

(6) 90日間反復経口投与毒性

フェンヘキサミドのラットを用いた飼料混入投与による亜急性経口毒性試験

(毒性資料 原体 11)

試験機関 :

[GLP 対応]

報告書作成年 : 1994 年 12 月 28 日

検体の純度 : %

試験動物 : ウィスター系ラット、1 群雌雄各 10 匹

試験開始時平均体重 雄 139g, 雌 113g(7~8 週令)

試験期間 : 主 群 : 1993 年 2 月~5 月 (投与期間 ; 13 週間)

回復群 : 1993 年 2 月~6 月 (投与期間 ; 13 週間+回復期間 4 週間)

【投与方法】

検体を 0(対照群)、2500、5000、10000 及び 20000ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって摂食させた(主群)。更に 0(対照群)と 20000ppm の濃度については、検体を 13 週間摂食させた後、4 週間の回復性を検討した(回復群)。検体を混入した飼料は週毎に調製した。

投与用量設定の根拠 ;

【試験項目及び結果】

1) 臨床症状及び死亡率

臨床症状及び生死を少なくとも 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回) 観察した。個体別の精査は週 1 回実施した。

主群及び回復群共に、何れの用量においても症状並びに行動に対照群と差は認めら

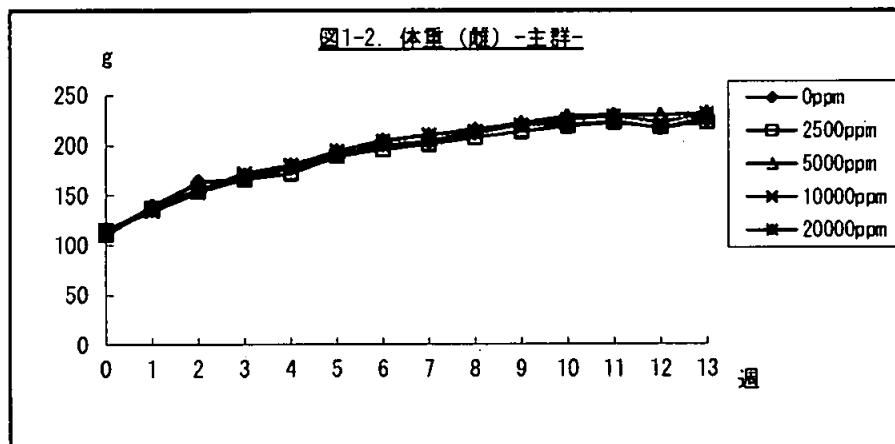
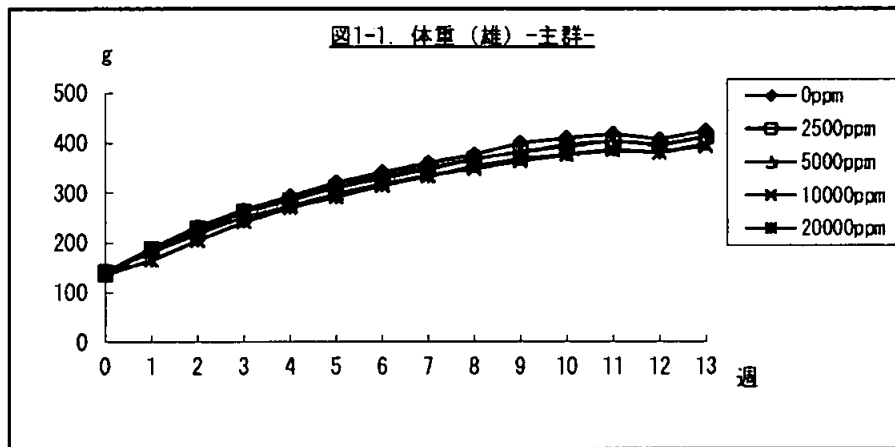
れなかった。また、死亡例は認められなかった。

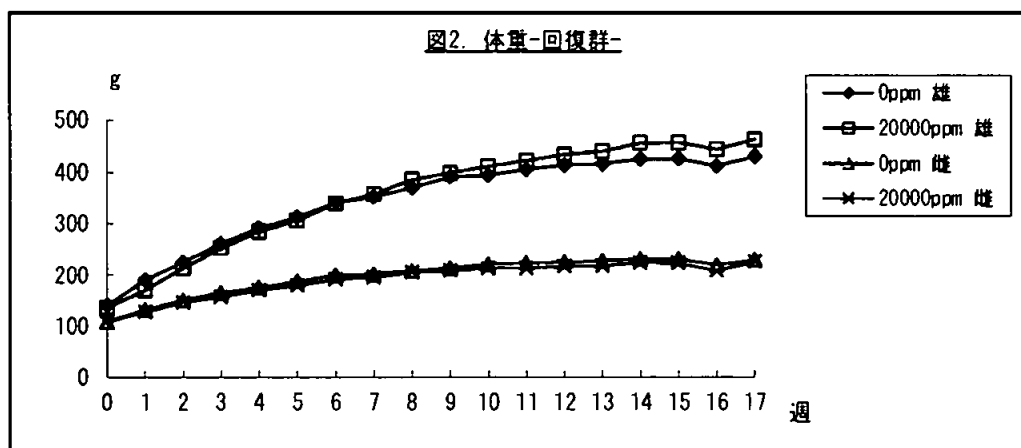
## 2) 体重(図 1、図 2)

投与開始前とその後週 1 回 13 週間 (主群) または 17 週間 (回復群) すべての生存動物の体重を測定した。

主群では、投与 1、2 週時の 20000ppm 群雄、9 週時の 10000ppm 群雄で体重増加の抑制が認められた。5000ppm 群以下雄および雌全用量群では検体に起因する体重への影響は認められなかった。

回復群では、20000ppm 雄で投与 1 週から 6 週まで軽度で一時的な体重増加の抑制が認められたが、10 週以降の体重では対照群よりわずかに高かった。





### 3) 摂餌量及び検体摂取量

全動物の摂餌量を週1回個体毎に測定した。

10000ppm群以上の雌雄のいくつかの週で摂餌量が対照群より多く、検体投与の影響と考えられた。他の群では対照群と同等の摂餌量であった。

検体摂取量は、次の表1に示した。

表1 検体摂取量(mg/kg 体重/日)

投与用量 (ppm)		0	2500	5000	10000	20000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	—	202	415	904	1900
	雌	—	270	549	1130	2820

### 4) 飲水量

飲水量は、試験開始から観察終了時まで週1回個体毎に測定した。

20000ppmまでの群の飲水量に、検体投与に起因した変化は認められなかった。

### 5) 眼科学的検査

主群の 0 及び 20000ppm の全動物について、投与開始前及び投与終了時に、瞳孔反射および眼底並びに水晶体を間接検眼鏡を用いて検査した。

終了時における検査において 20000ppm の群に検体投与に関連ある異常所見は認められなかった。

### 6) 臨床検査

血液学的及び血液生化学的検査は、主群の全例について 4 週及び 12/13 週に、回復群全例について 17 週に実施した。また尿検査は、主群で 12 週、回復群で 17 週に全例について行った。

#### 6-1) 血液学的検査

エーテル麻酔下で、非絶食の動物の眼窩静脈叢から採取した血液を用い、以下の項目について測定又は算定した。

白血球百分率、赤血球形態、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、平均赤血球血色素濃度(MCHC)、平均赤血球血色素量(MCH)、平均赤血球容積(MCV)、血小板数、トロンボプラスチン時間、網状赤血球数

表 2 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

表 2 血液学的検査 (有意差の認められた項目)

検査週		4 週(主群)				12/13 週(主群)				17 週 (回復群)
項目	(ppm)	2500	5000	10000	20000	2500	5000	10000	20000	20000
雄	ヘモグロビン							↑105		
	MCH								↑105	
	血小板数				↓88					
	トロンボプラスチン時間			↑109	↑108	↑106	↑108			
雌	白血球数	↓75		↓71		↓81				
	ヘモグロビン					↑105			↑104	
	血小板数								↑109	

↑↓ : P<0.05    ↑↓ : P<0.01 (U 検定による)

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

対照群に比較して統計学的有意差が認められたヘモグロビンの増加(雄; 152g/L, 雌 139~141g/L)、MCHの上昇(16.8pg)、血小板の減少(雄;  $1070 \times 10^9/L$ )及び増加(雌;  $1107 \times 10^9/L$ )、トロンボプラスチン時間の延長(雄; 31.2~33.2sec)、白血球数の減少(6.4~7.4 $\times 10^9/L$ )は、時間あるいは用量との関連性がなく、全ての用量群におけるこれらの測定値は、当試験施設の背景データ [Hb(g/L)-雄 142~171, 雌 136~164, MCH(pg)-雄 15.2~18.7, 血小板数( $10^9/L$ )-雄 850~1295, 雌 752~1206, トロンボプラスチン時間(sec)-雄 23.5~34.3, 白血球数( $10^9/L$ )-雌 3.2~12.7] と比較すると正常値域内にあった。したがってこれらの変動は検体投与による変化とは考えられなかった。

#### 6-2) 血液生化学的検査

エーテル麻酔下の動物の末梢血(眼窩静脈叢)から得られた血漿を用い、以下の項目について測定を行った。

アルカリホスファターゼ(ALP)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALAT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASAT)、グルコース、ビリルビン、アルブミン、コレステロール、クレアチニン、総蛋白、尿素、カルシウム、ナトリウム、カリウム、塩素及び無機リン

なおこれら項目のうち、グルコースは無麻酔下、非絶食の動物の尾静脈から採血し除蛋白処理した試料を用い測定した。

表3に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

表 3 血液生化学的検査 (有意差の認められた項目)

検査週		4週(主群)				12/13週(主群)				17週 (回復群)
項目	(ppm)	2500	5000	10000	20000	2500	5000	10000	20000	20000
雄	ASAT			↑111	↑119	↓77	↓71	↓72	↓71	
	ALAT			↑145	↑185					
	ALP							↑123	↑119	
	コレステロール									↓81
	ビリルビン			↓82	↓73		↓88	↓88	↓81	
	総蛋白				↓97					
	Ca				↑103		↓98	↓98		↓98
	P				↑114					
雌	ALAT						↑118			
	ALP						↑126	↑123		
	クレアチニン				↓91					
	ビリルビン	↓75	↓83	↓83						
	Na								↑101	
	K			↓94						↓88
	Ca								↑102	
	Cl	↑102					↓96	↓97	↓98	
P	↓85					↑123		↑129		

↑ ↓ : P<0.05    ↑ ↓ : P<0.01 (U検定による)  
 表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

雄では ASAT 活性の有意な変動、すなわち 4 週時に 10000ppm 以上の群で上昇 (39.3 ~40.0U/L)、12 週時に全用量群で低下 (38.0~41.2U/L) がそれぞれ認められた。この時の対照群の値は、4 週時で 35.4U/L、12 週時で 53.8U/L であった。4 週時の上昇は、一次的でわずかな程度ながら、検体投与による影響と考えられた。12 週時の低下は、対照群の平均値 (53.8 U/L) が相対的に高いことにより、有意性を示したものと思われた。この群における値は、34.3~112.0U/L の範囲でみられたが、極めて高い値 (112.0U/L) を示す 1 例が含まれていたことから、平均値が高くなったものと思われた。この 1 例を除いた場合の平均値は、47.3U/L となり、この値は、背景値の変動範囲内 (19.4~49.0 U/L) にあることから、毒性学的意味はないと考えられた。ALAT 活性は、4 週時に 10000ppm 以上の群で有意に上昇し、検体投与の影響と考えられた。しかし、12 週時及び回復期間終了時には有意な変動は認められなかった。ALP 活性では、10000ppm 以上の群 (12 週時) に有意な上昇が認められたが、用量相関性はみられな

った。他の検査項目でみられた統計学的に有意な変動は、いずれも用量相関性はなく、毒性学的に検体投与との関連性はないと考えられた。

雌では、ALAT 活性の上昇が 12 週時に 5000ppm 群(44.0U/L)に、ALP 活性の上昇が 5000(244U/L)及び 10000ppm 群(237U/L)にそれぞれ認められたが、用量相関性がなく、またこれらの値は、変動範囲内(ALAT: 21.7~67.7U/L, ALP: 98~275U/L)にあったことから、検体に起因する影響とは考えられなかった。また、ビリルビンの低下(0.9~1.0 $\mu$ mol/L)が 4 週時に 2500ppm から 10000ppm 群で認められたが、用量相関性はみられず、また背景値の範囲内(0.5~1.4 $\mu$ mol/L)であったことから毒性学的意味を有するとは考えられなかった。他に塩素の上昇(4 週時, 105 $\mu$ mol/L)やリンの低下(4 週時, 1.67 $\mu$ mol/L)など有意な変動が認められた。しかし、これらの変動は、いずれも用量相関性はみられず、変動範囲内(塩素 97~107 $\mu$ mol/L, リン 1.27~2.46 $\mu$ mol/L)であり、特に毒性学的に意味のある変動とは考えられなかった。

回復期間終了時においては、雄でコレステロール及びカルシウムの低下、雌でカリウムの低下が認められたが、偶発性的な変化で、毒性学的に意味のある変動とは考えられず、主群で認められた変動は、可逆性であったと判断された。

### 6-3)尿検査

尿検査は、約 16 時間の蓄尿を試料として以下の項目について行った。

pH、グルコース、ケトン体、ウロビリノーゲン、ビリルビン、潜血、比重、尿量、蛋白排泄量、蛋白量、尿沈渣

半定量的に調べたウロビリノーゲン、ビリルビン及び潜血反応に、陽性所見が認められたが、散発的であり、用量相関性がないことから、検体投与に関連のある変化と考えられなかった。

尿沈渣に、異常所見は認められなかった。

定量的に調べた尿量及び比重など有意差を認めた所見を表 4 に示した。

表 4 定量的尿検査所見 (有意差を認めた所見)

項目	検査週 (ppm)	12 週			
		2500	5000	10000	20000
雄	蛋白排泄量			↓ 57	
	蛋白量		↓ 73		
雌	尿量				↑ 229
	比重		↓ 52	↓ 60	↓ 40
	蛋白排泄量		↓ 52		↓ 52
	蛋白量	↑ 138			

↑ ↓ : P<0.05    ↑ ↓ : P<0.01 (U 検定による), 表中の数値は対照群に対する変動率(%)

尿量及び尿比重において、雄で 20000ppm まで有意な変動は認められなかったが、雌では、20000ppm 群で尿量の増加(16mL)が、5000ppm 以上の群で比重の低下(1010~1015g/L)がそれぞれ認められた。雌の尿量では対照群が 7mL と少ない値になったことにより有意性が生じたものと考えられた。また、これらの値に、用量相関性はなく、雌雄での違いがみられ、また背景値の変動範囲〔尿量(mL) - 雌~27、比重(g/L) - 雌 999~1026〕であることから毒性学的に意味はないと考えられた。

