比	0日	47.7	52.0	46.1	49.4	43.3	47.4	46.6	47.7	
	21日	49.1	52.0	49.0	48.7	47.2	48.1	46.7	47.8	

空欄は特記すべき変化のないことを示す。

有意差の検定は Shirley 検定または Fisher の直接確率検定を用いて行った。

a) : 出産後から離乳までに全同腹児が死亡した母動物 1 例を含む。

b) : 出産後から離乳までに全同腹児が死亡した母動物 2 例を含む。

(つづく)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

表2 結果概要 (つづき)

世 代		親 : F0、 児 : F1				親 : F1、 児 : F2				
投与量(ppm)		対照	10	200	2000	対照	10	200	2000	
児 動 物	平均児動物 体重	0日	6.4	6.4	6.4	6.6	6.4	6.4	6.1	6.1
		4日 ^{d)}	9.8	9.8	10.0	10.1	8.7	8.8	8.4	8.5
		4日 ^{e)}	9.8	9.9	10.0	10.2	8.7	8.8	8.4	8.5
		8日	18.6	18.9	18.9	19.3	14.3	14.6	13.8	14.9
		12日	29.3	29.6	29.8	30.1	23.2	23.8	23.1	24.5
		16日	39.9	39.9	40.3	40.6	32.3	34.0	31.9	34.7
		21日	59.3	58.3	55.9#	53.2##	47.4	48.9	44.9	47.6
一般状態										
肉眼的病理所見										

空欄は特記すべき変化のないことを示す。

太枠は検体の投与による影響であることを示す。

有意差の検定は Shirley 検定を用いて行った (# : $p < 0.05$ 、## : $p < 0.01$)。

d) : 間引き前

e) : 間引き後

(2) ジクロシメット原体のラットにおける催奇形性試験

(資料 8-2)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 1998 年 (GLP 対応)

検 体 : ジクロシメット原体

純 度 : %

試験動物 : Crl:CD® BR VAF/Plus 雌ラット (入荷時 8~10 週齢、体重 163~262g)、
1 群 25 匹

試験期間 : 1996 年 6 月 4 日投与開始、1996 年 6 月 19 日最終屠殺

投与方法 : 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10、100 および 1000mg/kg/day
の用量で妊娠が 6 日から 15 日までの 10 日間、妊娠 6 日の体重に基づいてそれぞれ 5ml/kg の液量で 1 日 1 回強制経口投与した。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。*) 膣垢中に精子を確認した、あるいは膣栓を確認した日を妊娠 0 日
として起算した。

[投与量設定根拠]

試験項目 :

親動物 : 症状および死亡の有無を毎日観察した。体重は入荷時ならびに妊娠 2、3、6、8、
10、12、14、16、18 および 20 日に測定した。また、妊娠 3 日以降、各ケージご
とに体重測定日間の摂餌量を記録した。妊娠 20 日に屠殺し、帝王切開した。母
獣臓器について肉眼的病理変化を検査し、黄体数、着床数、生存胎児および死亡
胚/胎児の数および位置を観察した。生存胎児 : 性別判定、外形検査および体重測定を行った。同腹児のうち約半数は内臓検査
用としてブアン液中に保存し、残りは骨格検査用としてアリザリン染色を施した。

結 果：概要を次頁の表に示した。

親動物：途中死亡は認められず、摂餌量および子宮内所見に対する投与の影響は認められなかった。

一般症状では、1000mg/kg/day 群のすべての動物に投与後の流涎および被毛の濡れが発現し、被毛の褐色汚れおよび被毛のもつれも認められた。また、投与開始前に比べて投与期間中は脱毛の発現頻度が増加した。100mg/kg/day 群でも投与後の流涎は認められたが、わずか3例でいずれも一日のみの一過性の発現であった。また、投与開始前に比べ投与期間中は脱毛の発現頻度の増加が認められたが、発現頻度は投与期間中の対照群とほぼ同等であった。10mg/kg/day 群でも投与開始前に比べ脱毛の発現頻度が増加したが、100mg/kg/day 群において被験物質の影響がみられなかったことから、この発現頻度の増加は偶発的な変化で、投与に関連したものではないと考えられた。

投与後の流涎、被毛の褐色汚れおよび濡れは、投与後直ちに発現し、通常最高1時間にわたって認められた。被毛のもつれは投与のおよそ30分後に発現し、翌日の投与前には消失していた。これらの症状は、投与方法および投与液の味に関連したものと思われた。すなわち、投与中に口腔内に投与液がもれることはしばしば避けられず、そのために流涎が生じることはあり得るし、またそれに伴って被毛の濡れおよび/またはもつれと褐色汚れが生じたと考えられる。脱毛の発現頻度が高くなったのは、濡れてもつれた被毛を毛繕いしたためかもしれないが、通常の観察中に毛繕い行動の増加はみられなかった。

体重変化では、1000mg/kg/day 群で投与初期（妊娠6～8日）に増加抑制あるいは減少がみられ、その結果、妊娠6日を基準とした平均体重増加量は妊娠10日まで対照群に比べて統計学的に有意な低値を示した。その後の体重増加量は、対照群と差がなかった。100および10mg/kg/day 群では投与による影響はなかった。摂餌量に対する投与の影響は全ての群で認められなかった。

最終屠殺時の剖検では、1000mg/kg/day 群で脱毛の発現頻度が対照群に比べて増加したが、その他には投与によると考えられる異常は全ての群で認められなかった。