蛋白排泄量の低下(10000ppm 雄群、5000 及び 20000ppm 雌群)及び蛋白質量の増加(2500ppm 雌群)が有意に認められたが、用量相関性がなく、背景値の変動範囲内〔蛋白排泄量(g/L) - 雄~1.67、雌~0.43、蛋白量(mg) - 雄 3.0~13.0、雌~3.2〕であることから、これらの変動は、毒性学的な意味はないと考えられた。

#### 6-4) 肝薬物代謝酵素活性の測定

剖検時、主群の雌雄各 5 匹から採取した肝試料を用い、チトクローム P450 依存のモノオキシゲナーゼと第 II 相酵素(エポキシヒドラーゼ、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ、UDP-グルクロニルトランスフェラーゼ)を測定した。

測定したいずれの酵素においても、20000ppm までの群に著しい影響は認められなかった。



## 7) 剖 検

検体投与終了時（主群）及び回復期間終了時（回復群）に、全生存動物を剖検した。

主群及び回復群に、異常所見は何ら認められなかった。

## 8) 臓器重量

検体投与終了時（主群）及び回復期間終了時（回復群）の剖検時、全生存動物を対象として、脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、副腎、精巣／卵巣の臓器重量を測定し、それらの体重比重量を算出した。

表 5 に統計学的に有意差の認められた項目を示した。

雄の用量群において、肝臓重量（実重量、体重比重量）の有意な減少が認められた（表 5）。これは、対照群の 2 例に極めて高い値がみられたこと、明らかな用量相関性はみられなかったこと、またラット慢性毒性／発がん性併合毒性試験の中間屠殺時、最終屠殺時において、肝臓重量に変化がみられなかったことから、検体投与による影響とは判断しなかった。

他の臓器でみられた有意な変動は、軽微であり、体重の変動に伴ったもので用量相関性が認められなかった。

表 5 臓器重量 (有意差の認められた項目)

性別 群		雄					雌				
		主群				回復群	主群				回復群
		2500	5000	10000	20000	20000	2500	5000	10000	20000	20000
脳	実重量							↑ 106	↑ 105		
	比重量										
副腎	実重量									↓ 89	
	比重量										
心臓	実重量			↓ 88	↓ 90						
	比重量							↓ 84			
肝臓	実重量	↓ 86	↓ 85	↓ 86	↓ 87					91*	
	比重量	↓ 89	↓ 86	↓ 92	↓ 92					93*	
腎臓	実重量				↓ 93						
	比重量										
性腺	実重量										
	比重量			↑ 109		↓ 82					

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (U検定), 表中の数値は対照群に対する変動率 (%)

\* : 有意差なし (U検定-申請者)

#### 9) 病理組織学的検査

0 及び 20000ppm 群の全例について以下の組織の病理組織学的検査を行った。

大動脈、副腎、骨髄、脳、腸管 (十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸)、精巣上体、外涙腺、眼球、大腿骨、ハーダー氏腺、心臓、腎臓、肝臓、肺、リンパ節 (腸間膜及び顎下)、乳腺、筋肉 (大腿筋)、食道、視神経、卵巣、精巣、輸卵管、膵臓、下垂体、前立腺、だ液腺、坐骨神経、精のう、皮膚、脊髄 (4 部位)、脾臓、胸骨、胃、胸腺、甲状腺 (上皮小体付き)、気管、膀胱、子宮、膈、舌及び肉眼的異常部位

また、2500、5000 及び 10000ppm 群では、肺、肝臓、腎臓及び肉眼的に異常のみられた臓器について、回復群では、肝臓のみについて調べた。

主群及び回復群における主要な病理組織学的所見は表 6 及び表 7 にそれぞれ示した。

表 6 主群における主要な病理組織学的所見

項目	用量 (ppm)	雄					雌				
		0	2500	5000	10000	20000	0	2500	5000	10000	20000
【検査数】		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
肺											
円形細胞浸潤		4	4	1	4	2	4	3	3	3	5
肺泡マクロファージ		0	2	0	1	2	0	0	0	0	2
肝臓											
空胞化		0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
クッパー細胞増殖		0	0	1	0	2	0	3	1	1	7
変性(細胞質/核濃縮)		0	1	0	0	0	0	0	1	0	3
脂肪変性		0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
周辺性細胞濃染		0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
腎臓											
好塩基性尿細管		7	8	5	6	8	1	0	3	0	1
水腎症		0	0	0	1	1	0	1	0	0	1
石灰化		0	0	0	3	1	1	0	1	1	1
円形細胞浸潤		0	3	0	0	2	1	0	2	2	0
【検査数】		10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
盲腸											
寄生虫		0				2	0				0
結腸											
寄生虫		1				1	1				0
直腸											
寄生虫		0				1	0				0
ハーダー氏腺											
炎症		2				1	2				2
円形細胞浸潤		1				3	3				1
外涙腺											
ハーダー氏腺化生		3				3	0				0
円形細胞浸潤		0				*6	3				1

\*:P<0.01( $\chi^2$ 検定-申請者)

表 7 回復群における主要な病理組織学的所見

項目	用量 (ppm)	雄					雌				
		0	2500	5000	10000	20000	0	2500	5000	10000	20000
【検査数】		10	-	-	-	10	10	-	-	-	10
肝臓											
クッパー細胞増殖		5				4	4				5

( $\chi^2$ 検定-申請者)

主群の 20000ppm 群の雌 3 例に、肝臓細胞質の濃縮とそれら細胞核の濃縮（変性像）がみられた。また 20000ppm の雌の肝臓に、クッパー細胞の増殖巣が多発した。更に雌 2 例に周辺性肝細胞の濃染がみられたが、軽度であった。この変化は、グリコーゲン量の減少と思われ、わずかに減少した肝臓実重量（有意差がないものの、対照群に比し 9% 減少）に関連する結果として考えられる。肝臓でのこれらの所見は、クッパー細胞の増殖巣を除き回復群（20000ppm 群）に認められなかったことから、回復性のものと考えられた。

全用量群の動物の肺に、血管周囲性円形細胞浸潤がみられたが、ほとんどの場合極軽度から軽度であり、臨床上的所見はみられなかった。これは、ウイルス感染によるものと思われ、検体投与に起因するものではなかった。

他のすべての所見は、この動物種と年令でみられる自然発生的な変化と思われた。

以上のことから、本剤フェンヘキサミドのラットに対する 3 カ月間混餌投与による亜急性毒性試験における影響として、10000ppm 以上の雄群で一時的なそしてわずかな体重増加の抑制、10000ppm 以上の雌雄群でみられた摂餌量の増加、20000ppm の雌群でみられたクッパー細胞の増殖巣と肝細胞変性の出現頻度の増加がみられた。しかし、20000ppm の雌群の血液生化学値及び臓器重量に明白な影響は認められなかったことより、同群でみられた変化は、軽度で、また回復性のあるものと考えられた。

従って、本試験における無毒性量及び無影響量は、雌雄共に 5000ppm（雄 415mg/kg 体重/日、雌 549mg/kg 体重/日）であると判断される。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## フェンヘキサミドのイヌにおける 90 日間反復経口投与毒性試験

(毒性資料 原体 12)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1995 年 5 月 5 日

検体の純度 : %  
試験動物 : ビーグル犬雌雄, 1 群雌雄各 4 匹  
試験開始時 ; 29~30 週齢  
試験期間 : 1993 年 11 月~1994 年 2 月 (投与期間 ; 13 週間)

### 【投与方法】

検体を 0(対照群)、1000、7000、50000ppm となるように均質に飼料に添加した。飼料は毎日一定量(1~10 週 ; 350g, 11~13 週 ; 380g)を与え 13 週間飼育した。検体を混入した飼料は、1 週間に 1 回調製した。

投与用量設定の根拠 ;

### 【試験項目及び結果】

#### 1) 臨床症状

全動物の外観と行動を毎日数回観察した。

50000ppm 群で、対照群を含む他の群に比べわずかにやせた動物がより多く認められた。この所見は一時的に観察されただけなので、検体に関連した影響とはみなされなかった。

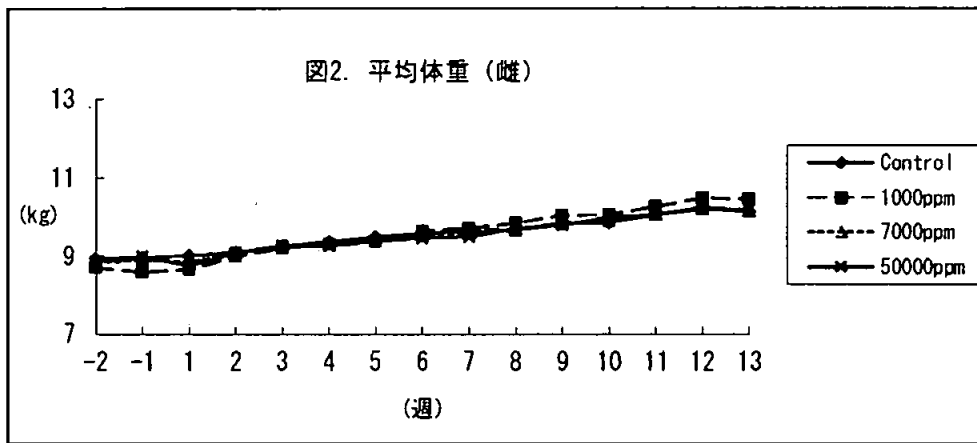
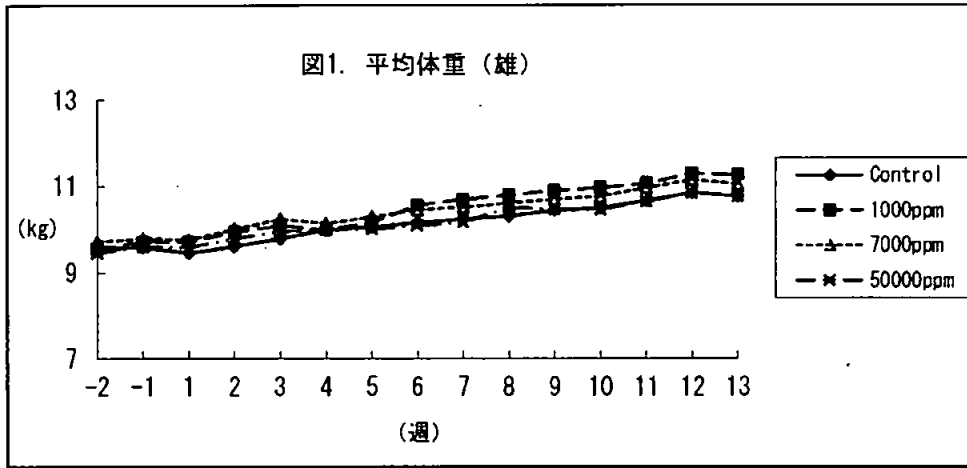
#### 2) 死亡率

13 週間の試験期間中、死亡は認められなかった。

#### 3) 体重変化 (図 1, 図 2)

週に 1 回体重を測定した。

その結果、体重増加において、全ての群で影響は認められなかった。



4) 摂餌量及び検体摂取量 (表 1)

毎日、摂餌量を測定した。

摂餌量について、検体投与群と対照群との間に差は認められなかった。  
投与期間中の平均検体摂取量は以下のとおりであった。

表 1. 検体摂取量

投与用量 (ppm)		1000	7000	50000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	33.8	238	1740
	雌	36.8	260	1860

5) 飲水量

給水皿への給水回数から、飲水量を判断した。

飲水量について、検体投与群と対照群との間に差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バイエルクロップサイエンス株式会社にある。

#### 6) 反射測定

各動物の反射測定（瞳孔，角膜，膝蓋，伸筋，体位，屈筋）について、試験開始 2 週前、投与後 6 週及び 13 週に実施した。

どの検査時においても、検体に起因する所見は認められなかった。

#### 7) 眼科学的検査

全動物の眼を投与開始 2 週前、投与開始後 7 週及び 13 週に検査した。

検体によって引き起こされた眼の病変は認められなかった。

#### 8) 体温測定

試験開始 2 週前、投与後 6 週及び 13 週に体温測定を実施し、同時に大腿動脈部位で脈拍数を測定した。

対照群と検体投与群との間に顕著な差は認められなかった。

#### 9) 心電図及び血圧測定

心電図及び血圧測定を試験開始 2 週前に 1 回、そして投与後 6 週及び 13 週は給餌前と給餌 2 時間後に実施した。

対照群と検体投与群との間に毒性学的に問題となる変化は認められなかった。

#### 10) 血液学的検査（表 2）

試験開始 2 週前、投与後 2 週、6 週及び 13 週に全動物について、頸静脈を軽く圧迫して穿刺することにより血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

白血球，赤血球，ヘモグロビン，ヘマトクリット，平均赤血球容積 (MCV)，平均赤血球血色素量 (MCH)，平均赤血球血色素濃度 (MCHC)，網状赤血球，ハインツ小体，血小板，トロンボプラスチン時間，部分トロンボプラスチン時間，メトヘモグロビン，白血球百分率

赤血球のわずかな減少が 50000ppm 群雄各 1 匹に 2 週と 6 週でみられ、ヘモグロビンのわずかな減少が 50000ppm 群雄各 1 匹で 6 週と 13 週にみられ、ヘマトクリットのわずかな減少が 50000ppm 群雄 1 匹で 6 週に、そしてハインツ小体の増加が 7000ppm 群雄 3 匹、雌全例に 13 週で、50000ppm 群では雌雄全例で 6 週から、あるいは 13 週に認められ、これらの所見は検体による変化と考えられた。

その他の全ての項目については、検体に関連のある所見は認められなかった。

表 2 に検体の影響がみられた項目を表に示す。

表 2. 血液学的検査

検査週 項目 (ppm)	2 週			6 週			13 週		
	1000	7000	50000	1000	7000	50000	1000	7000	50000
—雄—									
赤血球			83			84			
ヘモグロビン						83			83
ヘマトクリット						86			
ハイツ小体*						11		18	50
—雌—									
ハイツ小体*						114		18	94

表中の値は、対照群に対する変動率(%)、

\*: ハイツ小体については、対照群値が0のため、実測値を記載

11) 血液生化学的検査 (表 3)