子宮内所見に投与の影響は全ての群で認められなかった。

生存胎児：体重および性比に投与の影響は認められなかった。投与群の胎児にみられた奇形ならびに骨格および内臓異常の型ならびに発現頻度に、投与に関連した影響は認められなかった。100 および 1000mg/kg/day 投与群の胎児で、腰肋（14 肋骨）の平均発現頻度が対照群に比べやや高かったが、統計学的に有意ではなく、発現頻度はいずれも背景データ（6.9～19.1%）の範囲内であったことから、偶発的なものと考えられた。

以上の結果から、本剤を胎児器官形成期の妊娠ラットに投与した場合、母獣に対しては 1000mg/kg/day 群で、投与後の流産、被毛の褐色汚れ、被毛の濡れやもつれ、ならびに脱毛の発現頻度が増加し、投与初期に平均体重増加量の低値が認められた。また、100mg/kg/day 群でも投与後に流産がみられたが、少数例の一過性の発現であり、毒性学的に重要ではないと考えられた。したがって、母獣に関する無毒性量は 100mg/kg/day、胎児に対する無毒性量は 1000mg/kg/day であり、最高投与量の 1000mg/kg/day においても胎児に対する催奇形性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住友化学株式会社にある。

付表

投与群(mg/kg/day)		対照	10	100	1000
1群当たりの動物数		25 ^{a)}	25	25 ^{a)}	25 ^{a)}
親動物	母獣数	24	25	24	24
	死亡	0	0	0	0
	一般症状 ^{b)} :				
	流涎(無色)	-	-	1	51
	流涎(褐色)	-	-	-	7
	被毛の濡れ	-	-	-	14
	被毛の褐色汚れ	-	-	-	7
	被毛のもつれ	-	-	-	6
	脱毛	18	31	23	48
	体重増加				▽(妊娠6-10日)
	摂餌量				△(妊娠8-9日)
	剖検所見:脱毛	0	3	3	11
	子宮内所見				
	平均黄体数	12.5	14.0	13.5	13.4
平均着床数	11.7	12.5	12.6	12.5	
平均胚・児死亡数	0.5	0.8	0.5	1.4	
平均生存胎児数	11.2	11.7	12.1	11.2	
生存胎児	平均胎児体重(g)	3.81	3.75	3.74	3.77
	性比 ^{c)}	49.5	51.4	52.8	46.5
	奇形発現頻度 ^{d)}	8/269	2/292	1/290	0/268
	内臓異常発現頻度 ^{e)}	26/131	16/146	22/146	13/134
	骨格異常発現頻度 ^{f)}	25/130	24/144	20/143	18/134
	骨格変異発現率(%) ^{g)}				
14肋骨	7.2	9.8	11.8	16.3	
胸骨分節変異	55.8	47.5	57.7	54.4	

空欄は特記すべき変化のないことを示す。太枠内は検体の影響であることを示す。

有意差の検定は Williams 検定 (△▽: P<0.05) を行った。

a) : 非妊娠1例を含む。

b) : 投与期間中の発現率(%) = (発現数/投与期間中の観察のべ動物数) × 100

c) : (生存雄胎児数/生存胎児数) × 100

d) : 頸胸部/全身/肺の動脈奇形、心室中隔欠損、重度の肋骨の肥厚/捻れ/異常化骨、臍帯ヘルニアなどがみられた。

e) : 奇形胎児を除く。脳内出血、小眼、甲状腺小、頸胸部動脈の異常、心室中隔欠損(小)、肝臓の突出を伴った横隔膜ひ薄化、肝臓の分葉異常、腎盂/尿管拡張、精巣位置異常などがみられた。

f) : 奇形胎児を除く。頭骨、頸椎弓、腰椎弓、仙尾椎弓、骨盤帯および手骨の化骨不全、頸肋、胸椎体の異常化骨、肋骨の肥厚/捻れ、胸骨分節の変形、腰肋、腰椎異常化骨などがみられた。

g) : 奇形胎児を除く。

申請者注)

本報告書では1000 mg/kg群について全胚死亡例の1例を除いた母獣数23匹で結果をまとめている。本付表は全胚死亡例の1例を加えた母獣数24匹で作成している。

なお、全胚死亡例を追加しても統計処理結果に変更はみられず、本剤の評価には影響はなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(3) ジクロシメット原体のウサギにおける催奇形性試験

(資料 8-3)

試験機関 : Huntingdon Life Sciences Ltd.

報告書作成年 : 1997 年 (GLP 対応)

検 体 : ジクロシメット原体

純 度 : %

試験動物 : New Zealand White 雌ウサギ (入荷時 16~26 週齢、体重 3.0~4.0kg) 、
1 群 16 匹

試験期間 : 1996 年 5 月 23 日投与開始、1996 年 6 月 21 日最終屠殺

投与方法 : 検体を 0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、10、60 および 300mg/kg/day の
用量で妊娠 7 日から 19 日までの 13 日間、妊娠 7 日の体重に基づいてそれぞれ
5ml/kg の液量で 1 日 1 回強制経口投与した。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。

*)交尾日を妊娠 0 日として起算した。

[投与量設定根拠]

試験項目 :

親動物 : 症状、流早産および死亡の有無を毎日観察した。体重は妊娠 0、2、7、9、11、15、
20、24 および 29 日に測定した。また、群分けから屠殺までの間、体重測定日間
の摂餌量を個体別に記録した。妊娠 29 日に屠殺し、帝王切開した。母獣臓器に
ついて肉眼的病理変化を検査し、黄体数、着床数、生存胎児および死亡胚/胎児
の数および位置を観察した。