試験開始 2 週前、投与後 2 週、6 週及び 13 週に全動物について、頸静脈を軽く圧迫して穿刺することにより血液を採取し、以下の項目の測定を行った。

アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALAT/GPT), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (ASAT/GOT), アルカリホスファターゼ (ALP), クレアチンキナーゼ (CK), グルタミン酸デヒドロゲナーゼ (GLDH), 乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH), 総ビリルビン, コレステロール, 血糖, 塩素, クレアチニン, 鉄, カルシウム, カリウム, マグネシウム, ナトリウム, リン, トリグリセリド, 尿素, 総蛋白, 電気泳動, サイロキシン結合能 (TBC), トリヨードサイロニン (T3), サイロキシン (T4)

なお、これらの測定には、サンプルとして、全血 (除蛋白済) を用いた血糖と血清を用いた電解質の測定を除き、その他は全て血漿を用いた。

その結果、50000ppm 群雌で ASAT (2 週)、ALAT (2 週)、ALP (6 週及び 13 週)、GLDH (2 週) の増加がそれぞれ 1 例、2 例、3 例、1 例で認められた。これらの所見は検体による変化と考えられた。

その他の全ての項目については、検体に関連のある所見は認められなかった。

表 3 に検体の影響がみられた項目を表に示す。

表 3. 血液生化学的検査 —雌—

検査週 項目 (ppm)	2 週			6 週			13 週		
	1000	7000	50000	1000	7000	50000	1000	7000	50000
ASAT			144						
ALAT			390						
ALP						244			286
GLDH			252						

表中の値は、対照群に対する変動率(%)、



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 12) 肝臓中の酵素活性

剖検時、肝臓の一部を切除し、N-デメチラーゼ、O-デメチラーゼ、P450 とトリグリセリドの測定を全動物について行った。

本検体に関連した変動は認められなかった。

### 13) 尿検査

試験開始前（2週前）、投与後2週、6週及び13週に全動物について尿検査を実施した。胃カテーテルを用いて約250mLの水道水を動物に投与し、その後すぐに尿採取のため、6時間代謝ケージに収容した。この間給餌及び給水は中止した。

尿検査項目を以下に示す：

定量的検査； クレアチニン， 比重， ナトリウム， 尿量

半定量的検査； ビリルビン， 潜血， 糖， ケトン体， pH， ウロビリノーゲン

顕微鏡的検査； 沈渣

本検体に関連した変動は認められなかった。

### 14) 剖検

試験終了時に、全動物をNarcoren®麻酔下で放血致死させ剖検した。

剖検時において、動物の外観（栄養状態）に異常は認められなかった。そして、検体に関連した臓器変化は認められなかった。

### 15) 臓器重量

全例について、以下の臓器重量を測定すると共に、体重比重量についても算出した。

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

50000ppmの雌群で肝臓の実重量及び体重比重量が増加し、検体投与の影響と考えられた。また同群の子宮重量に増加が認められたが、病理組織学的変化を伴わなかったことから偶発的な変動とみなされた。その他の全ての臓器重量は対照群と同様であった。

肝臓及び子宮の重量結果を以下の表4に示す。

表4. 肝臓及び子宮の臓器重量（対照群に対する変動率）

性別 群		雄			雌		
		1000	7000	50000	1000	7000	50000
肝臓	実重量						137
	比重量						139
子宮	実重量	-	-	-			147
	比重量	-	-	-			150

### 16) 病理組織学的検査

全動物を対象として、以下の臓器について病理標本を作成し、鏡検した。

脳（大脳、小脳、脳幹）、脊髄（頸部、胸部、腰部）、坐骨神経、心臓、動脈、気管、肺、舌、食道、胃（底部、幽門部）、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

腸，直腸，肝臓，胆のう，膵臓，腎臓，膀胱，精巣，精巣上部，前立腺，卵巣，  
 卵管，子宮，膣，下垂体，甲状腺，副甲状腺，副腎（皮質，髓質），脾臓，胸  
 骨，大腿骨，大腿骨髄，扁桃，胸腺，腸間膜リンパ節，顎下リンパ節，耳下腺，  
 顎下腺，乳頭部の皮膚，眼及び肉眼的異常組織

主要な病理組織学的所見について、表5に示した。

表5 主要な病理組織学的所見

項目	用量 (ppm)	雄				雌			
		0	1000	7000	50000	0	1000	7000	50000
【検査数】		4	4	4	4	4	4	4	4
<b>脳</b>									
神経膠細胞増生		0	0	0	0	0	0	1	0
円形細胞浸潤		0	0	0	0	0	0	1	0
<b>大動脈</b>									
のう胞性変性/中膜		0	0	0	0	0	0	0	1
<b>肺</b>									
肉芽腫		0	0	0	0	0	1	2	0
肺炎		0	1	0	0	0	0	0	0
<b>胃</b>									
リンパろ胞構造		1	2	1	0	1	1	2	2
<b>肝臓</b>									
細胞封入体		0	2	1	3	1	3	3	2
充血/うっ血		0	2	2	0	0	0	2	3
脂肪変性		0	1	2	0	1	1	1	2
<b>腎臓</b>									
巨大細胞核		0	0	1	0	0	0	1	0
石灰化		2	3	3	2	0	2	1	3
円形細胞浸潤		0	0	1	0	0	1	0	0
<b>精巣</b>									
発育不全		1	1	1	0	-	-	-	-
<b>下垂体</b>									
のう胞		0	1	1	0	1	1	0	0
<b>膵臓</b>									
うっ血		2	0	0	1	0	0	0	0
<b>骨髄</b>									
リンパろ胞構造		1	0	1	1	1	0	1	0
<b>皮質/乳腺部位</b>									
円形細胞浸潤		1	1	2	2	2	1	1	0

( $\chi^2$ 検定-申請者)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

肝臓において、血漿成分と考えられる細胞封入体が認められたが、この所見は、対照群（雌）でも検体投与群でも認められ、その発生率は投与用量増加に伴って増加しなかった。ビーグル犬での封入体は文献でも報告されており、屠殺方法、特に血圧上昇の結果とみなされている。

7000ppm 群の雌雄各 1 例で、近位尿細管に巨大細胞核がみられた。巨大細胞核形成にはいろいろな作用機作が考えられるが、本試験においては、同腹からの動物で認められたことから、この場合は遺伝的要素によるものと推察された。

大動脈中膜の限局性のう胞性変性が、50000ppm 群雌 1 例で認められたが、この所見は、予備試験においても対照群で認められたので、自然発生によるものとみなされたが、この所見の原因は明らかにされていない。

その他、軽度の非化膿性脳炎（神経膠細胞増生、円形細胞浸潤）が 7000ppm 群の雌 1 例にみられた。

以上の所見を含め、本検体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、本剤のビーグル犬に対する 13 週間飼料混入投与毒性試験における影響として、雌雄 7000ppm 群以上でハインツ小体の増加を主とした貧血傾向が伺われ、雌 50000ppm 群では肝重量の変動を伴った肝機能障害が認められた。

無毒性量及び無影響量は 1000ppm（雄；33.8mg/kg 体重/日，雌；36.8mg/kg 体重/日）であると判断される。

## フェンヘキサミドのラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験 (2)

(毒性資料 原体 13)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1999 年 3 月 10 日

### 【試験の目的】

検体の純度 : %  
試験動物 : ウィスター系ラット (SPF)  
1 群雌雄各 10 匹+雌雄各 10 匹 (中間検査用; 4 週間に計画屠殺)  
試験開始時 5~6 週齢 [体重 雄 135~175g, 雌 116~151g]  
試験期間 : 13 週間 (1998 年 10 月~1999 年 1 月)

### 【投与方法】

検体を 0 (対照群)、500、5000 及び 50000ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間あるいは 2 週間毎に調製した。

投与用量設定の根拠：

### 【試験項目及び結果】

#### 1) 臨床症状及び死亡率

臨床症状及び生死を少なくとも 1 日 2 回 (週末と休日は 1 回) 観察した。個体別の精査は週 1 回実施した。

500ppm 群では雌雄とも、身体開口部、一般行動、姿勢及び呼吸並びに投与関連の異常は認められなかった。尿量の増加を伺わせる湿潤床敷が 5000ppm 以上の雌雄でみら

れ、5000ppm 群の雄では投与 3 週後以降に 3/20 例に、同群雌では投与 3 週後以降に 4/20 例に、50000ppm 群の雄では投与 2 週後以降に 17/20 例に、同群雌では投与 2 週後以降に 5/20 例にそれぞれ認められた。立毛が 50000ppm 群の雄で投与 2~4 週後に 4/20 例に、同群の雌で投与 2~4 週後に投与 1/20 例に認められた。自発運動量の低下が 50000ppm 群の雄で投与 2~4 週後に 4/20 例に、同群の雌で投与 2 週後に 1/20 例に認められた。更に、50000ppm 群の雄では反応性の低下が投与 4 週後に 2/20 例に認められた。

全群の雌雄に死亡例は認められなかった。

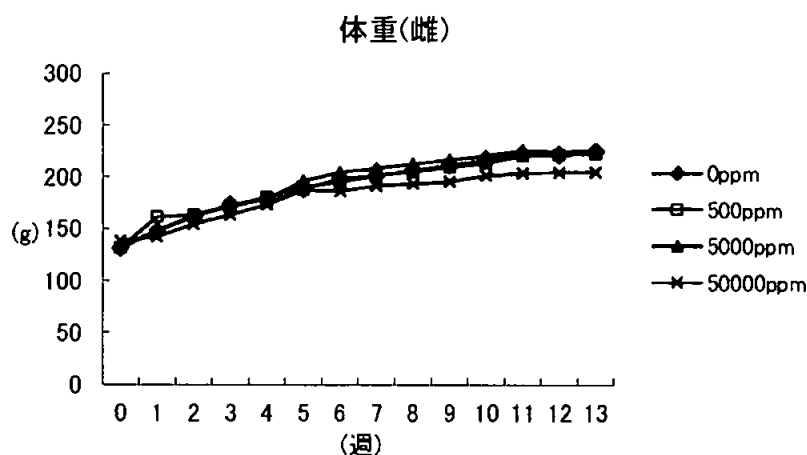
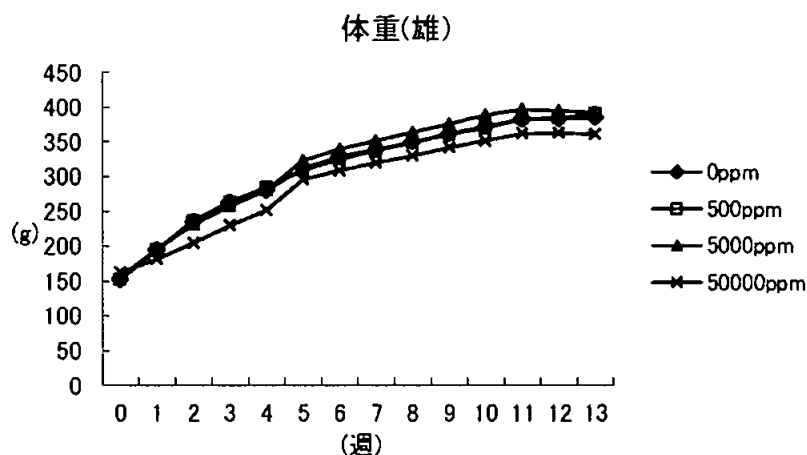
## 2) 体重

投与開始前とその後週 1 回 13 週間すべての生存動物の体重を測定した。

5000ppm 以下の群では平均体重と増体重に毒性学的に有意な影響は見られなかった。

50000ppm 群の雌雄では増体重がわずかではあるが一部統計学的有意に抑制された。

投与終了時にこの群の平均体重は対照群動物に対し、雄では 94%、雌では 91%であった。



### 3) 摂餌量及び検体摂取量

全動物の摂餌量を週 1 回個体毎に測定した。

摂餌量は、5000ppm 以上で雌雄共に増加した。

摂餌量の増加に伴い、検体摂取量は 5000ppm 群ではわずかに、50000ppm 群では著明に増加した。高用量群の摂餌量の増加は、これまでの試験(慢性毒性試験)においても認められており、検体投与との関連性が示唆された。

投与用量 (ppm)		500	5000	50000
検体摂取量	雄	38.0	403.9	5585.1
(mg/kg 体重/日)	雌	47.4	552.8	8100.8

### 4) 飲水量

飲水量は、試験開始から観察終了時まで週 1 回個体毎に測定した。

5000ppm 以上の群では雌雄共に増加した。

高用量群の飲水量の増加は、これまでの試験(慢性毒性試験)においても認められており、検体投与との関連性が示唆された。

### 5) 臨床検査

血液、生化学的検査及び尿検査を雌雄各群 10 匹について、以下の週に行った。

血液学的検査 3 週及び 12 週

生化学的検査 4 週及び 13 週

尿検査 3 週及び 12 週

#### 5-1) 血液学的検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 5-2) 血液生化学的検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

### 5-3) 尿検査



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

6) 剖検

7) 臓器重量

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 9) 病理組織学的検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## フェンヘキサミドのマウスを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験

(毒性資料 原体 14)

試験機関：

[GLP 対応]

報告書作成年月日：1999 年 3 月 10 日

### 【試験の目的】

検体の純度： %

試験動物：ICR 系マウス (SPF)

1 群雌雄各 10 匹+雌雄各 10 匹(中間検査用;4 週間に計画屠殺)

試験開始時 6~8 週齢 [体重 雄 29~35g, 雌 21~25g]

試験期間：13 週間(1998 年 10 月~1999 年 1 月)

### 【投与方法】

検体を 0(対照群)、200、2000 及び 20000ppm の濃度で飼料に混入し、13 週間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は 1 週間あるいは 2 週間毎に調製した。