生存胎児 : 外形検査を行い屠殺した。体重測定および性別判定を行い、解剖して内臓異常
の有無を検査した。内臓除去後、骨格検査を行った。

結 果：概要を次頁の表に示した。

親動物：投与に関連した死亡、症状所見、剖検所見および子宮内所見は認められなかった。

体重変化では、300mg/kg/day 群の平均体重が投与開始後 2 日間で減少した。その後妊娠 20 日まで平均体重増加量は対照群に比べ統計学的に有意な高値であったが、投与終了後の平均体重増加量は、対照群とほぼ差がなかった。

摂餌量では、対照群の値とは差がなかったが、300mg/kg/day 群の妊娠 7～8 日の摂餌量が投与開始前の値に比べて低値を示し、予備試験でも同様な変化がみられていることから、投与の影響でないとは言いきれなかった。妊娠 8 日以降では、300mg/kg/day 群の摂餌量は投与開始前の値とほとんど差がなく、対照群の値よりも明らかな高値となった。

生存胎児：体重および性比に投与の影響は認められなかった。投与群に認められた胎児の奇形ならびに骨格および内臓異常の型および発現頻度は、投与に関連した影響を示すものではなかった。300mg/kg/day 投与群での統計学的に有意な胸骨分節変異の低値（およびそれによる正常胸骨分節の高値）は、偶発的な所見と考えられ、毒性学的意義があるとは考えられなかった。

以上の結果から、本剤を胎児器官形成期の妊娠ウサギに投与した場合、300mg/kg/day 群で母獣毒性が認められた。つまり、投与初期に群平均体重が減少し、群平均摂餌量は投与前値と比べて低値であった。しかし、いずれの群とも子宮内所見および胎児所見に影響は認められなかった。したがって、母獣に対する無毒性量は 60mg/kg/day、胎児に対する無毒性量は 300 mg/kg/day であり、最高用量の 300mg/kg/day においても胎児に対する催奇形性は認められなかった。

附表

投与群(mg/kg/day)		対照	10	60	300
1群当たりの動物数		16 ^{a)}	16 ^{b)}	16	16
親動物	母 獣 数	14	15	16	16
	死 亡	0	1 ^{c)}	0	0
	流 早 産	0	0	0	1 ^{d)}
	一 般 症 状				
	体 重 増 加				減少(投与開始2日間) △(妊娠15日) ▲(妊娠20~29日)
	摂 餌 量				低値(投与開始2日間)
	剖 検 所 見				
	子宮内所見				
	平均黄体数	10.5	11.8	10.9	10.9
	平均着床数	9.3	10.7	8.3	10.1
	平均胚・児死亡数	1.0	1.5	0.6	0.8
	平均生存胎児数	8.3	9.2	7.8	9.3
生存胎児	平均胎児体重(g)	44.4	42.9	47.5	45.7
	性 比 ^{e)}	49.8	50.3	48.1	51.4
	奇形発現頻度 ^{f)}	2/116	4/138	1/124	5/139
	内臓異常発現頻度 ^{g)}	3/114	9/134	11/123	5/134
	骨格異常発現頻度 ^{h)}	24/114	37/134	19/123	17/134
	骨格変異発現率(% ⁱ⁾				
	13肋骨	42.6	51.3	57.1	48.1
	胸骨分節変異	24.6	41.7	19.3	10.6*

空欄は特記すべき変化のないことを示す。太枠内は検体の影響であることを示す。

有意差の検定はWilliams検定(△: p<0.05, ▲: p<0.01)またはKruskal-Wallis検定(*: p<0.05)を行った。

a): 非妊娠2例を含む。

b): 非妊娠1例(死亡例)を含む。

c): 非妊娠例。

d): 予備試験の高用量(1000mg/kg)においても流早産は認められていないので、投与との関連はないと考えられた(申請者注)。

e): 性比: (生存雄胎児数/生存胎児数) × 100

f): 水頭、猿頭、顎間骨/上顎切歯癒合、鼻孔逸所/閉塞、頭頂部分的癒合、頸胸部/全身/肺の動脈奇形、心室中隔欠損、脊椎の変形、短尾、前肢屈曲などがみられた。

g): 奇形胎児を除く。角膜混濁、頸胸部動脈の異常、肺中間葉欠損、肺葉への嚢胞癒着、肝臓分葉異常、肝臓退色域、二葉胆嚢、嚢胞性卵巣などがみられた。

h): 奇形胎児を除く。縫合骨、頬骨の上顎骨への化骨癒合、頭骨の異常化骨、頭頂骨化骨癒合、頭頂骨間の変形、頸/胸椎の異常化骨、頸椎化骨癒合、頸肋、肋骨の分枝/肥厚/欠損、肋軟骨不整列、過剰胸骨核、胸骨核の癒合、腰椎の癒合、指骨未化骨、骨盤帯不整列などがみられた。

i): 奇形胎児を除く。

9. 変異原性

(1) ジクロシメット原体の細菌を用いる復帰変異試験

(資料9-1)

試験機関 : 住友化学工業株式会社

報告書作成年 : 1996年 (GLP対応)

検体 : ジクロシメット原体

純度 : %

試験方法 : ヒスチジン要求性のネズミチフス菌 (*Salmonella typhimurium* TA100、TA98、TA1535、TA1537株) およびトリプトファン要求性の大腸菌 (*Escherichia coli*/WP2uvrA株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9Mix) の存在下および非存在下でAmesらの方法で変異原性を検討した。
 溶媒としてDMSOを用いた。

[用量設定根拠]

本試

験における用量を、S9Mix非存在下のTA100、TA1535株は156~4.88 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、TA98、TA1537株は313~9.77 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、S9Mix存在下でのTA100株は156~4.88 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、TA98、TA1535およびTA1537株は313~9.77 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ 、WP2uvrA株はS9Mix存在下および非存在下ともに5000~156 $\mu\text{g}/\text{プレート}$ とした。本試験は2回実施した。