### 投与用量設定の根拠：

### 【試験項目及び結果】

#### 1) 臨床症状及び死亡率

臨床症状及び生死を少なくとも 1 日 2 回(週末と休日は 1 回)観察した。個体別の精査は週 1 回実施した。

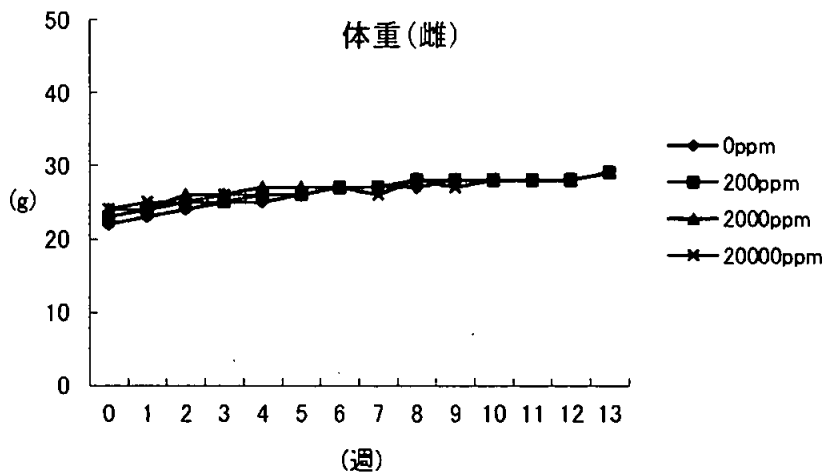
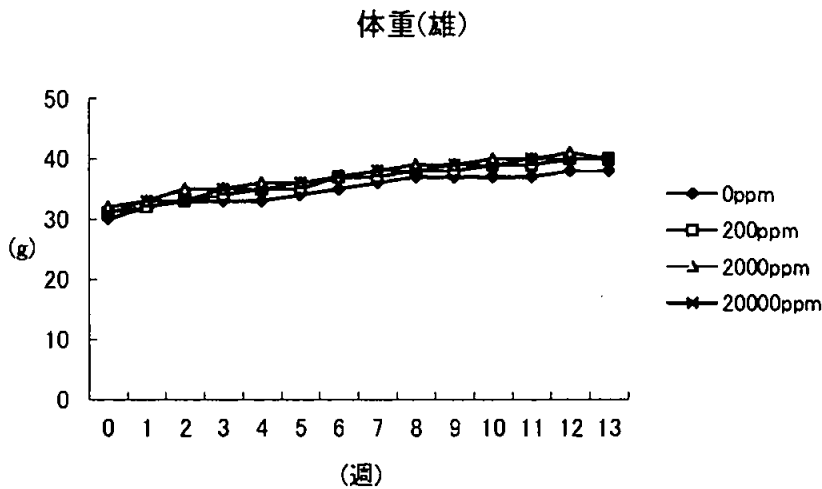
雌雄とも、症状並びに行動に全投与群で対照群と差が認められなかった。

また、死亡例は認められなかった。

## 2) 体重

投与開始前とその後週 1 回 13 週間すべての生存動物の体重を測定した。

20000ppm までの雌雄全群で体重及び増体重に毒性学的に有意な影響は見られなかった。



## 3) 摂餌量及び検体摂取量

全動物の摂餌量を週 1 回個体毎に測定した。

摂餌量は、20000ppm 群で雌雄共に増加した。

摂餌量の増加に伴い、検体摂取量は理論摂取量と比べ、20000ppm 群で増加した。

高用量群の摂餌量の増加は、これまでの試験(発がん性試験)においても認められており、検体投与との関連性が示唆された。

投与用量(ppm)		200	2000	20000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	32.5	322.9	3416.8
	雌	54.8	573.7	6145.4

#### 4) 飲水量

飲水量は、試験開始から観察終了時まで週1回個体毎に測定した。

飲水量は、20000ppm群で雌雄共に増加した。

高用量群の飲水量の増加は、これまでの試験(発がん性試験)においても認められており、検体投与との関連性が示唆された。

#### 5) 臨床検査

血液及び生化学的検査を雌雄各群10匹について、以下の週に行った。

血液学的検査 3週及び12週

生化学的検査 4週及び13週

##### 5-1) 血液学的検査

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 5-2) 血液生化学的検査

## 6) 剖検

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はパイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 7) 臓器重量

## 9) 病理組織学的検査



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(7) 21日間反復経皮投与毒性  
ウサギを用いた21日間反復経皮投与毒性試験

(毒性資料 原体15)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1995年2月6日

検体純度： %

試験動物： HC:NZW系ニュージーランドウサギ、1群雌雄各5匹

投与開始時約13~17週齢

投与時体重 雄 平均 3.11 (3.04~3.22) kg

雌 平均 3.15 (2.90~3.49) kg

試験期間： 3週間投与 (1996年11月12日投与開始、12月3日投与終了)

投与方法： 検体を2%のCremophor EL® を含む生理的食塩水に50%の濃度で懸濁させ、2ml/kg体重の容量で11×12cmのガーゼパッドに適用し、適用部位に張り付けた(1000mg/kg体重)。適用部位は投与の前日およびその後週2回刈毛した。対照群の動物には同用量の2%のCremophor EL® を含む生理的食塩水で湿らせたガーゼを貼付した。

暴露は1日6時間、3週間で17日間(最初の2週間は平日、最終週は週末も含む)実施した。毎日の暴露後には水で湿らせた清潔なガーゼで適用部位に残った検体をふき取った。

試験は限界用量試験として実施した。

観察・検査項目及び結果：

一般状態；全動物について、一般状態および生死を試験期間中、投与実施日は1日2回観察、その他は1日1回実施した。

動物の外観および行動に投与の影響は認められなかった。死亡は認められなかった。

摂餌量；投与7、14および21日後に各動物の週毎の摂餌量を測定し、1日平均摂餌量を計算した。

投与の影響は認められなかった。

体重；投与開始前および投与7、14および21日後に各動物の体重を測定した。

投与の影響は認められなかった。

皮膚刺激性；投与開始前および各投与24時間後に適用部位の紅斑を観察し、以下の基準で評価した：

紅斑無し	= 0
極微の紅斑	= 1
中等度の紅斑	= 2
明確な紅斑	= 3
顕著な紅斑	= 4

さらに、腫脹程度を測定するため、適用部位（背部）の中央を器具を用いてつまみ、皮膚の厚さを測定した。

何れの動物でも試験期間中、紅斑は認められなかった。腫脹程度に投与の影響は認められなかった。

臨床検査；投与前および投与終了時に耳介静脈穿刺により採血し、以下の血液学的検査および血液生化学的検査に供した。採血前に、動物は一夜絶食させた。また、屠殺後肝組織について酵素活性を測定した。

血液学的検査；以下の項目を検査した。

赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、MCV、ヘマトクリット、血小板数、MCH、MCHC、百分率、赤血球形態、網状赤血球数、ハインツ小体

投与の影響は認められなかった。

血液生化学的検査；以下の項目について検査した。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ活性、アラニンアミノトランスフェラーゼ活性、アルカリホスファターゼ活性、血中尿素窒素、グルコース、クレアチニン、総ビリルビン、総タンパク、コレステロール、GLDH、無機リン酸、アルブミン、ナトリウム、カリウム、カルシウム、塩素

投与の影響は認められなかった。

肝組織測定；以下の項目について検査した。

N-脱メチル酵素、O-脱メチル酵素、チトクロームp450、トリグリセリド

投与の影響は認められなかった。

死後検査；最終投与の翌日、全動物を深麻酔下放血致死させた。

肉眼的病理検査および臓器重量；肉眼的病理検査を実施し、以下の臓器の重量を測定した。

脳、甲状腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、精巣、卵巣

幾つかの所見が認められたが、対照群でも同様の変化が認められたこと、組織病理検査で対応する変化が認められなかったことから、投与の影響とは考えなかった。

臓器重量に投与の影響は認められなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

病理組織学的検査：全動物について、以下の組織を検査した。

副腎、腹睾丸、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、皮膚（処理部位および非  
処理部位）、脾臓、胸骨、精巣、甲状腺、卵巣  
投与の影響と思われる変化は認められなかった。

本試験条件下で、検体を 1000mg/kg 体重/day の用量でウサギに 3 週間（計 17 日間）  
経皮投与した結果、投与による局所的、全身的な影響は認められなかった。無影響量  
(NOEL)は 1000mg/kg 体重/day と判断された。（申請者注：無毒性量 (NOAEL) も  
1000mg/kg 体重/day と判断される）

(8) 90日間反復吸入毒性  
28日間亜急性吸入毒性試験 (6時間×5日間/週×4週暴露)

(毒性資料 原体 16)

試験機関:

[GLP対応]

報告書作成年月日: 1996年9月3日

検体の純度 : %  
 試験動物 : ウィスター系雌雄ラット, 1群雌雄各10匹  
 試験開始時; 雌雄2~3月齢(雄; 180-214g, 雌; 166-192g)  
 試験期間 : 6時間×5日間/週×4週暴露

【試験方法】

流動式吸入装置により、検体をダスト状で、0、10、70 および 500mg/m<sup>3</sup>の目標濃度にてラットの鼻部に1日6時間、週5日間で4週間暴露した。

粒子径分布; 質量基準による粒子径分布は以下の通りであった。

暴露条件

目標濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	10	70	500
実測濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	10.2	68.7	486.7
粒子径 (μm)			
0.06 ~ 0.12	0.00	0.00	0.00
0.12 ~ 0.25	0.33	0.88	0.26
0.25 ~ 0.49	2.36	2.64	2.07
0.49 ~ 0.90	7.95	5.28	4.73
0.90 ~ 1.85	24.82	18.37	33.65
1.85 ~ 3.69	45.81	39.96	50.60
3.69 ~ 7.42	18.63	31.63	8.09
7.42 ~ 14.8	0.11	1.23	0.60
14.8 ~ 30.0	0.00	0.00	0.00
空気力学的質量中位径 (μm) [MMAD]	2.1	2.3	3.1
呼吸可能な粒子 (<3μm) の割合 (%) *	68	63	56
チャンバー容積 (L)	20		
チャンバー内通気量 (L/分)	28		
暴露条件	鼻部暴露 6時間/日		

\*: 質量基準の粒子径とその分布の回帰曲線より求めた。

体重の測定

初回暴露開始前および試験4、7、11、14、18、21、25および28日目に体重を測定した。

486.7mg/m<sup>3</sup>群雌雄で対照群に比較して体重が減少する傾向が認められ、雄では散発

的に統計学的有意差が認められた。

#### 一般症状の観察及び体重の測定

検体暴露日は数回、暴露日以外は毎日2回、外観および行動について観察した。何れの動物においても毒性徴候は認められなかった。

#### 神経学的検査（反射）

試験0および21日目に、Irwinの方法(1968)に従って以下の項目について検査した。

位置視覚反応及び握力、腹筋緊張、角膜及び瞳孔反射、耳介反射、正向反射、テイルピンチ反応、驚愕反射、後肢開脚反射。

何れの群においても投与に関連した神経学的影響は認められなかった。

握力および後肢開脚幅の測定値に統計学的有意差が幾つか認められたが、用量、時間で一貫性が認められず、投与の影響とは考えられなかった。

性		雄			雌		
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )		10.2	68.7	486.7	10.2	68.7	486.7
握力 (前肢)	0日目		↑121				
握力 (全肢)	0日目	↓71		↓80	↓71		↓80
握力 (前肢)	21日目		↓82	↓79		↓86	
握力 (全肢)	21日目		↓87		↑121		↑126
後肢開脚	21日目		↓78	↓71			↓78

表中の数字は対照群に対する%。

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (ANOVA)

#### 直腸体温

毎日の暴露終了時に全動物について直腸体温を測定した。

投与の影響は認められなかった。

#### 臨床検査

試験終了時(4週目)に全動物から採血し以下の血液学的および生化学的検査を実施した。グルコース測定用には採尿直後に、尾静脈より絶食せずに採取した。

##### 血液学的検査

ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球(LEUCO)、赤血球、平均赤血球容積(MCV)、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)、血小板、白血球百分率、網状赤血球、ハインツ小体

486.7mg/m<sup>3</sup>濃度群において白血球数が僅かに減少し、白血球百分率に変動が認められた。

68.7mg/m<sup>3</sup>群雄でMCHCが極僅かに上昇したが、その程度は僅かであり、用量との関連性が認められないため投与の影響とは考えなかった。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性		雄			雌		
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )		10.2	68.7	486.7	10.2	68.7	486.7
白血球数						↓77	↓74
MCHC			↑102				
白血球百分率	リンパ球 (LYM)			↓90			↓94
	分葉核好中球 (SEGM)			↑173			↑164

表中の数字は対照群に対する%。

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (LEUCO, LYM, SEGM; Kruskal-Wallis test followed by adjusted U-test, MCHC; ANOVA followed by Dunnett test)

### 血液生化学的検査

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (GOT/ASAT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (GPT/ALAT)、グルタミンデヒドロゲナーゼ (GLDH)、酪酸デヒドロゲナーゼ (LDH)、クレアチンキナーゼ (CK)、ロイシンアリルアミダーゼ (LAP)、アルカリホスファターゼ (APh)、アルブミン、血中グルコース、尿素、ビリルビン、クレアチニン、総蛋白質、トリグリセリド、コレステロール、血清蛋白電気泳動

凝固時間 (Hepato-Quick)

ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン酸、塩素

いくつかの項目で変動が認められたものの、その差がわずかであったこと、投与濃度との関連性が認められないことから、投与の影響ではないか、または毒性学的影響ではないと考えられた。

性		雄			雌		
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )		10.2	68.7	486.7	10.2	68.7	486.7
アルカリホスファターゼ (APh)							↑125
アルブミン (ALBUMIN)		↓94	↓93				
トリグリセリド (TRIGL)			↑152				
総タンパク質 (PROT)				↓95			
ナトリウム (Na)		↓99	↓99				
リン酸 (P)					↑131	↑127	
尿素 (UREA)		↓87	↓88				

表中の数字は対照群に対する%。

↑ ↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (APh, Na, P; Adjusted Welsh test, ALBUMIN, PROT, TRIGL, UREA; ANOVA followed by Dunnett test,

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

## 肝臓

チトクローム p450、N-デメチラーゼ、O-デメチラーゼ、トリグリセライド

486.7mg/m<sup>3</sup>群雄においてチトクロームp450 およびO-デメチラーゼの活性が統計学的有意に上昇した。

性	雄			雌		
	10.2	68.7	486.7	10.2	68.7	486.7
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )						
O-デメチラーゼ (ODEM)			↑ 126			
チトクローム p450 (P450)			↑ 114			

表中の数字は対照群に対する%。

↑ ; p<0.05 (Adjusted Welsh test)

## 尿検査

4週の暴露終了後全動物から一夜尿を採取し以下の項目を検査した。

尿沈渣、尿浸透圧、密度、pH、体積、蛋白質、グルコース、血液、ビリルビン、ウロビリノーゲン、ケトン体

投与に関連のある変化は認められなかった。486.7mg/m<sup>3</sup>群雌で尿量が増加したが、これは採取期間中の飲水量の変動によるものであり、投与の直接的影響とは考えられなかった。

性	雄			雌		
	10.2	68.7	486.7	10.2	68.7	486.7
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )						
尿量						↑ 228

表中の数字は対照群に対する%。

↑ ↓ ; p<0.05 (Kruskal-Wallis test followed by adjusted U-test)

## 眼科学的検査

暴露開始前および試験終了時に各群雌雄5匹について眼科学的検査に供した。

投与に関連した変化は認められなかった。

## 臓器重量

試験終了時に以下の臓器を採取し、重量を測定した。

副腎、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、卵巣、脾臓、精巣、胸腺、甲状腺

486.7mg/m<sup>3</sup>群雄で肺の実重量および相対重量が僅かに上昇した。



本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

性		雄			雌		
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )		10.2	68.7	486.7	10.2	68.7	486.7
肺	実重量			↑127			↑117
	相対重量			↑133			↑119