試験結果 : 試験結果を次頁にまとめた。

S9Mix存在下および非存在下ともに検体処理群の復帰変異コロニー数が溶媒対照群の2倍を越えて用量依存的に増加することはなかった。

一方、S9Mix存在下および非存在下の各菌株に対する陽性対照である2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド、アジ化ナトリウム、9-アミノアクリジンおよび2-アミノアントラセンでは復帰変異コロニー数の明瞭な増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下では、ジクロシメット原体に突然変異誘発能はないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

	薬物	用量 ($\mu\text{g}/\text{プレート}$)	S9Mix	復帰変異コロニー数/プレート ^{a)}				
				塩基対置換型			フレームシフト型	
				TA100	TA1535	WP2uvrA	TA98	TA1537
本 試 験	溶媒対照 ^{b)}		-	86	11	18	16	8
	ジクロシメット 原体	4.88	-	86	8	NT	NT	NT
		9.77	-	97	9	NT	20	8
		19.5	-	103	6	NT	15	9
		39.1	-	84	6	NT	21	6
		78.1	-	89	9	NT	21	11
		156	-	77*	10*	21	18	6*
		313	-	NT	NT	19	26*	6*
		625	-	NT	NT	15	NT	NT
		1250	-	NT	NT	20	NT	NT
		2500	-	NT	NT	18*	NT	NT
	5000	-	NT	NT	15*	NT	NT	
	陽性対照		-	710 ^{c)}	314 ^{d)}	132 ^{c)}	414 ^{d)}	609 ^{d)}
	溶媒対照 ^{b)}		+	102	14	28	27	16
	ジクロシメット 原体	4.88	+	97	NT	NT	NT	NT
		9.77	+	107	11	NT	31	14
		19.5	+	104	14	NT	34	6
		39.1	+	107	12	NT	36	13
		78.1	+	97*	11	NT	30	19
156		+	82*	11*	27	33*	7*	
313		+	NT	7*	26	32*	8*	
625		+	NT	NT	26	NT	NT	
1250		+	NT	NT	13	NT	NT	
2500		+	NT	NT	21	NT	NT	
5000	+	NT	NT	17	NT	NT		
陽性対照		+	519 ^{e)}	202 ^{f)}	585 ^{f)}	276 ^{g)}	130 ^{h)}	
本 試 験	溶媒対照 ^{b)}		-	98	11	21	16	4
	ジクロシメット 原体	4.88	-	101	5	NT	NT	NT
		9.77	-	96	9	NT	21	5
		19.5	-	81	9	NT	15	4
		39.1	-	87	10	NT	23	8
		78.1	-	91	12	NT	22	5
		156	-	87*	7*	17	15	3*
		313	-	NT	NT	22	17*	5*
		625	-	NT	NT	19	NT	NT
		1250	-	NT	NT	15	NT	NT
		2500	-	NT	NT	18*	NT	NT
	5000	-	NT	NT	14*	NT	NT	
	陽性対照		-	562 ^{c)}	310 ^{d)}	138 ^{c)}	441 ^{d)}	495 ^{e)}
	溶媒対照 ^{b)}		+	117	14	24	38	17
	ジクロシメット 原体	4.88	+	117	NT	NT	NT	NT
		9.77	+	113	8	NT	39	7
		19.5	+	98	9	NT	34	12
		39.1	+	93	8	NT	32	13
		78.1	+	96*	11	NT	35	14
156		+	100*	9*	31	35	10*	
313		+	NT	7*	28	27*	6*	
625		+	NT	NT	21	NT	NT	
1250		+	NT	NT	22	NT	NT	
2500		+	NT	NT	20	NT	NT	
5000	+	NT	NT	15	NT	NT		
陽性対照		+	627 ^{e)}	196 ^{f)}	462 ^{f)}	265 ^{g)}	127 ^{h)}	

a): 数値は2枚のプレートの平均値を示す。

b): ジメチルスルホキシド

c): 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド 0.01 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

d): アジ化ナトリウム 0.5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

e): 2-(2-フリル)-3-(5-ニトロ-2-フリル)アクリルアミド 0.1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

f): 9-アミノアクリジン 80 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

g): 2-アミノアントラセン 1 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

h): 2-アミノアントラセン 2 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

i): 2-アミノアントラセン 10 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

j): 2-アミノアントラセン 0.5 $\mu\text{g}/\text{プレート}$

*: 検体による生育阻害作用が認められた

-: 検体の析出が認められた

NT: 試験せず

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(2) ジクロシメット原体のチャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (CHL/IU) を用いた
in vitro 染色体異常試験

(資料 9-2)

試験機関 : 住友化学工業株式会社

報告書作成年 : 1996年 (G.I.P 対応)

検 体 : ジクロシメット原体

純 度 : %

試験方法 : チャイニーズハムスター肺由来の培養細胞 (CHL/IU) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9Mix) の存在下 (代謝活性化法) および非存在下 (直接法) で検体を処理した後、染色体標本を作製し、顕微鏡下で観察した。検体の処理時間は S9Mix 存在下では 6 時間、非存在下では 24 および 48 時間とした。

[用量設定根拠]

直接法 24

時間処理では 4.5、9、18、36、72 $\mu\text{g/ml}$ 、48 時間処理では 4.5、9、18、36 $\mu\text{g/ml}$ 、代謝活性化法の S9Mix 存在下では 25、50、100、200 $\mu\text{g/ml}$ 、非存在下では 12.5、25、50、100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で試験を実施した。