表中の数字は対照群に対する%。

↑; p. 0. 01 (ANOVA followed by Tukey-Kramer significance test)

## 剖検

最終屠殺時に全生存動物をペントバルビタールナトリウムで麻酔後屠殺、剖検した。

68.7 および 486.7 mg/m<sup>3</sup> 群雌雄で肺、肺付属リンパ節および皮膚で変色（灰色）が認められたが、沈着した検体自体の色であり、毒性影響とは考えなかった。その他、投与の影響は認められなかった。

## 組織病理学的検査

全動物について以下の組織を検査した。

眼、鼻腔並びに副鼻腔、喉頭、気管、肺（主気管枝部、リンパ節）、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、腎盂、皮膚（鼻部）

以下の臓器については最高濃度群および対照群について検査した。

大脳、小脳、下垂体、眼、ハーダー腺、涙腺、甲状腺、副甲状腺、大動脈、唾液腺、下顎リンパ節、舌、胸腺、食道、噴門洞、腺胃、消化管、膀胱、副腎、精巣、副睾丸、前立腺、精囊、凝固腺、子宮、卵巣、膈、皮膚、乳腺、胸骨、胸骨骨髓、大腿骨、大腿骨骨髓、膝関節、骨格筋、脊椎、末梢神経

486.7 mg/m<sup>3</sup> 群雌雄において肺の細気管支肺胞上皮過形成並びに肺胞マクロファージ色素貪食および肺付属リンパ節の洞組織球増殖症の頻度が統計学的に有意に増加した。

性		雄				雌			
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )		0	10.2	68.7	486.7	0	10.2	68.7	486.7
肺	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	細気管支肺胞上皮過形成	0	0	2	6**	1	3	4	9**
肺胞マクロファージ色素貪食		0	0	0	9***	0	0	0	10***
肺付属リンパ節	検査動物数	10	10	10	10	10	10	10	10
	洞組織球増殖症	0	0	0	4	1	0	0	6*

\* ; p<0.05, \*\* ; p<0.01, \*\*\* ; p<0.001 (Fisher's pairwise test against control incidence)

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

大腿骨骨髓塗抹標本を検査した結果、いくつかの項目で変動が認められたが顕著な毒性影響を示唆するものではなかった。

性	雄			雌		
暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	10.2	68.7	486.7	10.2	68.7	486.7
好塩基性骨髓球	↓47	↓40	↓45			
幼若好中球			↓71		↓76	↓71
桿状核好中球						↑141
分葉核好中球				↓79	↓79	↓80
大赤芽球	↑149				↑144	
プラズマ細胞					↓45	

表中の数字は対照群に対する%。

↑↓ ; p<0.05、↑↓ ; p<0.01 (ANOVA)

以上より、エアロゾル化させた検体を6時間/日、5日間/週で4週間鼻部暴露させた場合の無毒性濃度は68.7mg/m<sup>3</sup>と判断された。

亜急性吸入毒性予備試験 (6時間×5日間暴露)

(毒性資料 原体17)

試験機関：

[GLP対応]

報告書作成年月日：1991年5月10日

検体の純度： %  
 試験動物： ウィスター系雌雄ラット，1群雌雄各10匹  
 (各群半数を、試験7日目に、残りを3週目に屠殺した。)  
 試験開始時；雌雄2~3月齢(雄；約200g，雌；約190g)  
 試験期間： 6時間×5日間暴露

【試験方法】

流動式吸入装置により、検体をダスト状で、0、10、100 および 1000mg/m<sup>3</sup>の目標濃度にてラットの鼻部に1日6時間、連続した5日間暴露した。初回暴露日を試験0日目とした。

鼻部における分析濃度は、11.8、97.7 および 1092.6mg/m<sup>3</sup>であった。

粒子径分布；質量基準による粒子径分布は以下の通りであった。1092.6mg/m<sup>3</sup>においては粗粒子の除去が不十分となり呼吸可能な粒子の割合が低下した。

暴露条件

目標濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	10	100	1000
実測濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	11.8	97.7	1092.6
粒子径 (μm)			
0.01 ~ 0.4	3.45	2.93	0.00
0.4 ~ 0.7	5.17	5.13	0.00
0.7 ~ 1.1	8.62	9.89	1.09
1.1 ~ 2.1	24.14	18.68	6.16
2.1 ~ 3.3	32.76	24.54	10.14
3.3 ~ 4.7	24.14	24.91	16.30
4.7 ~ 5.8	1.72	8.79	11.93
5.8 ~ 9.0	0.00	4.03	21.74
9.0 ~ 20.0	0.00	1.10	32.61
空気力学的質量中位径 (μm) [MMAD]	1.75	2.04	6.44
呼吸可能な粒子 (<3μm) の割合 (%) *	73	70	17
チャンバー容積 (L)	20		
チャンバー内通気量 (L/分)	28		
暴露条件	ダスト 鼻部暴露 6時間/日		

\*；質量基準の粒子径とその分布の回帰曲線より求めた。

#### 体重の測定

初回暴露開始前および試験 4 並びに 7 日目およびその後毎週体重を測定した。  
何れの群においても投与に関連した影響は認められなかった。

#### 一般症状の観察及び体重の測定

検体暴露日は数回、暴露日以外は毎日 2 回、外観および行動について観察した。  
何れの動物においても毒性徴候は認められなかった。

#### 神経学的検査（反射）

試験 4 日目に、Irwin の方法(1968)に従って以下の項目について検査した。  
金網による握力（位置視覚反応及び握力）、腹筋緊張、角膜反射、耳介反射、正  
向反射、驚きや触刺激及び尾をつまむことによる行動の変化など外からの刺激に  
対する反応（驚きの反応）  
何れの群においても投与に関連した影響は認められなかった。

#### 直腸体温

試験 0、4 および 7 日目に全動物について直腸体温を測定した。  
7 日目に 10 および 1092.6mg/m<sup>3</sup>群雄の体温が統計学的に有意に低値を示したが毒性  
影響とは考えられなかった。その他投与に関連すると思われる影響は認められなかつ  
た。

#### 臨床検査

中間屠殺時（7 日目）動物から採血、臓器を採取し、以下の血液学のおよび生化学  
的検査を実施した。

ヘマトクリット、ヘモグロビン、白血球、赤血球、平均赤血球容積、平均赤血球ヘ  
モグロビン濃度、血小板

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（GOT/ASAT）、アラニンアミノトランス  
フェラーゼ（GPT/ALAT）、グルタミンデヒドロゲナーゼ（GLDH）、酪酸デヒドロゲナー  
ゼ（LDH）、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、トリグリセリド

凝固時間（Hepato-Quick）

肝臓における、チトクローム p450、N-ジメチラーゼ、O-ジメチラーゼ

何れの群においても毒性学的に意義のある影響は認められなかった。

### 臓器重量

中間屠殺（7日目）動物から以下の臓器を採取し、重量を測定した。

1092.6mg/m<sup>3</sup>群雄で肺の実重量が僅かに上昇した。

性	雄			雌		
	暴露濃度 (mg/m <sup>3</sup> )	11.8	97.7	1092.6	11.8	97.7
肺（絶対重量）			↑110			

表中の数字は対照群に対する%。

↑; p. 0.05 (ANOVA followed by Tukey-Kramer significance test)

### 剖検

中間屠殺時（7日目）には、ジエチルエーテル麻酔下、心臓穿刺により放血死させ、剖検した。最終屠殺時（3週目）には、ヘキシバルビタールナトリウムで麻酔後屠殺、剖検した。

中間屠殺時に 1092.6mg/m<sup>3</sup>群の肺で灰色に着色していた。

最終屠殺時には 1092.6mg/m<sup>3</sup>群雌で肺の灰色着色の頻度が上昇する傾向が認められた。

本試験条件下で検体のNOELは最高濃度の 1092.6mg/m<sup>3</sup>であった。

## 90 日間反復吸入毒性

(毒性資料 原体 18)

12 生産第 3986「農薬の登録申請に係る試験成績について」（平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知）の運用についての「4. 試験成績の除外について」（2）⑪のイの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- 急性吸入毒性試験の結果から、他の暴露経路による急性毒性に比べ著しく強い吸入毒性が認められない。

(9) 反復経口投与神経毒性

(毒性資料 原体 19)

12 生産第 3986「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての「4. 試験成績の除外について」(2)⑫のアの規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- ラットを用いた 90 日間反復経口投与毒性試験等における詳細な状態の観察、機能検査、病理組織学的検査等において、致死量以下の用量で特異的な神経毒性を示唆する所見のないことが確認でき、かつ、既知神経毒性物質と化学構造に類似性がないため。

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はバイエルクロップサイエンス株式会社にある。

(10) 28日間反復投与遅発性神経毒性

(毒性資料 原体 20)

12 生産第 3986「農薬の登録申請に係る試験成績について」(平成 12 年 11 月 24 日付け 12 農産第 8147 号農林水産省農産園芸局長通知)の運用についての 4. 試験成績の除外について」(2) ⑬の規定に基づき下記の理由により試験を省略した。

- 有効成分がリン酸エステル系で、かつ、コリンエステラーゼ阻害性を有する農薬以外の農薬に該当する。



(11) 1年間反復経口投与毒性及び発がん性  
フェンヘキサミドのラットを用いた飼料混入投与による慢性毒性/発がん性併合試験  
(毒性資料 原体 21)

試験機関:

[GLP 対応]

報告書作成年月日: 1996年10月14日

検体の純度: %

試験動物: ウィスター系ラット、1群雌雄各60匹(雌雄各10匹は中間屠殺用)

試験開始時平均体重 雄170g、雌95g(5~6週齢)

試験期間: 24ヵ月(1993年10月~1995年11月)

【投与方法】

検体を、0(対照群)、500、5000及び20000ppmの濃度で飼料に混入し、24ヵ月間にわたって摂食させた。検体を混入した飼料は週毎に調製した。

用量設定の根拠:

【試験項目及び結果】

1) 臨床症状及び死亡率

臨床症状及び生死を1日2回(週末と休日は1回)観察した。個体毎の精査は週1回行った。

1-1) 臨床症状

20000ppmまでの群に、体表並びに開口部、一般行動、姿勢、呼吸及び排泄物に関し、異常は認められなかった。また、触診可能な組織塊の発生頻度、部位及び出現時期に、検体投与に関連した影響は認められなかった。

1-2) 死亡率

試験期間中の動物の死亡率を表1に、生存動物数を図1に示した。

表 1. 累積死亡率 (%)

用量 (ppm)		0	500	5000	20000
雄	26 週	0/60 (0)	0/60 (0)	0/60 (0)	0/60 (0)
	51 週	0/60 (0)	0/60 (0)	3/60 (5)	1/60 (2)
	78 週*	2/50 (4)	2/50 (4)	3/50 (6)	5/50 (10)
	104 週*	14/50 (28)	9/50 (18)	10/50 (20)	12/50 (24)
雌	26 週	1/60 (2)	0/60 (0)	1/60 (2)	0/60 (0)
	51 週	1/60 (2)	2/60 (3)	2/60 (3)	1/60 (2)
	78 週*	10/50 (20)	6/50 (12)	8/50 (16)	5/50 (10)
	104 週*	20/50 (40)	19/50 (38)	23/50 (46)	14/50 (28)

\* : 中間屠殺群を除く動物数

図 1-1. 生存動物数 (雄)

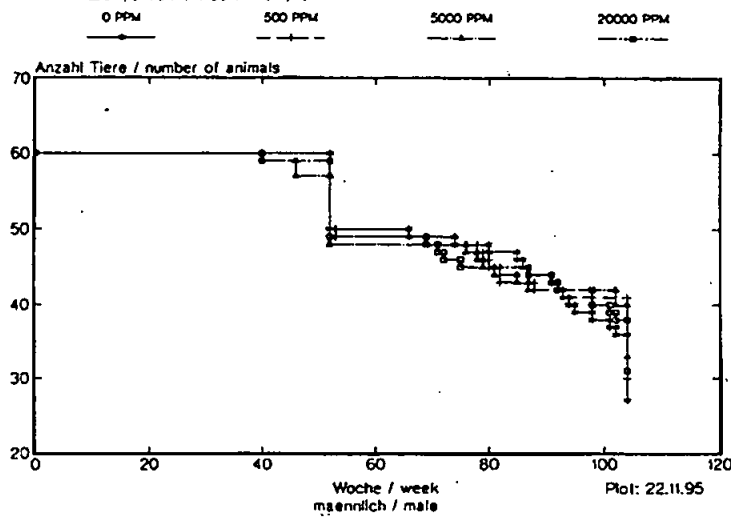
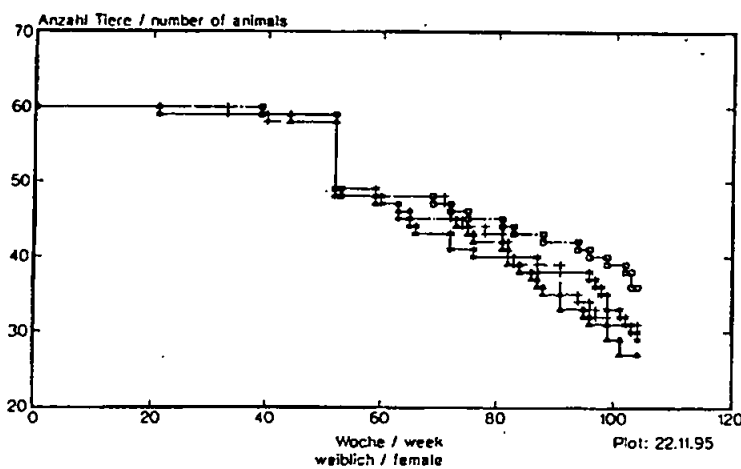


図 1-2. 生存動物数 (雌)



終了時における対照群の死亡率が、用量群より僅かに高いものの、20000ppmまでの群に検体投与に関連した死亡率の増加は、認められなかった。

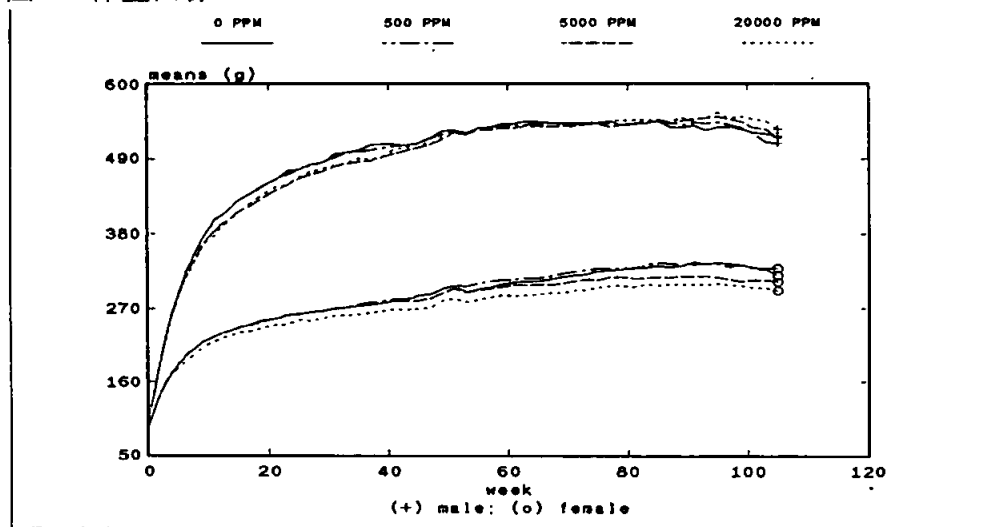
## 2) 体重

動物の体重は、投与開始前、投与開始 13 週目までは毎週、以後 2 週毎に測定した。また、52 週及び 105~106 週の剖検直前に測定し、臓器の体重比重量の計算に用いた。試験期間中の動物の体重曲線を図 2 に示した。

雄では、5000 と 20000ppm 群で投与開始 10~49 週に軽微 (6%以下) な増体重の抑制が認められたが、一時的なものであり、統計学的に有意な差が認められなかったことから毒性学的な関連性はないと考えられた。

雌では、500ppm 群は対照群と同等であったが、5000ppm 群 (60 週以降) と 20000ppm 群 (投与開始以降) の体重増加量に有意な抑制が用量相関性に認められた。

図 2. 体重曲線



## 3) 摂餌量及び検体摂餌量

### 3-1) 摂餌量

摂餌量は、投与開始 13 週までは毎週、以降 4 週毎に測定した。

500ppm と 5000ppm 群の摂餌量は対照群と同等で、検体投与の影響は認められなかった。20000ppm 群では、投与期間中雌雄共に対照群より有意な増加 (雄 14.2%, 雌 27.7%) を示した。

### 3-2) 検体摂取量

検体摂取量は、表 2 のとおりであった。

表 2. 検体摂取量

用量 (ppm)		0	500	5000	20000
検体摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	—	28.0	292	1280
	雌	—	40.0	415	2070

4) 飲水量

飲水量は、投与開始 13 週までは毎週、以降 4 週毎に測定した。

雄では、20000ppm 群、雌では 5000 および 20000ppm 群で 1 日動物当たり飲水量が、対照群より 7.5~8.5% 増加した。他の用量では影響が認められなかった。

5) 臨床検査

血液及び尿を用いた臨床検査は、各群 10 匹を選び投与開始後 27, 53, 79/80 及び 105 週に行った。

5-1) 血液学的検査

エーテル麻酔下で非絶食動物の眼窩静脈叢から採取した血液を用い、以下の項目について測定又は算定を行った。

白血球百分率、赤血球形態、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、平均赤血球血色素量 (MCH)、平均赤血球容積 (MCV)、平均赤血球血色素濃度 (MCHC)、血小板数、ハインツ小体、網状赤血球数、トロンボプラスチン時間

表 3 に統計学的有意差の認められた項目を示した。

表 3. 血液学的検査 (有意差を認めた所見)

検査週	27 週			53 週			79 週			105 週		
	500	5000	20000	500	5000	20000	500	5000	20000	500	5000	20000
<b>雄</b>												
白血球数				↓76			↓76	↑162	↓76			
MCV												↑107
MCH												↑106
血小板数								↓82				
トロンボプラスチン								↑105				
リンパ球			↓94									
<b>雌</b>												
赤血球数		↓94	↓96									
ヘモグロビン		↓95	↓95									
ヘマトクリット		↓96										
MCH								↑105				
網状赤血球数												↑255

↑↓ : P<0.05    ↑↓ : P<0.01 (U 検定による)

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

雄では、白血球数の減少が 500ppm 群 (53 週- $6.9 \times 10^9/L$ 、79 週- $7.1 \times 10^9/L$ ) と 20000ppm 群 (79 週- $7.1 \times 10^9/L$ ) で、またその増加が 5000ppm 群 (79 週- $15.2 \times 10^9/L$ ) でそれぞれ認められた。しかし、105 週時には何ら統計学的に有意な変動がみられず、時間や用量との関連もなかったことから、検体投与に起因するものとは考えられなかった。他に MCV、MCH の上昇が 20000ppm 群 (105 週) で、血小板数の減少が 5000ppm 群 (79 週) などが認められたが、いずれも用量相関性や時間との関連

性は認められなかった。雌では、赤血球数及びヘモグロビンの有意な減少が5000ppm以上の群（27週）、ヘマトクリットの低下が5000ppm群（27週）で、MCHの上昇が5000ppm群（79週）で認められたが、時間との関連性及び用量相関性がなかったことから、いずれも毒性学的な意味を有する変動とはみなされなかった。一方網状赤血球数の増加が20000ppm群（105週）でみられ、脾臓比重量の増加との関連性が伺われたが、検体投与の影響は明らかではなかった。

### 5-2) 血液生化学的検査

前記の検査時に、末梢血の血漿を用いて以下の項目について測定を行った。  
 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ASAT）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALAT）、アルカリホスファターゼ（ALP）、グルタミン酸デヒドロゲナーゼ（GLDH）、アルブミン、ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、総蛋白、尿素、クレアチニン、グルコース（除蛋白全血を試料）、クロリド、カルシウム、カリウム、ナトリウム、無機リン  
 統計学的に有意差の認められた項目を表4に示した。

表4. 血液生化学的検査（有意差を認めた所見）

検査週	27週			53週			79週			105週		
	500	5000	20000	500	5000	20000	500	5000	20000	500	5000	20000
<b>雄</b>												
GLDH		↓40	↓16			↓20						
ビリルビン	↓80	↓80	↓87									
総蛋白												↑108
アルブミン						↑107					↑117	↑118
コレステロール					↓74			↓65				↓65
クレアチニン					↓91						↓73	
Ca											↓96	
Cl											↑102	
<b>雌</b>												
ALP						↑127						↑141
GLDH						↓20						
ビリルビン						↓79						
総蛋白			↓92									
アルブミン			↓90									
尿素			↑118									
クレアチニン	↑111											
Na			↑101									
Cl						↑102						

↑↓ : P<0.05    ↑↓ : P<0.01 (U検定による)

表中の数値は、対照群に対する変動率 (%)

雄では、GLDHの有意な低下が、5000ppm(27週)と20000ppm(27週と53週)に認められた。他の検査時においても、このGLDHの低下傾向が両群でみられたことから、検体投与に起因する変化と考えられた。ビリルビンの低下が27週時に500ppm以上の群(1.2~1.3 $\mu$ mol/L)で認められたが、他の検査時には何ら有意な変動はみられず、また背景値の変動範囲内(0.7~2.4 $\mu$ mol/L)であったことから検体投与による影響とは考えられなかった。他にアルブミンの上昇(5000ppm/105週及び20000ppm/53週と105週)、コレステロールの低下(5000ppm/53週と79週及び20000ppm/105週)、クレアチニンの低下(5000ppm/53週と105週)などの有意な変動がみられたが、時間的関連性や用量相関性がみられないことから、検体投与に起因したものとは考えられなかった。

雌では、GLDHの低下が53週に20000ppm群で有意に認められ、また他の検査時にも有意でないものの低下傾向がみられた。更に、ALPの上昇(53週と105週)がみられ、検体投与の影響と考えられた。この他ビリルビンの低下(53週)、ナトリウムの増加(27週)などが20000ppmで有意に認められた。クレアチニンの上昇が500ppm群で27週のみ(52 $\mu$ mol/L)に認められたが、他の検査時にはみられなかったこと、背景変動範囲内(37~56 $\mu$ mol/L)であったことから、毒性学的な意味を有しないと考えられた。

### 5-3)尿検査

尿検査は、約16時間の蓄尿を試料として、以下の項目について、半定量的、定量的及び顕微鏡的に行った。

半定量的；ビリルビン、潜血、グルコース、ケトン体、pH、蛋白、ウロビリノーゲン、

定量的；比重、蛋白濃度、蛋白量、尿素、

顕微鏡的；沈渣

統計学的に有意差の認められた項目を表5に示した。

表5. 尿検査(有意差を認めた所見)

検査週	27週			53週			79週			105週		
	500	5000	20000	500	5000	20000	500	5000	20000	500	5000	20000
雄												
蛋白濃度(g/L)			↓37		↓35	↓52	↓57	↓31	↓64			
蛋白量(mg)								↓24			↓33	↓31
雌												
尿量(mL)							↑173	↑208	↑178			↑218
比重(g/L)								↓99				↓99

↑↓：P<0.05    ↓：P<0.01 (U検定による)

表中の数値は、対照群に対する変動率(%)

雄では、蛋白濃度の低下が500ppm群で79週(5.64g/L)に、5000ppm群で53週(2.96g/L)と79週(3.12g/L)に、20000ppm群で27週、53週、79週にそれぞれ認

められた。この変動は、最終時(105 週)には認められなかったが、低下傾向は、5000ppm 以上にみられた。20000ppm 群の変動は、わずかながら腎臓重量の低下もみられたことから検体投与に起因する影響と考えられた。500ppm 群では、79 週に低下したものの 105 週にはむしろ対照群(9.15g/L)より上昇(10.02g/L)し、腎臓重量の低下や組織学的変化がみられなかったことから、毒性学的意味はないものと考えられた。蛋白量の低下が 5000ppm(79 週と 105 週)と 20000ppm(105 週)にみられた。尿量には有意な変動は認められなかった。

雌では、尿量の増加が 79 週に 500ppm 以上の群(8.8mL~10.6mL)で、105 週に 20000ppm 群(19.2mL)でそれぞれ認められた。79 週時の値は、変動範囲内(尿量：~13mL)であり、時間的関連性あるいは用量相関性が認められなかったことより、毒性学的な意味はないと考えられた。比重の有意な低下が 5000ppm 群の 79 週時と 20000ppm 群の 105 週時にみられたが、時間的あるいは用量との関連性が認められなかった。

#### 5-4) 眼科学的検査

眼科学的検査は、全動物について投与開始時、対照群と 20000ppm 群については 53 週と 101 週(最終屠殺前)時に、更に 5000ppm 群の雄については、試験終了時にスリットランプだけの検査を行った。

53 週時の検査では、検体投与による影響は認められなかった。最終時の検査所見(角膜混濁、水晶体の白内障)及びその出現頻度を表 6 に示した。

5000ppm 群の所見の頻度は、対照群と同等であった。

20000ppm 群の雄では、角膜混濁及び水晶体の白内障を示す例が対照群よりやや多かったが、それらは、軽度の所見に限られていた。雌では眼への影響は観察されなかった。

表 6. 眼科学的所見及び出現頻度(最終時)

所見	性	雄			雌		
	用量(ppm)	0	5000	20000	0	5000	20000
	[検査数]	76	84	80	66	-	78
角膜混濁		5	3	7	2	-	1
(%)		(7)	(4)	(9)	(3)	(-)	(1)
水晶体の白内障		12	13	19	12	-	14
(%)		(16)	(15)	(24)	(18)	(-)	(18)

- ; 検査せず ( $\chi^2$ 検定-申請者)

#### 6) 剖検

途中死亡動物、中間屠殺動物及び最終屠殺動物について剖検した。

中間屠殺動物の剖検では、検体投与に起因する臓器変化は認められなかった。

途中死亡動物及び最終屠殺動物の剖検では、全用量群で投与に関連した所見は認められなかった。

7) 臓器重量

52 週の間屠殺時と 105~106 週の最終屠殺時に、脳、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、卵巣/精巣の重量を測定し、更に最終体重に基づいて体重比重量を算出した。

統計学的に有意差の認められた項目を表 7 に示した。

表 7. 臓器重量 (有意差を認めた項目)

検査週	雄						雌					
	52 週			105/106 週			52 週			105/106 週		
項目/用量 (ppm)	500	5000	20000	500	5000	20000	500	5000	20000	500	5000	20000
脳												
実重量												
比重量										↑109		↑112
心臓												
実重量						↓91						
比重量						↓87						
肝臓												
実重量					↓89							
比重量					↓87							
脾臓												
実重量												
比重量												↑125
腎臓												
実重量					↓90				↓86			
比重量					↓88							

↑ ↓ : P<0.05, ↑ ↓ : P<0.01 (一元配置分散分析による)

表中の数値は対照群に対する変動率(%)

中間屠殺では、20000ppm の雌で脳の体重比重量の上昇と腎臓の実質量の低下が有意に認められたがこれは本用量で体重が減少したことによるものであり、投与の直接的影響とは考えられなかった。雄では何ら変動は認められなかった。

最終屠殺では、5000ppm の雄に肝臓と腎臓の有意な低下が認められた。これは、用量相関性がなく、変動の程度は少なかったが、検体投与による影響が示唆された。20000ppm 群の心臓実重量の低下 (雄)、脾臓の体重比重量の増加 (雌) などが有意に認められたが、用量との関連性は明白ではなかった。

8) 病理組織学的検査 (表 8~13)

52 週時 (中間屠殺) に全用量群で雌雄各 10 匹及び 105/106 週時 (最終屠殺) で全生存動物の以下の臓器について、病理組織学的検査用の標本を作成した。



副腎、心臓、下垂体、入れ墨した耳、大動脈、回腸、前立腺、精巣、脳、空腸、直腸、甲状腺（上皮小体を含む）、盲腸、腎臓、唾液腺、舌、結腸、坐骨神経、気管、十二指腸、肝臓、精嚢、精巣上体、肺、骨格筋、食道、リンパ節（顎下及び腸間膜）、皮膚、膀胱、眼球、脊髄（3カ所）、子宮、乳腺、脾臓、膣、大腿骨（骨髄と膝関節を含む）、胸骨（骨髄とともに）、卵巣（卵管を含む）、胃、ハーダー氏腺、膵臓、胸腺（存在すれば）、頭部-鼻部-咽頭領域、残りの腸管及び異常の認められた全ての組織

中間屠殺動物については、対照群と 20000ppm では、全動物の全臓器について、500ppm と 5000ppm 群では、全動物の心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓及び肉眼的変化の認められた組織について検査した。

最終屠殺動物については、全ての動物の全臓器について病理組織学的検査を行った。

#### 8-1) 中間屠殺用動物の非腫瘍性病変

投与 52 週時に屠殺した動物において観察された非腫瘍性病変に、検体投与によると思われる変化は認められなかった（表 12）。

#### 8-2) 最終屠殺動物の非腫瘍性病変（表 8, 表 12）

雄は 500ppm、雌は 5000ppm までの群で投与に関連した非腫瘍性病変は認められなかった。5000 と 20000ppm 用量群の少数の雄及び 20000ppm 群雌 1 例で盲腸粘膜の巣状過形成が認められた。この病変は著明な粘膜の炎症あるいは隣接した血管の重度な動脈周囲炎と関連していた。一部の例に、壊死性変化及び/あるいは鉍質化が過形成粘膜内に認められた（表 8）。