試験結果 : 試験結果を次頁にまとめた。

いずれの検体処理群においても構造異常細胞あるいは数的異常細胞の出現頻度の上昇は認められなかった。

一方、陽性対照であるマイトマイシン C (直接法) およびシクロホスファミド (代謝活性化法) 処理群においては構造異常を持つ細胞の明らかな増加が認められた。

以上の結果から、本試験条件下では、ジクロシメットは CHL/IU 細胞に対して染色体異常を誘発しないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

	S9 Mix	時間 ¹⁾ (hr)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	観察 細胞数	構造異常細胞の数 および種類 ²⁾	構造異常 細胞 (%) ³⁾	数的異常 細胞 (%) ⁴⁾
直接法	-	24-0	無処理	200	lctb, lcte	1.0	0.0
			溶媒対照 ⁵⁾	200		0.0	0.5
			4.5	200	lcte	0.5	0.0
			9	200	lcte	0.5	0.0
			18	200	lcte	0.5	1.0
			36	200		0.0	0.0
			72	- ⁸⁾			
			陽性対照 ⁶⁾	200	25ctb, 75cte	44.5	0.0
	-	48-0	無処理	200		0.0	0.0
			溶媒対照 ⁵⁾	200		0.0	0.0
			4.5	200		0.0	0.0
			9	200		0.0	0.0
			18	200	lcte	0.5	0.0
			36	- ⁸⁾			
陽性対照 ⁶⁾	200	1gap, 3lctb, 103cte, lcse	59.0	0.5			
代謝 活性化 法	+	6-18	無処理	200		0.0	0.0
			溶媒対照 ⁵⁾	200	3ctb	1.5	0.0
			25	200	lctb, lcte	1.0	0.0
			50	200	2ctb, lcse	1.5	0.5
			100	200	3cte	1.5	0.0
			200	- ⁸⁾			
			陽性対照 ⁷⁾	200	1gap, 38ctb, 106cte	65.5	0.0
	-	6-18	無処理	200	lctb, lcte	1.0	0.0
			溶媒対照 ⁵⁾	200	1gap	0.5	0.0
			12.5	200		0.0	0.0
			25	200	1gap, 2ctb	1.5	0.0
			50	200		0.0	0.5
			100	- ⁸⁾			
			陽性対照 ⁷⁾	200	lctb	0.5	0.0

1) 処理時間－回復時間

2) gap : 染色分体ギャップおよび染色体ギャップ ctb : 染色分体切断

cte : 染色分体交換 csb : 染色体切断

cse : 染色体交換 (二動原体、環状染色体等)

3) ギャップを含む異常

4) 倍数体細胞

5) ジメチルスルホキシド

6) マイトマイシンC 0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$

7) シクロホスファミド 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$

8) 検体の毒性のため細胞が少なく、標本を作製することができなかった。

(3) ジクロシメット原体の細菌を用いたDNA修復試験

(資料9-3)

試験機関 : 食品農医薬品安全性評価センター

報告書作成年 : 1996年 (GLP対応)

検 体 : ジクロシメット原体

純 度 : %

試験方法 : 枯草菌 (*Bacillus subtilis*) M45株 (DNA修復能欠損変異株) およびH17株 (野生株) を用い、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系 (S9) の存在下および非存在下で、胞子法によりDNA損傷誘発性を検討した。検体はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して用いた。

[用量設定根拠]

S9非存在下では25000 $\mu\text{g}/\text{テ}^{\circ}$ イク、S9存在下では12500 $\mu\text{g}/\text{テ}^{\circ}$ イクを最高処理濃度とし、以下それぞれ公比2で6用量を設定した。

試験結果 : 結果を次頁に示す。

S9非存在下の781~6250 $\mu\text{g}/\text{テ}^{\circ}$ イク、S9存在下の391~6250 $\mu\text{g}/\text{テ}^{\circ}$ イクでM45株およびH17株に対し検体処理による生育阻害作用が認められた。しかし、両株の生育阻止帯径の差はいずれの用量においても2mm未満であった。一方、S9非存在下および存在下の陽性対照であるマイトマイシンCおよびTrp-P-1処理では、M45株とH17株に対する生育阻止帯の差が4mm以上となり、DNA損傷性が認められた。また、陰性対照であるカナマイシン処理では、両菌株の生育阻止帯径の差は2mm未満であった。

以上の結果から、ジクロシメットは本試験条件下でDNA損傷を誘発しないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

薬物	処理濃度 μg/ディスク	S9非存在下			S9存在下		
		生育阻止帯径 (mm)		差 (mm)	生育阻止帯径 (mm)		差 (mm)
		M45	H17		M45	H17	
DMSO ^{a)}	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ジクロシメット 原体	391	—	—	—	2.9	2.9	0.0
	781	3.3	4.4	<0.0	3.2	2.6	0.6
	1563	3.8	4.5	<0.0	3.0	2.9	0.0
	3125	4.3	4.3	<0.0	3.1	2.0	1.1
	6250	2.9	3.3	<0.0	2.1	2.1	0.1
	12500	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	25000	0.0	0.0	0.0	—	—	—
カナマイシン ^{b)}	0.3	10.0	9.3	0.7	—	—	—
マイトマイシン ^{c)}	0.02	11.7	0.0	11.7	—	—	—
Trp-P-1 ^{c)}	20	—	—	—	10.8	0.0	10.8

a) : 溶媒対照

b) : 陰性対照

c) : 陽性対照

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

(4) ジクロシメット原体のマウスを用いた小核試験

(資料9-4)

試験施設：財団法人 残留農薬研究所

報告書作成年：2003年 [GLP 対応]