20000ppm 用量群では、他の群より甲状腺ろ胞のコロイド変化を示すラットが多かった（表 8）。この所見は濾胞容積の部分的減少と青灰色凝集塊の発現を伴った。その他の非腫瘍性病変は、この齢のラットに共通して観察される病変に属しており（表 12）、それらの出現頻度に有意差が散在して認められたが、偶発的なものと考えられた。

表 8. 盲腸及び甲状腺に認められた所見とその頻度

性	雄				雌			
	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
臓器/検査動物数	50	50	50	50	50	50	50	50
盲腸 (粘膜)								
過形成	0 <sup>a)</sup>	0	2	4	0	0	0	1
炎症	1	0	2	3	2	2	0	1
壊死/鉍質化	0	0	1	1	0	0	0	1
甲状腺 (濾胞)								
コロイド変化	32 <sup>b)</sup>	36	35	↑42	11 <sup>c)</sup>	15	16	↑26

↑ : P<0.05    ↑ : P<0.01 ( $\chi^2$ 検定-申請者)

Armitage 法; a) 統計的有意傾向 (p=0.0047), b) 統計的有意傾向 (p=0.02), c) 統計的有意傾向 (p=0.0007)

#### 8-3) 中間屠殺用動物の腫瘍性病変 (表 13)

中間屠殺用動物の腫瘍性病変として、対照群の 1 例に良性の子宮間質ポリープ、500ppm 群の雌 1 例に肝細胞腺腫、また 20000ppm 群の雄 1 例に肝細胞腺腫と雌 1 例に下垂体前葉の腺腫及び子宮の間質ポリープがそれぞれ認められただけであった。これらは、用量に関連した腫瘍発生ではなく、自然発生的変化と考えられた。

#### 8-4) 最終屠殺動物の腫瘍性病変 (表 9~11, 表 13)

神経系、気道、心血管系、胃腸管、皮膚、腎臓及び運動系の良性あるいは悪性腫瘍が少数の動物に認められた。雄ラットに最もよく発生した腫瘍は副腎髄質腫瘍並びに下垂体腺腫と甲状腺 C-細胞の腺腫であった。20000ppm 雄 2 例に肝細胞癌が発生した。この腫瘍は、背景値に 4%までの頻度で認められることから、投与によるものではないと考えられた。

雌に最もよく発生した腫瘍は、下垂体腺腫、その次が乳腺線維腺腫並びに子宮腺癌と子宮内膜間質ポリープであった。いずれの場合でも、全ての腫瘍は偶発的で、週齢依存性であった。

群及び性当たりの担腫瘍動物数(表 9)、良性あるいは悪性腫瘍の総数(表 10)を比較すると用量相関性は雄の 5000ppm まで明らかではなかった。雄の 20000ppm 群ではやや多くの悪性腫瘍が認められたが、これら全ての腫瘍型は異なる臓器/組織に分布しており、発生頻度は非常に低かった。総良性腫瘍発生数はこの群で低下したが、総腫瘍発生頻度は対照群と差を示さなかった。雌では、総腫瘍発生頻度並びに良性と悪性腫瘍発生頻度は対照群と同等であり、検体投与による変化は認められなかった。

また、担腫瘍動物の経時的発生(表 11)にも検体投与による影響は認められなかった。

表 9. 最終屠殺用動物の良性腫瘍と悪性腫瘍を有する動物数

性	雄				雌			
	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
用量 (ppm)								
	[中間死亡動物]							
検査動物数	15	11	11	11	21	19	23	14
腫瘍を有する動物数	8	5	8	6	17	18	21	12
良性腫瘍のみを有する動物数	7	5	3	4	10	8	11	6
悪性腫瘍のみを有する動物数	1	0	2	2	2	5	4	3
良性と悪性腫瘍を有する動物数	0	0	3	0	5	5	6	3
	[最終屠殺動物]							
検査動物数	33	37	39	38	29	31	27	36
腫瘍を有する動物数	18	18	21	18	22	17	14	24
良性腫瘍のみを有する動物数	14	14	18	11	19	14	12	20
悪性腫瘍のみを有する動物数	2	2	2	0	1	3	1	2
良性と悪性腫瘍を有する動物数	2	2	1	7	2	0	1	2
	[全動物]							
検査動物数	48	48	50	49	50	50	50	50
腫瘍を有する動物数	26	23	29	24	39	35	35	36
良性腫瘍のみを有する動物数	21	19	21	15	29	22	23	26
悪性腫瘍のみを有する動物数	3	2	4	2	3	8	5	5
良性と悪性腫瘍を有する動物数	2	2	4	7	7	5	7	5

( $\chi^2$ 検定-申請者)

表 10. 最終屠殺動物の腫瘍数

性	雄				雌			
	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
用量(ppm)								
検査動物数	48	48	50	49	50	50	50	50
良性腫瘍数	33	27	33	28	49	41	38	41
悪性腫瘍数	5	4	8	11	13	15	13	13
総腫瘍数	38	31	41	39	62	60	51	54

( $\chi^2$ 検定-申請者)

表 11. 腫瘍を有する動物の経時的な発生 (最終屠殺動物群)

性	雄				雌			
	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
用量(ppm)								
早期に死亡した動物数 <sup>#)</sup>	15	11	11	11	21	19	23	14
腫瘍 良性	7	6	8	7	18	24	20	13
悪性	1	0	5	5	8	11	11	8
総腫瘍数	8	6	13	12	26	35	31	21
腫瘍を有する動物数								
週 13-26	0	0	0	0	0	0	0	0
27-39	0	0	0	0	0	0	0	0
40-52	0	0	0	0	0	1	1	0
53-65	0	0	0	0	2	0	2	0
66-78	1	0	1	2	5	4	4	3
79-91	2	2	4	1	2	5	6	3
92-最終屠殺	5	3	3	3	8	8	8	6
0-最終屠殺	8	5	8	6	17	18	21	12

#) 自己融解ラットを除く

表 12-1 主要な非腫瘍性病変

検査 時期	性別	雄				雌			
	用量群 (ppm)	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
	[検査動物数]	10	10	10	10	10	10	10	10
中間 屠殺 動物 52 週	肝臓								
	胆管増生	6	5	3	3	0	1	0	3
	好塩基性細胞巣	0	0	0	0	2	0	0	0
	炎症/巣状	4	3	4	6	5	5	3	3
	脂肪化	4	0	1	3	1	1	0	1
	腎臓								
	好塩基性尿細管	10	6	7	8	6	5	4	6
	円形細胞浸潤	3	3	1	2	2	0	0	1
	肺								
	石灰化	2	3	5	7	8	9	8	10
	脾臓								
	萎縮/巣状	4	-	-	4	0	-	-	0
	副腎								
	巣状脂肪変性	0	-	-	2	0	-	-	0
	甲状腺								
	コロイド/石灰化	0	-	-	0	1	-	-	0
	下垂体								
	過形成/巣状	0	-	-	1	1	-	-	0
	精巣								
	睾丸炎	0	-	-	1	/	/	/	/
子宮									
のう胞	/	/	/	/	7	-	-	3	

- ; 検査せず,  $\chi^2$ 検定-申請者, 傾向検定Armitage法

表 12-2 主要な非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別	雄				雌			
		用量群 (ppm)	0	500	5000	20000	0	500	5000
	[検査動物数]	15	11	11	11	21	19	23	14
	肝臓								
	胆管増生	12	9	5	8	12	8	15	8
	うっ血	8	4	3	2	2	5	0	0
	好塩基性細胞巣	1	1	0	1	7	7	6	1
	明細胞巣	6	3	4	5	6	4	5	3
	クッパー細胞集簇	4	2	3	4	6	3	6	4
	壊死 (複数細胞)	0	1	2	3	2	6	3	3
	髓外造血	0	1	0	0	2	1	6	3
	空胞化細胞巣	2	0	4	0	1	1	2	1
	腎臓								
	うっ血	5	3	3	2	1	4	3	0
	水腎症	0	1	0	0	2	0	3	2
	過形成 (皮質尿細管)	3	1	1	1	2	1	0	0
	腎盂炎	0	0	1	2	0	0	1	0
	石灰化	0	1	0	0	4	6	8	4
	慢性腎症	13	10	7	7	6	7	8	5
	肺								
	うっ血	8	4	3	3	3	3	1	3
	脾臓								
	うっ血	4	3	1	4	1	1	5	1
	色素沈着	4	6	2	2	5	6	9	5
	髓外造血	0	0	1	1	7	6	9	1
	膵臓								
	炎症	0	1	1	0	0	1	1	2
	円形細胞浸潤	1	0	0	1	0	1	0	0
	胃								
	過形成/扁平上皮細胞	2	2	1	4	1	2	0	2
	下垂体								
	血管拡張	0	0	0	0	1	1	1	0
	副腎								
	変性/皮質	1	2	0	0	9	8	6	8
	甲状腺								
	コロイド変化	10	9	4	8	6	3	6	6
	精巣								
	精細管萎縮	7	4	2	3	/	/	/	/
	子宮								
	過形成/粘膜	/	/	/	/	6	10	9	5
	膀胱								
	過形成/び漫性	0	1	2	2	2	0	0	0

$\chi^2$ 検定-申請者, 傾向検定Armitage法

表 12-3 主要な非腫瘍性病変 (つづき)

検査時期	性別	雄				雌			
	用量群 (ppm)	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
	[検査動物数]	33	37	39	38	29	31	27	36
最終屠殺動物	肝臓								
	胆管増生	30	33	36	36	19	27	20	↑34
	うっ血	0	0	0	0	0	0	1	0
	好塩基性細胞巣	4	12	10	11	22	23	22	30
	明細胞巣	33	34	35	37	22	17	14	18
	クッパー細胞集簇	15	19	↑27	17	10	12	11	17
	壊死 (複数細胞)	1	2	4	4	1	1	4	2
	髄外造血	3	2	5	4	3	1	0	8
	空胞化細胞巣	3	4	5	4	9	6	2	3
	腎臓								
	うっ血	0	0	0	0	0	0	2	0
	水腎症	0	0	0	1	2	0	2	1
	過形成 (皮質尿細管)	6	2	3	3	3	6	1	↑9
	腎盂炎	4	1	4	4	4	1	2	2
	石灰化	0	1	2	1	3	6	4	7
	慢性腎症	31	34	32	35	21	18	19	24
	肺								
	うっ血	1	0	1	0	0	0	1	0
	脾臓								
	うっ血	6	7	4	3	0	2	0	0
	色素沈着	1	1	2	0	16	21	22	9
	髄外造血	0	1	3	3	5	6	2	8
	脾臓								
	炎症	1	0	0	0	0	0	0	0
	円形細胞浸潤	1	2	1	1	0	1	1	0
	胃								
	過形成/扁平上皮細胞	4	0	3	3	0	0	0	1
	下垂体								
	血管拡張	0	2	0	1	0	3	3	4
	副腎								
	変性/皮質	4	5	2	7	12	11	6	18
	甲状腺								
コロイド変化	22	27	31	↑34	5	12	10	↑20	
盲腸									
過形成/粘膜	<sup>a)</sup> 0	0	2	4	0	0	0	1	
炎症	1	0	2	3	2	2	0	1	
壊死/鈣質化	0	0	1	1	0	0	0	1	
精巣									
精細管萎縮	21	25	30	13	/	/	/	/	
子宮									
過形成/粘膜	/	/	/	/	11	14	9	↑23	
膀胱									
過形成/び慢性	2	1	1	2	0	0	0	1	

$\chi^2$ 検定(申請者) -  $\uparrow$ :  $P < 0.05$ ,  $\uparrow$ :  $P < 0.01$ , 傾向検定Armitage法 - a): 統計的有意傾向 ( $p = 0.0047$ )

表 12-4 主要な非腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別	雄				雌			
	用量群 (ppm)	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
	[検査動物数]	48	48	50	49	50	50	50	50
全 動 動	肝臓								
	胆管増生	42	42	41	44	31	35	35	↑42
	うっ血	8	4	3	2	2	5	1	0
	好塩基性細胞巢	5	13	10	12	29	30	28	31
	明細胞巢	39	37	39	42	28	21	19	21
	クッパー細胞集簇	19	21	↑30	21	16	15	17	21
	壊死 (複数細胞)	1	3	6	7	3	7	7	5
	髓外造血	3	3	5	4	5	2	6	11
	空胞化細胞巢	5	4	9	4	10	7	4	4
	腎臓								
	うっ血	5	3	3	2	1	4	5	0
	水腎症	0	1	0	1	4	0	5	3
	過形成 (皮質尿細管)	9	3	4	4	5	7	1	9
	腎盂炎	4	1	5	6	4	1	3	2
	石灰化	0	2	2	1	7	12	12	11
	慢性腎症	44	44	39	42	27	25	27	29
	肺								
	うっ血	9	4	4	3	3	3	2	3
	脾臓								
	うっ血	10	10	5	7	1	3	5	1
	色素沈着	5	7	4	2	21	27	↑31	14
	髓外造血	0	1	4	4	12	12	11	9
	膵臓								
	炎症	1	1	1	0	0	1	1	2
	円形細胞浸潤	2	2	1	2	0	2	1	0
	胃								
	過形成/扁平上皮細胞	6	2	4	7	1	2	0	3
	下垂体								
	血管拡張	0	2	0	1	1	4	4	4
	副腎								
	変性/皮質	5	7	2	7	21	19	12	26
	甲状腺								
コロイド変化	<sup>b)</sup> 32	36	35	↑42	<sup>c)</sup> 11	15	16	↑26	
盲腸									
過形成/粘膜	<sup>a)</sup> 0	0	2	4	0	0	0	1	
炎症	1	0	2	3	2	2	0	1	
壊死/鈣質化	0	0	1	1	0	0	0	1	
精巣									
精細管萎縮	28	29	32	16	/	/	/	/	
子宮									
過形成/粘膜	/	/	/	/	17	24	18	↑28	
膀胱									
過形成/びまん性	2	2	3	4	2	0	0	1	

$\chi^2$ 検定(申請者) - ↑:P<0.05, ↑↑:P<0.01,  
傾向検定 Armitage 法 - a)統計的有意傾向(p=0.0047), b)統計的有意傾向(p=0.02), c)  
統計的有意傾向(p=0.0007)