検 体：ジクロシメット原体

検体純度： %

供試動物：CD-1(ICR)系マウス (7週齢, 体重 29.3~36.7 g)

1群雄5匹

試験方法：検体をコーンオイルに懸濁し、500、1000及び2000 mg/kgの用量で単回経口投与した。投与24時間後(500、1000及び2000 mg/kg)及び48時間後(2000 mg/kg)に各動物から大腿骨を採取して骨髓塗抹標本を作製した。陽性対照群にはマイトマイシンC 10 mg/kgを経口投与して24時間後に標本を作製した。標本はメタノールで固定後、3%ギムザ液で染色した。

各動物当たり2000個の多染性赤血球を観察し、小核を有する細胞の出現頻度を求め、1000個の赤血球(多染性赤血球及び正染性赤血球)中の多染性赤血球の割合も求めた。

用量設定根拠：

最大耐量は2000 mg/kg以上と判断され、毒性に顕著な性差は認められなかったため、2000 mg/kgを最高用量として雄マウスを用いて試験を実施した。

試験結果：結果を次頁の表に示す。いずれの投与群においても死亡例はなかったが、臨床症状として軟便、立毛、自発運動低下が認められた。いずれの投与群においても、溶媒対照群と比較し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ず、全赤血球中の多染性赤血球の割合に有意な減少は認められなかった。陽性対照であるマイトマイシンCでは、小核を有する多染性赤血球の出現頻度の有意な増加及び多染性赤血球の割合の有意な減少が認められた。

以上の結果から、本試験条件下において、検体はマウス骨髓細胞に対して小核を誘発しないと結論した。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

採取時間 (hr)	薬物	投与量 (mg/kg)	観察 動物数	MNPCE ^{a)} (%, 平均±SD)	PCE / (PCE+NCE) ^{b)} (%, 平均±SD)
24	陰性対照 (コーンオイル)	— ^{c)}	5	0.18±0.08	55.9±5.4
	ジクロシメット	500	5	0.14±0.08	55.9±4.3
		1000	5	0.19±0.15	56.3±3.9
		2000	5	0.14±0.09	52.3±5.9
	陽性対照 (マイトマイシンC)	10	5	6.10±0.36***	43.2±8.5*
48	陰性対照 (コーンオイル)	— ^{c)}	5	0.20±0.08	52.1±2.4
	ジクロシメット	2000	5	0.19±0.12	56.1±4.0

PCE：多染性赤血球 NCE：正染性赤血球

MNPCE：小核を有する多染性赤血球

a) 1個体につき2000個の多染性赤血球を観察した

b) 1個体につき1000個の赤血球を観察した

c) 10 mL/kg

統計学的解析：小核を有する多染性赤血球の出現頻度はKastenbaum and Bowmanの方法（検体投与群）またはカイ二乗検定（陽性対照群）で行い、全赤血球に対する多染性赤血球の割合についてはWilcoxonの順位和検定を行った。

* $p \leq 0.05$ *** $p \leq 0.001$

10. 生体の機能に及ぼす影響

ジクロシメットの一般薬理試験

(資料10)

試験機関：住友化学工業株式会社

報告書作成年：1997年

検 体：ジクロシメット原体

純 度： %

試験方法：経口投与による試験ではコーンオイルに、静脈内投与による試験ではグリセロールフォルマルに、摘出臓器についての試験ではジメチルスルホキシドに溶解して用いた。被験液（投与液・添加液）は用時調製した。対照群にはそれぞれの溶媒を処置した。なお、摘出臓器の試験における検体の添加量は、反応液中の最終濃度で示した。

試験項目および試験結果：

1. 一般状態および行動におよぼす影響

試験動物；ICR系雌雄マウス（体重 20.5～27.3g）

方法；1群雌雄各3匹のマウスに検体を1500および5000mg/20ml/kg経口投与し、投与前および投与後30分、1、2、4および24時間にIrwinらの方法により行動観察を行った。

結果；5000mg/kg投与で流涎が認められたが、投与後1時間には回復した。1500mg/kg投与では影響は認められなかった。

2. 中枢神経系に及ぼす影響

(1) 自発運動量

試験動物；ICR系雄マウス（体重 23.9～33.1g）

方法；1群3匹の雄マウスに検体を15、150、1500および5000mg/20ml/kg経口投与し、投与直後より10分ごとに4時間までの運動量を自発運動量測定装置を用いて測定した。

試験は別の動物を用いて各群計3回行った。

結果；1500mg/kg投与では投与後60～110分、5000mg/kg投与では投与後80～110分に自発運動量の有意な低値が認められた。150mg/kg以下の投与群では影響は認められなかった。

(2) 睡眠

試験動物；ICR系雄マウス（体重 24.0～30.8g）

方法；1群10匹の雄マウスに検体を5、15、50、150および500mg/20ml/kg経口投与し、その

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

1時間後にペントバルビタールナトリウム45mg/kgを腹腔内投与し、正向反射の消失を指標として睡眠時間を測定した。

結果；15mg/kg投与以上で、溶媒対照群と比較して用量依存的に睡眠時間の有意な延長が認められたが、5mg/kg投与では影響は認められなかった。本剤の高用量投与によりペントバルビタールナトリウムの血中からの消失が遅延することから、認められた睡眠時間の延長は麻酔薬の代謝阻害に起因したものであり、中枢に対する作用によるものではないと考えられた。

(3) 抗痙攣

試験動物；ICR系雄マウス（体重 25.4～30.2g）

方法；1群10匹の雄マウスに検体を1500および5000mg/20ml/kg経口投与し、その1時間後にベンチレンテトラゾール100mg/kgを腹腔内投与し、間代性痙攣および死亡発現の有無を30分間観察した。

結果；いずれの投与群においても間代性痙攣、死亡の発現ともに影響は認められなかった。

(4) 痙攣誘発

試験動物；ICR系雄マウス（体重 27.0～35.7g）

方法；1群10匹の雄マウスに検体を1500および5000mg/20ml/kg経口投与し、その1時間後にベンチレンテトラゾール52mg/kgを腹腔内投与し、間代性痙攣および死亡発現の有無を30分間観察した。

結果；いずれの投与群においても間代性痙攣、死亡の発現ともに溶媒対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(5) 鎮痛

試験動物；ICR系雄マウス（体重 23.3～31.3g）

方法；1群10匹の雄マウスに検体を500、1500および5000mg/20ml/kg経口投与し、その1時間後に0.7%酢酸10ml/kgを腹腔内投与し、酢酸投与5分後から10分間に発現するwrithing（苦悶反応）の回数を測定した。

結果；いずれの投与群においても溶媒対照群と比較して有意な差は認められなかった。

(6) 体温

試験動物；New Zealand White雄ウサギ（体重 2.32～2.57kg）

方法；1群3匹の雄ウサギに検体を1500および5000mg/20ml/kg経口投与し、投与2時間前より1時間間隔で投与前に3回、投与後1、2、3、4時間にサーミスタ温度集録装置を

用いて直腸体温を測定した。

結果；いずれの投与群においても投与後4時間までの体温に有意な変化は認められなかった。

3. 自律神経系および平滑筋におよぼす影響

試験動物；Hartley系雄モルモット（体重 330～723g）

方法；雄モルモットから回腸を摘出し、回腸標本を作製した。標本を混合ガス（95% O_2 , 5% CO_2 ）を通気したタイロッド液（30℃）中に約0.5gの負荷を加えて懸垂し、収縮をアイソトニックトランスデューサーを介して記録した。検体を最終濃度が 10^{-8} ～ 10^{-5} g/mlになるように添加し、直接作用を添加後5分間調べた。また、検体添加の3分後にアセチルコリン 2×10^{-8} ～ 5×10^{-8} g/ml、ヒスタミン 5×10^{-8} ～ 10^{-7} g/ml、セロトニン 2×10^{-6} ～ 5×10^{-6} g/ml、バリウム 5×10^{-4} g/mlを添加し、アゴニスト収縮反応に対する検体の影響も検討した。

結果；検体の 10^{-8} ～ 10^{-5} g/mlではモルモット回腸の筋緊張度に対する影響は認められなかった。アセチルコリン、バリウムによる収縮反応に対し検体の 10^{-5} g/mlで極軽度の収縮抑制が認められ、ヒスタミンによる収縮反応に対し 10^{-8} g/ml以上の濃度で軽度あるいは中等度の収縮抑制が認められた。セロトニンによる収縮反応に対しては検体による影響は認められなかった。

4. 呼吸・循環器系におよぼす影響

(1) 呼吸・血圧・心電図・心拍数・血流量

試験動物；beagle雌雄イヌ（体重 10.5～11.3kg）

方法；雄または雌のイヌ計3頭をベントバルビタールで麻酔して用いた。呼吸は鼻腔に装着したピックアップよりアンプを介して、血圧は圧トランスデューサー、圧力アンプおよび血圧測定ユニットを介して、心電図は第II誘導により自動心電計を介して、心拍数は瞬時心拍数ユニットを介して、血流量は左大腿動脈に接続した血流プローブより血流計およびアンプを介して、それぞれ記録した。検体の1, 3および10mg/kgを0.25ml/kgの割合で静脈内に漸増投与し、投与直後、投与後5, 15, 30分に測定した。作用が持続した場合は最長投与後90分まで観察した。

結果；呼吸については、3mg/kg以上の投与により速迫が認められたが、投与後60分までに回復した。血圧については3mg/kg以上で低下あるいは低下後の上昇が認められたが、投与後15分までに回復した。心拍数については10mg/kgで増加が認められ、1例を除き投与後15分までに回復した。血流量は3mg/kg以上で増加が認めら

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

れたが、投与後15分までに回復した。心電図に対して10mg/kgでP、T波の増高および深いQ波が認められた。

(2) 摘出心房

試験動物；Hartley系雄モルモット（体重 335～495g）

方法；雄モルモットから心房を摘出し、心房標本を作製した。標本を混合ガス（95% O₂, 5% CO₂）を通気したクレブスーヘンゼライト液（32℃）中に約1gの負荷を加えて懸垂し、収縮力はFDピックアップを介して、拍動数は瞬時心拍計ユニットを介してそれぞれ記録した。検体を最終濃度が10⁻⁸～10⁻⁵g/mlになるように添加し、直接作用を添加後5分間調べた。

結果；検体の10⁻⁸～10⁻⁵g/mlでは心房に対する影響は認められなかった。

5. 消化器系におよぼす影響

試験動物；ICR系雄マウス（体重 25.9～32.5g）

方法；1群10匹の雄マウスに検体を1500および5000mg/20ml/kg経口投与し、その1時間後に10%骨炭末懸濁液（20%アラビアゴム添加）10ml/kgを経口投与した。その25分後に全腸管を摘出し、骨炭末移動距離から輸送率を求めることにより腸管輸送能を調べた。