表 13-1 腫瘍性病変

検査時期	性別	雄				雌			
	用量群 (ppm)	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
中間 屠殺 動物 52週	[検査動物数]	10	10	10	10	10	10	10	10
	肝臓								
	肝細胞腺腫 (良)	0	0	0	1	0	1	0	0
	子宮								
	ポリープ/間質 (良)	/	/	/	/	1	0	0	1
	下垂体								
	腺腫/前葉 (良)	0	0	0	0	0	0	0	1
死 亡 ・ 切 迫 屠 殺 動 物	[検査動物数]	17	13	11	12	21	19	23	14
	肝臓								
	肝細胞腺腫 (良)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞癌 (悪)	0	0	0	1	0	0	0	0
	心臓								
	中皮腫 (悪)	0	0	0	0	0	1	0	0
	膵臓								
	腺腫/島細胞 (良)	0	0	1	1	0	1	0	0
	脳								
	細胞腫 (良)	0	0	0	0	0	0	1	0
	精巣								
	ライジツヒ細胞腫 (良)	0	1	0	0	/	/	/	/
	乳腺								
	腺癌 (悪)	/	/	/	/	1	3	2	0
	腺腫 (良)	/	/	/	/	1	2	0	0
	線維腺腫 (良)	/	/	/	/	4	3	5	3
	線維腫 (良)	/	/	/	/	0	1	0	0
	卵巣								
	腺管腺癌 (悪)	/	/	/	/	0	0	1	0
	のう胞性腺腫 (良)	/	/	/	/	0	0	1	0
	子宮								
	腺癌 (悪)	/	/	/	/	4	3	2	6
	扁平上皮癌 (悪)	/	/	/	/	1	0	1	0
	ポリープ/腺状 (良)	/	/	/	/	1	0	0	0
	神経鞘腫 (悪)	/	/	/	/	0	1	1	1
	ポリープ/間質 (良)	/	/	/	/	1	2	3	5
	膣								
神経鞘腫 (悪)	/	/	/	/	0	1	0	0	
副腎									
腺腫/皮質 (良)	1	0	1	0	0	0	0	0	
腫瘍/髓質 (良)	2	1	1	0	0	0	0	0	

$\chi^2$ 検定-申請者, 傾向検定peto法

表 13-2 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別	雄				雌			
	用量群 (ppm)	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
死 亡 切 迫 屠 殺 動 物	[検査動物数]	15	11	11	11	21	19	23	14
	下垂体								
	腺腫/前葉 (良)	3	4	4	3	9	11	10	5
	甲状腺								
	C-細胞腺腫 (良)	0	0	1	2	0	2	0	0
	濾胞腺腫 (良)	1	0	0	0	0	0	1	0
	脊髄								
	星状膠細胞腫(良)	0	0	0	1	0	0	0	0
	全身性腫瘍								
	リンパ腫 (悪)	1	0	0	1	0	0	0	0
	肉腫/組織球性 (悪)	0	0	3	0	0	0	0	0
	肉腫(悪)	0	0	0	0	1	2	1	0
	皮膚/その他の部位*								
	扁平上皮癌 (悪)	0	0	0	1	0	0	0	0
	線維肉腫 (悪)	0	0	0	0	1	0	0	0
	体腔*								
	中皮腫 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	1
	耳*								
	扁平上皮腫 (悪)	0	0	1	0	0	0	1	0
	陰核腺								
扁平上皮癌 (悪)	/	/	/	/	0	0	1	0	
最 終 屠 殺 動 物	[検査動物数]	33	37	39	38	29	31	27	36
	肝臓								
	肝細胞腺腫 (良)	0	0	0	0	1	0	0	0
	肝細胞癌 (悪)	0	0	0	1	0	1	0	0
	心臓								
	神経鞘腫 (悪)	0	0	0	1	0	0	1	0
	血管肉腫 (悪)	0	0	0	1	0	0	0	0
	腎臓								
	脂肪腫 (良)	1	0	0	0	1	0	0	0
	肺								
	気管支腺腫 (良)	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸								
	腺腫 (良)	0	0	1	0	0	0	0	0
盲腸									
平滑筋肉腫 (悪)	0	0	0	1	0	0	0	0	

\* : 肉眼的異常部位,  $\chi^2$ 検定-申請者, 傾向検定peto法

表 13-3 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別	雄				雌			
	用量群 (ppm)	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
	[検査動物数]	33	37	39	38	29	31	27	36
最 終 屠 殺 動 物	回腸								
	腺癌 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓								
	腺腫/島細胞 (良)	0	0	1	0	0	0	0	0
	腺腫/腺房細胞 (良)	2	0	0	0	0	0	0	0
	癌/島細胞 (悪)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺								
	胸腺腫 (良)	0	0	0	1	1	0	0	1
	唾液腺								
	神経鞘腫 (良)	0	0	1	0	0	0	0	0
	神経鞘腫 (悪)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸管膜リンパ節								
	血管肉腫 (悪)	1	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓								
	血管肉腫 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳								
	松果体腫 (良)	0	1	0	0	0	0	0	0
	顆粒細胞腫 (良)	0	0	2	0	0	0	0	0
	癌 (悪)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣								
	ライジツヒ細胞腫 (良)	0	0	3	1	/	/	/	/
	乳腺								
	腺癌 (悪)	/	/	/	/	1	0	1	0
	腺腫 (良)	/	/	/	/	1	1	2	1
	線維腺腫 (良)	/	/	/	/	7	2	4	4
	子宮								
	腺癌 (悪)	/	/	/	/	3	1	0	1
	扁平上皮癌 (悪)	/	/	/	/	0	0	0	1
	平滑筋肉腫 (悪)	/	/	/	/	1	1	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (良)	/	/	/	/	1	0	0	0
ポリープ/腺状 (良)	/	/	/	/	1	0	0	2	
ポリープ/間質 (良)	/	/	/	/	5	2	4	6	
副腎									
腺腫/皮質 (良)	1	0	0	0	1	1	0	0	
腫瘍/髓質 (良)	6	5	7	7	1	0	0	0	
腫瘍/髓質 (悪)	2	0	0	1	0	0	0	0	

$\chi^2$ 検定-申請者, 傾向検定peto法

表 13-4 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別	雄				雌			
	用量群 (ppm)	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
	[検査動物数]	33	37	39	38	29	31	27	36
最 終 屠 殺 動 物	下垂体								
	腺腫/前葉 (良)	8	9	4	3	8	8	7	8
	腺腫/中間葉 (良)	1	1	0	1	0	0	0	0
	癌/前葉 (悪)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺								
	C-細胞腺腫 (良)	4	2	3	4	2	2	1	5
	濾胞腺腫 (良)	1	1	1	1	1	0	0	0
	C-細胞癌 (悪)	1	1	0	0	0	0	0	0
	濾胞癌 (悪)	0	1	0	0	0	0	0	0
	上皮小体								
	腺腫(良)	0	0	0	2	0	0	0	0
	大腿骨								
	肉腫 (悪)	0	0	0	0	0	1	0	1
	胸骨								
	脂肪腫(良)	0	0	0	0	0	1	0	0
	全身性腫瘍								
	リンパ腫 (悪)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉腫/組織球性 (悪)	0	0	0	1	0	0	0	0
	肉腫(悪)	0	0	0	0	0	0	0	1
	皮膚/その他の部位*								
	線維腫 (良)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (良)	1	0	0	0	0	1	0	0
	基底細胞癌 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	0
扁平上皮癌 (悪)	0	1	0	1	0	0	0	0	
体腔*									
中皮腫 (良)	0	2	1	0	0	0	0	0	
耳*									
線維肉腫 (悪)	0	1	0	0	0	0	0	0	
全 動 物	[検査動物数]	50	50	50	50	50	50	50	50
	肝臓								
	肝細胞腺腫 (良)	0	0	0	0	2	0	0	0
	肝細胞癌 (悪)	0	0	0	2	0	1	0	0
	心臓								
	中皮腫 (悪)	0	0	0	0	0	1	0	0
	神経鞘腫 (悪)	0	0	0	1	0	0	1	0
血管肉腫 (悪)	0	0	0	1	0	0	0	0	

\* : 肉眼的異常部位,  $\chi^2$ 検定-申請者, 傾向検定peto法

表 13-5 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別	雄				雌			
	用量群 (ppm)	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
	[検査動物数]	48	48	50	49	50	50	50	50
全 動 物	腎臓								
	脂肪腫 (良)	1	0	0	0	1	0	0	0
	肺								
	気管支腺腫 (良)	0	0	1	0	0	0	0	0
	十二指腸								
	腺腫 (良)	0	0	1	0	0	0	0	0
	盲腸								
	平滑筋肉腫 (悪)	0	0	0	1	0	0	0	0
	回腸								
	腺癌 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	0
	膵臓								
	腺腫/島細胞 (良)	0	0	2	1	0	1	0	0
	腺腫/腺房細胞 (良)	2	0	0	0	0	0	0	0
	癌/島細胞 (悪)	0	0	0	0	1	0	0	0
	胸腺								
	胸腺腫 (良)	0	0	0	1	1	0	0	1
	唾液腺								
	神経鞘腫 (良)	0	0	1	0	0	0	0	0
	神経鞘腫 (悪)	0	0	0	0	0	0	0	1
	腸管膜リンパ節								
	血管肉腫 (悪)	1	0	0	1	0	0	0	0
	脾臓								
	血管肉腫 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	0
	脳								
	松果体腫 (良)	0	1	0	0	0	0	0	0
	顆粒細胞腫 (良)	0	0	2	0	0	0	0	0
	細胞腫 (良)	0	0	0	0	0	0	1	0
	癌 (悪)	0	0	0	0	0	1	0	0
	精巣								
	ライジッヒ細胞腫 (良)	0	1	3	1	/	/	/	/
	皮膚								
	腫瘍/毛のう (良)	0	0	0	0	0	0	0	1
乳腺									
腺癌 (悪)	/	/	/	/	2	3	3	0	
腺腫 (良)	/	/	/	/	2	3	2	1	
線維腺腫 (良)	/	/	/	/	11	5	9	7	
線維腫 (良)	/	/	/	/	0	1	0	0	

$\chi^2$ 検定-申請者, 傾向検定peto法

表 13-6 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別	雄				雌			
	用量群 (ppm)	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
	[検査動物数]	48	48	50	49	50	50	50	50
	卵巣								
	腺管腺癌 (悪)	/	/	/	/	0	0	1	0
	のう胞性腺腫 (良)	/	/	/	/	0	0	1	0
	子宮								
	腺癌 (悪)	/	/	/	/	7	4	2	7
	扁平上皮癌 (悪)	/	/	/	/	1	0	1	1
	平滑筋肉腫 (悪)	/	/	/	/	1	1	0	0
	扁平上皮乳頭腫 (良)	/	/	/	/	1	0	0	0
	ポリープ/腺状 (良)	/	/	/	/	2	0	0	2
	神経鞘腫 (悪)	/	/	/	/	0	1	1	1
	ポリープ/間質 (良)	/	/	/	/	*6	4	7	11
	膣								
全	神経鞘腫 (悪)	/	/	/	/	0	1	0	0
動	副腎								
	腺腫/皮質 (良)	2	0	1	0	1	1	0	0
	腫瘍/髄質 (良)	8	6	8	7	1	0	0	0
	腫瘍/髄質 (悪)	2	0	0	1	0	0	0	0
物	下垂体								
	腺腫/前葉 (良)	11	13	8	6	17	19	17	13
	腺腫/中間葉 (良)	1	1	0	1	0	0	0	0
	癌/前葉 (悪)	0	0	0	0	0	1	0	0
	甲状腺								
	C-細胞腺腫 (良)	4	2	4	6	2	4	1	5
	濾胞腺腫 (良)	2	1	1	1	1	0	1	0
	C-細胞癌 (悪)	1	1	0	0	0	0	0	0
	濾胞癌 (悪)	0	1	0	0	0	0	0	0
	上皮小体								
	腺腫 (良)	0	0	0	2	0	0	0	0
	脊髄								
	星状膠細胞腫 (良)	0	0	0	1	0	0	0	0
	大腿骨								
	肉腫 (悪)	0	0	0	0	0	1	0	1
	胸骨								
	脂肪腫 (良)	0	0	0	0	0	1	0	0

$\chi^2$ 検定-申請者, 傾向検定peto法(\*: p=0.025)

表 13-7 腫瘍性病変 (つづき)

検査 時期	性別	雄				雌			
	用量群 (ppm)	0	500	5000	20000	0	500	5000	20000
	[検査動物数]	48	48	50	49	50	50	50	50
全 動 物	全身性腫瘍								
	リンパ腫 (悪)	1	0	0	2	0	0	0	0
	肉腫/組織球性 (悪)	0	0	3	1	0	0	0	0
	肉腫 (悪)	0	0	0	0	1	2	1	1
	皮膚/その他の部位*								
	線維腫 (良)	1	0	0	0	0	0	0	0
	脂肪腫 (良)	1	0	0	0	0	1	0	0
	基底細胞癌 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (悪)	0	1	0	2	0	0	0	0
	線維肉腫 (悪)	0	0	0	0	1	0	0	0
	体腔*								
	中皮腫 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	1
	中皮腫 (良)	0	2	1	0	0	0	0	0
	耳*								
	扁平上皮腫 (悪)	0	0	1	0	0	0	0	0
	線維肉腫 (悪)	0	1	0	0	0	0	0	0
	扁平上皮癌 (悪)	0	0	0	0	0	0	1	0
	陰核腺*								
扁平上皮癌 (悪)	/	/	/	/	0	0	1	0	

\* : 肉眼的異常部位,  $\chi^2$ 検定-申請者, 傾向検定peto法

以上の結果から、本剤のラットに対する 24 ヶ月間飼料混入投与による慢性毒性／発がん性併合試験における影響として、5000ppm 以上の群で体重増加の抑制(雌)、5000ppm 以上の群(雄)、20000ppm 群(雌)で肝臓の形態学的変化を伴わない、肝機能の変化を示唆する血液生化学的項目のわずかな変動、また 20000ppm 群の摂餌量の増加(雌雄)、飲水量の増加(雄)、5000ppm 以上の群での尿蛋白濃度の低下(雌雄)などが、それぞれ認められた。一方、雄 5000ppm と 20000ppm 群において、盲腸粘膜過形成が少数認められたが、この非腫瘍性病変の発生は粘膜上皮細胞の再生性変化と考えられた。20000ppm の雌雄で、非腫瘍性病変ながら甲状腺ろ胞の変性コロイドが認められた。しかし検体投与による腫瘍発生の分布の変化、総腫瘍発生数あるいは腫瘍を有する動物数の増加は認められなかった。

これらのことから、本試験における無毒性量及び無影響量は、雌雄共に 500ppm (雄：28.0mg/kg 体重/日、雌：40.0mg/kg 体重/日) であると判断される。また催腫瘍性はないと判断される。