結果；検体の1500および5000mg/kg投与では影響は認められなかった。

6. 体性神経系におよぼす影響

試験動物；SD系雄ラット（体重 222～260g）

方法；雄ラットから横隔膜を摘出し、横隔膜神経筋標本を作製した。標本を混合ガス（95% O₂, 5% CO₂）を通気したクレブスーヘンゼライト液（37℃）中に懸垂した。神経および筋に10秒間隔で交互に電気刺激を加え、筋収縮をFDピックアップを介して記録した。検体を最終濃度が10⁻⁸～10⁻⁵g/mlになるように添加し、神経および筋の電気刺激による筋収縮反応に対する作用を添加後5分間調べた。

結果；間接（神経）および直接（筋肉）刺激による収縮反応に対し、3例中1例で10⁻⁶g/mlから極軽度の収縮抑制が認められたが、溶媒（DMSO）でも同様な影響がみられ、検体による影響ではなかった。

7. 血液に及ぼす影響

(1) 血液凝固

試験動物；SD系雄ラット（体重 205～231g）

方法；1群5匹の雄ラットに検体を1500および5000mg/20ml/kg経口投与し、その4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住友化学株式会社にある。

後に採血し、3.8%クエン酸ナトリウムを加えて血漿を採取し、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間およびフィブリノーゲン量の測定を行った。

結果；検体の1500および5000mg/kg投与では影響は認められなかった。

(2) 溶血

試験動物；SD系雄ラット（体重 205～231g）

方法；1群5匹の雄ラットに検体を1500および5000mg/20ml/kg経口投与し、その4時間後に採血し、ヘパリンを加えて血漿を採取し、シアンメトヘモグロビン法により血漿中のヘモグロビン濃度を求めた。

結果；検体の1500および5000mg/kg投与では溶血作用は認められなかった。

以上のように、ジクロシメットは哺乳動物において高用量で流涎の発現、中枢神経系に対しては自発運動抑制作用を示し、呼吸・循環器系に対しては比較的高用量から呼吸速迫、血圧・心拍数の変動、血流量の増加作用および心電図の変化を示した。また、自律神経系および平滑筋に対しては、回腸収縮においてアゴニスト収縮に対する弱い抑制作用を示した。その他には明かな作用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住友化学株式会社にある。

「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)	適用量 (mg/kg)	例数 /群	作用量 (mg/kg)	無作用 量 (mg/kg)	結果
一般状態 行動観察 (マウス)	P. O. (コーンオイル)	1500, 5000	3	5000	1500	5000mg/kgで流涎
中枢神経系 自発運動量測定装置 自発運動量 (マウス)	P. O. (コーンオイル)	15, 150, 1500, 5000	3	1500	150	1500mg/kg以上で有意な減少
中枢神経系 睡眠 (マウス)	投与1時間後にペンタバルビタルを投与し睡眠時間を測定 P. O. (コーンオイル)	5, 15, 50, 150, 500	10	15	5	15mg/kgで睡眠時間の有意な延長
中枢神経系 抗痙攣 (マウス)	投与1時間後にペンタフルニトザール100mg/kgを投与し間代性痙攣の発現を観察 P. O. (コーンオイル)	1500, 5000	10	—	5000	影響なし
中枢神経系 痙攣誘発 (マウス)	投与1時間後にペンタフルニトザール52mg/kgを投与し間代性痙攣の発現を観察 P. O. (コーンオイル)	1500, 5000	10	—	5000	影響なし
中枢神経系 鎮痛 (マウス)	投与1時間後に酢酸を投与しwrithingの発現回数を測定 P. O. (コーンオイル)	500, 1500, 5000	10	—	5000	影響なし
中枢神経系 体温 (ウサギ)	直腸体温を測定 P. O. (コーンオイル)	1500, 5000	3	—	5000	影響なし
自律神経系 摘出回腸 (モルモット)	マグ双法;直接作用 Ach, His, 5-HT, Ba ²⁺ との相互作用 in vitro (ジメチルスルホキシド)	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ (g/ml)	3	10 ⁻⁶ (g/ml)	10 ⁻⁷ (g/ml)	10 ⁻⁶ g/mlでHis収縮を抑制、10 ⁻⁵ g/mlでAch, Ba ²⁺ 収縮を抑制 影響なし(直接作用、5-HTとの相互作用)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

呼吸・循環器系 呼吸・血圧・心 電図・心拍数・ 血流量 (イヌ)	麻酔下で、呼吸ピクア ップ、圧トランスデューサ、 第II誘導、血流計で 測定	I. V. (グリセロール フォルマル)	1, 3, 10	3	3	1	3mg/kg以上で呼吸 速迫、血圧低下ある いは低下後の上昇、 血流量増加、10mg/k gで心拍数増加、心 電図P、T波の増高お よび深いQ波
呼吸・循環器系 摘出心房 (モルモット)	マグ双法;直接作用	in vitro (ジメチルスル ホキシド)	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ (g/ml)	3	—	10^{-5} (g/ml)	影響なし
消化器系 腸管輸送能 (マウス)	投与1時間後に骨炭 末懸濁液を投与し骨 炭末移動距離を測定	P. O. (コニオイ)	1500, 5000	10	—	5000	影響なし
体性神経系 神経筋接合部 (ラット)	マグ双法;横隔膜神経 筋の直接/間接的な 電気刺激による収縮	in vitro (ジメチルスル ホキシド)	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ (g/ml)	3	—	10^{-5} (g/ml)	影響なし
血液 血液凝固 (ラット)	プロトロン時間、活性 化部分トロンボプラスチ ン時間、フィブリノーゲン量 測定	P. O. (コニオイ)	1500, 5000	5	—	5000	影響なし
血液 溶血 (ラット)	シアンメチン法に より血漿中のヘモグロ ビン濃度測定	P. O. (コニオイ)	1500, 5000	5	—	5000	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住友化学株式会社にある。

11. 補足試験

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は住友化学株式会社にある。